Industria y
SUPERINTE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-037941- -00000-0000
Fecha: 2013-02-25 16:35:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 3

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE No. 13- 37941

54. TÍTULO **"DERIVADOS ÉSTER DE ÁCIDO BORÓNICO CÍCLICO Y SUS USOS TERAPÉUTICOS".**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07F 5/02**

71. SOLICITANTE **REMPEX PHARMACEUTICALS, INC**

DOMICILIO SAN DIEGO, CALIFORNIA, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 25 FEB 2013

(FORMA P 10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-037941- -00000-0000
Fecha: 2013-02-25 16:35:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 3

**DIRECCIÓN DE NUE**

**SOLICITUD FASE N. ...PCT**

| | | | |
|---|---|---|---|
| 1 | **(12) TIPO DE SOLICITUD** | ☒ Patente de invención<br>☐ Capítulo I | ☐ Patente de Modelo de Utilidad<br>☒ Capitulo II |

**2 DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)**

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Solicitud Internacional No.** | PCT/US2011/046957 | Fecha | 08-08-11 |
| **Publicación Internacional No.** | WO 2012/021455 A1 | **Fecha** | 16-02-12 |

**3 (54) TÍTULO DE LA INVENCIÓN:**

**"DERIVADOS ÉSTER DE ÁCIDO BORÓNICO CÍCLICO Y SUS USOS TERAPÉUTICOS"**

**4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP**

C07F 5/02

**5 (71) SOLICITANTE (S)** ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

| APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL | NOMBRE | IDENTIFICACIÓN | TIPO |
|---|---|---|---|
| 4. **REMPEX PHARMACEUTICALS, INC** | | | |

**6 DATOS DEL SOLICITANTE**

| | | | |
|---|---|---|---|
| DIRECCIÓN | 11535 Sorrento Valley Road, San Diego, CA 92121-1309, Estados Unidos de América. | No. TELÉFONO | 3264270 |
| CIUDAD | San Diego | E-MAIL | notificacionespatentes@lloredacamacho.com |
| DEPARTAMENTO/ESTADO | California | NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN | Estado de Delaware, Estados Unidos de América |
| PAÍS DE RESIDENCIA | Estados Unidos de América | | |

**7 (72) INVENTOR (ES)** Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

| APELLIDOS | NOMBRES | NACIONALIDAD |
|---|---|---|
| 1. HIRST | Gavin | Reino Unido |
| 2. REDDY | Raja | Estados Unidos de América |
| 3. HECKER | Scott | Estados Unidos de América |
| 4. TOTROV | Maxim | Rusia |
| 5. GRIFFITH | David, C. | Estados Unidos de América |
| 6. RODNY | Olga | Estados Unidos de América |
| 7. DUDLEY | Michael, N. | Estados Unidos de América |
| 8. BOYER | Serge | Estados Unidos de América |

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: notificacionespatentes@lloredacamacho.com

**8 DATOS INVENTOR (ES)**

| PAÍS RESIDENCIA | DEPARTAMENTO/ ESTADO | CIUDAD | DIRECCIÓN |
|---|---|---|---|
| Estados Unidos de América | California | San Diego | 1. 5391 Carmel Knolls Drive, San Diego, CA 92130, Estados Unidos de América. |
| | | San Diego | 2. 5507 Mill Creek Road, San Diego, CA 92130, Estados Unidos de América. |
| | | Del Mar | 3. Del Mar, California, Estados Unidos de América. |
| | | San Diego | 4. 3310 1st Avenue #3D, San Diego, CA 92103, Estados Unidos de América. |
| | | San Marcos | 5. 714 Bandak Court, San Marcos, CA 92069, Estados Unidos de América. |
| | | Mill Valley | 6. 46 Laverne Way, Mill Valley, CA 94941, Estados Unidos de América. |
| | | San Diego | 7. 17257 Silver Gum Way, San Diego, CA 92127, Estados Unidos de América. |
| | | San Diego | 8. 5112 Castle Hills Drive, San Diego, CA 92109, Estados Unidos de América. |

**OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)**

☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.

**9 (74)** ☒ **REPRESENTANTE** ☒ **APODERADO**

| APELLIDOS | NOMBRES | IDENTIFICACIÓN |
|---|---|---|
| LLOREDA RICAURTE | ALICIA | C.C 39.690.713 T.P .53.215 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| DIRECCIÓN | Calle 72 No 5-83 Piso 5to | No. TELÉFONO | 3264270 |
| CIUDAD | Bogotá | E-MAIL | notificacionespatentes@lloredacamacho.com |
| PAÍS | Colombia | No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA | |

| 10 | (30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO | | | |
|---|---|---|---|---|
| | (33) PAÍS DE ORIGEN | CÓDIGO PAÍS | (31) NÚMERO | (32) FECHA (AAAA/MM/DD) |
| | 1. Estados Unidos de América | US | 61/372,296 | 10/08/10 |
| | 2. Estados Unidos de América | US | 61/488,655 | 11/05/20 |

**11 DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS**

*Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.*

☐ SI ☒ NO

**Nota:** En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

**12 DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES**

*Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.*

☐ SI ☒ NO

**Nota:** En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.

**13 REDUCCIÓN DE TASAS**

*Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.*

☐ SI ☒ NO

**Nota:** En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

| Micro, pequeñas y medianas empresas | Universidades públicas o privadas | Entidades sin ánimo de lucro |
|---|---|---|
| ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.<br>☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. | ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias. | ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.<br>☐ Hoja de información complementaria.<br>☐ Otros, especificar |

**14 AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA** ☒ SI ☐ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

**14 COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO** N° 13-008192 **Fecha** 28-01-13

**15 FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL**

*Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)*

ALICIA LLOREDA RICAURTE Representante
C.C. 39.690.713 T.P. 53.215 Apoderado

**16 ORDEN Y RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD**

**Documentación Técnica**
**Solicitud Internacional en castellano**

1. ☒ Descripción N° de folios: 174
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 78
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 4
4. ☒ Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☒ Arte final 12 x 12.
8. ☐ Anexo formato digital.

**Documentación Jurídica**

9. ☒ Poderes, si fuera el caso.
10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica.
14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
17. ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales a 10.

VER ANEXO CD

| Industria y Comercio<br>SUPERINTENDENCIA | PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA<br>*RELACIÓN DE ANEXOS* | |
|---|---|---|
| Dependencia: | Fecha: _____/_____/_____/<br>AAAA MM DD | Recorrido: |
| Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ , Convenio: ☐ | | |
| Radicador: | | Planilla: |

| *ID* | *No. Radicación* | *Consecutivo* | *Item* |
|---|---|---|---|
| 1 | 17- [illegible] | [illegible] | |
| 2 | | | |
| 3 | | | |
| 4 | | | |
| 5 | | | |
| 6 | B-037941 | | |
| 7 | | | |
| 8 | | | |
| 9 | | | |
| 10 | | | |
| 11 | | | |
| 12 | | | |
| 13 | | | |
| 14 | | | |
| 15 | | | |
| 16 | | | |
| 17 | | | |

| *Item* | *Unidad de Conservación* |
|---|---|
| 1 | Bolsa |
| 2 | Caja |
| 3 | Libro |
| 4 | Sobre |
| 5 | Tomo |
| 6 | Otro |
| *Item* | *Soporte Documental* |
| 7 | CD |
| 8 | Disquete |
| 9 | DVD |
| 10 | Folleto |
| 11 | Foto |
| 12 | Periódico |
| 13 | Plano |
| 14 | Publicación Periódica |
| 15 | USB |
| 10 | Otro |

Observaciones:

[illegible]

FOLIO 3

ANEXO CD

4

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**
**NIT : 800.176.089-2**
**- / -**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**RECIBO DE CAJA**

**No. 13 - 008192**

Bogotá D.C., Enero 28 de 2013 - 12:21:54

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

| TIPO PAGO | BANCO | CUENTA | No. PAGO | FECHA PAGO | VR.PAGO |
|---|---|---|---|---|---|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 495400846 | 28/01/2013 | 14.568.000.00 |

*** Conceptos Pagados ***

| CANT. | RENTISTICO | CONCEPTO | Vr.UNDITARIO | Vr.CONCEPTO |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION | 500.000.00 | 500.000.00 |
| | | | | $500.000.00 |

**SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE*****

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
**No. 13-037941- -00000-0000**
Fecha: 2013-02-25 16:35:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 3

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

**No. 13-037941- -00000-0000**

Fecha: 2013-02-25 16:35:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 3

**PATENTE DE INVENCIÓN** ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

**PATENTE DE INVENCIÓN PCT** ☒ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

**DISEÑO INDUSTRIAL** ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

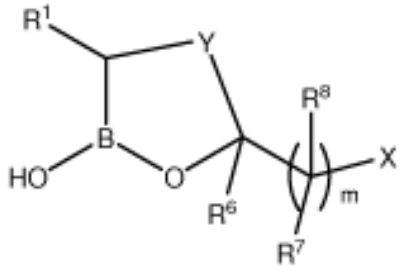
- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

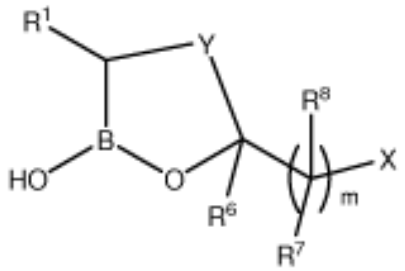
**ESQUEMA DE TRAZADO** ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

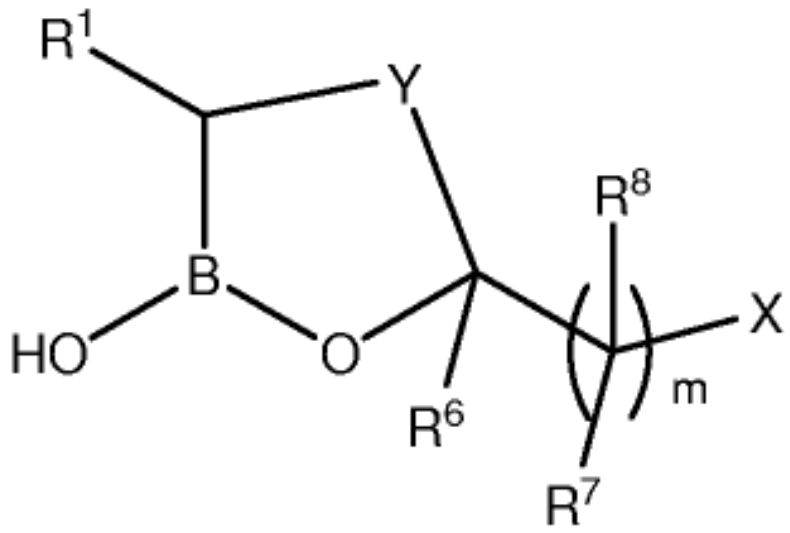
Completa ☐ Incompleta ☐


R1
Y
R8
B
HO
O
X
m
R6
R7

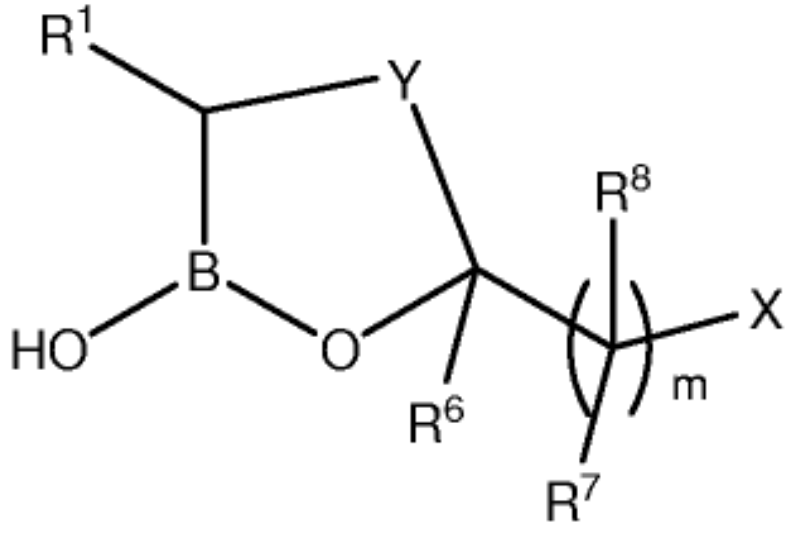
I


R1
Y
R8
B
HO
O
X
m
R6
R7

I


R1
Y
R8
B
HO
O
X
m
R6
R7

I


R1
Y
R8
B
HO
O
X
m
R6
R7

I

**MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES PRESENTADAS EN FASE INTERNACIONAL**

**(INDICADAS EN EL REPORTE PRELIMINAR SOBRE PATENTABILIDAD)**

Atentamente me permito informar a ese Despacho que el Capítulo Reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional fue modificado en dicha instancia bajo el Reporte Preliminar Internacional sobre Patentabilidad.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

# DERIVADOS ÉSTER DE ÁCIDO BORÓNICO CÍCLICO Y SUS USOS TERAPÉUTICOS

## RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

Se describen aquí composiciones de compuestos antimicrobianos, composiciones farmacéuticas, su uso y preparación. La invención se refiere a derivados éster de ácido borónico cíclico de la fórmula I y su uso como agentes terapéuticos, particularmente en el tratamiento de infecciones bacterianas.

**SECTOR:** Industria farmaceútica, composiciones médicas que contienen compuestos orgánicos activos de compuestos de boro utiles en el tratamiento de infecciones bacterianas.

# DERIVADOS ÉSTER DE ÁCIDO BORÓNICO CÍCLICO Y SUS USOS TERAPÉUTICOS

## SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reclama el beneficio de las Solicitudes Provisionales de Patentes de los E.U.A. Números de Serie 61/372,296, presentada en agosto 10, 2010, y 61/488,655, presentada en mayo 20, 2011, ambas de las cuales se incorporan aquí por referencia en su totalidad.

## CAMPO DE LA INVENCIÓN

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

## ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los antibióticos han sido herramientas efectivas en el tratamiento de enfermedades infecciosas durante el último medio siglo. Del desarrollo de la terapia de antibióticos a finales de la década de 1980 hubo casi un control completo sobre las infecciones bacterianas en los países desarrollados. Sin embargo, en respuesta a la presión del uso de antibióticos, múltiples mecanismos de resistencia se han difundido y son una amenaza a la actividad clínica de la terapia de antibacteriana. El aumento en las cepas resistentes a antibióticos ha sido particularmente común en la mayoría de los hospitales y centros de atención. Las consecuencias del aumento en cepas resistentes incluyen superior morbilidad y mortalidad, más prolongada hospitalización de los pacientes y un incremento en los costos de tratamiento.

Diversas bacterias han evolucionado enzimas de desactivación β-lactama, es decir, β-lactamasas, que combaten la eficacia de diversas β-lactamas. β-lactamasas pueden agruparse en 4 clases con base en sus secuencias de aminoácidos, es decir, clases Ambler A, B, C, y D. Las enzimas en clases A, C, y D incluyen serina β-lactamasas de sitio activo y enzimas clase B, que se encuentran menos frecuentemente dependen de Zn. Estas enzimas catalizan la degradación química de los antibióticos de β-lactama, haciéndolos inactivos. Algunas β-lactamasas pueden transferirse dentro y entre diversas cepas y

especies bacterianas. La rápida diseminación de resistencia bacteriana y la evolución de cepas multi-resistentes severamente limitan las opciones de tratamiento de β-lactama disponibles.

El aumento de cepas de bacterias que expresan β-lactamasa clase D tales como *Acinetobacter baumannii* se ha vuelto una amenaza resistente a múltiples fármacos emergente. Las cepas *A. baumannii* expresan β-lactamasas clases A, C, y D. Las β-lactamasas clase D tales como las familias OXA son particularmente efectivas para destruir antibióticos β-lactama tipo carbapenem, por ejemplo, imipenem, los componente de carbapenems activos de Primaxin® de Merck (Montefour, K.; et al. Crit. Care Nurse 2008, 28, 15; Perez, F. et al. Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2008, 6, 269; Bou, G.; Martinez-Beltran, J. Antimicrob. Agents Chemother. 2000, 40, 428. 2006, 50, 2280; Bou, G. et al, J. Antimicrob. Agents Chemother. 2000, 44, 1556). Esto ha impuesto una amenaza apremiante al uso efectivo de fármacos en esa categoría para tratar y evitar infecciones bacterianas. Sin duda, el número de β-lactamasas basadas en serina catalogadas ha explotado de menos de diez en la década de 1970 a más de 300 variantes. Estos aspectos fomentaron el desarrollo de cinco "generaciones" de cefalosporinas. Cuando se liberan inicialmente a la práctica clínica, las cefalosporinas de espectro extendido resisten hidrolisis por las β-lactamasas clase A predominantes, TEM-1 y SHV-1. Sin embargo, el desarrollo de cepas resistentes por la evolución de substituciones de aminoácidos sencillos en TEM-1 y SHV-1 resulto en el surgimiento del fenotipo de β-lactamasa de espectro extendido (ESBL = extended-spectrum β-lactamase).

Nuevas β-lactamasas recientemente han evolucionado que hidrolizan la clase carbapenem de antimicrobianos, incluyendo imipenem, biapenem, doripenem, meropenem, y ertapenem, así como otros antibióticos de β-lactama. Estas carbapenemasas pertenecen a las clases moleculares A, B y D. Carbapenemasas clase A del tipo KPC predominantemente en *Klebsiella pneumoniae* pero ahora también se reportan en otras *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. La KPC carbapenemasa primero se describió en 1996 en Carolina del Norte, pero desde entonces se ha

diseminado ampliamente en los E.U.A. Ha sido particularmente problemática en el área de la Ciudad de New York, en donde varios reportes de diseminación dentro de principales hospitales y morbilidad de pacientes se han reportado. Estas enzimas también recientemente se han reportado en Francia, Grecia, Suecia, Reino Unido y recientemente se ha reportado un brote en Alemania. El tratamiento de cepas resistentes con carbapenems puede ser asociado con deficientes resultados.

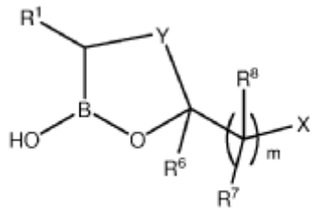
Otro mecanismo de resistencia mediada por β-lactamasa a carbapenems involucra combinación de permeabilidad o mecanismos de eflujo combinados con hiper producción de beta-lactamasas. Un ejemplo es la pérdida de una porina combinada en hiperproducción de beta-lactamasa ampC resulta en resistencia a imipenem en *Pseudomonas aeruginosa*. La sobre expresión de bomba de eflujo combinado con hiperproducción de la β-lactamasa ampC también puede resultar en resistencia a carbapenem tal como meropenem.

Debido a que hay tres clases moleculares principales de β-lactamasas basadas en serina, y cada una de estas clases contiene números significantes de variantes de β-lactamasa, la inhibición de uno o un número pequeño de β-lactamasas es proco probable que sea de valor terapéutico. Inhibidores de β-lactamasa existentes son substancialmente ineficaces contra al menos carbapenemasas Clase A, contra las cefalosporinasas Clase C cromosomales y mediadas por plásmido y contra muchas de las oxacilinasas Clase D. Por lo tanto, hay necesidad por inhibidores de β-lactamasa mejorados.

## COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

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

Algunas modalidades incluyen compuestos que tiene la estructura de la fórmula I:




I

o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde:

Y es un alquileno de 1 a 4 átomos o un enlazador de alquenileno de 2 a 4 átomos, opcionalmente substituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de Cl, F, CN, $CF_3$, $-R^9$, $-OR^9$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, y $-C(=O)OR^9$, en donde el enlazador alquileno o alquenileno está opcionalmente fusionado con un arilo substituido, heteroarilo opcionalmente substituido, carbociclilo opcionalmente substituido u heterociclilo opcionalmente substituido;

$R^1$ se elige de un grupo que consiste de $-C_{1\text{-}9}$alquilo, $-C_{2\text{-}9}$alquenilo, $-C_{2\text{-}9}$alquinilo, $-NR^9R^{10}$, $-C_{1\text{-}9}$alquil-$R^{11}$, $-C_{2\text{-}9}$alquenil-$R^{11}$, $-C_{2\text{-}9}$alquinil-$R^{11}$, -carbociclilo-$R^{11}$, -CH(OH) $C_{1\text{-}9}$alquil-$R^9$, -CH(OH)$C_{2\text{-}9}$alquenil-$R^9$, -CH(OH)$C_{2\text{-}9}$alquinil-$R^9$, -CH(OH)carbociclilo-$R^9$, $-C(=O)R^9$, -C(=O) $C_{1\text{-}9}$alquil-$R^9$, -C(=O) $C_{2\text{-}9}$alquenil-$R^9$, -C(=O) $C_{2\text{-}9}$alquinil-$R^9$, -C(=O) $C_{2\text{-}9}$carbociclilo-$R^9$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-N(R^9)C(=O)R^9$, $-N(R^9)C(=O)NR^9R^{10}$, $-N(R^9)C(=O)OR^9$, $-N(R^9)C(=O)C(=NR^{10})R^9$, $-N(R^9)C(=O)C(=CR^9R^{10})R^9$, $-N(R^9)C(=O)C_{1\text{-}4}$alquil$N(R^9)C(=O)R^9$, $N(R^9)C(=NR^{10})R^9$, $-C(=NR^{10})NR^9R^{10}$, $-N=C(R^9)NR^9R^{10}$, $-N(R^9)$ $SO_2R^9$, $-N(R^9)$ $SO_2NR^9R^{10}$, $-N=CHR^9$, arilo sin substituir o substituido, heteroarilo sin substituir o substituido, carbociclilo sin substituir o substituido y heterociclilo sin substituir o substituido;

$R^6$ se elige de un grupo que consiste de H, $-C_{1\text{-}9}$alquilo, $-C_{2\text{-}9}$alquenilo, $-C_{2\text{-}9}$alquinilo, carbociclilo, $-C_{1\text{-}9}$ alquil-$R^{11}$, $-C_{2\text{-}9}$alquenil-$R^{11}$, $-C_{2\text{-}9}$alquinil-$R^{11}$, carbociclilo $-R^{11}$, $-C(=O)OR^9$, $-C_{1\text{-}9}$alquil $CO_2R^9$, $-C_{2\text{-}9}$alquenil $CO_2R^9$, $-C_{2\text{-}9}$alquinil $CO_2R^9$, y -carbociclilo-$CO_2R^9$, o en forma alterna:

(i) $R^6$ y $R^7$ se toman juntos con los átomos a los cuales se conectan para formar un carbociclilo sin substituir o substituido o heterociclilo substituido o sin substituir,

(ii) $R^6$ y un átomo de carbono en Y se toman juntos con átomos intermedios para formar un carbociclilo substituido o sin substituir o heterociclilo substituido o sin substituir, o

(iii) $R^6$ está ausente cuando el carbono al cual se conecta es un átomo de anillo en un anillo arilo o heteroarilo;

cada $R^7$ se elige independientemente de un grupo que consiste de H, halo, -$C_{1-9}$alquilo, -$C_{2-9}$alquenilo, -$C_{2-9}$alquinilo, -$NR^9R^{10}$, -$OR^9$, -$C_{1-9}$alquil$CO_2R^9$, -$C_{2-9}$alquenil$CO_2R^9$, -$C_{2-9}$alquinil$CO_2R^9$, y -carbociclilo-$CO_2R^9$ o independientemente:

(i) $R^6$ y un $R^7$ se toman juntos con los átomos a los cuales se conectan para formar un carbociclilo substituido o sin substituir o heterociclilo substituido o sin substituir,

(ii) $R^7$ y un $R^8$ se toman juntos con los átomos a los cuales se conectan para formar un carbociclilo substituido o sin substituir o heterociclilo substituido o sin substituir,

(iii) un R y un átomo de carbono en Y se toman juntos con átomos intermedios para formar un carbociclilo substituido o sin substituir o heterociclilo substituido o sin substituir,

(iv) cada una de las siguientes condiciones se cumplen:

(a) Y es un alquileno de 3 a 4 átomos o un enlazador alquileno de 3 a 4 átomos,

(b) $R^6$ está ausente,

(c) $R^7$ y un átomo de carbono en Y se toman juntos con átomos intermedios para formar un arilo substituido o sin substituir o un heteroarilo substituido o sin substituir, y

(d) cada R conectado a un átomo de anillo forma parte del arilo substituido o sin substituir o heteroarilo substituido o sin substituir formado por R y Y está ausente;

cada $R^8$ se elige independientemente de un grupo que consiste de H, halo, -$C_{1-9}$alquilo, -$C_{2-9}$alquenilo, -$C_{2-9}$alquinilo, -$NR^9R^{10}$, -$OR^9$, -$C_{1-9}$alquil$CO_2R^9$, -$C_{2-9}$alquenil$CO_2R^9$, -$C_{2-9}$alquinil$CO_2R^9$, -carbociclilo-$CO_2R^9$ o independientemente:

(i) un $R^7$ y un $R^8$ se toman juntos con los átomos a los cuales se conectan para formar un carbociclilo substituido o sin substituir o heterociclilo substituido o sin substituir,

(ii) un $R^7$ geminal y $R^8$ juntos forman -$C_{2-9}$ alquenilenil-$CO_2R^9$, o

(iii) cada uno $R^8$ conectado a un átomo de anillo forma parte de un arilo substituido o sin substituir está ausente;

cada $R^9$ se elige independientemente de un grupo que consiste de H, -$C_{1-9}$alquilo, $C_{2-9}$alquenilo, -$C_{2-9}$alquinilo, carbociclilo, -$C_{1-9}$alquil-$R^{11}$, -$C_{2-9}$alquenil-$R^{11}$, -$C_{2-9}$alquinil-$R^{11}$, -carbociclilo-$R^{11}$, arilo substituido o sin substituir, heteroarilo substituido o sin substituir, carbociclilo substituido o sin substituir y heterociclilo substituido o sin substituir;

cada $R^{10}$ se elige independientemente de un grupo que consiste de H, -$C_{1-9}$alquilo, -$OR^9$, -CH(=NH), -C(=O)$OR^9$, arilo substituido o sin substituir, heteroarilo substituido o sin substituir, carbociclilo substituido o sin substituir y heterociclilo substituido o sin substituir;

cada $R^{11}$ se elige independientemente de un grupo que consiste de arilo substituido o sin substituir, heteroarilo substituido o sin substituir, carbociclilo substituido o sin substituir, y heterociclilo substituido o sin substituir;

X se elige de un grupo que consiste de H, - $CO_2R^{12}$, e isoésteres de ácido carboxílico;

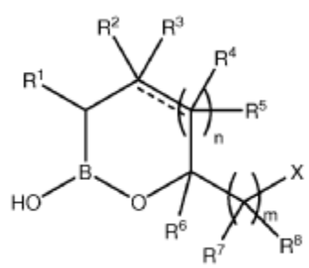
$R^{12}$ se elige de un grupo que consiste de H, $C_{1-9}$alquilo, -$(CH_2)_{0-3}$-R11, -$C(R^{13})_2OC(O)$ $C_{1-9}$alquil, -$C(R^{13})_2OC(O)R^{11}$, -$C(R^{13})_2OC(O)OC_{1-9}$alquilo y -$C(R^{13})_2OC(O)OR^{11}$;

cada $R^{13}$ se elige independientemente de un grupo que consiste de H y $C_{1-4}$alquilo; y

m es independientemente cero o un entero de 1 a 2,

en donde cada $C_{1-9}$alquilo, $C_{2-9}$alquenilo y $C_{2-9}$alquinilo ésta substituido opcionalmente en forma independiente.

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




II

o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde:

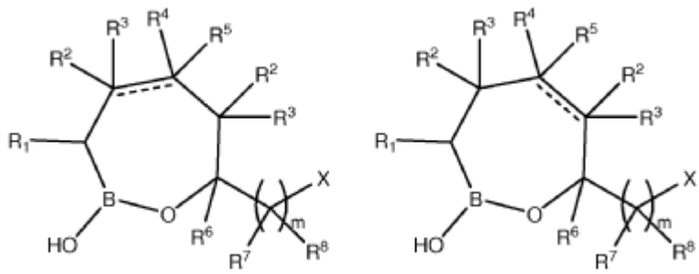
el enlace representado por líneas punteadas y sólidas representa un enlace seleccionado del grupo que consiste de un solo enlace y un doble enlace con la condición de que las líneas punteadas y sólidas solo puede ser un doble enlace cuando n es 1;

$R^2$ y $R^4$ se eligen independientemente de un grupo que consiste de Cl, F, CN, $CF_3$, $-R^9$, $-OR^9$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, y $-C(=O)OR^9$; o en forma alterna, $R^2$ y $R^4$ se toman juntos con los átomos a los cuales se conectan para formar un arilo substituido o sin substituir, heteroarilo substituido o sin substituir, carbociclilo substituido o sin substituir, o heterociclilo substituido o sin substituir;

$R^3$ y $R^5$ se eligen independientemente de un grupo que consiste de Cl, F, CN, $CF_3$, $-R^9$, $-OR^9$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, y $-C(=O)OR^9$, con la condición de que si el enlace representado por las líneas punteadas y sólidas es un doble enlace entonces $R^3$ y $R^5$ están ausentes; y

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

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




**IIIa** **IIIb**

o su sal farmacéutica aceptable, en donde:

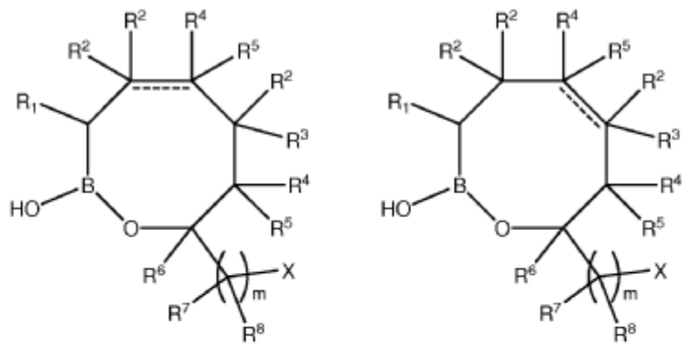
el enlace representado por una línea punteada y sólida, representa un enlace seleccionado del grupo que consiste de un solo enlace y un doble enlace;

cada $R^2$ y $R^4$ se eligen independientemente de un grupo que consiste de Cl, F, CN, $CF_3$, $-R^9$, $-OR^9$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, y $-C(=O)OR^9$; o en forma alterna, un

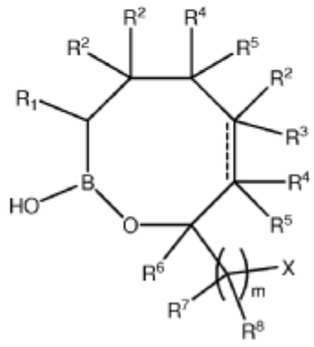
$R^2$ y $R^4$ se toman juntos con los átomos a los cuales se conectan para formar un arilo substituido o sin substituir, heteroarilo substituido o sin substituir, carbociclilo substituido o sin substituir o o heterociclilo substituido sin substituir;

cada $R^3$ y $R^5$ se eligen independientemente de un grupo que consiste de Cl, F, CN, $CF_3$, $-R^9$, $-OR^9$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, y $-C(=O)OR^9$, con la condición de que si el enlace representado por líneas punteadas y sólidas es un doble enlace entonces $R^3$ y $R^5$ están ausentes.

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




IVa IVb




IVc

o su sal farmacéutica aceptable, en donde:

el enlace representado por líneas punteadas y sólidas representa un enlace seleccionado del grupo que consiste de un solo enlace y un doble enlace;

cada $R^2$ y cada $R^4$ se eligen independientemente de un grupo que consiste de Cl, F, CN, $CF_3$, $-R^9$, $-OR^9$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, y $-C(=O)OR^9$; o en forma alterna, un $R^2$ y un $R^4$ se toman juntos con los átomos de los cuales se conectan para formar arilo un substituido o sin substituir, heteroarilo substituido o sin substituir, carbociclilo substituido o sin substituir o heterociclilo substituido o sin

substituir;

cada $R^3$ y cada $R^5$ se eligen independientemente de un grupo que consiste de Cl, F, CN, $CF_3$, $-R^9$, $-OR^9$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, y $-C(=O)OR^9$, con la condición de que si el enlace representado por líneas punteadas y sólidas es un doble enlace entonces $R^3$ y $R^5$ conectados a los átomos de carbono unidos a ese enlace, están ausentes.

Algunas modalidades incluyen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéutica efectiva de cualquier de los compuestos anteriores y un excipiente farmacéutico aceptable.

Algunas modalidades incluyen cualquiera de los compuestos o composiciones anteriores para utilizar el tratamiento o prevención de una infección bacteriana.

Algunas modalidades incluyen métodos para tratar o evitar una infección bacteriana que comprende administrar a un sujeto que lo requiere, una cantidad efectiva de cualquiera de los compuestos o composiciones anteriores.

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

Algunas modalidades además comprenden administrar un medicamento adicional, ya sea como una composición separada o en la misma composición.

En algunas modalidades, el medicamento adicional incluye un agente antibacteriano, un agente antifungal, un agente antiviral, un agente anti-inflamatorio o un agente anti-alérgico.

En algunas modalidades, el medicamento adicional comprende un agente antibacteriano tales como un β-lactama.

En algunas modalidades, la β-lactama incluye Amoxicilina, Ampicilina (Pivampicilina, Hetacilina, Bacampicilina, Metampicilina, Talampicilina), Epicilina, CarbeniciUin (Carindacilina), TicarciUin, Temocilina, Azlocilina, Piperacilina, Mezlocilina, Mecilinaam (Pivmecilinaam), Sulbenicilina, Bencilpenicilina (G), Clometocilina, Benzatina bencilpenicilina, Procaína bencilpenicilina, Azidocilina,

Penamecilina, Fenoximetilpenicilina (V), Propicilina, Benzatina fenoximetilpenicilina, Feneticilina, Cloxacilina (Dicloxacilina, Flucloxacilina), Oxacilina, Meticilina, Nafcilina, Faropenem, Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem, Panipenem, Tomopenem, Razupenem, Cefazolina, Cefacetrile, Cefadroxil, Cefalexina, Cefaloglicina, Cefalonium, Cefaloridina, Cefalotina, Cefapirina, Cefatrizina, Cefazedona, Cefazaflur, Cefradina, Cefroxadina, Ceftezole, Cefaclor, Cefamandole, Cefminox, Cefonicid, Ceforanida, Cefotiam, Cefprozil, Cefbuperazona, Cefuroxima, Cefuzonam, Cefoxitina, Cefotetan, Cefmetazole, Loracarbef, Cefixima, Ceftazidima, Ceftriaxona, Cefcapene, Cefdaloxima, Cefdinir, Cefditoren, Cefetamet, Cefmenoxima, Cefodizima, Cefoperazona, Cefotaxima, Cefpimizole, Cefpiramida, Cefpodoxima, Cefsulodin, Cefteram, Ceftibuten, Ceftiolene, Ceftizoxima, Flomoxef, Latamoxef, Cefepime, Cefozopran, Cefpiroma, Cefquinoma, Ceftobiprole, Ceftarolina, CXA-101, RWJ-54428, MC-04,546, ME1036, BAL30072, SYN 2416, Ceftiofur, Cefquinoma, Cefovecina, Aztreonam, Tigemonam, Carumonam, RWJ-442831, RWJ-333441, o RWJ-333442.

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

En algunas modalidades, la β-lactama se elige de Aztreonam, Tigemonam, BAL30072, SYN 2416, o Carumonam.

En algunas modalidades, la β-lactama Tigemonam, la composición es adecuada para administración oral, X es $-CO_2R^{12}$, y $R^{12}$ se elige de un grupo que consiste de $C_{1-9}$alquilo, $-(CH_2)_{0-3}$-Rn, $-C(R^{13})_2OC(O)$ $C_{1-9}$alquilo, $-C(R^{13})_2OC(O)$ $R^{11}$, $C(R^{13})_2OC(O)O$ $C_{1-9}$alquilo y $-C(R^{13})_2OC(O)OR^{11}$

En algunas modalidades, la infección que se trata o evita, comprende una bacteria que incluye *Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas fluorescens, Pseudomonas acidovorans, Pseudomonas alcaligenes, Pseudomonas putida, Stenotrophomonas maltophilia, Burkholderia cepacia, Aeromonas hidrophilia, Escherichia coli, Citrobacter freundii, Salmonella typhimurium, Salmonella typhi, Salmonella paratyphi, Salmonella enteritidis, Shigella dysenteriae, Shigella flexneri, Shigella sonnei, Enterobacter cloacae,*

*Enterobacter aerogenes, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxitoca, Serratia marcescens, Francisella tularensis, Morganella morganii, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia alcalifaciens, Providencia rettgeri, Providencia stuartii, Acinetobacter baumannii, Acinetobacter calcoaceticus, Acinetobacter haemolyticus, Yersinia enterocolitica, Yersinia pestis, Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia intermedia, Bordetella pertussis, Bordetella parapertussis, Bordetella bronchiseptica, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Haemophilus haemolyticus, Haemophilus parahaemolyticus, Haemophilus ducreyi, Pasteurella multocida, Pasteurella haemolytica, Branhamella catarrhalis, Helicobacter pilori, Campilobacter fetus, Campilobacter jejuni, Campilobacter coli, Borrelia burgdorferi, Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus, Legionella pneumophila, Listeria monocitogenes, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Kingella, Moraxella, Gardnerella vaginalis, Bacteroides fragilis, Bacteroides distasonis, Bacteroides 3452A homology grupo, Bacteroides vulgatus, Bacteroides ovalus, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides uniformis, Bacteroides eggerthii, Bacteroides splanchnicus, Clostridium difficile, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellular e, Mycobacterium leprae, Corynebacterium diphtheriae, Corynebacterium ulcerans, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus agalactiae, Streptococcus piogenes, Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium, Staphilococcus aureus, Staphilococcus epidermidis, Staphilococcus saprophiticus, Staphilococcus intermedins, Staphilococcus hiicus subsp. hiicus, Staphilococcus haemolyticus, Staphilococcus hominis,* o *Staphilococcus saccharolyticus*.

En algunas modalidades, la infección que se trata o evita comprende una bacteria que incluye *Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas fluorescens, Stenotrophomonas maltophilia, Escherichia coli, Citrobacter freundii, Salmonella typhimurium, Salmonella typhi, Salmonella paratyphi, Salmonella enteritidis, Shigella dysenteriae, Shigella flexneri, Shigella sonnei, Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxitoca, Serratia marcescens, Acinetobacter calcoaceticus, Acinetobacter haemolyticus, Yersinia enter ocolitica, Yersinia pestis, Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia intermedia,*

*Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Haemophilus haemolyticus, Haemophilus parahaemolyticus, Helicobacter pilori, Campilobacter fetus, Campilobacter jejuni, Campilobacter coli, Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus, Legionella pneumophila, Listeria monocitogenes, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Moraxella, Bacteroides fragilis, Bacteroides vulgatus, Bacteroides ovalus, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides uniformis, Bacteroides eggerthii,* o *Bacteroides splanchnicus*.

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

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIGURA 1 es una gráfica que ilustra el perfil de concentración en plasma de un derivado éster de ácido borónico cíclico como una función del tiempo después de administración a ratas Sprague Dawley.

La FIGURA 2 es una gráfica que ilustra el perfil de concentración en plasma de un profármaco del derivado éster de ácido borónico cíclico de la Figura 1 como una función del tiempo después de administración a ratas Sprague Dawley.

La FIGURA 3 es una difracción de polvo de rayos X de una forma cristalina de un derivado éster de ácido borónico cíclico.

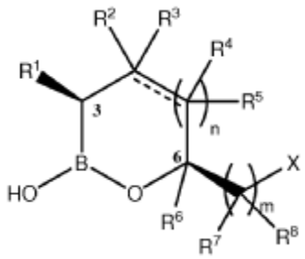
La FIGURA 4 es una gráfica que ilustra una superposición de resultados de calorimetría de exploración diferencial y termo gravimétricos para la forma cristalina de la Figura 3.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención se refiere agentes antimicrobianos y sus potenciadores. Algunas modalidades incluyen compuestos, composiciones,

composiciones farmacéuticas, sus usos, incluyendo métodos de preparación y métodos de tratamiento. En particular, la presente invención se refiere a derivados éster de ácido borónico cíclico. En algunas modalidades, los derivados éster de ácido borónico cíclico tiene la estructura de la fórmula I, II, IIIa, IIIb, IVa, IVb o IVc como se describe anteriormente.

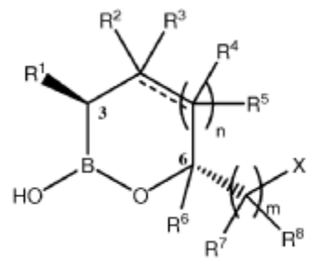
Algunas modalidades del compuesto de la fórmula II tienen la 3, 6-cis-estereoquímica definida mostrada en la fórmula IIa:



IIa

o su sal farmacéutica aceptable.

Algunas modalidades del compuesto de la fórmula II tienen la 3,6-trans-estereoquímica definida ilustrada en la fórmula IIb:



IIb

o su sal farmacéutica aceptable.

En una modalidad del compuesto de la fórmula II:

$R^1$ se elige de un grupo que consiste de -$C_{1-9}$alquilo, -$C_{2-9}$alquenilo, -$C_{2-9}$alquinilo, -$NR^9R^{10}$, -$C_{1-9}$alquil-$R^{11}$, -$C_{2-9}$alquenil-$R^{11}$, -$C_{2-9}$alquinil-$R^{11}$, -CH(OH)$C_{1-9}$alquil-$R^{11}$, -CH(OH) $C_{2-9}$alquenil-$R^{11}$, -CH(OH) $C_{2-9}$alquinil-$R^{11}$, -C(=O) $R^{11}$, -C(=O) $C_{1-9}$alquil-$R^9$, -C(=O) $C_{2-9}$alquenil-$R^9$, -C(=O) $C_{2-9}$alquinil-$R^9$, -

$C(=O)NR^9R^{10}$, $-N(R^9)C(=O)R^9$, $-N(R^9)C(=O)NR^9R^{10}$, $-N(R^9)C(=O)OR^9$, $-N(R^9)C(=O)C(=NR^{10})R^9$, $-N(R^9)C(=O)$ $C_{1-4}$alquilo$N(R^9)C(=O)R^9$, $N(R^9)C(=NR^{10})R^9$, $-C(=NR^{10})NR^9R^{10}$, $-N=C(R^9)NR^9R^{10}$, $-N(R^9)$ $SO_2R^9$, $-N(R^9)$ $SO_2NR^9R^{10}$, arilo substituido o sin substituir, heteroarilo substituido o sin substituir, carbociclilo substituido o sin substituir, y heterociclilo substituido o sin substituir;

$R^6$ se elige de un grupo que consiste de H, - $C_{1-9}$alquilo, $C_{2-9}$alquenilo, - $C_{2-9}$alquinilo, - $C_{1-9}$ alquil-$R^{11}$, - $C_{2-9}$alquenil-$R^{11}$, - $C_{2-9}$alquinil-$R^{11}$, - $C(=O)OR^9$, y - $C_{1-9}$alquilo $CO_2R^9$, - $C_{2-9}$alquenilo $CO_2R^9$, y - $C_{2-9}$alquinilo $CO_2R^9$, o en forma alterna $R^6$ y un $R^7$ se toman junto con los átomos a los cuales se conectan para formar un carbociclilo substituido o sin substituir o heterociclilo substituido o sin substituir;

cada $R^7$ se elige independientemente de un grupo que consiste de H, $-NR^9R^{10}$, $-OR^9$, y $-C_{1-9}$alquil-$CO_2R^9$, - $C_{2-9}$alquenil-$CO_2R^9$, y $-C_{2-9}$alquinil-$CO_2R^9$, o independientemente, $R^6$ y un $R^7$ o independientemente un $R^7$ y un $R^8$ se toman junto con los átomos a los cuales se conectan para formar un carbociclilo substituido o sin substituir o heterociclilo substituido o sin substituir;

cada $R^8$ se elige independientemente de un grupo que consiste de H, $-NR^9R^{10}$, $-OR^9$, y - $C_{1-9}$alquilo $CO_2R^9$, - $C_{2-9}$alquenil-$CO_2R^9$, y $-C_{2-9}$alquinil-$CO_2R^9$, o independientemente, un $R^7$ y un $R^8$ se toman junto con los átomos a los cuales se conectan para formar un carbociclilo substituido o sin substituir o heterociclilo substituido o sin substituir;

cada $R^9$ se elige independientemente de un grupo que consiste de H, $-C_{1-9}$alquilo, $C_{2-9}$alquenilo, $-C_{2-9}$alquinilo, $-C_{1-9}$ alquil-$R^{11}$, $-C_{2-9}$alquenil-$R^{11}$, $-C_{2-9}$alquinil-$R^{11}$, arilo substituido o sin substituir, heteroarilo substituido o sin substituir, substituido o sin substituir $-(CH_2)_{0-3}$carbociclilo, y heterociclilo substituido o sin substituir;

cada $R^{10}$ se elige independientemente de un grupo que consiste de H, $-C_{1-9}$alquilo, $-OR^9$, -CH(=NH), arilo substituido o sin substituir, heteroarilo substituido o sin substituir, carbociclilo substituido o sin substituir, y heterociclilo substituido o sin substituir; y

X se elige de un grupo que consiste de H, $-CO_2H$ e isoésteres de

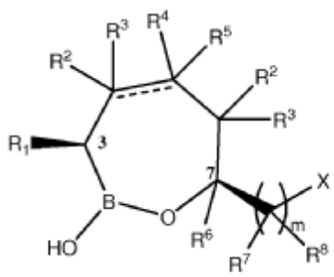
ácido carboxílico.

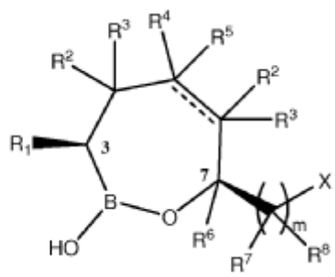
En algunas modalidades de compuestos de las fórmulas II, IIa o IIb, n es 1.

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

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

Algunas modalidades de los compuestos de las fórmulas IIIa o IIIb tienen la 3,7-cis-estereoquímica mostrada en las fórmulas IIIc y IIId

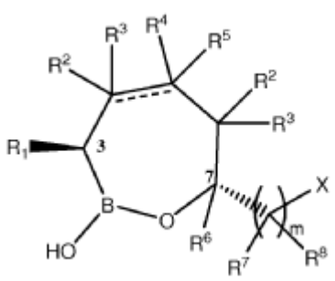


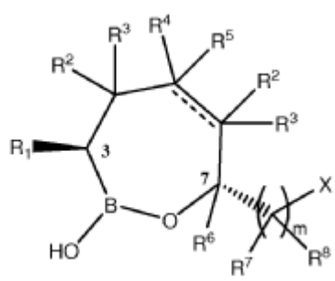


**IIIc** **IIId**

o una sal farmacéutica aceptable de los mismos.

Algunas modalidades de los compuestos de las fórmulas IIIa o IIIb tienen la 3,7-trans-estereoquímica mostrada en las fórmulas IIIe y IIIf:

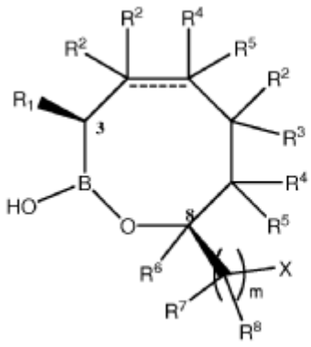




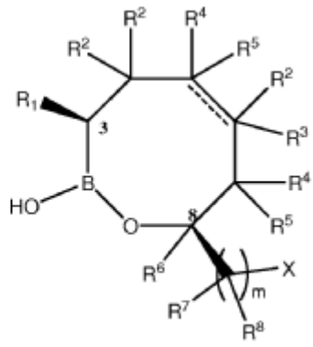
**IIIe** **IIIf**

o una sal farmacéutica aceptable de los mismos.

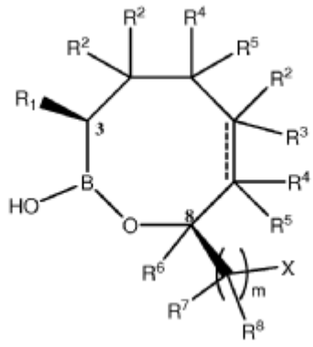
Algunas modalidades de los compuestos de las fórmulas IVa, IVb, tienen la 3,8-cis-estereoquímica mostrada en las fórmulas IVd, IVe, y IVf:



IVd



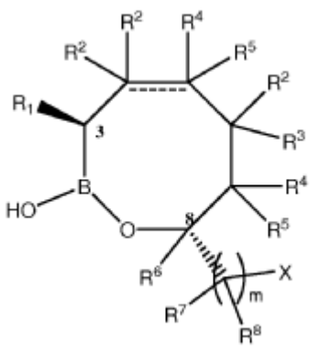
IVe



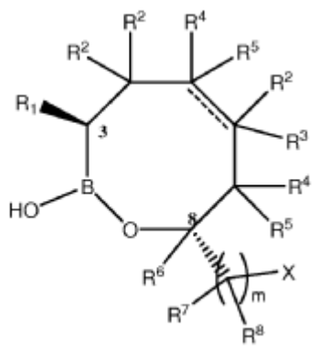
IVf

o una sal farmacéutica aceptable de los mismos.

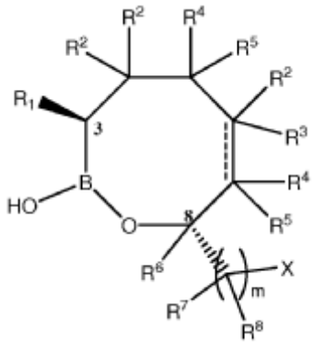
Algunas modalidades de los compuestos de las fórmulas IVa, IVb, tiene la 3,8-trans-estereoquímica mostrada en las fórmulas IVg, IVh, y IVi:



IVg



IVh



IVi

o una sal farmacéutica aceptable de los mismos.

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

En algunas modalidades de los compuestos de las fórmulas II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh y IVi, al menos un $R^2$ es arilo substituido o sin substituir.

En algunas modalidades de los compuestos de las fórmulas II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh y IVi, al menos un $R^4$ es arilo substituido o sin substituir.

En algunas modalidades de los compuestos de las fórmulas II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, y IVi, al menos un $R^2$ y $R^4$ se toman junto con los átomos a los cuales se conectan para formar un arilo substituido o sin substituir.

En algunas modalidades de los compuestos de las fórmulas II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, y IVi, el enlace representado por líneas punteadas y sólidas es un solo enlace. En otras modalidades, el enlace representado por líneas punteadas y sólidas es un doble enlace.

En algunas modalidades de los compuestos de las fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, y IVi, $R^6$ y cada $R^7$ y $R^8$ son hidrógeno.

En algunas modalidades de los compuestos de las fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, y IVi, $R^1$ es -NHC(=O)$C_{1\text{-}9}$alquil-$R^{11}$.

En algunas de estas modalidades, $R^{11}$ es arilo substituido o sin substituir o heteroarilo substituido o sin substituir. En algunas de estas modalidades, $R^{11}$ es tien-2-ilo.

En algunas modalidades de los compuestos de las fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, y IVi, $R^1$ es -NHC(=O)C(=NO$R^9$)$R^{9'}$, en donde $R^9$ se elige del grupo que consiste de $C_{1\text{-}9}$alquilo,

arilo substituido o sin substituir, heteroarilo substituido o sin substituir, carbociclilo substituido o sin substituir y heterociclilo substituido o sin substituir.

En algunas modalidades de los compuestos de las fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, y IVi, $R^1$ es -NHC(=O)$C_{1-9}$alquil-$R^{11}$. En algunas de estas modalidades, $R^{11}$ es arilo substituido o sin substituir, heteroarilo substituido o sin substituir, carbociclilo substituido o sin substituir, o heterociclilo substituido o sin substituir.

En algunas modalidades de los compuestos de las fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, y IVi, $R^1$ es -NHC(=O)$R^{9'}$, en donde $R^9$ es arilo substituido o sin substituir, heteroarilo substituido o sin substituir, carbociclilo substituido o sin substituir, o heterociclilo substituido o sin substituir.

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

En algunas modalidades de los compuestos de las fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, y IVi, $R^1$ es -$C_{1-9}$ alquil-$R^{11}$.

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

En algunas modalidades de los compuestos de las fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, y IVi, $R^1$ es -NHC(=O)$C_{1-9}$alquil-$R^{11}$

$R^9$.

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

En algunas modalidades de los compuestos de las fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, y IVi, $R^1$ es -N($R^8$)C(=O)N $R^9R^{10}$.

En algunas modalidades de los compuestos de las fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, y IVi, $R^1$ es -N($R^9$)C(=O)0 $R^9$.

En algunas modalidades de los compuestos de las fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, y IVi, $R^1$ es -N(R9)C(=O)C; $_4$alquiloN($R^9$)C(=O) $R^9$.

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

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

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

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

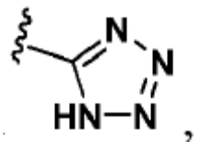
En algunas modalidades de los compuestos de las fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, y IVi, $R^1$ es $-N(R^9)\ SO_2\ R^9$.

En algunas modalidades de los compuestos de las fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, y IVi, $R^1$ es $-N(R^9)\ SO_2N\ R^9R^{10}$.

En algunas modalidades de los compuestos de las fórmulas I, II, IIa,IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, y IVi, X es $-CO_2H$.

En algunas modalidades de los compuestos de las fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, y IVi, X es un isoéster de ácido carboxílico. En algunas de estas modalidades, el isoéster de ácido carboxílico se elige del grupo que consiste de $-P(O)(OR^9)_2$, $-P(O)(R^9)(OR^9)$,$-P(O)(OR^{12'})_2$, $-P(O)(R^9)(OR^{12'})$,

$-CON(R^9)OH$, $-SO_3H$, $-SO_2N(R^9)OH$, y




en donde $R^{12'}$ se elige del grupo que consiste de H, $R^{11}$, $-C(R^{13})_2OC(O)\ C_{1-9}$alquilo, $-C(R^{13})_2OC(O)\ R^{11}$, $C(R^{13})_2OC(O)O\ C_{1-9}$alquilo y $-C(R^{13})_2OC(O)O\ R^{11}$

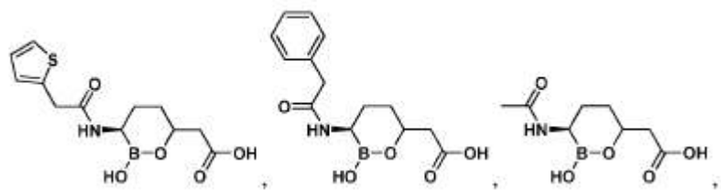
En algunas modalidades de los compuestos de las fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, y IVi, m es 1.

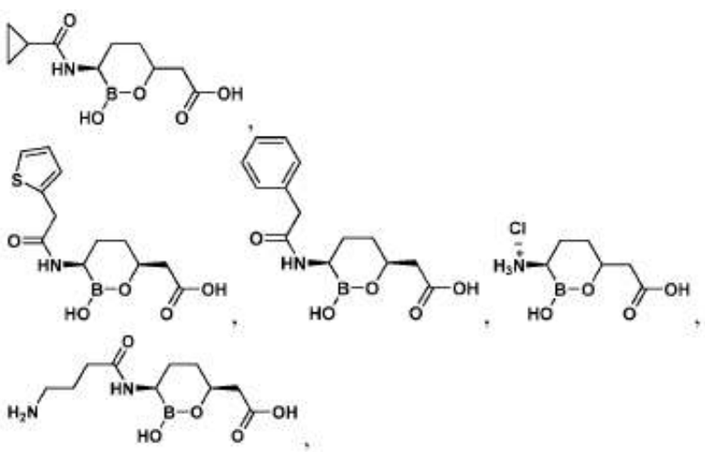
En algunas modalidades de los compuestos de las fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, y IVi, $R^6$, $R^7$ y $R^8$ son H.

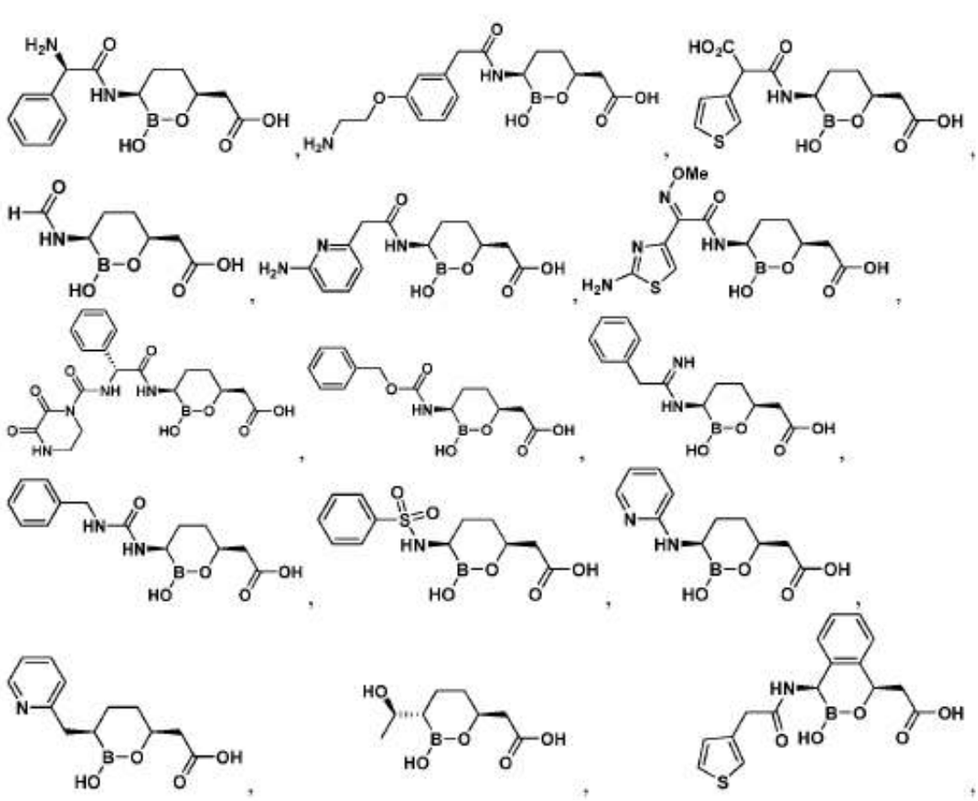
En algunas modalidades de los compuestos de las fórmulas I, II, IIa,

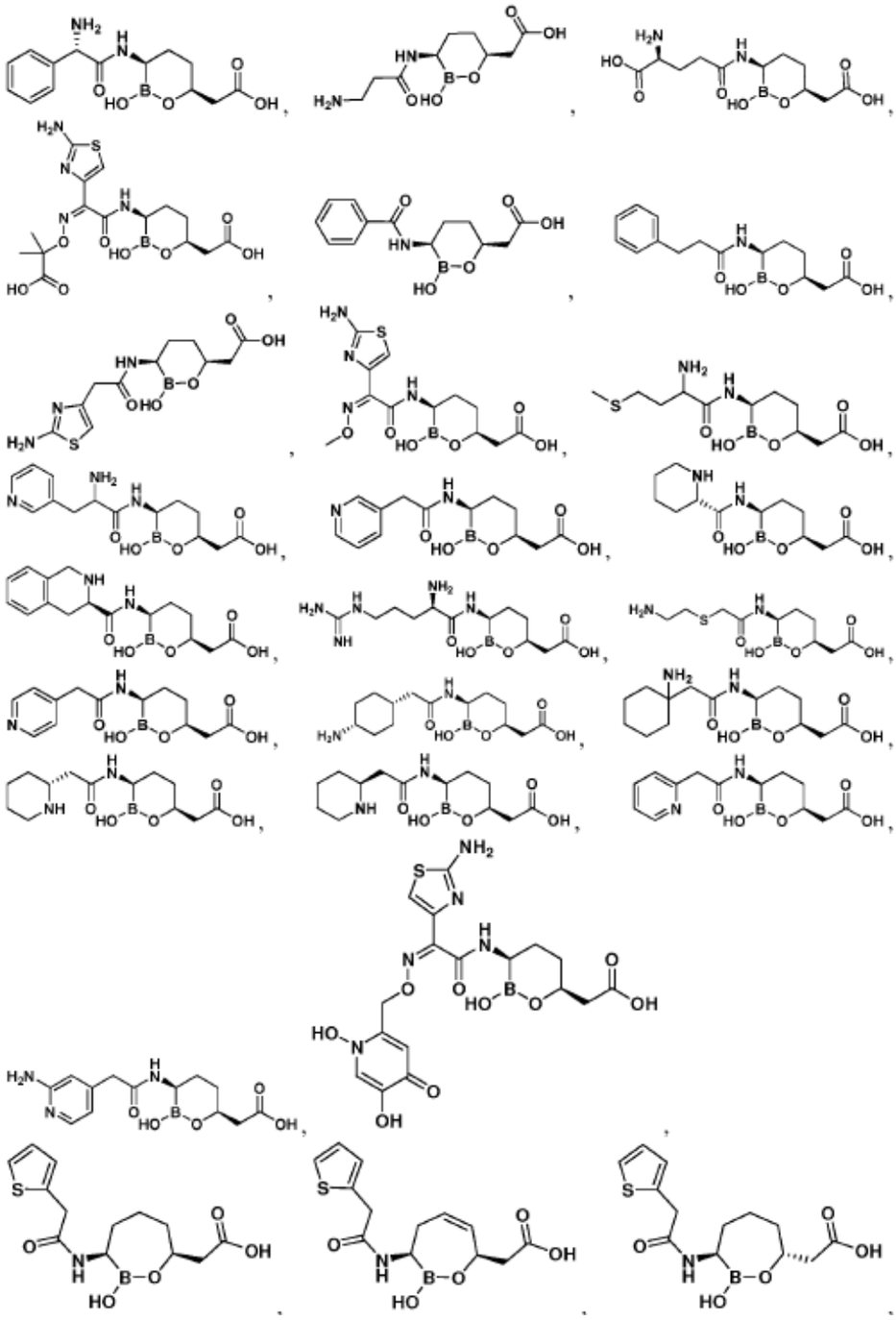
IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, y IVi, $R^7$ es H; $R^8$ es -$C_{1\text{-}9}$alquil-$CO_2R^9$; y $R^9$ es H.

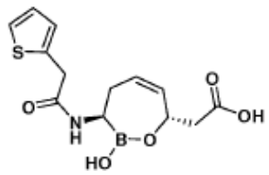
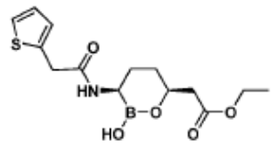
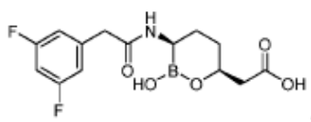
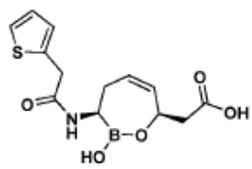
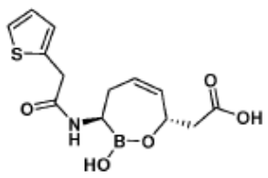
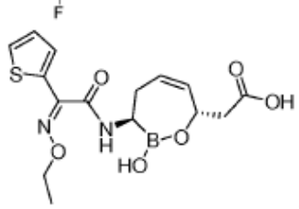
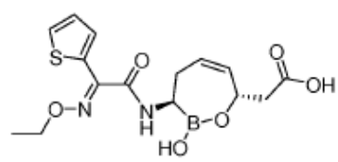
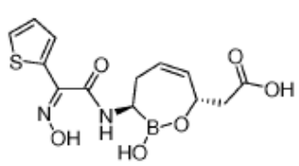
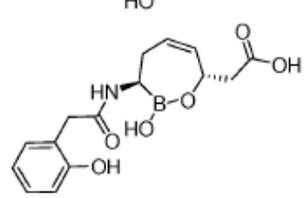
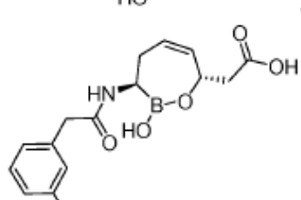
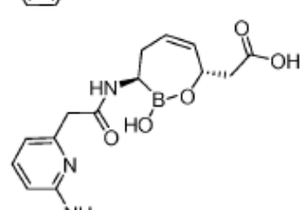
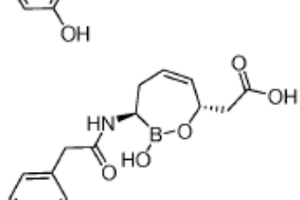
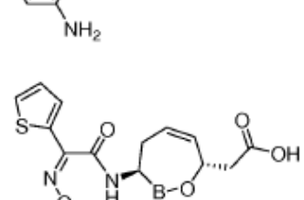
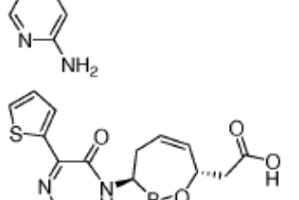
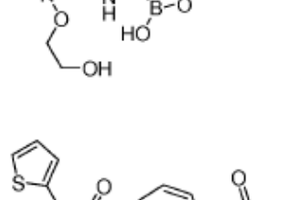
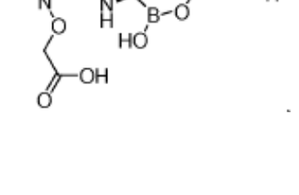
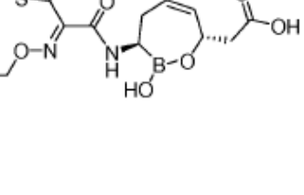
Algunas modalidades incluyen un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:





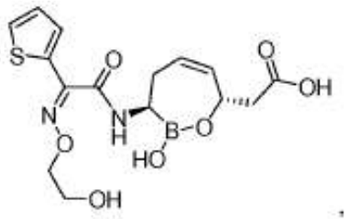


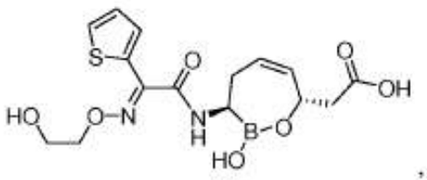


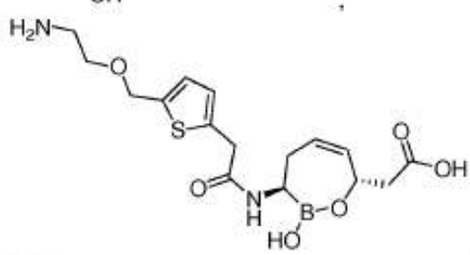

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

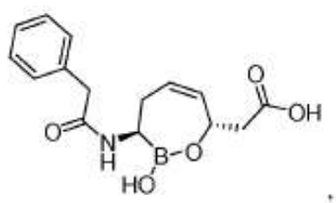
,

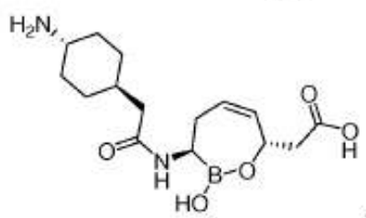
.

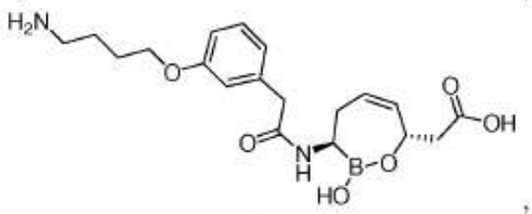


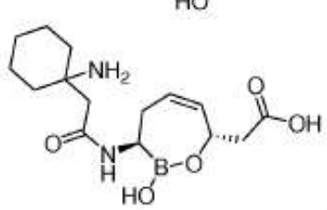


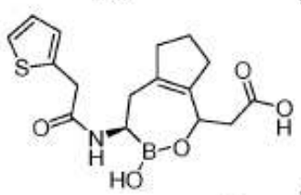






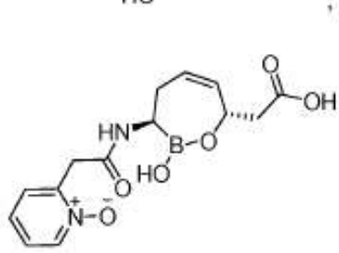


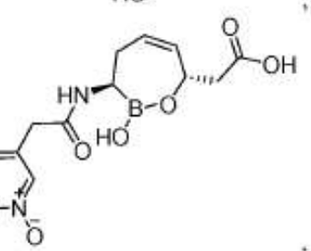


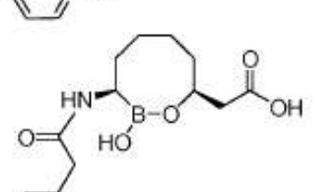










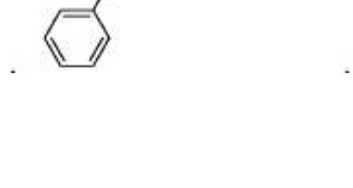


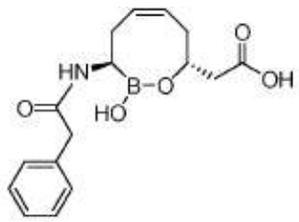
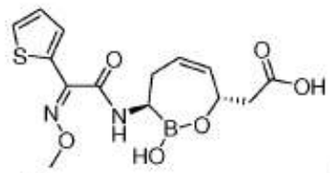
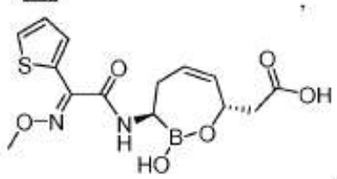
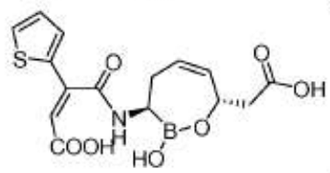
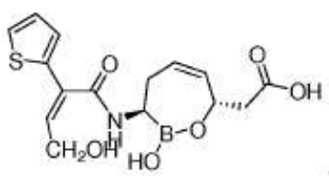
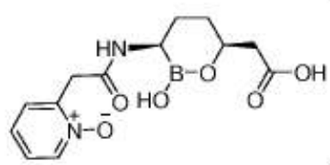
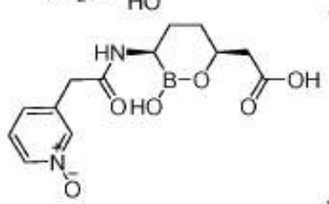
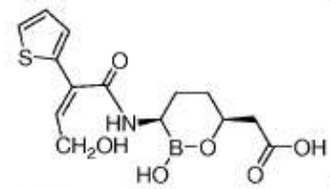
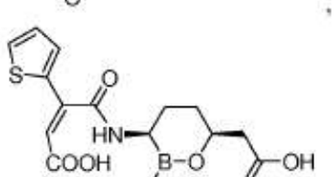
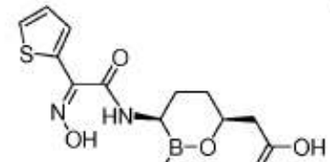
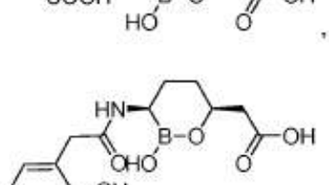
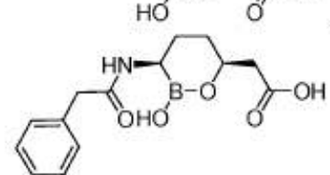
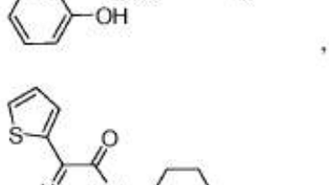
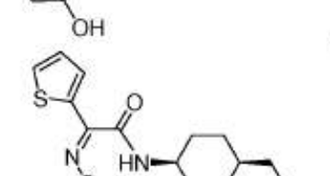
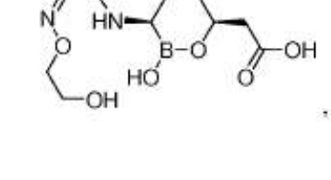
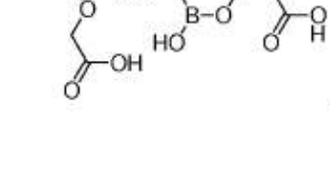











,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

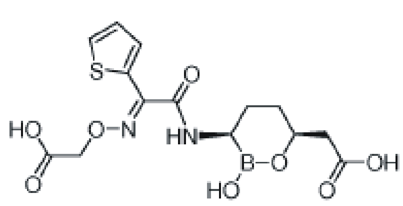
,

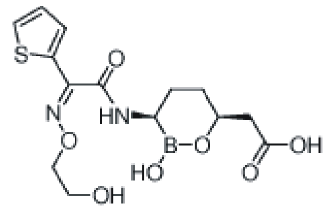
,

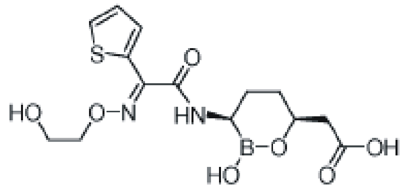
,

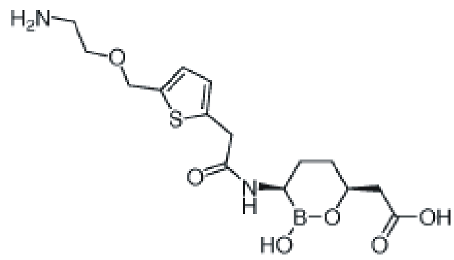
,

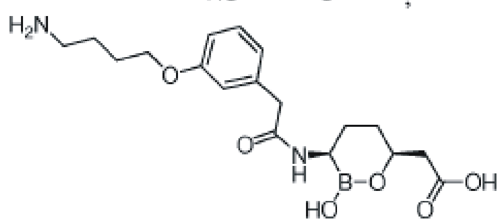
,

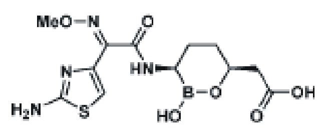
 ,

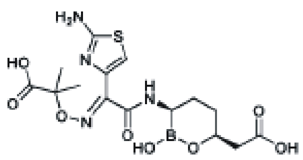
 ,

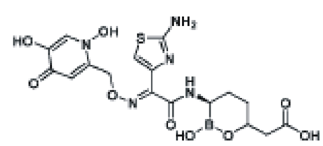
 ,

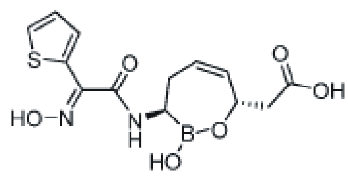
 ,

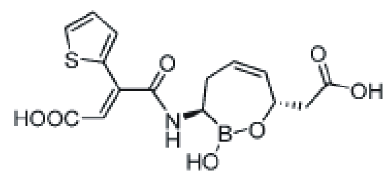
 ,

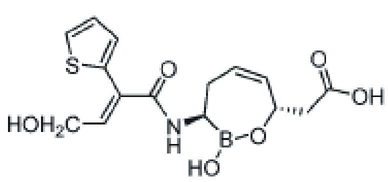
 ,

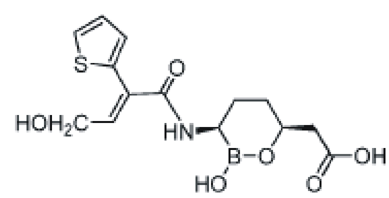
 ,

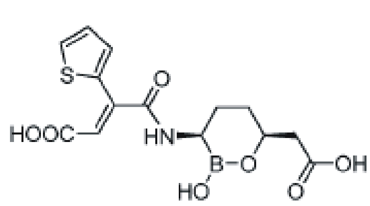
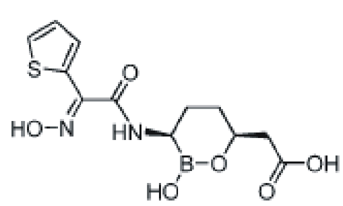
 ,

 ,

 ,

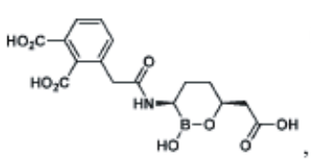
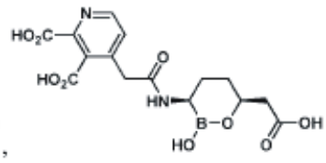
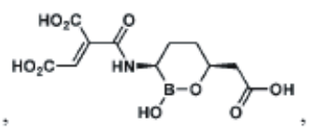
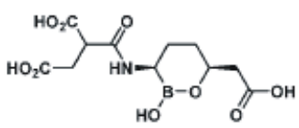
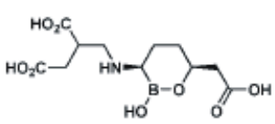
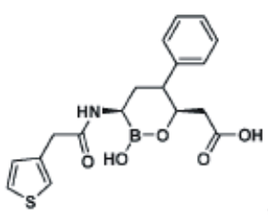
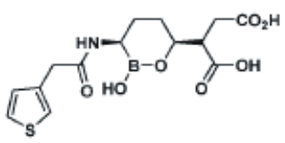
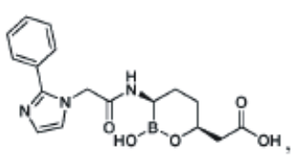
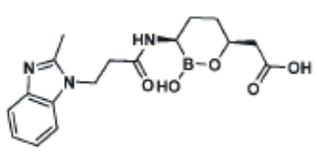
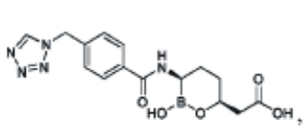
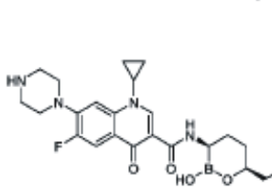
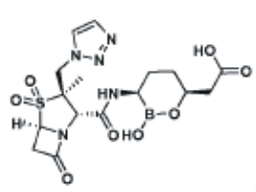
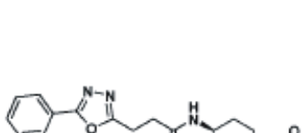
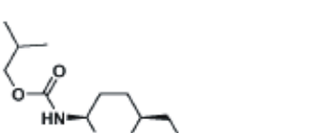
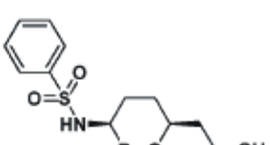
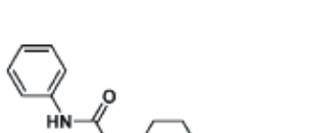
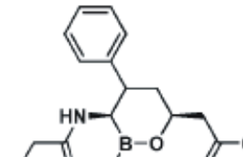
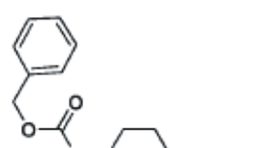
 ,

 ,

 , y  ,

o una sal farmacéutica aceptable de los mismos.

Algunas modalidades incluyen compuestos seleccionados del grupo que consiste de:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, y

,

o una sal farmacéutica aceptable de los mismos.

Definiciones

Términos y substituyentes tienen su significado ordinario a menos que se defina de otra forma y pueden definirse cuando se introducen y retienen sus definiciones en todas partes a menos que se especifique de otra forma, y retienen sus definiciones ya sea solo o como parte de otro grupo, a menos de que se especifique de otra forma.

Como se emplea aquí, "alquilo" significa un grupo químico saturado de cadena ramificada o recta que contiene solo carbono e hidrógeno, tal como metilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo y pentilo. En diversas modalidades, grupos alquilo ya pueden estar sin substituir o substituidos con uno o más substituyentes, por ejemplo, halógeno, hidroxilo, hidroxilo substituido, aciloxi, amino, amino substituido, amido, ciano, nitro, guanidino, amidino, mercapto, substituido mercapto, carboxi, sulfoniloxi, carbonil, benciloxi, arilo, heteroarilo, carbociclilo, heterociclilo, u otra funcionalidad que puede ser bloqueada convenientemente con un grupo protector. Típicamente, grupos alquilo comprenderán 1 a 20 átomos de carbono, 1 a 9 átomos de carbono, de preferencia 1 a 6, y más preferible 1 a 5 átomos de carbono.

Como se emplea aquí, "alquenilo" significa un grupo químico de cadena recta o ramificada que contiene solo carbono e hidrógeno y contiene cuando menos un doble enlace carbono-carbono, tal como 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-l-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y semejantes. En diversas modalidades, alquenilos pueden estar sin substituir o substituido con uno o más substituyentes, por ejemplo, halógeno, hidroxilo, hidroxilo substituido, aciloxi, amino, amino substituido, amido, ciano, nitro, guanidino, amidino, mercapto, mercapto substituido, carboxi, sulfoniloxi, carbonil, benciloxi, arilo, heteroarilo, carbociclilo, heterociclilo, u otra funcionalidad que puede bloquearse de manera conveniente con un grupo protector. Típicamente, grupos alquenilo comprenderán 2 a 20 átomos de carbono, 2 a 9 átomos de carbono, de preferencia 2 a 6, y más preferible 2 a 5 átomos de carbono.

Como se emplea aquí, "alquinilo" significa un grupo químico de

cadena recta o ramificada, que contiene solo carbono e hidrógeno y contiene al menos un triple enlace carbono-carbono, tales como 1-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo y semejantes. En diversas modalidades, alquinilos ya pueden estar sin substituir o substituidos con uno o más substituyentes, por ejemplo, halógeno, hidroxilo, hidroxilo substituido, aciloxi, amino, amino substituido, amido, ciano, nitro, guanidino, amidino, mercapto, mercapto substituido, carboxi, sulfoniloxi, carbonil, benciloxi, arilo, heteroarilo, carbociclilo, heterociclilo u otra funcionalidad que pueda ser bloqueada convenientemente con un grupo protector. Típicamente, grupos alquinilo comprenderán 2 a 20 átomos de carbono, 2 a 9 átomos de carbono, de preferencia 2 a 6, y más preferible 2 a 5 átomos de carbono.

Como se emplea aquí, "carbociclilo" significa un sistema de anillo cíclico no aromático que contiene solo átomos de carbono en la estructura principal del sistema de anillo tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y ciclohexenilo. Carbociclilos pueden incluir múltiples anillos fusionados. Carbociclilos pueden tener cualquier grado de saturación siempre que al menos un anillo en el sistema de anillo no sea aromático. En diversas modalidades, grupos carbociclilo ya pueden estar sin substituir o substituidos con uno o más substituyentes, por ejemplo, halógeno, alcoxi, aciloxi, amino, amido, ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, carboxi, carbonilo, benciloxi, arilo, heteroarilo, u otra funcionalidad que pueda ser bloqueada convenientemente con un grupo protector. Típicamente, grupos carbociclilo comprenderán 3 a 10 átomos de carbono, de preferencia 3 a 6.

Como se emplea aquí, "cicloalquilo" significa un sistema de anillo carbociclilo totalmente saturado. Ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Como se emplea aquí, "cicloalquenilo" significa un sistema de anillo carbociclilo que tiene al menos un doble enlace. Un ejemplo es ciclohexenilo.

Como se emplea aquí, "alquilo inferior" significa un subconjunto de alquilo, y de esta manera es un substituyente hidrocarburo, que es lineal o ramificado. De preferencia alquilos inferiores son de 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono, y pueden ser ramificados o lineales. Ejemplos de alquilo

inferior incluyen butilo, propilo, isopropilo, etilo, y metilo. Igualmente, radicales que utilizan la terminología "inferior" se refieren a radicales de preferencia con 1 a 4 átomos de carbono en la porción alquilo del radical.

Como se emplea aquí, "arilo" significa un radical aromático que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo o antrilo) con solo átomos de carbono presentes en la estructura principal de anillo. En diversas modalidades, grupos arilo ya pueden estar sin substituir o substituidos con uno o más substituyentes, por ejemplo, amino, ciano, hidroxilo, alquilo inferior, haloalquilo, alcoxi, nitro, halo, mercapto, carboxi, carbonil, benciloxi, arilo, heteroarilo y otros substituyentes. Algunas modalidades incluyen substitución con un grupo alcoxi, que además puede estar substituido con uno o más substituyentes, por ejemplo, amino, ciano, hidroxilo, alquilo inferior, haloalquilo, alcoxi, nitro, halo, mercapto, y otros substituyentes. Un arilo preferido es fenilo.

Como se emplea aquí, el término "heteroarilo" significa un radical aromático que tiene uno o más heteroátomos (por ejemplo, N, O, o S) en la estructura principal del anillo y pueden incluir un solo anillo (por ejemplo, piridina) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, quinolina). En diversas modalidades, grupos heteroarilo ya pueden estar sin substituir o substituidos con uno o más substituyentes, por ejemplo, amino, ciano, hidroxilo, alquilo inferior, haloalquilo, alcoxi, nitro, halo, mercapto, carboxi, carbonil, benciloxi, arilo, heteroarilo, y otro substituyentes. Ejemplos de heteroarilo incluyen tienilo, pirridilo, furilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirollilo, imidazolilo, triazolilo, tiodiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, piranilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, tiazolilo, quinolinilo, quinazolinilo y otros.

En estas definiciones se contempla que la substitución en los anillos arilo y heteroarilo está dentro del alcance de ciertas modalidades. Cuando ocurre substitución, el radical se denomina arilo substituido o heteroarilo substituido. De preferencia uno a tres y más preferible uno o dos substituyentes ocurren en el anillo arilo. Aunque muchos substituyentes serán útiles, substituyentes preferidos incluyen aquellos encontrados comúnmente en compuestos arilo, tales como

alquilo, cicloalquilo, hidroxi, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo, mercapto y semejantes.

Como se emplea aquí, "amida" o "amido" incluyen tanto RNR'CO- (en el caso de R = alquilo, alcaminocarbonil-) como RCONR'- (en el caso de R = alquilo, alquilo carbonilamino-). "Amida" o "amido" incluye un grupo H-CON-, alquilo-CON-, carbociclilo-CON-, arilo-CON-, heteroarilo-CON- o heterociclilo-CON-, en donde el alquilo, carbociclilo, el grupo arilo o heterociclilo es como se describe aquí.

Como se emplea aquí, el término "éster" incluye tanto ROCO- (en el caso de R = alquilo, alcoxicarbonilo) como RCOO- (en el caso de R = alquilo, alquilcarboniloxi).

Como se emplea aquí, "acilo" significa un grupo H-CO-, alquil-CO-, carbociclilo-CO-, aril-CO-, heteroaril-CO- o heterociclil-CO- en donde el grupo alquilo, carbociclilo, arilo o heterociclilo es como se describe aquí. Acilos preferidos contienen un alquilo inferior. Grupos alquil acilo ejemplares incluyen formilo, acetilo, propanoilo, 2-metilpropanoilo, t-butilacetilo, butanoico y palmitoilo.

Como se emplea aquí, "halo o haluro" es un radical de átomo de cloro, bromo, flúor o yodo. Cloro y fluoro son haluros preferidos. El término "halo" también contempla términos en ocasiones referidos como "halógeno", o "haluro".

Como se emplea aquí, "heterociclilo" significa un sistema de anillo cíclico no aromático que comprende al menos un heteroátomo en la estructura principal del sistema de anillo. Heterociclilos pueden incluir múltiples anillos fusionados. Heterociclilos pueden tener cualquier grado de saturación siempre que al menos un anillo en el sistema de anillo no sea aromático. El o los heteroátomos pueden estar presentes ya sea en un anillo no aromático o aromático en el sistema de anillo. En diversas modalidades, heterociclilos pueden estar substituidos o sin substituir con uno o más substituyentes, por ejemplo, halógeno, alcoxi, aciloxi, amino, amido, ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, carboxi, carbonilo, benziloxi, arilo, heteroarilo y otros substituyentes, y se conectan con otros grupos mediante cualquier valencia disponibles, de preferencia cualquier carbono o nitrógeno disponible. Heterociclos preferidos son de 5-7 miembros. En

heterociclos monocíclicos de seis miembros, los heteroátomos se eligen desde uno hasta tres de O, N o S, y cuando el heterociclo tiene cinco miembros, de preferencia tiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N, o S. Ejemplos de heterociclilo incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, azepanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, oxepanilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, tiepanilo, indolinilo y dihidrobenzofuranilo.

Como se emplea aquí, "amino substituido" significa un radical amino que está substituido por uno o dos grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocoiclilo, en donde el alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo se definen como con anterioridad.

Como se emplea aquí, "hidroxilo substituido" significa un grupo RO- en donde R es un grupo alquilo, un arilo, heteroarilo, cicloalquilo o un heterociclilo, en donde el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo son como definen anteriormente.

Como se emplea aquí, "tiol substituido" significa grupo RS- en donde R es un grupo alquilo, un arilo, heteroarilo, cicloalquilo o un heterociclilo, en donde el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo son como se definió anteriormente.

Como se emplea aquí, "sulfonilo" significa un grupo alquilo $SO_2$, arilo $SO_2$, heteroarilo $SO_2$, carbociclilo $SO_2$, o heterociclilo- $SO_2$ en donde alquilo, carbociclilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo son como se definió anteriormente.

Como se emplea aquí, "sulfamido" significa un grupo alquil-N-$S(O)_2N$-, aril-$NS(O)_2N$-, heteroaril-$NS(O)_2N$-, carbociclilo-$NS(O)_2N$ o heterociclilo-$NS(O)_2N$- en donde el grupo alquilo, carbociclilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo es como se describe aquí.

Como se emplea aquí "sulfonamido" significa un grupo alquil-$S(O)_2N$-, aril-$S(O)_2N$-, heteroaril-$S(O)_2N$-, carbociclilo-$S(O)_2N$- o heterociclilo-$S(O)_2N$- en donde el grupo alquilo, carbociclilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo es como se describe aquí.

Como se emplea aquí, "ureido" significa un grupo alquil-NCON-, aril-NCON-, heteroaril-NCON-, carbociclilo-NCON-, heterociclil-NCON- o grupo

heterociclil-CON- en donde el grupo heterociclilo se conecta por un átomo de nitrógeno de anillo, y en donde el grupo alquilo, carbociclilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo es como se describe aquí.

Como se emplea aquí, "guanidino" significa un grupo alquil-NC(=NR')N-, aril-NC(=NR')N-, heteroaril-NC(=NR')N-, carbociclilo-NC(=NR')N- o heterociclil-NC(=NR')N- en donde R' es un H, hidroxilo substituido o sin substituir, CN, alquilo, arilo, heteroarilo o un heterociclilo, en donde el grupo alquilo, carbociclilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo es como se describe aquí.

Como se emplea aquí, un grupo substituido se deriva del grupo precursor sin substituir en donde ha habido un intercambio de uno o más átomos de hidrógeno por otro átomo o grupo. Cuando están substituidos, el o los grupos substituyentes se substituyen con uno o más substituyentes en forma individual e independiente seleccionado de $C_1$-$C_6$ alquilo, $C_1$-$C_6$ alquenilo, $C_1$-$C_6$ alquinilo, $C_3$-$C_7$ carbociclo (opcionalmente substituido con halo, alquilo, alcoxi, carboxilo, haloalquilo, CN, - $SO_2$-alquilo, -$CF_3$, y -$OCF_3$), $C_1$-$C_6$ heteroalquilo, heterociclilo de 5 a 7 miembros (e.g., tetrahidrofurilo) (opcionalmente substituido con halo, alquilo, alcoxi, carboxilo, CN, -$SO_2$-alquilo, -$CF_3$, y -$OCF_3$), arilo (opcionalmente substituido con halo, alquilo, arilo opcionalmente substituido con $C_1$-$C_6$ alquilo, arilalquilo, alcoxi, carboxilo, CN, -$SO_2$-alquilo, -$CF_3$, y -$OCF_3$), arilalquilo (opcionalmente substituido con halo, alquilo, alcoxi, arilo, carboxilo, CN, -$SO_2$-alquilo, -$CF_3$, y -$OCF_3$), heteroarilo (opcionalmente substituido con halo, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, carboxilo, CN, - $SO_2$-alquilo, -$CF_3$, y -$OCF_3$), heteroarilalquilo (opcionalmente substituido con halo, alquilo, alcoxi, arilo, carboxilo, CN, - $SO_2$-alquilo, -$CF_3$, y -$OCF_3$), halo (e.g., cloro, bromo, yodo y fluoro), ciano, hidroxi, $C_1$-$C_6$ alcoxi, Ci-$C_6$ alcoxialquilo (i.e., éter), ariloxi, sulfidrilo (mercapto), halo(Ci-$C_6$)alquilo (e.g., -$CF_3$), $C_1$-$C_6$ alquiltio, ariltio, amino (-$NH_2$), mono- y di-($C_1$-$C_6$)alquil amino, sales de amonio cuaternarios, amino($C_1$-$C_6$)alcoxi (e.g, -O$(CH_2)_4NH_2$), amino($C_1$-$C_6$)alcoxialquil (e.g., -$CH_2O(CH_2)_2NH_2$), hidroxi($C_1$-$C_6$)alquilamino, amino($C_1$-$C_6$)alquiltio (e.g, -S$(CH_2)_2NH_2$), cianoamino, nitro, carbamilo, oxo (=O), carboxi, glicolilo, glicilo, hidrazino, guanidinilo, sulfamilo, sulfonilo, sulfinilo, tiocarbonilo, tiocarboxi, C-amida, N-amida, N-carbamato, O-carbamato y urea.

Cuando se describe un grupo como "opcionalmente substituido" ese grupo puede estar substituido con los substituyentes anteriores.

En algunas modalidades, el o los grupos substituyentes están substituidos con uno o más substituyentes en forma individual e independiente seleccionados de $C_1$-$C_6$ alquilo, $C_3$-$C_7$ carbociclo, amino (-$NH_2$), amino($C_1$-$C_6$)alcoxi, carboxilo, oxo (=O), $C_1$-$C_6$ alquiltio, amino($C_1$-$C_6$)alquiltio, guanidinilo, arilo, heterociclilo de 5 a 7 miembros, heteroarilalquilo, hidroxi, halo, amino($C_1$-$C_6$)alcoxi, y amino($C_1$-$C_6$)alcoxialquilo.

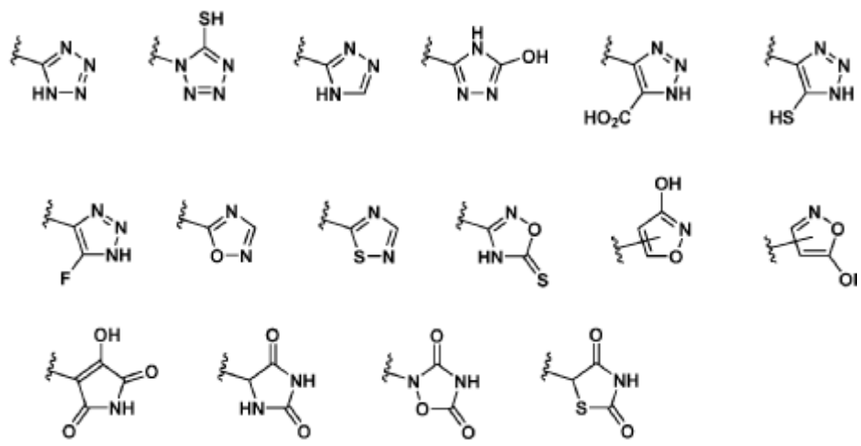
En algunas modalidades, grupos substituidos son substituidos con uno o más substituyentes en forma individual e independiente seleccionado de $C_1$-$C_6$ alquil, amino (-$NH_2$), amino($C_1$-$C_6$)alcoxi, carboxilo, oxo (=O), $C_1$-$C_6$ alquiltio, amino($C_1$-$C_6$)alquiltio, guanidinilo, hidroxi, halo, amino(Ci-$C_6$)alcoxi, y amino(Ci-$C_6$)alcoxialquilo.

En algunas modalidades, grupos substituidos se substituyen con uno o más substituyentes en forma individual e independiente seleccionados de $C_1$-$C_6$ alquilo, amino (-$NH_2$), carboxilo, oxo (=O), guanidinilo, hidroxi y halo.

Habrá de entenderse que ciertas convenciones para nombrar radicales pueden incluir ya sea un radical mono o un di-radical, dependiendo del contexto. Por ejemplo, cuando un substituyente requiere dos puntos de conexión al resto de la molécula, se entiende que el substituyente es un di-radical. Por ejemplo, un substituyente identificado como alquilo que requiere dos puntos de conexión incluye di-radicales tales como -$CH_2$-, -$CH_2CH_2$-, -$CH_2CH(CH_3)CH_2$-, y semejantes. Otras convenciones para nombrar radicales claramente indican que es un di-radical. Por ejemplo, como se emplea aquí, "alquileno" significa un grupo químico di-radical ramificado o de cadena recta saturado que contiene solo carbono e hidrógeno, tales como metileno, isopropileno, isobutileno, sec-butileno y pentileno, que se conecta al resto de la molécula mediante dos puntos de conexión. Como se emplea aquí, "alquenileno" significa un grupo químico di-radical de cadena recta o ramificada que contiene solo carbono e hidrógeno, y contiene al menos un doble enlace carbono-carbono, tal como 1-propenileno, 2-propenileno, 2-metil-l-propenileno, 1-butenileno y 2-butenileno, que se conecta al

resto de la molécula mediante dos puntos de conexión.

Como se emplea aquí, "isósteros" de un grupo químico son otros grupos químicos que exhiben las mismas o similares propiedades. Por ejemplo, tetrazol es un isóstero de ácido carboxílico debido a que imita las propiedades del ácido carboxílico aún cuando ambos tienen fórmulas moleculares muy diferentes. Tetrazol es uno de los muchos reemplazos posibles isostéricos para ácido carboxílico. Otros isósteros de ácido carboxílico contemplados incluyen - $-SO_3H$, $-SO_2HNR^9$, $-PO_2(R^9)_2$, $-PO_3(R^{11})_2$, $-CONHNH\ SO_2R^9$, $-COHNSO_2R^9$, y $CONR^9CN$, en donde R es como se define anteriormente. Además, isósteros de ácido carboxílico pueden incluir carbociclos o heterociclos de 5-7 miembros que contienen cualquier combinación de $CH_2$, O, S, o N en cualquier estado de oxidación químicamente estable, en donde cualquiera de los átomos de la estructura de anillo están opcionalmente substituidos en una o más posiciones. Las siguientes estructuras son ejemplos no-limitantes de isósteros carbocíclicos y heterocíclicos contemplados. Los átomos de la estructura de anillo pueden ser substituidos opcionalmente en una o más posiciones con $R^9$ como se define anteriormente.



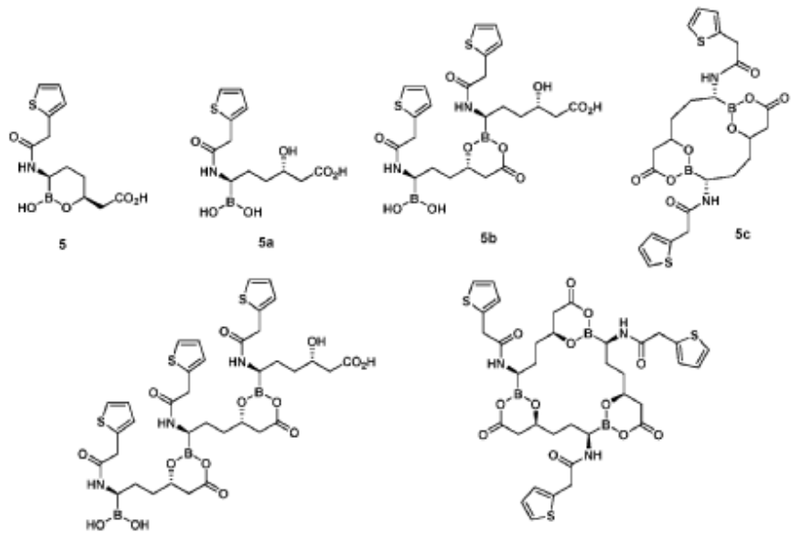
También se contempla que cuando substituyentes químicos se agregan a un isóstero carboxílico, el compuesto retiene las propiedades de un isóstero carboxílico. Se contempla que cuando un isóstero carboxílico se substituye opcionalmente con una o más porciones seleccionadas de $R^9$ como se definió anteriormente, entonces la substitución y la posición de substitución se

eligen de manera tal que no elimina las propiedades de isóstero de ácido carboxílico del compuesto. De manera similar, también se contempla que la colocación de uno o más substituyentes $R^9$ sobre un isóstero de ácido carbocíclico o carboxílico heterocíclico y no es una substitución en uno o más átomos que mantienen o son integrales con las propiedades de isóstero de ácido carboxílico del compuesto, si estos substituyentes destruyen las propiedades isostéricas de ácido carboxílico del compuesto.

Otros isósteros de ácido carboxílico no específicamente ejemplificados en esta especificación también se contemplan.

La persona con destreza reconocerá que algunas estructuras aquí descritas pueden ser formadas de resonancia o tautómeros de compuestos que pueden substancialmente ser representados por otras estructuras químicas, aún cuando cinéticamente; el artesano reconoce que dichas estructuras son solo una muy pequeña porción de una muestra de los compuestos. Estos compuestos se consideran dentro del alcance de las estructuras ilustradas, aunque dichas formas de resonancia o tautómeros no se representan aquí.

En algunas modalidades, debido al fácil intercambio de ésteres de boro, los compuestos aquí descritos pueden convertirse a o existir en equilibrio con formas alternas. De acuerdo con esto, en algunas modalidades, los compuestos aquí descritos pueden existir en combinación con una o más de estas formas. Por ejemplo, el Compuesto 5 puede existir en combinación con una o más formas de cadena abierta (5a), forma dimérica (5b), forma dimérica cíclica (5c), forma trimérica (5d), forma trimérica cíclica (5e), y semejantes.



Los compuestos que aquí se proporcionan pueden abarcar diversas formas estereoquímicas. Los compuestos también abarcan diaestereómeros así como isómeros ópticos, por ejemplo mezclas de enantiómeros incluyen mezclas racémicas, así como enantiómeros y diaestereómeros individuales, que surgen como consecuencia de asimetría estructural en ciertos compuestos. La separación de los isómeros individuales o síntesis selectiva de los isómeros individuales, se logra por aplicación de diversos métodos que son bien conocidos por los practicantes en la técnica.

El término "agente" o "agente de prueba" incluye cualquier substancia, molécula, elemento, compuesto, entidad o combinación de los mismos. Incluye pero no está limitado a por ejemplo, proteína, polipéptido, péptido o mimético, molécula orgánica pequeña, polisacárido, polinucleótido y semejantes. Puede ser un producto natural, un compuesto sintético, o un compuesto químico, o una combinación de dos o más substancias. A menos que de otra forma se especifiquen, los términos "agente", "substancia", y "compuesto", se emplean aquí en forma intercambiable.

El término "análogo" se emplea aquí para referirse a una molécula que semeja estructuralmente una molécula de referencia pero que se ha modificado en una forma dirigida y controlada, al reemplazar un substituyente específico de la molécula de referencia con un substituyente alterno. Comparado con la molécula de referencia, se esperaría por una persona con destreza en la técnica que un análogo exhibiera la misma similar o mejorada utilidad. Síntesis y criba de análogos, para identificar variantes de compuestos conocidos que tienen características mejoradas (tales como superior afinidad de enlace para una molécula dirigida) es un enfoque que es bien conocido en la química farmacéutica.

El término "mamífero" se emplea en su sentido biológico usual. De esta manera, incluye específicamente humanos, ganado, caballos, perros, gatos, ratas y ratones pero también incluyen muchas otras especies.

La expresión "infección microbiana" se refiere a la invasión por microbios patogénicos, del organismo hospedero, ya sea que el organismo sea un vertebrado, invertebrado, pez, planta, ave o mamífero. Esto incluye el crecimiento

excesivo de microbios que normalmente están presentes en o sobre el cuerpo de un mamífero u otro organismo. En forma más general, una infección microbiana puede ser cualquier situación en la que la presencia de una o varias poblaciones microbianas dañe a un mamífero hospedero. De esta manera, un mamífero "sufre" de una infección microbiana cuando números excesivos de una población microbiana están presentes en o sobre el cuerpo de un mamífero, o cuando los efectos de la presencia de una o varias poblaciones microbianas dañe a las células u otro tejido de un mamífero. Específicamente, esta descripción aplica a una infección bacteriana. Hay que notar que los compuestos de modalidades preferidas también son útiles para tratar crecimiento o contaminación microbiana de cultivos celulares u otros medios, o superficies u objetos inanimados, y nada aquí habrá de limitar las modalidades preferidas solo a tratamiento de organismos superiores, excepto cuando explícitamente así se especifique en las reivindicaciones.

La expresión "portador farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medio de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifungales, agentes para retraso de absorción e isotónicos y semejantes. El uso de estos medios y agentes para substancias farmacéuticas activas es bien conocido en la técnica. Excepto con respecto a cualquier medio o agente convencional incompatible con el ingrediente activo, su uso en las composiciones terapéuticas se contempla. Ingredientes activos suplementarios también pueden ser incorporados en las composiciones. Además, diversos adyuvantes tal como se emplea comúnmente en la técnica, pueden ser incluidos. Estos y otros de estos compuestos se describen en la literatura, por ejemplo en Merck Index, Merck & Company, Rahway, NJ. Consideraciones para la inclusión de diversos componentes en las composiciones farmacéuticas se describen por ejemplo, en Gilman et al. (Eds.) (1990); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Ed., Pergamon Press.

La expresión "sal farmacéutica aceptable" se refiere a sales que retienen la efectividad y propiedades biológicas de los compuestos de las

modalidades preferidas, y que no son indeseables en forma biológica u otra. En muchos casos, los compuestos de las modalidades preferidas son capaces de formar sales de ácido y/o base en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a ellos. Sales de adición de ácido farmacéuticas aceptables pueden formarse con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Ácidos inorgánicos de los cuales pueden derivarse sales incluyen por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y semejantes. Ácidos orgánicos de los cuales pueden derivarse sales incluyen por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinnámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico, y semejantes. Sales de adición de base farmacéuticas aceptables pueden formarse con bases orgánicas e inorgánicas. Bases inorgánicas de las cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y semejantes; en particular se prefieren las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Bases orgánicas de las cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas substituidas incluyendo aminas substituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio de iones básicas, y semejantes, específicamente tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina y etanolamina. Muchas de estas sales se conocen en la técnica, como se describe en WO 87/05297, Johnston et al., publicada en septiembre 11, 1987 (aquí incorporada por referencia en su totalidad).

"Solvato" se refiere al compuesto formado por la interacción de un solvente y EPI, un metabolito o su sal. Solvatos convenientes son solvatos farmacéuticos aceptables incluyendo hidratos.

"Sujeto" como se emplea aquí, significa un humano o un mamífero no humano, por ejemplo un perro, un gato, un ratón, una rata, una vaca, una oveja, un cerdo, una cabra, un primate no humano o un ave, por ejemplo una gallina, así como cualquier otro vertebrado o invertebrado.

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

"Tratamiento", "tratar" o "curar" como se emplean aquí, se refiere a la administración de una composición farmacéutica para propósitos profilácticos y/o terapéuticos. La expresión "tratamiento profiláctico" se refiere a tratamiento de un paciente quien no está aún infectado, pero quien es susceptible a o de otra forma está en riesgo de, una infección particular, con lo que el tratamiento reduce la probabilidad de que el paciente desarrolle una infección. La expresión "tratamiento terapéutico" se refiere a administrar un tratamiento a un paciente que ya sufre de una infección.

Administración y Composiciones Farmacéuticas

Algunas modalidades incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden: (a) una cantidad segura y terapéuticamente efectiva del derivado éster de ácido borónico cíclico, o su correspondiente enantiómero, diaestereoisómero o tautómero, o sal farmacéutica aceptable; y (b) un portador farmacéutico aceptable.

Los derivados éster de ácido borónico cíclico se administran a una dosis terapéutica efectiva, por ejemplo una dosis suficiente para proporcionar tratamiento para los estados de enfermedad previamente descritos. Mientras que los niveles de dosis humanos todavía están por optimizarse para los compuestos de las modalidades preferidas, en general, una dosis diaria para la mayoría de los derivados éster de ácido borónico cíclicos aquí descritos, es de aproximadamente 0.25 mg/kg a aproximadamente 120 mg/kg o más de peso corporal, de aproximadamente 0.5 mg/kg o menos de aproximadamente 70 mg/kg, de aproximadamente 1.0 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de pero corporal, o de aproximadamente 1.5 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal. De

esta manera, para administración a una persona de 70 kg, el intervalo de dosis sería de aproximadamente 17 mg por día a aproximadamente 8000 mg por día, desde aproximadamente 35 mg por día o menos de aproximadamente 7000 mg por día o más, de aproximadamente 70 mg por día a aproximadamente 6000 mg por día, de aproximadamente 100 mg por día aproximadamente 5000 mg por día, o de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 3000 mg por día. La cantidad de compuesto activo administrada por supuesto dependerá del sujeto y el estado de la enfermedad que se trata, la severidad de la aflicción, la forma y programa de administración y el juicio del médico que lo receta.

Administración de los compuestos aquí descritos o sus sales farmacéuticas aceptables puede ser mediante cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes que sirven de forma similar incluyendo, pero no limitados a oral, subcutánea, intravenosa, intranasal, tópica, transdérmica, intraperitoneal, intramuscular, intrapulmonar, vaginal, rectal o intraocular. Son usuales administraciones orales y parenterales para tratar las indicaciones que son el objeto de las modalidades preferidas.

Los compuestos útiles como se describe anteriormente pueden formularse en composiciones farmacéuticas para utilizar en el tratamiento de estas condiciones. Técnicas de formulación farmacéutica estándar se emplean, tales como aquellas descritas en Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005), incorporada aquí por referencia en su totalidad.

Además del compuesto selecto útil como se describe anteriormente, algunas modalidades incluyen composiciones que contienen un portador farmacéutico-aceptable. La expresión "portador farmacéutico-aceptable", como se emplea aquí, significa uno o más diluyentes de relleno líquido o sólido compatibles o substancias de encapsulación, que son adecuadas para administración a un mamífero. El término "compatible", como se emplea aquí, significa que los componentes de la composición son capaces de ser mezclados con el compuesto objeto, y entre sí, en una forma tal que no hay interacción, lo que substancialmente reduciría la eficacia farmacéutica de la composición bajo

situaciones de uso ordinario. Portadores farmacéuticos aceptables, por supuesto, deben ser de pureza suficientemente alta y de toxicidad suficientemente baja para hacerlos adecuados para administración de preferencia a un animal, de preferencia el mamífero tratado.

Algunos ejemplos de substancias, que pueden servir como portadores farmacéuticos-aceptables o sus componentes, son azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de papa; celulosa y sus derivados, tales como carboximetil celulosa de sodio, etil celulosa y metil celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; lubricantes sólidos, tales como ácido esteárico y estearato de magnesio; sulfato de calcio; aceites vegetales, tales como aceite de cacahuate, aceite de semilla de algodón, aceite de ajonjolí, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de teobroma; polioles tales como propilen glicol, glicerina, sorbitol, manitol y polietilen glicol; ácido algínico; emulsificantes, tales como TWEENS; agentes humectantes, tales como lauril sulfato de sodio; agentes colorantes; agentes saborizantes; agentes de tableteado, estabilizantes; antioxidantes; conservadores; agua libre de pirógenos; salino isotónico; y soluciones de amortiguador fosfato.

La selección de un portador farmacéutico aceptable para utilizarse en conjunto con el compuesto objeto, se determina básicamente por la forma en que el compuesto se va a administrar.

Las composiciones aquí descritas de preferencia se proporcionan en forma de dosis unitaria. Como se emplea aquí, una "forma de dosis unitaria" es una composición que contiene una cantidad de un compuesto que es adecuada para administración a un animal, de preferencia un sujeto humano, en una sola dosis, de acuerdo con la buena práctica médica. La preparación de una forma de dosis unitaria o sencilla, sin embargo no implica que la forma de dosis se administra una vez por día una vez por curso del tratamiento. Estas formas de dosis se contemplan para ser administradas una, dos, tres o más veces por día y pueden administrarse como infusión sobre un periodo de tiempo (por ejemplo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 2-6 horas), o administradas como una infusión continua, y pueden suministrarse más de una vez durante un

curso de terapia, no se excluye específicamente a través de una sola administración. La persona con destreza reconocerá que la formulación no contempla específicamente todo el curso de terapia y estas decisiones se dejan para aquellos con destreza en la técnica de tratamiento en vez de la formulación.

Las composiciones útiles como se describió anteriormente pueden estar en cualquiera de una variedad de formas convenientes para una variedad de rutas de administración, por ejemplo para rutas de administración oral, nasal, rectal, tópica (incluyendo transdérmica), ocular, intracerebral, intracraneal, intratecal, intraarterial, intravenosa, intramuscular, u otras parenterales. La persona con destreza apreciará que composiciones orales y nasales comprenden composiciones que se administran por inhalación y hechas utilizando metodologías disponibles. Dependiendo de la ruta particular de administración deseada, puede emplearse una variedad de portadores farmacéuticos aceptables bien conocidos en la técnica. Portadores farmacéuticos aceptables incluyen por ejemplo, rellenos sólidos o líquidos, diluyentes, hidrótropos, agentes tenso activos y substancias encapsulantes. Materiales farmacéuticos activos opcionales pueden incluirse, que no interfiere substancialmente con la actividad inhibitoria del compuesto. La cantidad del portador empleado en conjunto con el compuesto, es suficiente para proporcionar una cantidad práctica de material para administración por dosis unitaria del compuesto. Técnicas y composiciones para producir formas de dosis útiles en los métodos aquí descritos, se describen en las siguientes referencias, todas incorporadas aquí por referencia: Modern Pharmaceutics, 4th Ed., Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, editors, 2002); Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1989); y Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 8th Edition (2004).

Diversas formas de dosis oral pueden emplearse, incluyendo formas sólidas tales como tabletas, cápsulas, gránulos y polvos a granel. Estas formas orales comprenden una cantidad segura y efectiva, usualmente al menos aproximadamente 5%, con un máximo de aproximadamente 90%, del compuesto. Las tabletas pueden ser comprimidas, triturados de tabletas, de revestimiento entérico, de revestimiento con azúcar, revestimiento con películas o de

compresión múltiple, que contienen convenientes aglutinantes, lubricantes, diluyentes, agentes desintegrantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, agentes que inducen flujo, y agentes de fusión. Formas de dosis líquidas orales incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones, soluciones y/o suspensiones acuosas reconstituidas a partir de gránulos no-efervescentes y preparaciones efervescentes reconstituidas a partir de gránulos efervescentes, que contienen convenientes solventes, conservadores, agentes emulsificantes, agentes de suspensión, diluyentes, endulzantes, agentes de fusión, agentes colorantes y agentes saborizantes.

El portador farmacéutico-aceptable adecuado para la preparación de formas de dosis unitarias para administración peroral es bien conocido en la técnica. Tabletas típicamente comprenden adyuvantes farmacéuticos convencionales como diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, mannitol, lactosa y celulosa; aglutinantes tales como almidón, gelatina y sacarosa; desintegrantes tales como almidón, ácido algínico y croscarmelosa; lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Deslizantes tales como dióxido de silicio, pueden emplearse para mejorar las características de flujo de la mezcla en polvo. Agentes colorantes, tales como colorantes FD&C, pueden agregarse para apariencia. Endulzantes y agentes saborizantes, tales como aspartame, sacarina, mentol, menta y sabores de frutas, son adyuvantes útiles para tabletas masticables. Las cápsulas típicamente comprenden uno o más diluyentes sólidos anteriormente descritos. La selección de componentes portadores depende de consideraciones secundarias como sabor, costo y estabilidad en almacenamiento, que no son críticas y pueden fácilmente elaborarse por una persona con destreza en la técnica.

Composiciones perorales también incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones líquidas y semejantes. Los portadores farmacéuticos aceptables adecuados para la preparación de estas composiciones son bien conocidos en la técnica. Componentes típicos de portadores para jarabes, elíxires, emulsiones y suspensiones, incluyen etanol, glicerol, propilen glicol, polietilen glicol, sacarosa líquida, sorbitol y agua. Para una suspensión, agentes de suspensión típicos

incluyen metil celulosa, carboximetil celulosa de sodio, AVICEL RC-591, tragacanto y alginato de sodio; agentes humectantes típicos incluyen lecitina y polisorbato 80; y conservadores típicos incluyen metil parabeno y benzoato de sodio. Composiciones líquidas perorales también pueden contener uno o más componentes tales como endulzantes, agentes saborizantes y colorantes descritos anteriormente.

Estas composiciones también pueden revestirse por métodos convencionales, típicamente con revestimientos dependientes de tiempo o pH, tal que el compuesto objeto se libere en el tracto gastrointestinal en la vecindad de la aplicación tópica deseada, o en diversos tiempos para extender la acción deseada. Estas formas de dosis típicamente incluyen, pero no se limitan a, uno o más de acetato ftalato de celulosa, polivinilacetato ftalato, hidroxipropil metil celulosa ftalato, etil celulosa, revestimientos de Eudragit, ceras y goma laca.

Composiciones aquí descritas pueden incluir opcionalmente otros agentes activos farmacéuticos.

Otras composiciones útiles para alcanzar el suministro sistémico de los compuestos objeto incluyen formas de dosis sublingual, bucal y nasal. Estas composiciones típicamente comprenden una o más de estas substancias de relleno solubles tales como sacarosa, sorbitol y mannitol; y aglutinantes tales como acacia, celulosa microcristalina, carboximetil celulosa e hidroxipropil metil celulosa. Deslizantes, lubricantes, endulzantes, colorantes, antioxidantes y agentes saborizantes descritos anteriormente también pueden ser incluidos.

Una composición líquida, que se formula para uso oftálmico tópico, se formula tal que puede administrarse en forma tópica al ojo. La comodidad deberá llevarse al máximo lo más posible aunque en ocasiones las consideraciones de formulación (por ejemplo estabilidad del fármaco) pueden requerir menos de la comodidad óptima. En el caso en que la comodidad no puede llevarse al máximo, el líquido deberá formularse de manera tal que el líquido sea tolerable al paciente para uso oftálmico tópico. En forma adicional, un líquido oftálmicamente aceptable ya deberá ser empacado para uso sencillo, o contener un conservador para evitar contaminación sobre múltiples usos.

Para aplicación oftálmica, soluciones o medicamentos a menudo se preparan utilizando una solución salina fisiológica como vehículo principal. Soluciones oftálmicas de preferencia deberán mantenerse a un pH cómodo con un sistema amortiguador o tampón apropiado. Las formulaciones también pueden contener conservadores, estabilizantes y surfactantes convencionales, farmacéuticos aceptables.

Conservadores que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas aquí descritas incluyen pero no están limitadas a cloruro de benzalconio, PHMB, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico y nitrato fenil mercúrico. Un surfactante útil por ejemplo es Tween 80. Igualmente, diversos vehículos útiles pueden utilizarse en las preparaciones oftálmicas aquí descritas. Estos vehículos incluyen pero no están limitados a polivinil alcohol, povidona, hidroxipropil metil celulosa, polioxámeros, carboximetil celulosa, hidroxietil celulosa y agua purificada.

Ajustadores de tonicidad pueden agregarse según se requiera o sea conveniente. Incluyen pero no están limitados a sales, particularmente cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol y glicerina o cualquier otro ajustador de tonicidad oftálmicamente aceptable conveniente.

Diversos amortiguadores y medios para ajustar el pH pueden emplearse siempre que la preparación resultante sea ópticamente aceptable. Para muchas composiciones, el pH estará entre 4 y 9. De acuerdo con esto, amortiguadores incluyen amortiguadores acetato, amortiguadores citrato, amortiguadores fosfato y amortiguadores borato. Ácidos o bases pueden emplearse para ajustar el pH de estas formulaciones según se requiera.

En un sentido similar, un antioxidante oftálmicamente aceptable incluye pero no está limitado a metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, acetil cisteína, hidroxianisol butilado e hidroxitoluen butilado.

Otros componentes excipientes que pueden incluirse en las preparaciones oftálmicas son agentes quelantes. Un agente quelante útil es edetato de sodio, aunque también pueden emplearse otros agentes quelantes en lugar de o en conjunto con él.

Se emplean para uso tópico, cremas, ungüentos, geles, soluciones o suspensiones, etc., que contiene el compuesto aquí descrito. Formulaciones tópicas pueden en general comprender un portador farmacéutico, co-solvente, emulsificante, mejorador de penetración, sistema conservador y emoliente.

Para administración intravenosa, los compuestos y composiciones aquí descritos pueden disolverse o dispersarse en un diluyente farmacéutico aceptable, tal como salino o solución de dextrosa. Excipientes convenientes pueden incluirse para lograr el pH deseado, incluyendo pero no limitados a NaOH, carbonato de sodio, acetato de sodio, HCl, y ácido cítrico. En diversas modalidades, el pH de la composición final está en el intervalo de 2 a 8, o de preferencia de 4 a 7. Excipientes antioxidantes pueden incluir bisulfito de sodio, acetona bisulfito de sodio, formaldehído de sodio, sulfoxilato, tiourea y EDTA. Otros ejemplos no limitantes de excipientes convenientes encontrados en la composición intravenosa final pueden incluir fosfatos de sodio o potasio, ácido cítrico, ácido tartárico, gelatina y carbohidratos tales como dextrosa, manitol y dextrano. Adicionales excipientes aceptables se describen en Powell, et al., Compendium of Excipients for Parenteral Formulations, PDA J Pharm Sci and Tech 1998, 52 238-311 y Nema et al., Excipients and Their Role in Approved Injectable Products: Current Usage and Future Directions, PDA J Pharm Sci and Tech 2011, 65 287-332, ambos de los cuales se incorporan aquí por referencia en su totalidad. Agentes antimicrobianos también pueden incluirse para lograr una solución bacterioestática o fungistática, incluyendo pero no limitados a nitrato fenilmercúrico, timerosal, cloruro de benzetonio, cloruro de benzalconio, fenol, cresol y clorobutanol.

La composición resultante puede ser instilada en el paciente sobre un periodo de tiempo. En diversas modalidades, el tiempo de infusión está en el intervalo de 5 minutos a infusión continua, de 10 minutos a 8 horas, de 30 minutos a 4 horas y de 1 hora a 3 horas. En una modalidad, el fármaco es instilado por un periodo de 3 horas. La instilación puede repetirse al intervalo de dosis deseado, que puede incluir por ejemplo, 6 horas, 8 horas, 12 horas o 24 horas.

Las composiciones para administración intravenosa pueden

proporcionarse a encargados de la salud en la forma de uno o más sólidos que se reconstituyen con un diluyente conveniente tal como agua estéril, salino o dextrosa en agua, poco antes de administración. Soluciones concentradas reconstituidas además pueden diluirse en soluciones parenterales que tienen un volumen de aproximadamente 25 a aproximadamente 1000 ml, de aproximadamente 30 ml a aproximadamente 500 ml, o de aproximadamente 50 ml a aproximadamente 100 ml. En otras modalidades, las composiciones se proporcionan en solución, listas para administrar en forma parenteral. Todavía en otras modalidades, las composiciones se proporcionan en una solución que además se diluye antes de administración. En modalidades que incluyen administrar una combinación de un aquí descrito y otro agente, la combinación puede proporcionarse a los encargados del cuidado, como una mezcla, o los encargados del cuidado o de la atención pueden mezclar los dos agentes antes de administración, o los dos agentes pueden administrarse por separado.

La dosis actual de los compuestos activos aquí descritos depende del compuesto específico, y de la condición a tratar; la selección de la dosis apropiada está bien dentro del conocimiento de la persona con destreza.

**Equipos para Administración Intravenosa**

Algunas modalidades incluyen un equipo que comprende un compuesto aquí descrito y un agente adicional, tal como un agente antimicrobiano. En una modalidad, ambos componentes se proporcionan en un solo recipiente estéril. En el caso de sólidos para reconstitución, los agentes pueden ser mezclados previamente y agregados al recipiente en forma simultánea o pueden ser rellenos con polvo seco en el recipiente en dos etapas separadas. En algunas modalidades, los sólidos son productos cristalinos estériles. En otra modalidad, los sólidos son liófilos. En una modalidad, ambos componentes se liofilizan en conjunto. Ejemplos no limitantes de agentes para ayudar en la liofilización incluyen fosfatos de sodio o potasio, ácido cítrico, ácido tartárico, gelatina y carbohidratos tales como dextrosa, manitol y dextrano. Una modalidad incluye sólidos no estériles que son irradiados ya sea antes o después de introducción en el recipiente.

En el caso de un líquido, los agentes pueden disolverse o dispersarse en un diluyente listo para administración. En otra modalidad, la solución o dispersión además puede ser diluida antes de administración. Algunas modalidades incluyen proporcionar el líquido en una bolsa IV. El líquido puede ser congelado para mejorar la estabilidad.

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

La proporción molar de compuesto aquí descrito a agente adicional (por ejemplo, agente antibacteriano) puede ser de aproximadamente 10:1 a 1: 10, 8:1 a 1:8, 5:1 a 1:5, 3:1 a 1:3, 2:1 a 1:2, o aproximadamente 1:1. En diversas modalidades, la cantidad de compuesto aquí descrito puede ser de 100 mg a 5 g, 500 mg a 2 g, o aproximadamente 1 g. De manera similar, en diversas modalidades la cantidad de agente adicional puede ser de 100 mg a 5 g, 500 mg a 2 g, o aproximadamente 1 g.

En una modalidad alterna, los dos componentes pueden proporcionarse en recipientes separados. Cada recipiente puede incluir un sólido, solución o dispersión. En estas modalidades, los dos recipientes pueden proporcionarse en un solo paquete o pueden proporcionarse por separado. En una modalidad, los compuestos aquí descritos se proporcionan como una solución mientras que el agente adicional (por ejemplo, ejemplo antibacteriano) se proporciona como un sólido listo para reconstitución. En una modalidad semejante, la solución del compuesto aquí descrito se utiliza como el diluyente para reconstituir al otro agente.

## Métodos de Tratamiento

Algunas modalidades de la presente invención incluyen métodos para tratar infecciones bacterianas con los compuestos y composiciones que comprenden derivados éster de ácido borónico cíclicos aquí descritos. Algunos métodos incluyen administrar un compuesto, composición, composición farmacéutica aquí descrita a un sujeto que lo requiere. En algunas modalidades,

un sujeto puede ser un animal, por ejemplo un mamífero, un humano. En algunas modalidades, la infección bacteriana comprende una bacteria descrita aquí. Como se apreciará de lo anterior, métodos para tratar una infección bacteriana incluyen métodos para evitar infección bacteriana en un sujeto que tiene riesgo de la misma.

Adicionales modalidades incluyen administrar una combinación de compuestos a un sujeto que lo requiere. Una combinación puede incluir un compuesto, composición, composición farmacéutica aquí descrita con un medicamento adicional.

Algunas modalidades incluyen co-administrar un compuesto, composición y/o composición farmacéutica aquí descrita, con un medicamento adicional. Por "co-administración", se entiende que los dos o más agentes pueden encontrarse en la corriente sanguínea del paciente al mismo tiempo, independientemente de cuando o como se administran actualmente. En una modalidad, los agentes se administran en forma simultánea. En una modalidad semejante, la administración en combinación se logra al combinar el agente en una forma de dosis sencilla. Cuando se combinan los agentes en una forma de dosis sencilla, pueden mezclarse físicamente (por ejemplo, por co-disolución o mezclado en seco) o pueden formar un aducto o ligarse covalentemente de manera al que se dividen en los dos o más ingredientes activos ante administración al paciente. En otra modalidad, los agentes se administran secuencialmente. En una modalidad los agentes se administran a través de la misma ruta, tal como oralmente. En otra modalidad, los agentes se administran a través de diferentes rutas, tales como uno administrado en forma oral y otro administrado en forma i.v.

Ejemplos de medicamentos adicionales incluyen un agente antibacteriano, agente antifungal, un agente antiviral, un agente anti-inflamatorio y un agente anti-alérgico.

Algunas modalidades incluyen co-administración de un compuesto, composición o composición farmacéutica aquí descritos con un agente antibacteriano tal como β-lactama. Ejemplos de β-lactamas incluyen Amoxicilina,

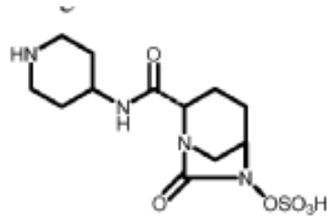
Ampicilina (e.g., Pivampicilina, hetacilina, bacampicilina, Metampicilina, Talampicilina), Epicilina, carbenicilina (Carindacilina), ticarcilina, Temocilina, azlocilina, piperacilina, mezlocilina, mecilinam (pivmecilinam), sulbenicilina, bencilpenicilina (G), Clometocilina, bencilpenicilina benzatínica, bencilpenicilina procaína, Azidocilina, Penamecilina, fenoximetilpenicilina (V), propicilina, Benzatina fenoximetilpenicilina, feneticilina, Cloxacilina (por ejemplo, dicloxacilina, flucloxacilina), oxacilina, meticilina, nafcilina, Faropenem, Biapenem, doripenem, ertapenem, imipenem, meropenem, panipenem, Tomopenem, Razupenem, cefazolina, Cefacetrilo , cefadroxilo, cefalexina, Cefaloglicina, Cefalonio, cefaloridina, cefalotina, Cefapirina, cefatrizina, Cefazedone, Cefazaflur, Cefradine, Cefroxadine, Ceftezol, cefaclor, cefamandol, cefminox, Cefonicida, ceforanida, Cefotiam, cefprozil, Cefbuperazone, cefuroxima, Cefuzonam, cefoxitina, cefotetan , cefmetazol, Loracarbef, cefixima, ceftazidima, ceftriaxona, Cefcapene, Cefdaloxima, cefdinir, Cefditoren, Cefetamet, cefmenoxima, Cefodizima, cefoperazona, cefotaxima, Cefpimizole, cefpiramide, cefpodoxima, Cefsulodin, Cefteram, Ceftibuten, Ceftiolene, ceftizoxima, Flomoxef, Latamoxef, Cefepime , Cefozopran, cefpiroma, Cefquinoma, Ceftobiprol, ceftarolina, CXA-101, RWJ-54428, MC-04, 546, ME1036, BAL30072, SYN 2416, ceftiofur, Cefquinoma, cefovecina, aztreonam, Tigemonam, carumonam, RWJ-442831, RWJ-333441, y RWJ-333442.

Modalidades preferidas incluyen β-lactamas tales como Ceftazidime, Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem, ME1036, Tomopenem, Razupenem, y Panipenem.

Algunas modalidades incluyen co-administración de los compuestos, composiciones y/o composiciones farmacéuticas aquí descritas con un agente adicional, en donde el agente adicional comprende una monobactama. Ejemplos de monobactamas incluyen aztreonam, tigemonam, BAL 30072, SYN 2416 (BAL19764), y carumonam.

Algunas modalidades incluyen co-administración de los compuestos, composiciones y/o composiciones farmacéuticas aquí descritas con un agente adicional, en donde el agente adicional comprende un inhibidor beta-lactamasa

Clase A, B, C, o D. Un ejemplo de un inhibidor beta-lactamasa Clase B incluye ME1071 (Yoshikazu Ishii et al, "In Vitro Potentiation of Carbapenems with ME1071, a Novel Metallo-B-Lactamase Inhibitor, against Metallo-B-lactamase Producing Pseudomonas aeruginosa Clinical Isolates." Antimicrob. Agents Chemother. doi:10.1128/AAC.01397-09 (julio 2010)). Otros ejemplos de inhibidores de beta-lactamasa administrados como un agente adicional incluyen ácido clavulánico, tazobactam, sulbactam, avibactam (NXL-104), M K-7655, y BAL29880. MK-7655 tienen la siguiente estructura:




MK-7655

Indicaciones

Los compuestos y composiciones que comprenden derivados éster de ácido borónico cíclico aquí descritos pueden emplearse para tratar infecciones bacterianas. Infecciones bacterianas que pueden tratarse con los compuestos, composiciones y métodos aquí descritos pueden comprender un amplio espectro de bacterias. Organismos ejemplares incluyen bacterias gram-positivas, bacterias gram-negativas, bacterias aeróbicas y anaeróbicas, tales como Staphylococcus, Lactobacillus, Streptococcus, Sarcina, Escherichia, Enterobacter, Klebsiella, Pseudomonas, Acinetobacter, Mycobacterium, Proteus, Campylobacter, Citrobacter, Nisseria, Baccillus, Bacteroides, Peptococcus, Clostridium, Salmonella, Shigella, Serratia, Haemophilus, Brucella y otros organismos.

Más ejemplos de infecciones bacterianas incluyen *Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas fluorescens, Pseudomonas acidovorans, Pseudomonas alcaligenes, Pseudomonas putida, Stenotrophomonas maltophilia, Burkholderia cepacia, Aeromonas hydrophilia, Escherichia coli, Citrobacter freundii, Salmonella typhimurium, Salmonella typhi, Salmonella paratyphi, Salmonella enteritidis, Shigella dysenteriae, Shigella flexneri, Shigella sonnei,*

*Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Serratia marcescens, Francisella tularensis, Morganella morganii, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia alcalifaciens, Providencia rettgeri, Providencia stuartii, Acinetobacter baumannii, Acinetobacter calcoaceticus, Acinetobacter haemolyticus, Yersinia enterocolitica, Yersinia pestis, Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia intermedia, Bordetella pertussis, Bordetella parapertussis, Bordetella bronchiseptica, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Haemophilus haemolyticus, Haemophilus parahaemolyticus, Haemophilus ducreyi, Pasteurella multocida, Pasteurella haemolytica, Branhamella catarrhalis, Helicobacter pylori, Campylobacter fetus, Campylobacter jejuni, Campylobacter coli, Borrelia burgdorferi, Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus, Legionella pneumophila, Listeria monocytogenes, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Kingella, Moraxella, Gardnerella vaginalis, Bacteroides fragilis, Bacteroides distasonis, Bacteroides 3452A homology group, Bacteroides vulgatus, Bacteroides ovalus, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides uniformis, Bacteroides eggerthii, Bacteroides splanchnicus, Clostridium difficile, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellular, Mycobacterium leprae, Corynebacterium diphtheriae, Corynebacterium ulcerans, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus agalactiae, Streptococcus pyogenes, Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus saprophyticus, Staphylococcus intermedius, Staphylococcus hyicus subsp. hyicus, Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus hominis, o Staphylococcus saccharolyticus*.

Los siguientes ejemplos describirán adicionalmente la presente invención, y se emplean con los propósitos de ilustración solamente, y no deben considerarse como limitantes.

## EJEMPLOS

Procedimientos Generales

Materiales empleados para preparar los derivados éster de ácido borónico cíclico aquí descritos pueden elaborarse por métodos conocidos o están comercialmente disponibles. Será aparente para la persona con destreza que

métodos para preparar precursores y funcionalidad relacionados a los compuestos aquí reivindicados, en general se describen en la literatura incluyendo por ejemplo, los procedimientos descritos en US7271186 y WO2009064414, cada uno de los cuales se incorpora por referencia en su totalidad. En estas reacciones, también es posible utilizar variantes las cuales se conocen por aquellos con destreza ordinaria en la especialidad, pero no se mencionan con mayor detalle. La persona con destreza dada la literatura y esta descripción está bien equipada para preparar cualquiera de los compuestos.

Se reconoce que la persona con destreza en la especialidad de química orgánica puede fácilmente llevar a cabo manipulaciones sin mayor dirección, esto es, está dentro del alcance y práctica de la persona con destreza el llevar a cabo estas manipulaciones. Estas incluyen reducción de compuestos carbonilo a sus correspondientes alcoholes, oxidaciones, acilaciones, substituciones aromáticas, tanto electrofílicas como nucleofílicas, eterificaciones, esterificaciones y saponificación y semejantes. Estas manipulaciones se discuten en textos estándar tales como March Advanced Organic Chemistry (Wiley), Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry (aquí incorporado por referencia en su totalidad) y semejantes.

La persona con destreza fácilmente apreciará que ciertas reacciones se llevan a cabo mejor cuando otra funcionalidad se enmascara o protege en la molécula, evitando de esta manera cualesquiera reacciones secundarias indeseables y/o incrementando el rendimiento de la reacción. A menudo, la persona con destreza utiliza grupos protectores para lograr estos rendimientos incrementados o para evitar las reacciones indeseables. Estas reacciones se encuentran en la literatura y también están dentro del alcance de la persona con destreza en la especialidad. Ejemplos de muchas de estas manipulaciones pueden encontrarse por ejemplo en T. Greene and P. Wuts Protecting Groups in Organic Synthesis, 4th Ed., John Wiley & Sons (2007), incorporada aquí por referencia en su totalidad.

Los siguientes esquemas ejemplares se proporcionan para la guía del lector, y representan métodos preferidos para elaborar los compuestos aquí

ejemplificados. Estos métodos no son limitantes, y será aparente que otras rutas pueden emplearse para preparar estos compuestos. Estos métodos incluyen específicamente químicas basadas en fase sólida, incluyendo química combinatoria. La persona con destreza está equipada completamente para preparar estos compuestos por aquellos métodos dados en la literatura y esta descripción. Las numeraciones de los compuestos empleados en los esquemas sintéticos ilustrados a continuación, se pretenden para esos esquemas específicos solamente, y no debe considerarse como o que se confundan con los mismos números en otras secciones de la solicitud.

Marcas aquí empleadas son ejemplos solamente y reflejan materiales ilustrativos utilizados al tiempo de la invención. La persona con destreza reconocerá que se esperan variaciones en lote, procesos de fabricación y semejantes. Por lo tanto, los ejemplos y las marcas empleadas en estos no son limitantes, y no se pretende que sean limitantes, sino simplemente una ilustración de cómo una persona con destreza puede elegir el realizar una o más de las modalidades de la invención.

Espectros (1H) de resonancia magnética nuclear (RMN) se midieron en los solventes indicados en cualquiera de un espectrómetro Bruker NMR (Avance TM DRX500, 500 MHz para 1H) o espectrómetro Varian NMR (Mercury 400BB, 400 MHz para 1H). Posiciones pico se expresan en partes por millón (ppm) desplazamiento a campo más bajo de tetrametilsilano. Las multiplicidades pico se denotan como sigue, s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; quin, quintete; sex, sextete; sep, septete; non, nonete; dd, doblete de dobletes; td, triplete de dobletes; m, multiplete.

Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados:

n-BuLi = n-butil-litio

t-Bu = ter-butilo

DCM = diclorometano

DMF = N,N-dimetilformamida

DIPEA = diisopropiletilamina

EDCI = l-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida

ESBL = β-lactamasa de espectro extendido

ESEVIS = espectrometría de masas por electro aspersión

EtOAc = etil acetato

EtOH = etanol

HATU = hexafluorofosfato de 2-(7-aza-lH-benzotriazol-l-il)-l,1,3,3- tetrametiluronio

HC1 = ácido clorhídrico

HOBt = hidroxibenzotriazol

Im = imidazol

LiHMDS = bis(trimetilsilil)amida de litio

MeCN = acetonitrilo

$NaHC0_3$ = bicarbonato de sodio

$Na_2S0_4$ = sulfato de sodio

NMM = N-metilmorfolina

NMR = resonancia magnética nuclear

Pd/C = paladio en carbono

TBDMSC1 = cloruro de ter-butildimetilsililo

TBS = te/t-butildimetilsililo

TFA = ácido trifluoroacético

THF = tetrahidrofurano

TLC = cromatografía en capa delgada

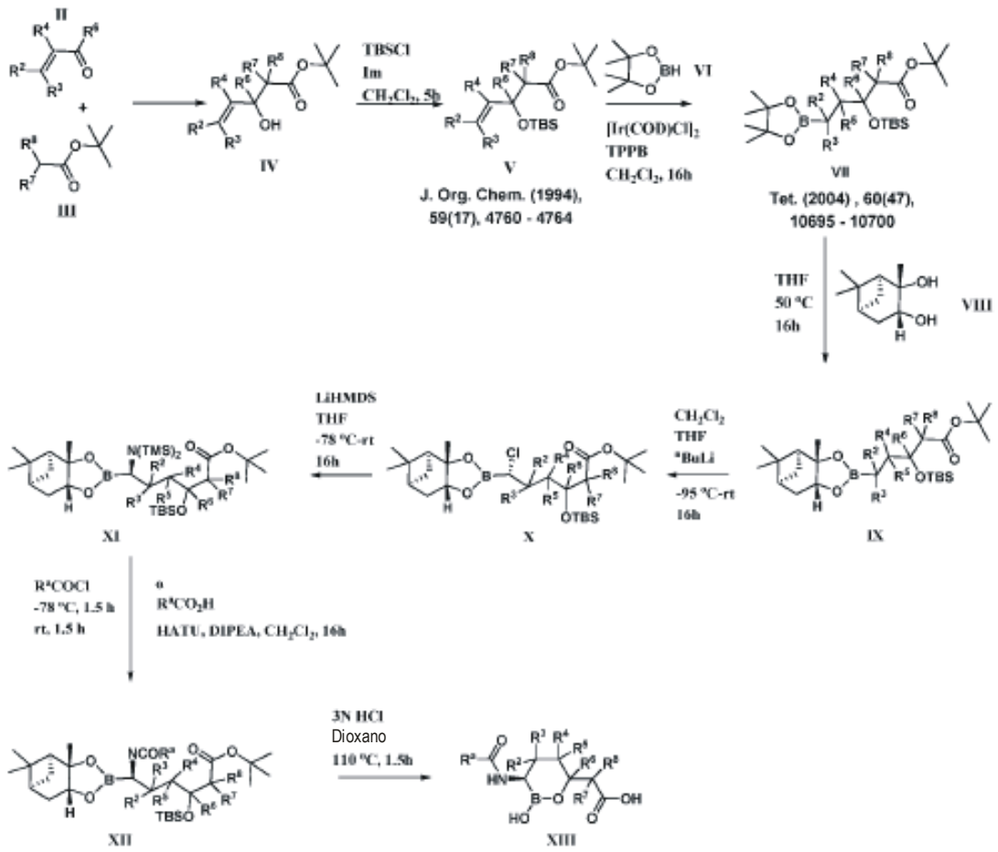
TMS = trimetilsililo

TPPB = monohidrato de tris(pentafluorofenil)borano

Los siguientes esquemas ejemplares se proporcionan para guía del lector y representan colectivamente un método ejemplar para elaborar los compuestos que aquí se proporcionan. Además, otros métodos para preparar los compuestos aquí descritos serán fácilmente aparentes para la persona con destreza ordinaria en la especialidad a la luz de los siguientes esquemas de reacción y ejemplos. A menos que se indique de otra forma, todas las variables son como se definió anteriormente.

Compuestos de la fórmula I en donde $R^1$ es un grupo acilamino y X es un ácido carboxílico, pueden prepararse como se ilustra en el Esquema 1.

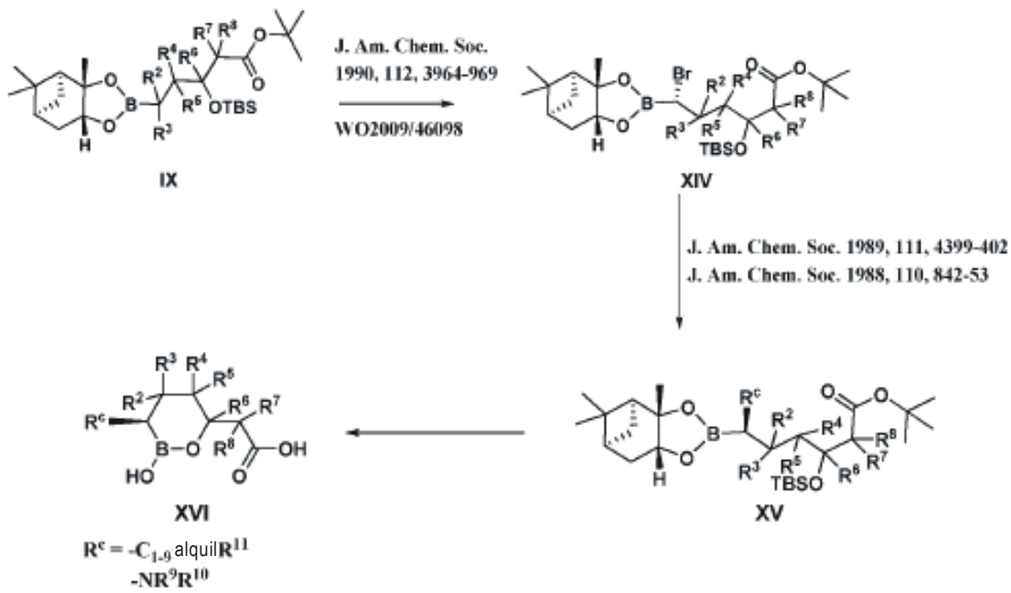
Esquema 1




La adición de enolatos a cetonas α,β-insaturadas substituidas o aldehídos para formar β-hidroxi ésteres es una reacción bien conocida (Esquema 1). Los substituyentes $R^7$ y R de la fórmula I pueden ser controlados por uso del éster α-mono o di-substituido apropiado III. Similarmente, los substituyentes $R^2$, $R^3$ y $R^4$ pueden ser controlados por uso de un análogo de acetonas o aldehídos α,β-insaturados substituido apropiado II. Precursores de la estructura IV, en donde $R^6$ y $R^7$ o $R^8$ se combinan en conjunto, pueden elaborarse siguiendo los procedimientos conocidos [J. Am. Chem. Soc. (1982), 104, 1735-7, Tetrahedron Lett. (2003), 44, 1259-62]. El β-hidroxi éster de la estructura IV está protegido con un grupo protector sensible a ácido, dando por resultado V; esta selección permite desprotección simultánea del boronato éster y grupo hidroxilo protector en la etapa final, resultando en un producto ciclizado. El pinacol boronato VII se forma partir de V substituido utilizando catalizador de iridio [Tetrahedron (2004), 60, 10695-700]. Trans-esterificación se logró fácilmente con el pinano diol ópticamente

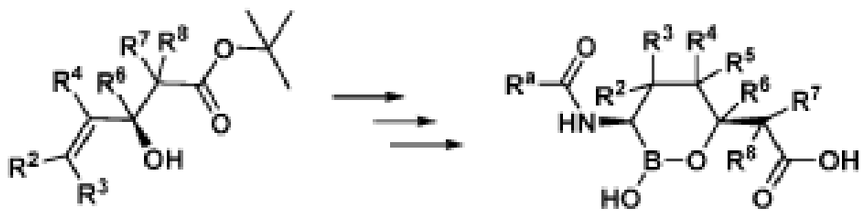
activo VIII para resultar en IX [Tetrahedron: Asymmetry, (1997), 8, 1435-40]. Transesterificación también puede lograrse a partir de análogo catecol de éster de VII. Estos catecol ésteres pueden elaborarse por reacción de V con catecol borano comercialmente disponible [Tetrahedron (1989), 45, 1859-85]. Homologación de IX para dar producto de adición clorometileno X con buen estereocontrol, puede lograrse por condiciones de reacción Matteson (WO0946098). El derivado cloro X puede utilizarse para introducir un grupo amino substituido en la posición C3 del oxaborinano-2-ol. Substitución estereoespecífica con hexametildisilazano da la bis(trimetilsilil) amida correspondiente XI, que puede reaccionarse in situ con un cloruro ácido para resultar directamente en análogos de estructura XII. Estos análogos de XII también pueden elaborarse mediante acoplamiento de la bis-TMS amina con ácidos carboxílicos comercialmente disponible bajo condiciones de acoplamiento amida típicas (e.g., acoplamiento carbodiimida o HATU). Compuestos de la Fórmula 1 en donde $R^1$ está substituido con $-N(R^9)C(=O)C(=NOR^9)R^9$ pueden sintetizarse a partir de ácidos carboxílicos correspondientes por acoplamiento de XI a XII como en el Esquema 1. Estos ácidos carboxílicos pueden elaborarse siguiendo los procedimientos descritos en la Patente de los E.U.A. No. 5,888,998, la Publicación de Solicitud de Patente de los E.U.A. No. 2004/0019203, y la Patente de los E.U.A. No. 4,822,786, todas las cuales se incorporan aquí por referencia en su totalidad. Desprotección simultánea del pinano éster, el grupo ter-butildimetilsililoxi y el grupo ter-butil éster y ciclización concomitante se logran al calentar con HCl diluido, dando por resultado los derivados oxaborinano deseados en la estructura XIII. Esta transformación también puede lograrse por tratamiento con $BC1_3$ o $BBr_3$. En forma alterna, la desprotección puede lograrse mediante trans-esterificación con ácido isobutil borónico en la presencia de HCl diluido (WO09064413).

**Esquema 2**




Compuestos de la estructura XVI en donde $R^1$ de la Fórmula I es un grupo alquilo, aralquilo o aminoarilo puede elaborarse a partir de intermediario bromo XIV como se muestra en el Esquema 2 [*J. Organomet. Chem*. (1992), 431, 255-70]. Estos derivados bromo pueden elaborarse en forma análoga a los compuestos cloro del Esquema 1, utilizando dibromometano [*J. Am. Chem. Soc.* (1990), 112, 3964-969]. Desplazamiento del grupo bromo en XIV puede lograrse por agentes alquil-litio α-alcoxi substituidos [*J. Am. Chem. Soc.* (1989), 111, 4399-402; *J. Am. Chem. Soc.* (1988), 110, 842-53] o reactivos organomagnesio (WO0946098) o por la sal sodio de derivados alquilo o aril carbamato [*J. Org. Chem.* (1996), 61, 7951-54], resultando en XV. Ciclización de XV para dar por resultado XVI puede lograrse bajo las condiciones descritas en el Esquema 1.

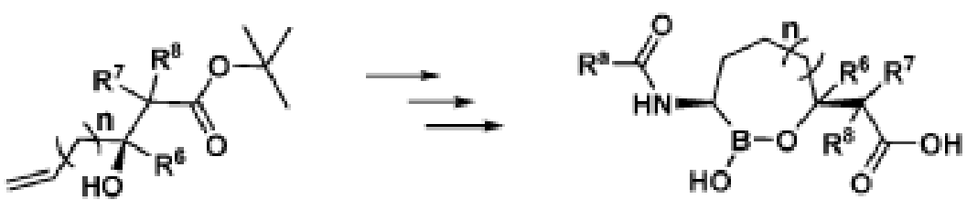
**Esquema 3**



**XVII** **XVIII**

Compuestos de la fórmula XIII y XVI son mezclas de 3,6-cis- y 3,6-trans-isómeros. Estos análogos pueden elaborarse en forma enantiomérica pura como isómeros sencillos empezando (como en el Esquema 1) con un solo enantiómero (XVII), como se ilustra en el Esquema 3. Una variedad de métodos para preparar estos β,α-hidroxi ésteres enantioméricamente puros se conoce en la literatura, por ejemplo por resolución [*Org. Lett.*, (2008), 10, 3907-09] o síntesis estereoselectiva [*Tetrahedron*, (2000), 56, 917-47]. Estos isómeros sencillos resultan en compuestos cis-enantioméricamente puros XIII o XVI cuando se utilizan en las secuencias ilustradas en los Esquemas 1 y 2.

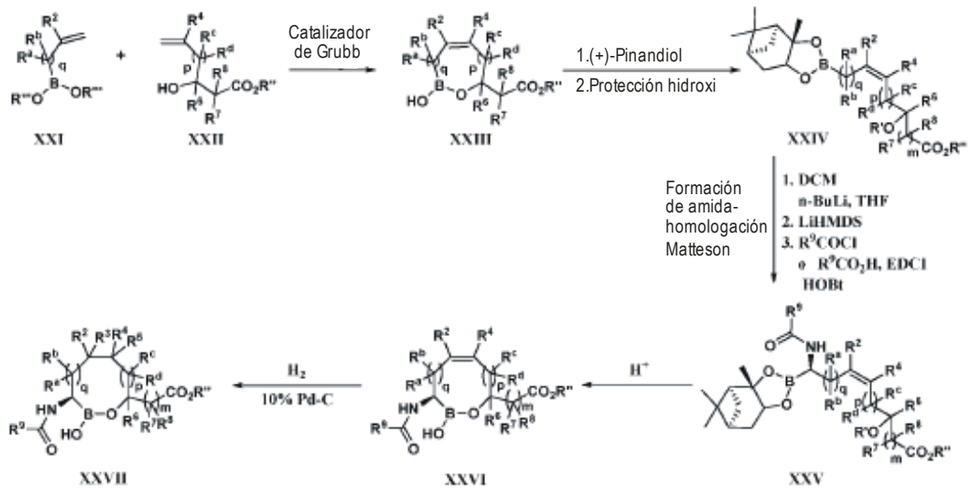
**Esquema 4**




**XIX** **XX**

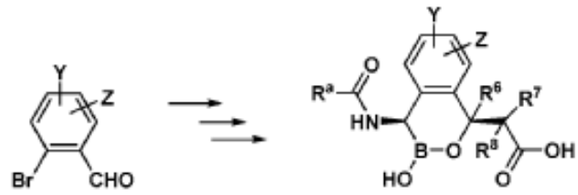
La secuencia mostrada en el Esquema 1 también permite tamaños de anillos variados en la fórmula I tales como anillos de 7- y 8-miembros. Por ejemplo, un análogo de siete miembros XX en donde n = 1 puede lograrse al utilizar el intermediario alilo correspondiente (XIX) como un material de partida (Esquema 4). Estos derivados alilo como XIX pueden elaborarse utilizando una o varias preparaciones β-hidroxi éster bien conocidas [*Tetrahedron* (2007), 63, 8336-50]. El intermediario XIX en donde n = 2 puede preparase como se describe en el Esquema 1 para dar compuesto de 8-miembros correspondiente de la estructura XX partiendo de pent-4-en-l-al [*J. Med. Chem.* (1998), 41(6), 965-972].

**Esquema 5**




Compuestos de las fórmulas XXVI y XXVII pueden elaborarse siguiendo la secuencia ilustrada en el Esquema 5. Reacción de Metátesis de Cierre de Anillo con olefinas boronadas (XXI) y β-hidroxi ésteres substituidos con olefina (XXII) resulta en boronatos cíclicos de la fórmula XXIII. Estos boronatos cíclicos (XXIII) se someten a rápida esterificación con (+)-pinano diol para dar precursores de reacción de Matteson requeridos ante protección del alcohol resultante con grupos tales como t-butildimetilsililo o benzilo o tritilo. Homologación Matteson seguida por formación de amida resulta en los compuestos de la fórmula XXV con alta estereoselectividad, como se describe anteriormente. Hidrólisis mediada por ácido de los compuestos XXV ante desprotección da boronato cíclico (XXVI). Substitución de doble enlace de XXVI puede ser adicionalmente modificada a otros análogos tales como boronato cíclico saturado (XXVII) por hidrogenación catalítica. La secuencia anterior puede utilizarse para producir anillos de 7- u 8- miembros con doble enlace en una posición deseada al variar p y q de XXI y XXII.

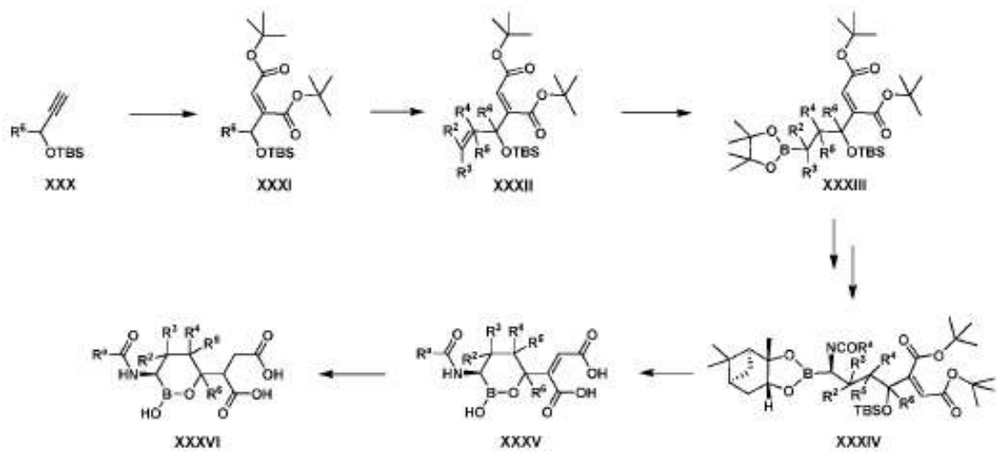
**Esquema 6**



**XXVIII** **XXIX**

Compuestos de la fórmula I en donde $R^2$ y $R^4$ en conjunto forman un anillo arilo, pueden elaborarse a partir de precursores arilo substituidos comercialmente disponibles como XXVIII. La substitución del átomo de bromo por un boronato éster puede realizarse bajo condiciones catalizadas por paladio [*Tetrahedron* (2002), 58, 9633-95]. Las etapas de formación de hidroxi éster, preparación de α-amidoboronato y ciclización pueden alcanzarse por etapas sintéticas análogas a aquellas del Esquema 1 para dar los compuestos XXIX.

**Esquema 7**



Compuestos de la fórmula I en donde $R^7$ y $R^8$ se substituyen como maleato (XXXV) o succinato (XXXVI) pueden elaborarse siguiendo la secuencia mostrada en el Esquema 7. Intermediarios maleato tales como XXXII pueden transformarse en análogos XXXV en forma análoga a las etapas en el Esquema 1. Análogos de XXXV además pueden transformarse a los ácidos succínicos correspondientes de la estructura XXXVI por hidrogenación catalítica. Intermediario malato XXXII puede ensamblarse a partir del intermediario XXXI por desprotección sucesiva del grupo TBS, oxidación al aldehído, adición de vinil

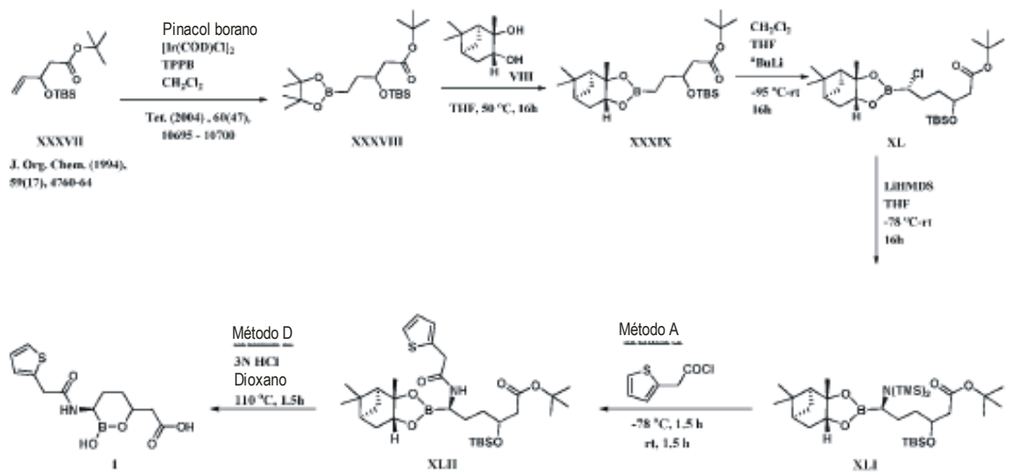
Grignard y reprotección como TBS éter. El intermediario XXXI pueden formarse a partir de un alcohol propargílico protegido XXX siguiendo por métodos conocidos en la literatura [*Tetrahedron*, (**2002**), 58, 6545-54].

Compuestos de la Fórmula I en donde X es un isóstero de ácido carboxílico, pueden prepararse siguiendo los protocolos descritos en la literatura (ver *J. Med. Chem.* 2011, 54, 2529-2591, que se incorpora aquí por referencia en su totalidad).

**Ejemplos de Compuestos Ilustrativos**

Síntesis de ácido 2-((3R)-2-hidroxi-3-(2-(tiofen-2-il)acetamido)-l,2-oxaborinan-6-il)acético. Una síntesis ejemplar de **1** se ilustra en el Esquema 8 y el Ejemplo 1.

**Esquema 8**




Ejemplo 1

Etapa 1

Un matraz de fondo redondo cargado con $[Ir(cod)Cl]_2$ (350 mg, 0.52 mmol) y 1,4-bis(difenilfosfanil)butano (446 mg, 1.04 mmoles) se inunda con argón. DCM (60 mL), pinacolborano (3 mL, 21 mmoles) y ter-butil-3-(ter-butildimetilsililoxi)pent-4-enoato **XXXVII** [*J. Org. Chem.*, (1994), 59(17), 4760 - 4764] (5 g, 17.48 mmoles) en 5 mL de DCM se agregan sucesivamente a temperatura ambiente. La mezcla después se agita a temperatura ambiente por 16 horas. La reacción se neutraliza con MeOH (3 mL) y agua (10 mL), el producto

se extrae con éter, y seca. Cromatografía en gel de sílice (100% DCM→50% EtOAc/DCM dio ter-butil 3-(ter-butildimetilsililoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-l,3,2-dioxaborolan-2-il)pentanoato XXXVIII (5.5 g, 13.2 mmoles, 75.5% rendimiento).

Etapa 2

A una solución de ter-butil 3-(ter-butildimetilsililoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-l,3,2-dioxaborolan-2-il)pentanoato XXXVIII (5.4 g, 13 mmoles) en THF (25 mL) se agrega (1S,2S,3R,5S)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptano-2,3-diol (2.4 g, 14.3 moles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita por 16 horas y después se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna (100% hexano→40% EtOAc/hexano) en gel de sílice para dar 1-(ter-butoxi)-3-[(ter-butildimetilsilil)oxi]-l-oxo-6-[(2S,6R)-2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-boratriciclo [6.1.1.02,6]decan-4-il]-hexan-3-il XXXIX (5.5 g, 11 mmoles, 84.6% rendimiento).

Etapa 3

A una solución de DCM (1.5 mL, 23.6 mmoles) en THF (30 mL) a -100 grados C se agregan n-butil litio 2.5 M en hexano (5.19 mL, 12.98 mmoles) lentamente bajo nitrógeno y bajando por la pared interna del matraz mientras que se mantiene la temperatura inferior a -90 grados C. El precipitado blanco resultante se agita por 30 minutos antes de la adición de 1-(ter-butoxi)-3-[(ter-butildimetilsilil)oxi]-l-oxo-6-[(2S,6R)-2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-boratriciclo [6.1.1.02,6]decan-4-il]hexan-3-il XXXIX (5.5 g, 11 mmoles) en THF (10 mL) a -90 grados C. Cloruro de zinc (23.6 mL, 0.5 M en dietil éter, 11.86 mmoles) después se agrega a la mezcla de reacción a -90 grados C y posteriormente la reacción se deja que caliente a temperatura ambiente en donde se agita por 16 horas. La reacción se neutraliza con una solución saturada de cloruro de amonio y las fases se separan. La fase acuosa se extrae con dietil éter (3 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se secan sobre $Na_2SO_4$, filtran y concentran bajo presión reducida. El material concentrado después se cromatografía (100% hexano→ 50% EtOAc/hexano) para obtener 6-(ter-butoxi)-4-[(ter-butildimetilsilil)oxi]-l-cloro-6-oxo-l-[(2S,6R)-2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-boratriciclo[6.1.1.02,6]decan-4-il]hexilo XL (5.6 g, 10.5 mmoles, 95.4% rendimiento).

Etapas 4-5

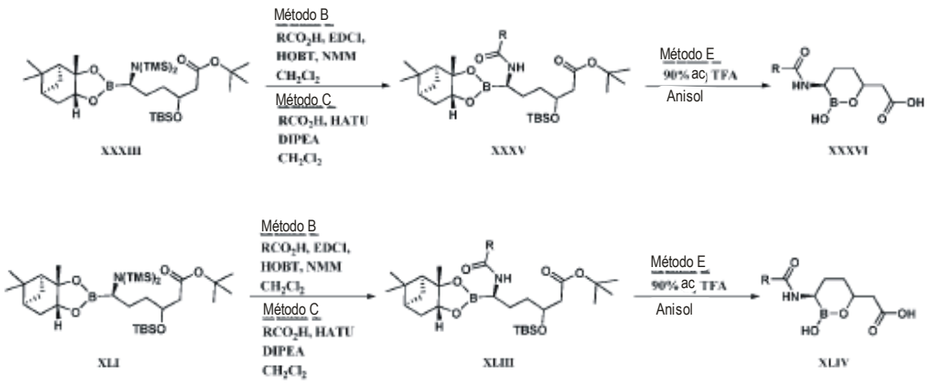
El intermediario **XL** (1.2 g, 2.33 mmoles) en THF (10 mL) se enfría a -78 grados C bajo nitrógeno. Una solución de LiHMDS (2.33 mL, 1.0 M en THF, 2.33 mmoles) se agrega lentamente y el matraz de reacción después se deja que caliente a temperatura ambiente en donde se agita por 16 horas. ***Método A**:* La resultante se enfría a -78 grados C y cloruro de 5-tiofenacetilo se agrega y la solución se agita a -78 grados C por 1.5 h. Después, el baño de enfriamiento se retira y la solución se agita a temperatura ambiente por 1.5 h. La reacción se neutraliza con agua y extrae dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, lavaron con agua, salmuera, secaron ($Na_2SO_4$) y concentraron *in vacuo* para dar por resultado un sólido amarillo pálido como producto crudo. El residuo se cromatografió en una columna de sílice (100% DCM→40% EtOAc/DCM) para dar por resultado 570 mg de 6-(ter-butoxi)-4-[(ter-butildimetilsilil)oxi]-6-oxo-l-(tiofen-2-ilacetamido)-l-[(2S,6R)-2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4- boratriciclo[6.1.1.02,6]decan-4-il]hexilidina XLII como un sólido blanco (570 mg, 0.92 mmol, 39.5% rendimiento).

**Etapa 6**

***Método D***: A una solución de amida **XLII** (250 mg, 0.40 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se agregan 10 mL de HCl 3 N. La mezcla se calentó a 110 grados C por 90 min. La solución se enfrió y diluyó con 10 mL de agua y extrajo dos veces con 10 mL de dietil éter. La capa acuosa se concentró para dar por resultado un residuo pegajoso como producto crudo. El residuo se enjuagó con 5 mL de agua, disolvió en MeCN-agua al 10% y liofilizó para dar por resultado ácido 2-((3R)-2-hidroxi-3-(2-(tiofen-2-il)acetamido)-l,2-oxaborinan-6-il)-acético 1 como polvo blanco (100 mg, 0.337 mmol, 84.1% rendimiento). $^1$H RMN ($CD_3OD$) δ ppm 0.94-1.35 (m, 1H), 1.35-1.54 (m, 1H), 1.54-1.68 (m, 1H), 1.68-2.00 (m, 1H), 2.20-2.67 (m, 3H), 3.93 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 4.02-4.23 (m, 2H), 6.98-7.05 (m, 2H), 7.32-7.36 (m, 1H); ESIMS encontrado para $C_{12}H_{16}BN0_5S$ m/z 280 (100%) $(M-H_2O)+$.

Procedimientos alternos para las Etapas 5 y 6 se ilustran en el Esquema 9.

Esquema 9




Etapa 5, Método B

A una solución del ácido (0.36 mmol) en DCM (10 mL) a 0 grados C bajo nitrógeno se agrega EDCI (86 mg, 0.45 mmol) y HOBT (48 mg, 0.36 mmol). Después de agitación a 0 grados C por 30 minutos, una solución del intermediario bis-silil amida XLI (0.3 mmol) en DCM (2 mL) seguido por N-metil-morfolina (65 µL, 0.6 mmol) se agregó secuencialmente a 0 grados C. El matraz de reacción después se dejó que calentara a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se lava con agua, después salmuera, seca ($Na_2SO_4$), filtra y concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna para producir el intermediario XLIII.

Etapa 5, Método C

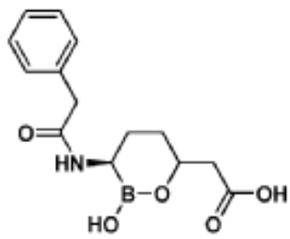
Una solución de bis-silil amida XLI (0.5 mmol) y ácido en DCM seco (10 mL) se enfría a 0 grados C. Después DIPEA (1.5 mmoles) se agrega por gotas seguido por HATU (0.75 mmol). La mezcla después se deja que caliente a temperatura ambiente. Después que TLC ha indicado conversión completa (~3h) de los materiales de partida, la reacción se diluye con DCM adicional (20 mL). La mezcla de reacción se lava con agua (3x5 mL), salmuera (10 mL), y seca sobre $Na_2SO_4$. Después de retirar el solvente, el residuo se somete a cromatografía en columna instantánea para producir el intermediario XLIII.

Etapa 6, Método E

Una solución de amida (XLIII) (0.1 mmol) en dicloroetano (2 mL) a 0 grados C se trata con TFA ac. A 90% previamente enfriado (4 mL) y agita a temperatura ambiente por 3 horas. La mezcla de reacción se evapora al vacío, somete azeotropía con MeCN (3 X 5 mL) y el residuo se tritura con éter (5 mL). El

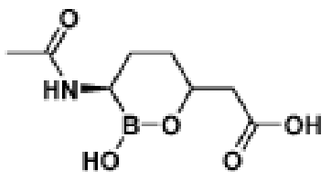
producto separado se filtró, disolvió en mezcla de dioxano-agua y secó por congelamiento para dar el producto final XLIV como un sólido esponjoso.

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



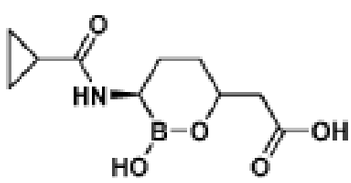

**2**

Ácido 2-((3R)-2-hidroxi-3-(2-fenilacetamido)-l,2-oxaborinan-6-il)acético 2. $^1$H RMN ($CD_3OD$) δ ppm 0.82-1.33 (m, 1H), 1.33-1.51 (m, 1H), 1.51-1.68 (m, 1H), 1.69-2.00 (m, 1H), 2.14-2.34 (m, 1H), 2.34-2.69 (m, 2H), 3.74-3.76 (m, 2H), 3.98-4.20 (m, 1H), 7.22-7.41 (m, 5H); ESIMS encontrado para C14H18BN05 m/z 274 (100%) $(M\text{-}H_2O)^+$.




**3**

Ácido 2-((3R)-3-acetamido-2-hidroxi-1,2-oxaborinan-6-il)acético 3. $^1$H RMN ($CD_3OD$) δ ppm 1.07-1.36 (m, 1H), 1.36-1.59 (m, 1H), 1.59-1.73 (m, 1H), 1.73-2.09 (m, 1H), 2.15-2.16 (d, 3H), 2.35-2.69 (m, 3H), 4.01-4.23 (m, 1H); ESIMS encontrado para $C_8H_{14}BN0_5$ m/z 198 (100%) ( $-H_2O)^+$.

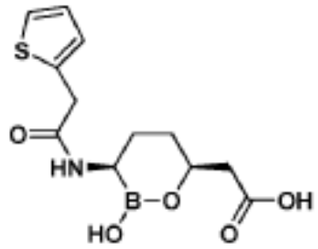



**4**

Ácido 2-((3R)-3-(ciclopropancarboxamido)-2-hidroxi-l,2-oxaborinan-6-il)acético 4. $^1$H RMN ($CD_3OD$) δ ppm 0.98-1.32 (m, 5H), 1.32-1.67 (m, 2H), 1.67-

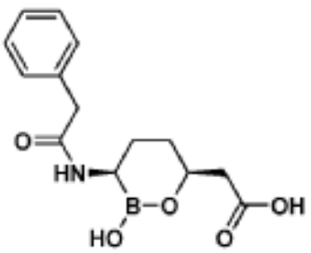
2.06 (m, 2H), 2.27-2.66 (m, 3H), 3.98-4.16 (m, 1H); ESIMS encontrado para $C_{10}H_{16}BNO_5$ m/z 224 (100%) $(M-H_2O)^+$.

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




**5**

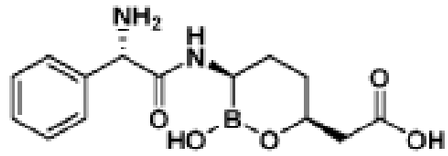
Ácido 2-((3R,6S)-2-hidroxi-3-(2-(tiofen-2-il)acetamido)-l,2-oxaborinan-6-il)acético 5. $^1$H RMN ($CD_3OD$) δ ppm 0.97-1.11 (q, 1H), 1.47-1.69 (m, 2H), 1.69-1.80 (m, 1H), 2.21-2.33 (td, 1H), 2.33-2.41 (dd, 1H), 2.58-2.67 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 4.06-4.14 (m, 1H), 6.97-7.04 (m, 1H), 7.04-7.08 (m, 1H), 7.34-7.38 (dd, 1H); ESIMS encontrado para $C_{12}H_{16}BNO_5S$ m/z 28 $-H_2O)^+$.




**6**

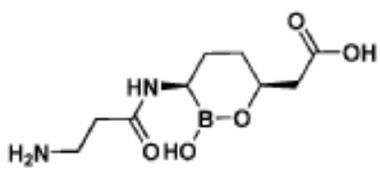
Ácido 2-((3R,6S)-2-hidroxi-3-(2-fenilacetamido)-l,2-oxaborinan-6-il)acético 6. $^1$H RMN ($CD_3OD$) δ ppm 0.86-1.02 (m, 1H), 1.44-1.53 (dd, 1H), 1.53-1.66 (td, 1H), 1.68-1.78 (m, 1H), 2.17-2.26 (dd, 1H), 2.26-2.36 (dd, 2H), 3.75 (s, 2H), 4.02-4.12 (m, 1H), 7.22-7.40 (m, 5H); ESIMS encontrado para $C_{14}H_{18}BNO_5$ m/z 21 (100%) $(M-H_2O)^+$.

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



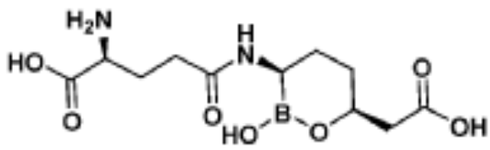
**33**

Ácido 2-((3R,6S)-3-((S)-2-amino-2-fenilacetamido)-2-hidroxi-1,2-oxaborinan-6-il)acético 33 se aisló como la sal HCl. $^1$H RMN ($CD_3OD$) δ ppm 1.24-1.27 (m, 1H), 1.51-1.72 (m, 3H), 2.45-2.50 (dd, J=5 Hz, J=5 Hz, 1H), 2.55-2.63 (dd, J=2 Hz, J=3 Hz, 1H), 3.66-3.71 (m, 1H), 4.38-4.53 (m, 1H), 4.99-5.09 (d, 1H), 7.48-7.56 (m, 5H); ESIMS encontrado para $C_{14}H_{19}BN_2O_5$ *m/z* 289 $(M\text{-}H_2O)^+$.



**34**

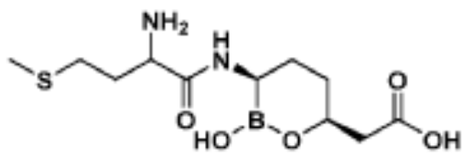
Ácido 2-((3R,6S)-3-(3-aminopropanamido)-2-hidroxi- 1,2-oxaborinan-6-il)acético **34** se aisló como la sal HCl. $^1$H RMN ($CD_3OD$) δ ppm 1.24-1.29 (td, 7=13 Hz. J=3 Hz, 1H), 1.55-1.62 (td, 7=14 Hz, J=A Hz, 1H), 1.68-1.72 (m, 1H), 1.79-1.82 (m, 1H), 2.43-2.47 (dd, J=6 Hz, J=6 Hz, 2H), 2.70-2.74 (m, 2H), 2.83-2.86 (t, J=l Hz, 2H), 3.26-3.29 (t, J=1 Hz, 1H), 4.10-4.16 (m, 1H); ESIMS encontrado para $C_9H_{17}BN_2O_5$ *m/z* 227 $(M\text{-}H_2O)^+$.



**35**

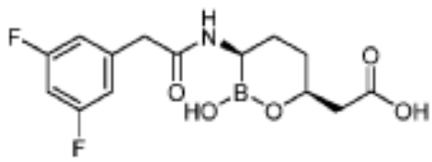
Ácido (S)-2-amino-5-((3R,6S)-6-(carboximetil)-2-hidroxi-1,2-oxaborinan-3-ilamino)-5-oxopentanoico 35 se aisló como la sal HCl. $^1$H RMN ($CD_3OD$) δ ppm 1.50-1.66 (m, 2H), 1.66-1.84 (m, 2H), 2.10-2.20 (sexo??, 7=8 Hz IH), 2.20-2.29 (m, 1H), 2.40-2.47 (m, 2H), 2.55-2.59 (q, J=l Hz IH), 2.69-2.75 (m, 1H), 2.94-2.98 (td, J=9 Hz, J=2 Hz IH), 3.99-4.12 (m, 2H); ESIMS encontrado para

$C_{11}H_{19}BN_2O_7$ *m/z* 302.8 (M+H).



**41**

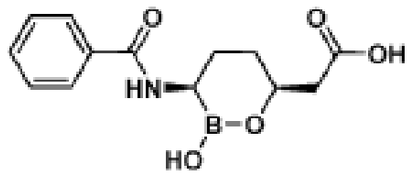
Ácido 2-((3R,6S)-3-(2-amino-4-(metiltio)-butanamido)-2-hidroxi-1,2-oxaborinan-6-il)acético 41 se aisló como la sal HCl. $^1$H RMN ($CD_3OD$) δ ppm 1.45-1.65 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.75-1.86 (m, 1H), 1.86-2.05 (m, 1H), 2.09-2.20 (m, 4H), 2.46-2.73 (m, 6H), 2.84-2.86 (t, J=6 Hz, 1H), 3.99-4.02 (t, J=l Hz, 1H), 4.38-4.46 (m, 1H); ESIMS found for $C_{11}H_{21}BN_2O_5S$ *m/z* 287 $(M-H_2O)^+$.



**66**

Ácido 2-((3R,6S)-3-(2-(3,5-difluorofenil)-acetamido)-2-hidroxi-l,2-oxaborinan-6-il)acético 66 se aisló como la sal HCl. $^1$H RMN ($CD_3OD$) δ ppm 0.98-1.07 (q, 7=13 Hz, 1H), 1.55-1.68 (m, 2H), 1.73-1.79 (dd, J=6 Hz, J=3 Hz, 1H), 2.22-2.26 (dd, 7=15 Hz, J=6 Hz, 1H), 2.33-2.38 (dd, 7=13 Hz, J=l Hz, 1H), 2.62-2.63 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 4.05-4.12 (m, 1H), 6.88-5.93 (tt, J=5 Hz, J=2 Hz, 1H), 6.97-7.01 (dd, J=5 Hz, J=2 Hz, 2H); ESIMS encontrado para $C_{14}H_6BF_2NO_5$ *m/z* 310.1 $(M-H_2O)^+$.

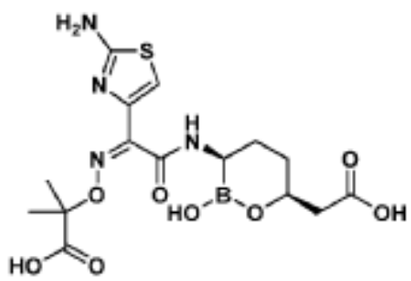
Los siguientes compuestos se preparan de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo anterior 1 partiendo del (R)-ter-butil 3-hidroxipent-4-enoato enantioméricamente puro (*J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 4175-4177) utilizando los métodos A y E.



**37**

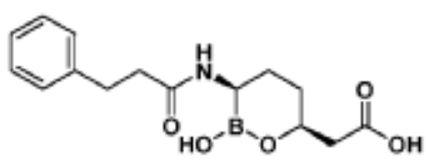
Ácido 2-((3R,6S)-3-benzamido-2-hidroxi-l,2-oxaborinan-6-il)acético 37. $^1$H RMN ($CD_3OD$) δ ppm 1.10-1.19 (q, 7=11 Hz, 1H), 1.60-1.65 (dd, J=U Hz, J=3 Hz, 1H), 1.71-1.80 (td, J=9 Hz, J=3 Hz, 1H), 1.91-1.96 (d, J=U Hz, 1H), 2.32-2.38 (dd, 7=15 Hz, J=6 Hz, 1H), 2.44-2.49 (dd, 7=15 Hz, J=l Hz, 1H), 2.82-2.84 (d, J=A Hz, 1H), 4.10-4.17 (m, 1H), 7.57-7.60 (t, 7=8 Hz, 2H), 7.70-7.73 (t, 7=8 Hz, 1H), 8.00-8.02 (d, 7=8 Hz 2H); ESIMS encontrado para $C_{13}H_{16}BNO_5$ *m/z* 260 $(M\text{-}H_2O)^+$.

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



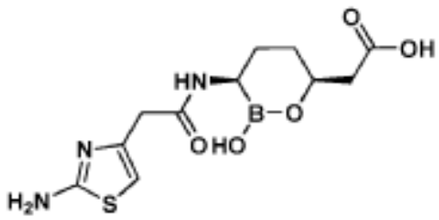
**36**

Ácido 2-((Z)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-((3R,6S)-6-(carboximetil)-2-hidroxi-1,2-oxaborinan-3-ilamino)-2-oxoetilidenaminooxi)-2-metilpropanoico 36 se aísla como la sal TFA. $^1$H RMN ($CD_3OD$) δ ppm 1.60 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.62-1.75 (m, 2H), 1.77-1.82 (m, 1H), 1.86-1.91 (m, 1H), 2.55-2.58 (t, J=6 Hz, 2H), 2.90-2.94 (t, J=6 Hz, 2H), 4.37-4.42 (m, 1H), 7.11 (s, 1H); ESIMS encontrado para $C_{15}H_{21}BN_4O_8S$ *m/z* 411 $(M\text{-}H_2O)^+$.



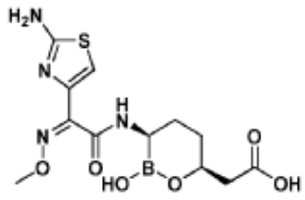
**38**

Ácido 2-((3R,6S)-2-hidroxi-3-(3-fenilpropanamido)- 1,2-oxaborinan-6-il)acético 38. $^1$H RMN ($CD_3OD$) δ ppm 0.78-0.87 (q, 7=13 Hz, 1H), 1.40-1.46 (dd, 7=10 Hz, J=3 Hz, 1H), 1.54-1.62 (dt, 7=8 Hz, J=A Hz, 1H), 1.63-1.70 (d, 7=13 Hz, 1H), 2.24-2.29 (dd, 7=15 Hz, J=6 Hz, 1H), 2.36-2.40 (dd, 7=8 Hz, J=3 Hz, 1H), 2.53-2.56 (d, 7=3.2 Hz, 1H), 2.74-2.78 (t, J=l Hz, 2H), 2.98-3.01 (t, J=6 Hz, 2H), 3.90-4.03 (m, 1H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.25-7.3 $C_{15}H_{20}BNO_5$ *m/z* 288 $(M-H_2O)^+$.



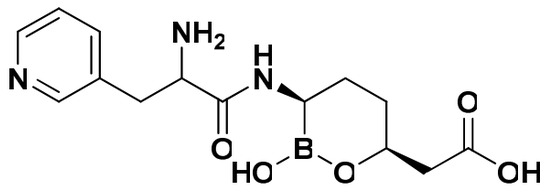
**39**

Ácido 2-((3R,6S)-3-(2-(2-aminotiazol-4-il)-acetamido)-2-hidroxi-l,2-oxaborinan-6-il)acético 39 se aísla como la sal TFA. $^1$H RMN ($CD_3OD$) δ ppm 1.25-1.36 (m, 1H), 1.63-1.76 (m, 3H), 2.40-2.43 (d, J=6 Hz 2H), 2.68-2.70 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 4.17-4.21 (m, 1H), 6.69 (s, 1H); ESIMS encontrado para $C_{11}H_{16}BN_3O_5S$ *m/z* 296.1 $(M-H_2O)^+$.



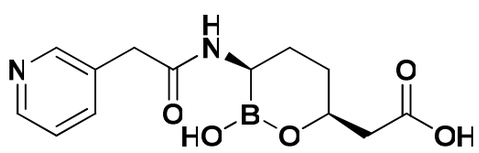
**40**

Ácido 2-((3R,6S)-3-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(metoxiimino)acetamido)-2-hidroxi-1,2-oxaborinan-6-il)acético **40** se aisló como la sal TFA. $^1$H RMN ($CD_3OD$) δ ppm 1.56-1.67 (m, 2H), 1.76-1.81 (m, 1H), 1.86-1.90 (m, 1H), 2.50-2.54 (dd, *J*=17 Hz, *J*=6 Hz, 1H), 2.59-2.64 (dd, *J*=16 Hz, *J*=7 Hz, 1H), 2.86-2.90 (t, *J*=7 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.34-4.37 (m, 1H), 7.86 (s, 1H); ESIMS encontrado para $C_{12}H_{17}BN_4O_6S$ *m/z* 339.1 $(M-H_2O)^+$.



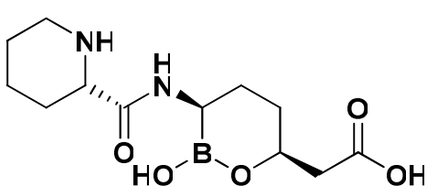
**42**

Ácido 2-((3R,6S)-3-(2-amino-3-(pyridin-3-il) propanamido)-2-hidroxi-1,2-oxaborinan-6-il)acético **42** se aisló como la sal TFA. $^1$H RMN ($CD_3OD/CF_3O_2D$) δ ppm 1.43-1.56 (m, 2H), 1.72-1.83 (m, 2H), 2.37-2.42 (m, 1H), 2.53-2.57 (t, *J*=6 Hz, 1H), 2.89-2.93 (t, *J*=7 Hz, 1H), 3.37-3.43 (m, 2H), 4.17-4.21 (t, *J*=7 Hz, 1H), 4.41-4.46 (m, 1H), 8.06-8.10 (dd, *J*=6 Hz, *J*=3 Hz, 1H), 8.53-8.57 (t, *J*=17 Hz, 1H), 8.80-8.81 (brd, *J*=4 Hz, 1H), 8.84-8.87 (brd, *J*=6 Hz, 1H); ESIMS encontrado para $C_{14}H_{20}BN_3O$= *m/z* 304.2 $(M\text{-}H_2O)^+$.



**43**

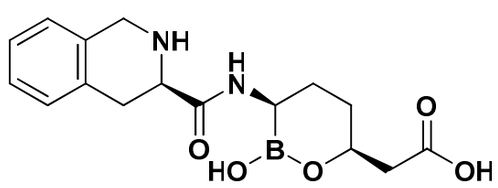
Ácido 2-((3R,6S)-2-hidroxi-3-(2-(pyridin-3-il)acetamido)-1,2-oxaborinan-6-il)acético **43** se aisló como la sal TFA. $^1$H RMN ($CD_3OD$) δ ppm 1.15-1.20 (m, 1H), 1.59-1.63 (m, 1H), 1.68-1.74 (m, 2H), 2.29-2.34 (dd, *J*=15 Hz, *J*=6 Hz, 2H), 2.66-2.68 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 4.11-4.18 (m, 1H), 7.82-7.85 (dd, *J*=8 Hz, *J*=6 Hz, 1H), 8.30-8.32 (d, *J*=8 Hz, 1H), 8.68-8.70 (brd, *J*=5 Hz, 1H), 8.72-8.75 (brs, 1H); ESIMS encontrado para $C_{13}H_{17}BN_2O5$ *m/z* 275 $(M\text{-}H_2O)^+$.



**45**

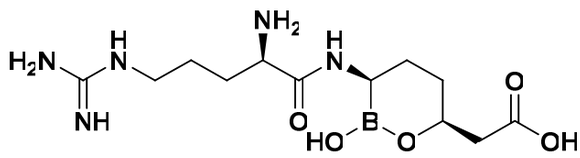
Ácido 2-((3R,6S)-2-hidroxi-3-((S)-piperidine-2-carboxamido)-1,2-oxaborinan-6-il)acético **45** se aisló como la sal TFA. $^1$H RMN ($CD_3OD$) δ ppm 1.44-1.51 (m, 1H), 1.54-1.80 (m, 5H), 1.80-1.91 (m, 2H), 1.91-1.98 (brd, *J*=12 Hz, 1H),

2.16-2.21 (dd, *J*=13 Hz, *J*=2 Hz, 1H), 2.49-2.57 (non, *J*=7 Hz, 2H), 2.75-2.78 (t, *J*=6 Hz, 1H), 2.98-3.03 (dt, *J*=13 Hz, *J*=3 Hz, 1H), 3.36-3.39 (d, *J*=13 Hz, 1H), 3.79-3.82 (dd, *J*=12 Hz, *J*=4 Hz, 1H), 4.34-4.38 (m, 1H); ESIMS encontrado para $C_{12}H_{21}BN_2O_5$ m/z 267 $(M\text{-}H_2O)^+$.



**46**

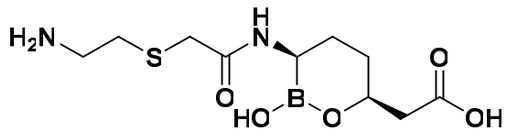
Ácido 2-((3R,6S)-2-hidroxi-3-((R)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxamido)-1,2-oxaborinan-6-il)acético **46** se aisló como la sal TFA. $^1$H RMN ($CD_3OD$) δ ppm 1.43-1.51 (m, 1H), 1.56-1.63 (m, 1H), 1.75-1.83 (m, 1H), 1.86-1.94 (m, 1H), 2.46-2.57 (dq, *J*=16 Hz, *J*=6 Hz, 2H), 2.82-2.86 (t, *J*=7 Hz, 1H), 3.18-3.24 (dd, *J*=17 Hz, *J*=12 Hz, 1H), 3.36-3.41 (dd, *J*=17 Hz, *J*=5 Hz, 1H), 4.21-4.24 (dd, *J*=18 Hz, *J*=13 Hz, 1H), 4.36-4.40 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 7.23-7.25 (m, 1H), 7.27-7.33 (m, 3H); ESIMS encontrado para $C_{16}H_{21}BN_2O_5$ *m/z* 315 $(M\text{-}H_2O)^+$.



**47**

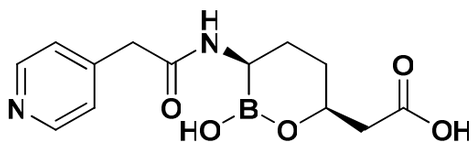
Siguiendo el método E, mientras que el compuesto está todavía en ácido trifluoroacético 90% aq. (10 mL), se agrega Pd/C 10% (50 mg). La mezcla de reacción se agitó bajo hidrógeno durante 6 h, se filtró a través de Celite y se enjuagó con dicloroetano (10 ml). El filtrado se concentró al vacío y se destiló azeotrópicamente con diclorometano (2 X 10 ml). Trituración con éter dio como resultado un precipitado que se filtró y se lavó con éter (5 ml) y se secó para dar ácido 2-((3R,6S)-3-((R)-2-amino-5-guanidinopentanamido)-2-hidroxi-1,2-oxaborinan-6-il)acético **47** como la sal TFA (50 mg) como un sólido blancuzco. $^1$H RMN ($CD_3OD$) δ ppm 1.39-1.46 (m, 1H), 1.52-1.58 (m, 1H), 1.66-1.77 (m, 2H), 1.77-1.84 (m, 1H), 1.87-1.95 (m, 3H), 2.34-2.38 (dd, *J*=17 Hz, *J*=3 Hz, 1H), 2.63-

2.68 (dd, *J*=17 Hz, *J*=7 Hz, 1H), 2.94-2.97 (dd, *J*=10 Hz, *J*=6 Hz, 1H), 3.20-3.24 (dt, *J*=7 Hz, *J*=2 Hz, 2H), 3.86-3.88 (t, *J*=6 Hz, 1H), 4.27-4.31 (m, 1H); ESIMS encontrado para $C_{12}H_{24}BN_5O_5$ *m/z* 312.2 $(M\text{-}H_2O)^+$.



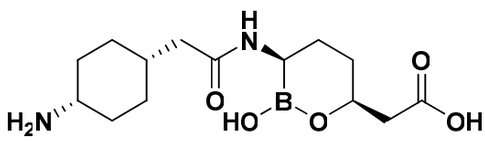
**48**

Ácido 2-((3R,6S)-3-(2-(2-aminoetiltio) acetamido)-2-hidroxi-1,2-oxaborinan-6-il)acético **48** se aisló como la sal TFA. $^1$H RMN ($CD_3OD$) δ ppm 1.38-1.46 (m, 1H), 1.46-1.54 (m, 1H), 1.71-1.78 (m, 1H), 1.84-1.92 (m, 1H), 2.30-2.34 (dd, *J*=16 Hz, *J*=4 Hz, 1H), 2.56-2.61 (dd, *J*=16 Hz, *J*=6 Hz, 1H), 2.80-2.83 (t, *J*=6 Hz, 1H), 2.89-2.97 (non, *J*=7 Hz, 2H), 3.17-3.24 (non, *J*=5 Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 4.15-4.20 (m, 1H); ESIMS encontrado para $C_{10}H_{19}BN_2O_5S$ *m/z* 273 $(M\text{-}H_2O)^+$.



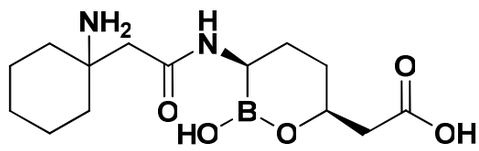
**49**

Ácido 2-((3R,6S)-2-hidroxi-3-(2-(pyridin-4-il) acetamido)-1,2-oxaborinan-6-il)acético **49** se aisló como la sal TFA. $^1$H RMN ($CD_3OD$) δ ppm 1.17-1.27 (m, 1H), 1.60-1.67 (m, 1H), 1.67-1.76 (m, 2H), 2.32-2.43 (m, 2H), 2.68-2.70 (t, *J*=4 Hz, 2H), 3.22-3.26 (t, *J*=7 Hz, 1H), 4.15-4.21 (m, 1H), 7.94-7.96 (d, *J*=7 Hz, 2H), 8.75-8.79 (d, *J*=6 Hz, 2H); ESIMS encontrado para $C_{13}H_{17}BN_2O_5$ *m/z* 275.1 $(M\text{-}H_2O)^+$.



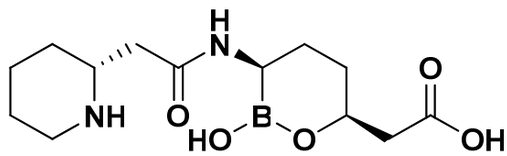
**50**

Ácido 2-((3R,6S)-3-(2-(4-aminociclohexil) acetamido)-2-hidroxi-1,2-oxaborinan-6-il)acético **50** se aisló como la sal TFA. $^1$H RMN ($CD_3OD$) δ ppm 1.15-1.25 (m, 1H), 1.44-1.88 (m, 10H), 2.05-2.13 (m, 1H), 2.19-2.21 (d, *J*=8 Hz, 1H), 2.30-2.36 (dd, *J*=6 Hz, 1H), 2.38-2.47 (m, 3H), 2.61-2.63 (brd, *J*=3 Hz, 1H), 3.18-3.22 (t, *J*=7 Hz, 1H), 4.04-4.11 (m, 1H); ESIMS encontrado para $C_{14}H_{25}BN_2O_5$ *m/z* 295.1 $(M\text{-}H_2O)^+$.



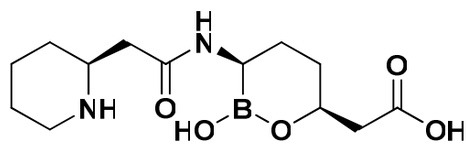
**51**

Ácido 2-((3R,6S)-3-(2-(1-aminociclohexil) acetamido)-2-hidroxi-1,2-oxaborinan-6-il)acético **51** se aisló como la sal TFA. $^1$H RMN ($CD_3OD$) δ ppm 1.23-1.34 (m, 1H), 1.34-1.48 (m, 1H), 1.48-1.86 (m, 12H), 2.40-2.50 (m, 2H), 2.65-2.83 (m, 2H), 3.22-3.26 (t, *J*=7 Hz, 1H), 4.11-4.18 (m, 1H); ESIMS encontrado para $C_{14}H_{25}BN_2O_5$ *m/z* 295 $(M\text{-}H_2O)^+$.



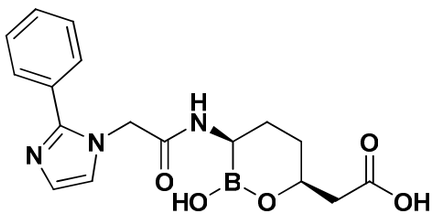
**52**

Ácido 2-((3R,6S)-2-hidroxi-3-(2-((R)-piperidin-2-il)acetamido)-1,2-oxaborinan-6-il)acético **52** se aisló como la sal TFA. $^1$H RMN ($CD_3OD$) δ ppm 1.27-1.37 (m, 1H), 1.49-1.80 (m, 7H), 1.86-2.00 (brdd, *J*=11 Hz, 3H), 2.44-2.46 (d, *J*=6 Hz, 2H), 2.61-2.65 (m, 1H), 2.72-2.73 (d, *J*=6 Hz, 1H), 3.03-3.09 (t, *J*=13 Hz, 1H), 3.41-3.45 (d, *J*=13 Hz, 1H), 3.47-3.56 (m, 1H), 4.15-4.21 (m, 1H); ESIMS encontrado para $C_{13}H_{23}BN_2O_5$ *m/z* 281 $(M\text{-}H_2O)^+$.



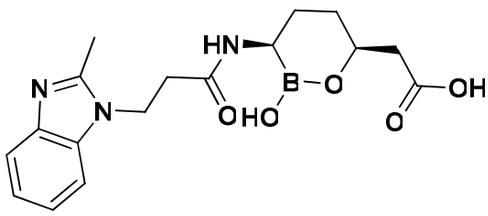
**53**

Ácido 2-((3R,6S)-2-hidroxi-3-(2-((S)-piperidin-2-il)acetamido)-1,2-oxaborinan-6-il)acético **53** se aisló como la sal TFA. $^1$H RMN ($CD_3OD$) δ ppm 1.26-1.35 (m, 1H), 1.48-1.59 (m, 1H), 1.59-1.68 (m, 2H), 1.68-1.81 (m, 3H), 1.87-2.00 (m, 3H), 2.45-2.47 (d, *J*=7 Hz, 2H), 2.65-2.67 (t, *J*=4 Hz, 1H), 2.74-2.76 (t, *J*=6 Hz, 2H), 3.03-3.08 (dt, *J*=13 Hz, *J*=3 Hz, 1H), 3.42-3.46 (brd, *J*=13 Hz, 1H), 3.47-3.55 (m, 1H), 4.12-4.19 (m, 1H); ESIMS encontrado para $C_{13}H_{23}BN_2O_5$ *m/z* 298.1 (M+H).



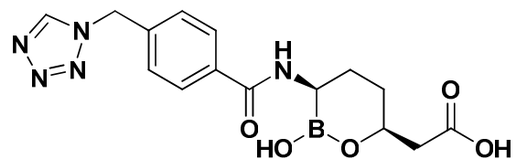
**54**

Ácido 2-((3R,6S)-2-hidroxi-3-(2-(2-phenyl-1H-imidazol-1-il)acetamido)-1,2-oxaborinan-6-il)acético **54** se aisló como la sal TFA. $^1$H RMN ($CD_3OD$) δ ppm 1.36-1.44 (m, 1H), 1.44-1.54 (m, 1H), 1.66-1.80 (m, 2H), 2.15 (s, 1H), 2.48-2.51 (m, *J*=6 Hz, 1H), 2.72-2.75 (t, *J*=7 Hz, 1H), 4.33-4.39 (m, 1H), 4.94-5.05 (m, 2H), 7.65-7.76 (m, 7H); ESIMS encontrado para $C_{17}H_{20}BN_3O_5$ *m/z* 358.2 (M+H).



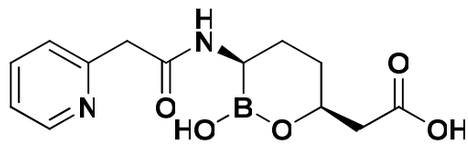
**55**

Ácido 2-((3R,6S)-2-hidroxi-3-(3-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propanamido)-1,2-oxaborinan-6-il)acético **55**. $^1$H RMN ($CD_3OD$) δ ppm 0.92-1.00 (m, 1H), 1.47-1.53 (m, 1H), 1.58-1.62 (m, 2H), 2.31-2.33 (d, *J*=7 Hz, 2H), 2.50-2.52 (t, *J*=4 Hz, 1H), 2.97 (s, 3H), 3.08-3.20 (m, 2H), 4.04-4.10 (m, 1H), 4.77-4.81 (t, *J*=6 Hz, 2H), 7.61-7.68 (m, 2H), 7.75-7.78 (d, *J*=7 Hz, 1H), 7.93-7.95 (d, *J*=7 Hz, 1H); ESIMS encontrado para $C_{17}H_{22}BN_3O_5$ *m/z* 342.2 $(M\text{-}H_2O)^+$.



**56**

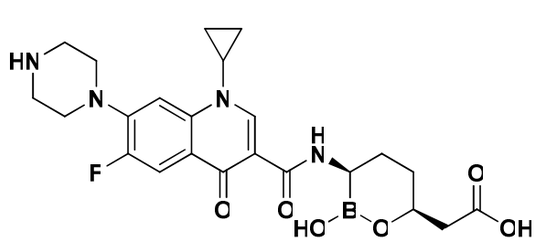
Ácido 2-((3R,6S)-3-(4-((1H-tetrazol-1-il)metil)benzamido)-2-hidroxi-1,2-oxaborinan-6-il)acético **56**. $^1$H RMN ($CD_3OD$) δ ppm 1.10-1.21 (m, 1H), 1.58-1.64 (m, 1H), 1.70-1.79 (m, 1H), 1.89-1.96 (m, 1H), 2.31-2.36 (dd, *J*=15 Hz, *J*=6 Hz, 1H), 2.41-2.47 (m, 1H), 2.80-2.83 (brd, *J*=4 Hz, 1H), 4.11-4.17 (m, 1H), 5.83 (s, 2H), 7.53-7.55 (d, *J*=8 Hz, 2H), 8.02-8.05 (d, *J*=8 Hz, 2H), 9.30 (s, 1H); ESIMS encontrado para $C_{15}H_{18}BN_5O_5$ *m/z* 342.0 $(M-H_2O)^+$.



**57**

Ácido 2-((3R,6S)-2-hidroxi-3-(2-(pyridin-2-il)acetamido)-1,2-oxaborinan-6-il)acético **57** se aisló como la sal TFA. $^1$H RMN ($CD_3OD$) δ ppm 1.21-1.32 (m, 1H), 1.59-1.67 (m, 2H), 1.67-1.75 (m, 2H), 2.29-2.40 (m, 3H), 2.67-2.72 (m, 1H), 4.14-4.21 (m, 1H), 7.62-7.66 (t, *J*=6 Hz, 1H), 7.70-7.73 (d, *J*=8 Hz, 1H), 8.14-8.18 (t, *J*=8 Hz, 1H), 8.65-8.67 (d, *J*=5 Hz, 1H); ESIMS encontrado para $C_{13}H_{17}BN_2O_5$ *m/z* 275.1 $(M-H_2O)^+$.

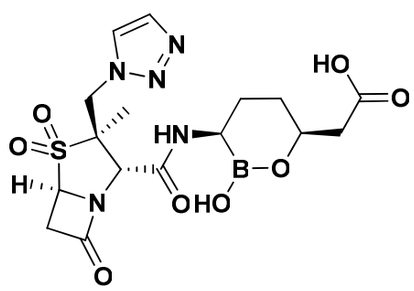
Los siguientes compuestos se preparan de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 anterior usando los métodos C y E.



**58**

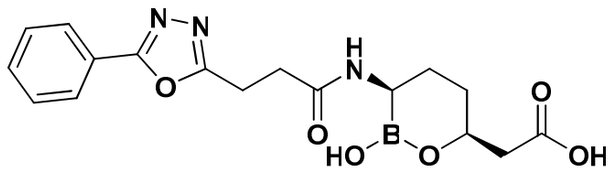
Ácido 2-((3R,6S)-3-(1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazin -1-il)-

1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)-2-hidroxi-1,2-oxaborinan-6-il)acético **58** se aisló como la sal TFA. $^1$H RMN ($CD_3OD$) δ ppm 1.14-1.29 (m, 3H), 1.39-1.44 (brd, *J*=7 Hz, 2H), 1.56-1.63 (dd, *J*=14 Hz, *J*=3 Hz, 1H), 1.70-1.80 (m, 1H), 1.92-1.99 (d, *J*=14 Hz, 1H), 2.33-2.38 (dd, *J*=15 Hz, *J*=6 Hz, 1H), 2.43-2.48 (dd, *J*=15 Hz, *J*=7 Hz, 1H), 2.85-2.86 (d, *J*=3 Hz, 1H), 3.46-3.52 (m, 4H), 3.59-3.64 (m, 4H), 3.73-3.79 (m, 1H), 4.08-4.15 (m, 1H), 7.66-7.67 (d, J=7 Hz, 1H), 8.00-8.03 (d, J=13 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H); ESIMS encontrado para $C_{23}H_{28}BFN_4O_6$ *m/z* 469.2 $(M\text{-}H_2O)^+$.



**59**

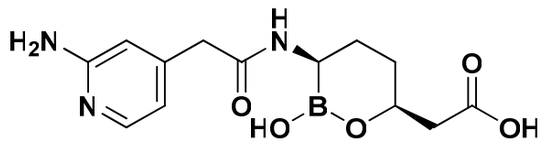
2-[(3R,6S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S,5R)-3-metil-4,4,7- trioxo-3-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-4λ$^6$- tia-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-2-amido]-1,2- oxaborinan-6-il] acético **59**. $^1$H RMN ($CD_3OD$) δ ppm 1.43 (s, 3H), 1.49-1.57 (m, 1H), 1.72-1.81 (m, 3H), 2.51-2.56 dd, *J*=15 Hz, *J*=6 Hz, 1H), 2.62-2.67 (dd, *J*=15 Hz, *J*=8 Hz, 1H), 2.80-2.84 (m, 1H), 3.41-3.44 (dd, *J*=17 Hz, *J*=2 Hz, 1H), 3.63-3.67 (dd, *J*=16 Hz, *J*=5 Hz, 1H), 4.37-4.44 (m, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.90-4.94 (dd, *J*=5 Hz, *J*=2 Hz, 1H), 5.16-5.19 (d, *J*=15 Hz, 1H), 5.25-5.28 (d, *J*=15 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.07 (s, 1H); ESIMS encontrado para $C_{16}H_{22}BN_5O_8S$ *m/z* 438 $(M\text{-}H_2O)^+$.



**60**

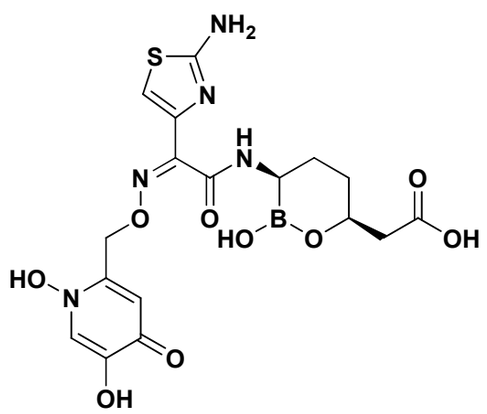
Ácido 2-((3R,6S)-2-hidroxi-3-(3-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanamido)-1,2-oxaborinan-6-il)acético **60**. $^1$H RMN ($CD_3OD$) δ ppm 1.10-1.21 (m, 1H), 1.50-1.58 (dd, *J*=14 Hz, *J*=3 Hz, 1H), 1.59-1.68 (dt, *J*=11 Hz, *J*=5 Hz, 1H), 1.74-1.81 (brd, *J*=13 Hz, 1H), 2.22-2.26 (dd, *J*=15 Hz, *J*=6 Hz, 1H), 2.30-2.34 (dd, *J*=15 Hz, *J*=7 Hz, 1H), 2.63-2.64 (d, *J*=4 Hz, 1H), 3.01-3.12 (sex, *J*=7 Hz, 2H),

3.33-3.43 (sex, *J*=7 Hz, 2H), 4.03-4.09 (m, 1H), 7.54-7.62 (m, 3H), 8.03-8.05 (d, *J*=8 Hz, 2H); ESIMS encontrado para $C_{17}H_{20}BN_3O_6$ *m/z* 356.1 $(M\text{-}H_2O)^+$.



**61**

Ácido 2-((3R,6S)-3-(2-(2-aminopyridin-4-il) acetamido)-2-hidroxi-1,2-oxaborinan-6-il)acético **61** se aisló como la sal TFA. $^1$H RMN ($CD_3OD$) δ ppm 1.58-1.66 (m, 1H), 1.67-1.78 (m, 3H), 2.31-2.36 (dd, *J*=15 Hz, *J*=6 Hz, 1H), 2.39-2.44 (dd, *J*=15 Hz, *J*=7 Hz, 1H), 2.65-2.68 (t, *J*=4 Hz, 1H), 4.12-4.19 (m, 1H), 6.85-6.87 (d, *J*=7 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.81-7.82 (d, *J*=7 Hz, 1H); ESIMS encontrado para $C_{13}H_{18}BN_3O_5$ *m/z* 290.1 $(M\text{-}H_2O)^+$.

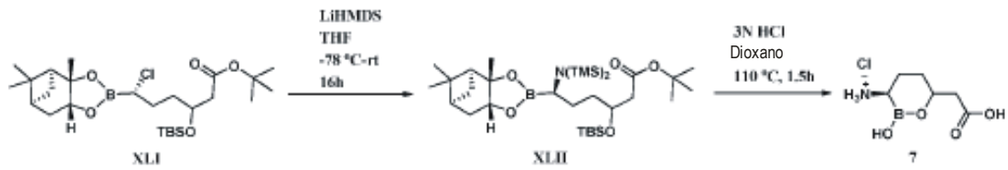


**62**

Siguiendo el método E, la mezcla de reacción se evaporó al vacío, se destiló azeotrópicamente con MeCN (3 X 5 ml) y el residuo se trituró con éter (5 ml). El precipitado se filtró, se disolvió en mezcla de dioxano-agua y se liofilizó para obtener ácido 2-((3R)-3-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-((1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il) metoxiimino)acetamido)-2-hidroxi-1,2-oxaborinan-6-il)acético **62** como la sal TFA (25 mg) como u nsólido esponjoso. ESIMS encontrado para $C_{17}H_{20}BN_5O_9S$ *m/z* 464.0 $(M\text{-}H_2O)^+$.

Síntesis de hidrocloruro 2-((3R)-3-amino-2-hidroxi-1,2-oxaborinan-6-il)acético **7**. Una síntesis ejemplar de **7** se ilustra en el Esquema 10 y Ejemplo 2.

Esquema 10




Ejemplo 2

Etapa 1

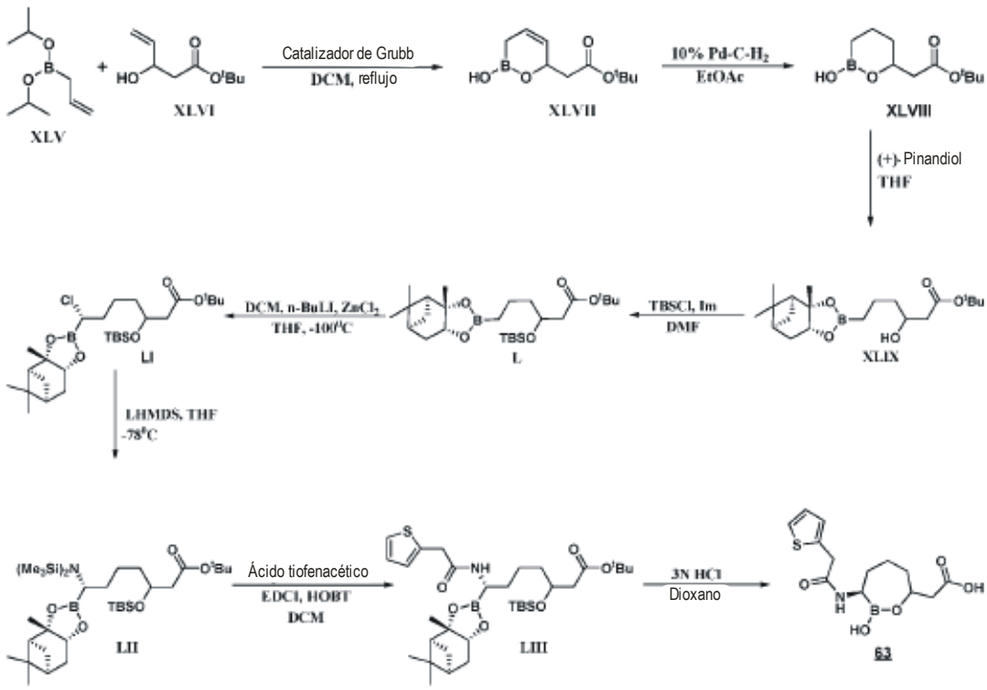
6-(ter-butoxi)-4-[(ter-butildimetilsilil)oxi]-1-cloro-6-oxo-1-[(2S,6R)-2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-boratriciclo[6.1.1.02,6]decan-4-il]hexano **XLI** (515 mg, 0.97 mmol) en THF (5 mL) se enfrió a -78 º C bajo nitrógeno. Una solución de LiHMDS (1 ml, 1.0 M en THF, 1 mmol, 1.0 eq) se añadió lentamente y el matraz de reacción se dejó que calentara a temperatura ambiente, donde se agitó durante 16 h. La solución amarilla se concentró bajo presión reducida para dar un aceite. Después de agregar hexano (10 ml) al aceite, se formó un precipitado. Este se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 1-[bis(trimetilsilil)amino]-6-(ter-butoxi)-4-[(ter-butildimetilsilil)oxi]-6-oxo-1-[(2S,6R)-2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4- boratriciclo[6.1.1.02,6]decan-4-il]hexilo **XLII**.

Etapa 2

El procedimiento es idéntico al que se encuentra en el Ejemplo 1 método D. El Compuesto 7 se aisló en forma de un polvo blanco (120 mg, 0.573 mmol, 59.1% rendimiento). $^1$H RMN ($CD_3OD$) δ ppm 1.43-1.66 (m, 1H), 1.66-1.79 (m, 1H), 1.79-1.97 (m, 1H), 1.97-2.30 (m, 1H), 2.40-2.71 (m, 3H), 4.34-4.54 (m, 1H); ESIMS encontrado para $C_6H_{12}BNO_4$ *m/z* 174 (63%) (M+H).

**[0231]** Síntesis de ácido 2-((3R)-2-hidroxi-3-(2-(thiophen-2-il)acetamido)-1,2-oxaborepan-7-il)acético **63**. Una síntesis ejemplar **63** se ilustra en el Esquema 11 y Ejemplo 3.

Esquema 11




Ejemplo 3

Etapa 1

A una solución de *ter*-butil 3-hidroxipent-4-enoato, **XLVI** (674 mg, 3.92 moles) en DCM (15 mL) se agrega diisopropilalilboronato **XLV** (2 g, 11.76 moles) por una jeringa. A la mezcla después se agregan catalizador de primera generación de Grubb (260 mg, 0.31 mol, 7.5% en mol) y el recipiente se purga con argón. La reacción se calienta a 65°C bajo nitrógeno por 18 hrs. La mezcla se concentra al vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna instantánea (100% hexano→30% EtOAc/hexano) para dar por resultado *ter*-butil 2-(2-hidroxi-3, 6-dihidro-2H-1, 2-oxaborinin-6-il) acetato **XLVII** (770 mg, 3.63 mol, 92.7% rendimiento).

Etapa 2

A una solución de *ter*-butil 2-(2-hidroxi-3, 6-dihidro-2H-1, 2-oxaborinin-6-il) acetato **XLVII** (670 mg, 3.16 moles) en EtOAc (45 mL) se agrega Pd/C al 10% (135 mg). El recipiente se evacúa al aplicar vacío y lava por arrastre con gas hidrógeno. La reacción se agita bajo hidrógeno por 2 hrs. La mezcla se filtra a través de un cojín de Celite, que después se lava con adicional EtOAc (15

mL). La concentración del filtrado dio *ter*-butil 2-(2-hidroxi-1, 2-oxaborinan-6-il) acetato puro **XLVIII** (641 mg, 3.00 mol, 94.8% rendimiento).

Etapa 3

A una solución de *ter*-butil 2-(2-hidroxi-1, 2-oxaborinan-6-il) acetato **XLVIII** (641 mg, 3.00 moles) en THF (20 mL) se agrega (1S, 2S, 3R, 5S)-2, 6, 6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptano-2, 3-diol (509 mg, 3 moles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita por 16 hrs y concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna (100% hexano→40% EtOAc/hexano) en gel de sílice para dar *ter*-butil 3-hidroxi-6-[(1R, 2R, 6S, 8R)-6, 9, 9- trimetil-3, 5-dioxa-4- boratriciclo[6.1.1.$0^{2,6}$]decan-4-il]hexanoato **XLIX** (790 mg, 2.16 mol, 71.9% rendimiento).

Etapa 4

A una solución del alcohol **XLIX** (790 mg, 2.16 moles) en DMF (7.5 mL) se agrega imidazol (548 mg, 8.06 moles) seguido por TBDMSCl (580 mg, 3.87 moles). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 16 hrs y concentra al vacío. El fango blanco se disuelve en 100 mL de EtOAc y lava con solución de $NaHCO_3$ saturada (20 mL), agua (2 X 10 mL) y seca ($Na_2SO_4$). El extracto orgánico se concentra al vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna (100% hexano→30% EtOAc/hexano) en gel de sílice para dar *ter*-butil 3-[(*ter*-butildimetilsilil)oxi]-6- [(1R, 2R, 6S, 8R)-6, 9, 9-trimetil-3, 5-dioxa-4-boratriciclo [6.1.1.$0^{2,6}$]decan-4-il]hexanoato **L** (1 g, 2.08 mol, 96.3% rendimiento).

Etapa 5

A una solución de DCM (0.26 mL, 4.16 moles) en THF (5 mL) a -100ºC se agregan *n*-butil litio 2.5 M en hexano (1 mL, 2.5 moles) lentamente bajo nitrógeno y descendiendo por la pared interior del matraz mientras que se mantiene la temperatura inferior a -90ºC. El precipitado blanco resultante se agita por 30 minutos antes de adición de **L** (1 g, 2.08 moles) en THF (3 mL) a -90ºC.

Cloruro de zinc (5 mL, 0.5 M en THF, 2.5 moles) después se agrega a la mezcla de reacción a -90ºC y después la reacción se deja que caliente a temperatura ambiente en donde se agita por 16 hrs. La reacción se neutraliza con una solución saturada de cloruro de amonio y las fases se separan. La fase acuosa se extrae con dietil éter (2 x 10 mL) y los extractos orgánicos combinados se secan sobre $Na_2SO_4$, filtran y concentran bajo presión reducida. El material concentrado después se cromatografía (100% hexano→20% EtOAc-hexano) para obtener *ter*-butil (7S)-3-[(*ter*-butildimetilsilil)oxi]-7- cloro-7-[(1R, 2R, 6S, 8R)-6, 9, 9-trimetil-3, 5-dioxa-4- boratriciclo[6.1.1.$0^{2,6}$]decan-4-il] heptanoato **LI** (740 mg, 1.40 mol, 67.2% rendimiento).

Etapa 6

Intermediario cloro **LI** (727 mg, 1.37 moles) en THF (7 mL) se enfría a -78ºC bajo nitrógeno. Una solución de LiHMDS 1M en THF (1.37 mL, 1.37 moles) se agrega lentamente a -78°C. Al terminar la adición, el matraz de reacción se deja que caliente a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente por 16 hrs, la mezcla de reacción se concentra al vacío y se agrega hexano (20 mL). Las sales de litio precipitadas se separaron por filtración a través de un cojín de Celite, enjuagaron con hexano adicional y los filtrados combinados se concentraron al vacío para dar *ter*-butil (7S)-7-[bis(trimetilsilil)amino]-3- [(*ter*-butildimetilsilil)oxi]-7-[(1R, 2R, 6S, 8R)- 6, 9, 9-trimetil-3, 5-dioxa-4-boratriciclo[6.1.1.$0^{2,6}$]decan-4-il]heptanoato crudo **LII**.

Etapa 7

A una solución agitada de ácido 2-tiofenacético (232 mg, 1.64 moles) en DCM (45 mL) a 0°C bajo nitrógeno se agrega EDCI (391 mg, 2.05 moles) y HOBT (221 mg, 1.64 moles). Después de agitación a 0°C por 30 minutos, una solución del intermediario bis-silil amida **LII** (1.37 moles) en DCM (10 mL) seguido por *N*-metil-morfolina (0.3 mL, 2.74 moles) se agregó secuencialmente a 0°C. Al terminar la adición, el matraz de reacción se deja que caliente a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante la

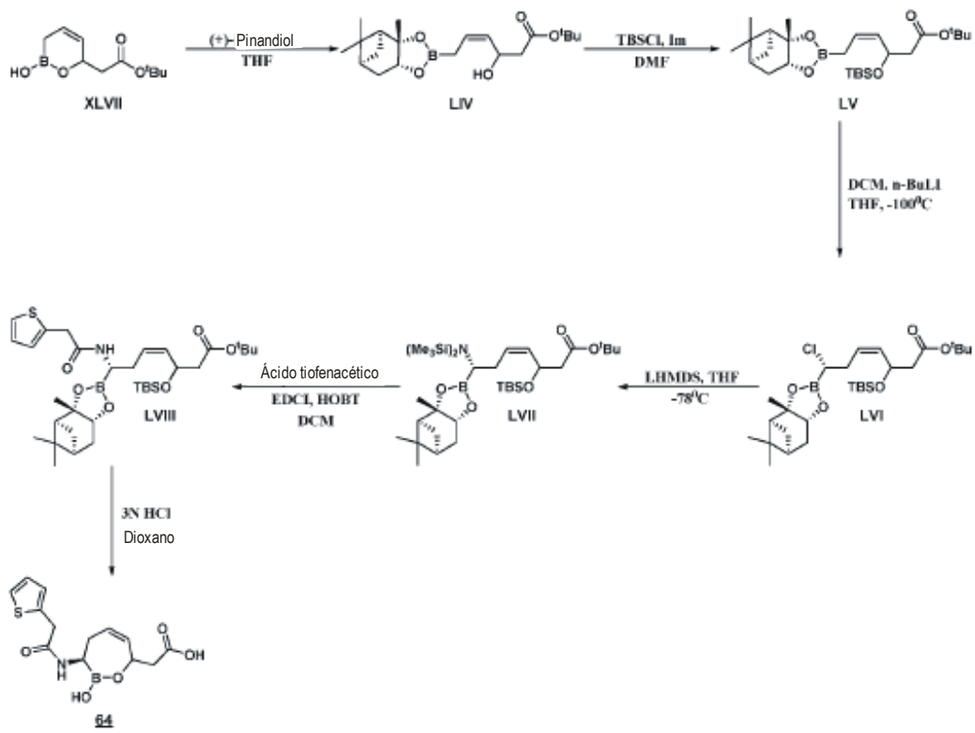
noche, la mezcla de reacción se lava con agua, seca y concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna (100% DCM→50% EtOAc/DCM) para dar por resultado *ter*-butil (7S)-3-[(*ter*-butildimetilsilil)oxi]-7- [2-(tiofen-2-il)acetamido]-7-[(1R, 2R, 6S, 8R)- 6, 9, 9-trimetil-3, 5-dioxa-4-boratriciclo[6.1.1.$0^{2,6}$]decan-4-il]heptanoato **LIII** (340 mg, 0.54 mol, 39.4% rendimiento por 2 etapas).

Etapa 8

A una solución de la amida **LIII** (300 mg, 0.47 mol) en 1, 4-dioxano (9 mL) se agregan 9 mL de HCl 3 N. La mezcla de reacción se calienta al reflujo por 90 minutos. La mezcla de reacción fría después se diluye con agua (10 mL) y extrae con dietil éter (2 x 10 mL). La capa acuosa se concentra para dar por resultado un sólido pegajoso que se hace azeótropo con MeCN (3 X 10 mL). El residuo se disuelve en dioxano al 40% - agua y liofiliza para dar por resultado ácido 2-((3R)-2-hidroxi-3-(2-(tiofen-2-il)acetamido)-1, 2-oxaborepan-7-il) acético **63** como un sólido blancuzco (100 mg, 32.1 mol, 68.4% rendimiento). $^1$H RMN ($CD_3OD$) δ ppm 1.21-1.38 (m, 2H), 1.42-1.60 (m, 2H), 1.60-1.72 (m, 1H), 1.80-1.94 (m, 1H), 2.32-2.47 (m, 2H), 2.54-2.58 (dd, *J*=15 Hz, *J*=6 Hz, 1H), 3.97-3.98 (d, *J*=8 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 6.97-7.01 (m, 1H), 7.02-7.10 (m, 1H), 7.33-7.37 (m, 1H); ESIMS encontrado para $C_{13}H_{18}BNO_5S$ *m/z* 294.0 $(M\text{-}H_2O)^+$.

Síntesis de ácido 2-((3R)-2-hidroxi-3-(2-(tiofen-2-il)acetamido)-2, 3, 4, 7-tetrahidro-1, 2-oxaborepin-7-il)acético **64**. Una Síntesis Ejemplar de **64** se ilustra en el Esquema 12 y Ejemplo 4.

Esquema 12




Ejemplo 4

Etapa 1

A una solución agitada de *ter*-butil 2-(2-hidroxi-3, 6-dihidro-2H-1, 2-oxaborinin-6-il) acetato **XLVII** (770 mg, 4.58 moles) en THF (25 mL) se agrega (1S, 2S, 3R, 5S)-2, 6, 6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptano-2, 3-diol (980 mg, 4.58mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita por 16 hrs y concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna (100% hexano→30% EtOAc/hexano) en gel de sílice para dar *ter*-butil (4Z)-3-hidroxi-6-[(1R, 2R, 6S, 8R)-6, 9, 9-trimetil-3, 5-dioxa-4- boratriciclo[6.1.1.$0^{2,6}$]decan-4-il]hex-4-enoato **LIV** (1 g, 2.75 mol, 59.9% rendimiento).

Etapa 2

A una solución de alcohol **LIV** (650 mg, 1.78 moles) en DMF (10 mL) se agrega imidazol (484 mg, 7.12 moles) seguido por TBDMSCl (534 mg, 3.56 moles). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 16 hrs y concentra al vacío. El sólido blanco se disuelve en 100 mL de EtOAc y lava con agua (2 X 10 mL), salmuera y seca ($Na_2SO_4$). El extracto orgánico se concentra al vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna (100% hexano→20% EtOAc/hexano) en gel de sílice para dar *ter*-butil (4Z)-3-[(*ter*-butildimetilsilil)oxi]-6-

[(1R, 2R, 6S, 8R)-6, 9, 9-trimetil-3, 5-dioxa-4-boratriciclo[6.1.1.$0^{2,6}$]decan-4-il]hex-4-enoato **LV** (800 mg, 1.67 mol, 93.9% rendimiento).

Etapa 3

A una solución de DCM (0.3 mL, 4.68 moles) en THF (8 mL) a -100ºC, se agrega *n*-butil litio 2.5 M en hexano (1.12 mL, 2.8 moles) lentamente bajo nitrógeno y descendiendo por la pared interior del matraz mientras que se mantiene la temperatura inferior a -90ºC. El precipitado blanco resultante se agita por 30 minutos antes de la adición de **LV** (1.12 g, 2.34 moles) en THF (3 mL) a -90ºC y la reacción se deja que caliente a temperatura ambiente en donde se agitó por 16 hrs. La reacción se neutralizó con una solución saturada de cloruro de amonio y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con dietil éter (2 x 10 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $Na_2SO_4$, filtraron y concentraron bajo presión reducida. El material concentrado después se sometió a cromatografía (100% hexano→20% EtOAc/hexano) para obtener *ter*-butil (4Z, 7S)-3-[(*ter*- butildimetilsilil)oxi]-7-cloro-7-[(1R, 2R, 6S, 8R)- 6, 9, 9-trimetil-3, 5-dioxa-4-boratriciclo[6.1.1.$0^{2,6}$]decan-4-il]hept-4-enoato **LVI** (820 mg, 1.56 mol, 66.5% rendimiento).

Etapa 4

Intermediario cloro **LVI** (790 mg, 1.49 moles) en THF (10 mL) se enfrió a -78ºC bajo nitrógeno. Una solución de LiHMDS 1M en THF (1.5 mL, 1.5 moles) se agrega lentamente a -78°C. Al completar la adición, el matraz de reacción se deja que caliente a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente por 16 hrs, la mezcla de reacción se concentra al vacío y hexano (20 mL) se agrega. Las sales de litio precipitadas se separaron por filtración a través de un cojín de Celite, enjuaga con hexano adicional y los filtrados combinados se concentraron al vacío para dar *ter*-butil (4Z, 7S)-7-[bis(trimetilsilil)amino]-3-[(*ter*-butildimetilsilil)oxi]-7-[(1R, 2R, 6S, 8R)-6, 9, 9-trimetil-3, 5-dioxa-4-boratriciclo[6.1.1.$0^{2,6}$]decan-4-il]hept-4-enoato **LVII** crudo.

Etapa 5

A una solución agitada de ácido 2-tiofenacético (252 mg, 1.78 moles) en DCM (35 mL) a 0°C bajo nitrógeno se agregan EDCI (426 mg, 2.23

moles) y HOBT (240 mg, 1.78 moles). Después de agitar a 0°C por 30 minutos, una solución del intermediario crudo bis-silil amida **LVII** en DCM (10 mL) seguido por *N*-metil-morfolina (0.32 mL, 3 moles) se agregaron secuencialmente a 0°C. Al completar la adición, el matraz de reacción se deja que caliente a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se lava con agua, seca y concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna (100% DCM→25% EtOAc/DCM) para dar por resultado *ter*-butil (4Z,7S)-3-[(*ter*- butildimetilsilil)oxi]-7-[2-(tiofen-2- il)acetamido]-7-[(1R, 2R, 6S, 8R)-6, 9, 9-trimetil-3, 5- dioxa-4-boratriciclo[6.1.1.$0^{2,6}$]decan-4-il]hept-4-enoato **LVIII** (600 mg, 0.95 mol, 63.7% rendimiento para 2 etapas).

Etapa 6

Una solución de amida **LVIII** (100 mg, 0.15 moles) en anisol (5 mL) a $0^0$C se trata con ácido triflouroacético acuoso al 90% pre-enfriado (10 mL). La mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente y agita por 16 hrs. La mezcla se evapora al vacío, hace azeótropo con MeCN (3 X 5 mL). El residuo se sonica en agua (10 mL) y éter (10 mL). La fase acuosa se separa, lava con agua (2 X 5 mL) y seca por congelamiento para dar un sólido esponjoso de ácido 2-((3R)-2-hidroxi-3-(2-(tiofen-2-il)acetamido)-2, 3, 4, 7-tetrahidro-1, 2-oxaborepin-7-il) acético **64** (15 mg, 0.05 mol, 32.3% rendimiento). $^1$H RMN ($CD_3OD$) δ ppm 2.23-2.35 (m, 2H), 2.40-2.61 (m, 2H), 2.76-2.83 (m, 1H), 3.96-4.03 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 5.34-5.40 (m, 1 H), 5.53-5.74 (m, 1H), 6.97-7.08 (m, 2H), 7.32-7.39 (m, 1H); ESIMS encontrado para $C_{13}H_{16}BNO_5S$ *m/z* 292 $(M\text{-}H_2O)^+$.

Síntesis de etil 2-((3R, 6S)-2-hidroxi-3-(2-(tiofen-2-il)acetamido)-1, 2-oxaborinan-6-il)acetato **65**. Una Síntesis Ejemplar de **65** se ilustra en el Esquema 13 y Ejemplo 5.

Esquema 13




5 65

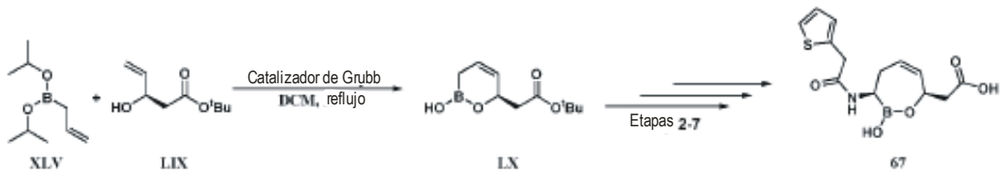
Ejemplo 5

Etapa 1

A una solución de **5** (400 mg, 1.35 moles) en 4 mL de etanol absoluto se agrega HCl 1M anhidro en EtOAc (4 mL, 4 moles). La reacción se agita a temperatura ambiente por 16 hrs. La mezcla después se concentra y forma azeótropo con acetonitrilo (3 X 10 mL) para dar un sólido pegajoso. Éter (10 mL) se agrega al sólido pegajoso azeótropo y el precipitado resultante se filtra. El sólido filtrado se enjuaga con éter adicional (5 mL) y seca para dar etil 2-((3R, 6S)-2-hidroxi-3-(2-(tiofen-2-il)acetamido)-1, 2-oxaborinan-6-il)acetato **65** (300 mg, 0.92 mol, 68.5% rendimiento). $^1$H RMN ($CD_3OD$) δ ppm 0.98-1.09 (q, *J*=14 Hz, 1H), 1.23-1.26 (t, *J*=7 Hz, 3H), 1.49-1.54 (dd, *J*=14 Hz, *J*=3 Hz, 1H), 1.57-1.64 (dt, *J*=11 Hz, *J*=2 Hz, 1H), 1.72-1.78 (brd, *J*=14 Hz, 1H), 2.24-2.28 (dd, *J*=15 Hz, *J*=6 Hz, 1H), 2.34-2.39 (dd, *J*=15 Hz, *J*=8 Hz, 1H), 2.63 (brs, 1H), 3.99 (s, 2H), 4.07-4.13 (q, *J*=4 Hz, 3H), 6.99-7.01 (t, *J*=4 Hz, 1H), 7.05-7.06 (d, *J*=3 Hz, 1H), 7.35-7.36 (dd, *J*=5 Hz, *J*=1.3 Hz, 1H); ESIMS encontrado para $C_{14}H_{20}BNO_5S$ *m/z* 308.1 $(M-H_2O)^+$.

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

Esquema 14




Ejemplo 6

Etapa 1

Preparado a partir del (*R*)-*ter*-butil 3-hidroxipent-4-enoato enantioméricamente puro [*J. Am. Chem. Soc*. (**2007**), *129*, 4175-4177] de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa anterior 1 del Ejemplo 3

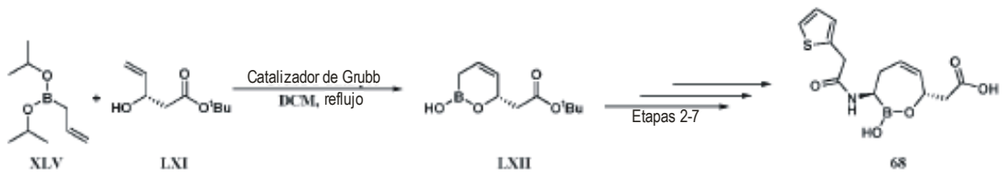
Etapas 2-7

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

Sólido esponjoso blanco (23 mg, 0.074 mol, 47% rendimiento). $^1$H RMN ($CD_3OD$) δ ppm 2.29-2.31 (m, 1H), 2.40-2.68 (m, 4H), 4.10 (m, 2H), 4.74-4.82 (m, 1H), 5.35-5.38 (m, 1H), 5.53-5.58 (m, 1H), 6.98-7.05 (m, 2H), 7.32-7.36 (m, 1H); ESIMS encontrado para $C_{13}H_{16}BNO_5S$ *m/z* 292 $(M\text{-}H_2O)^+$.

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

Esquema 15




Ejemplo 7

Etapa 1

Preparado a partir de (*S*)-*ter*-butil 3-hidroxipent-4-enoato enantioméricamente puro [*J. Med. Chem.*, (**2010**), *53*, 4654–4667] de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa anterior 1 del Ejemplo 3

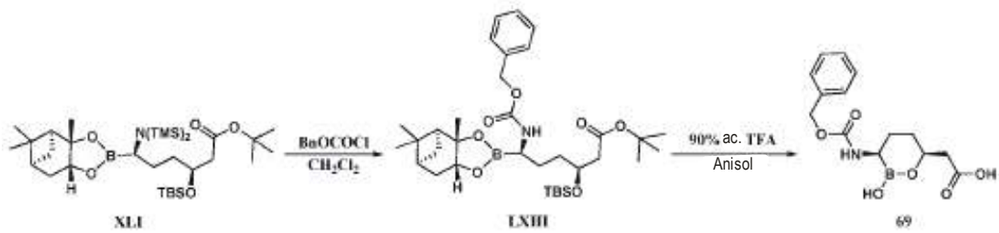
Etapas 2-7

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

Sólido esponjoso blanco (45 mg, 0.146 mol, 39% rendimiento). $^1$H RMN ($CD_3OD$) δ ppm 2.15-2.18 (m, 1H), 2.29-2.38 (m, 2H), 2.66-2.72 (m, 2H), 3.88-3.91 (m, 1H) 4.00 (s, 2H), 5.24-5.27 (m, 1 H), 5.57-5.63 (m, 1H), 6.87-6.96 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 1H); ESIMS encontrado para $C_{13}H_{16}BNO_5S$ *m/z* 292 $(M\text{-}H_2O)^+$.

Síntesis de ácido 2-((3R, 6S)-3-(benziloxicarbonilamino)-2-hidroxi-1, 2-oxaborinan-6-il)acético **69**. Una Síntesis Ejemplar de **69** se ilustra en el Esquema 16 y Ejemplo 8.

Esquema 16




Ejemplo 8

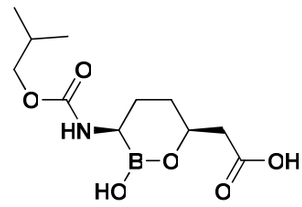
Etapa 1

Una solución de bis-silil amida **XLI** (0.2 mol) en DCM (5 mL) se enfría a 0ºC y benzil cloroformiato (0.056 mL, 0.4 mol) se agrega. Después, el baño de enfriamiento se retira y la solución se agita a temperatura ambiente por 16 hrs. La reacción se neutraliza con agua y extrae dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, lavaron con agua, salmuera, secaron ($Na_2SO_4$) y concentraron *in vacuo* para dar por resultado un aceite amarillo pálido como producto crudo. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de sílice (100% DCM→40% EtOAc/DCM) para dar por resultado carbamato **LXIII** (90 mg, 0.143 mol, 71.5% rendimiento).

Etapa 2

Una solución de carbamato **LXIII** (70 mg, 0.11 mol) en anisol (5 mL) a 0$^{o}$C se trata con ácido trifluoroacético ac. 90%, previamente enfriado (10 mL). La mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente y agita por 16 hrs. La mezcla se evapora al vacío, hace azeótropo con MeCN (3 X 5 mL). El residuo se sonica en agua (10 mL) y éter (10 mL). La fase acuosa se separa, lava con éter (2 X 5 mL) y seca por congelamiento para dar ácido 2-((3*R*, 6*S*)-3-(benziloxicarbonilamino)-2-hidroxi-1, 2-oxaborinan-6-il)acético **69** como un sólido esponjoso (10 mg, 0.033 mol, 29.6% rendimiento). ESIMS encontrado para $C_{14}H_{18}BNO_6S$ *m/z* 289.9 $(M\text{-}H_2O)^+$.

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

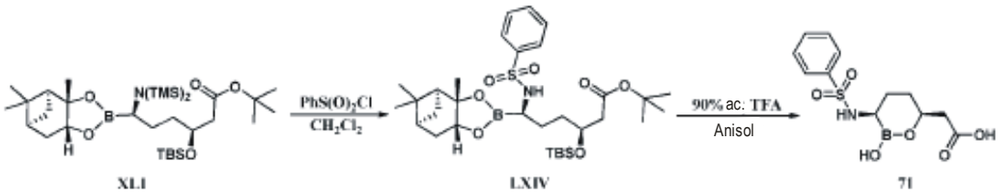


**70**

Ácido 2-((3R, 6S)-2-hidroxi-3-(isobutoxicarbonilamino)-1, 2-oxaborinan-6-il)acético **70** como un sólido blancuzco (20 mg, 0.073 mol, 27% rendimiento). $^1$H RMN ($CD_3OD$) δ ppm 0.95 (d, *J*=7 Hz, 6H), 1.62-1.67 (m, 1H), 1.70-1.75 (m, 2H), 1.87-1.90 (m, 2H), 2.42-2.60 (m, 3H), 3.77-3.86 (m, 2H), 4.35-4.38 (m, 1H); ESIMS encontrado para $C_{11}H_{20}BNO_6S$ *m/z* 256 $(M\text{-}H_2O)^+$.

Síntesis de ácido 2-((3R, 6S)-2-hidroxi-3-fenilsulfonamido)-1, 2-oxaborinan-6-il)acético **71**. Una Síntesis Ejemplar de **71** se ilustra en el Esquema 17 y Ejemplo 9.

Esquema 17




Ejemplo 9

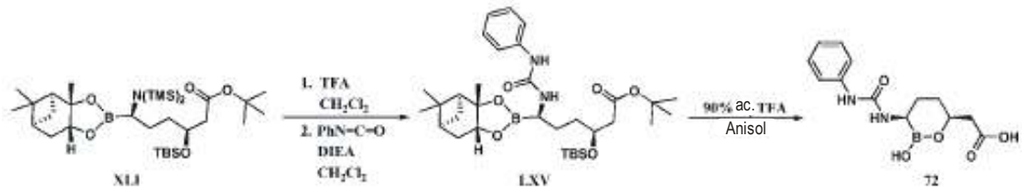
Etapas 1-2

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

Sólido blancuzco (30 mg, 0.096 mol, 43% rendimiento). $^1$H RMN ($CD_3OD$) δ ppm 1.57-1.83 (serie de m, 4 H), 2.49-2.71 (serie de m, 3H), 4.35-4.89 (m, 1H), 7.51-7.59 (m, 3H), 7.85-7.89 (m, 2H); ESIMS encontrado para $C_{12}H_{16}BNO_6S$ *m/z* 296.1 $(M\text{-}H_2O)^+$.

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

Esquema 18




Ejemplo 10

Etapa 1

A una solución de bis-silil amida **XLI** (0.2 mol) en DCM (5 mL) a 0ºC se agrega a una solución de TFA en hexano (0.6 mol). La reacción se agita a 0ºC por 20 minutos antes de agregar fenil isocianato (0.04 mL, 0.4 mol) seguido por N, N-diisopropiletilamina (0.18 mL, 1 mol). El baño de enfriamiento después se retira y la solución se agita a temperatura ambiente por 16 hrs. La reacción se neutraliza con agua y extrae dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, lavaron con agua, salmuera, secaron ($Na_2SO_4$) y concentraron *in vacuo* para dar por resultado un aceite amarillo pálido como producto crudo. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de sílice (100% DCM→25% EtOAc/DCM) para dar por resultado urea pura (50 mg, 0.081 mol, 40.7% rendimiento).

Etapa 2

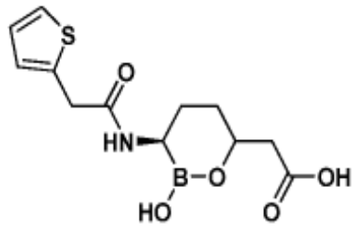
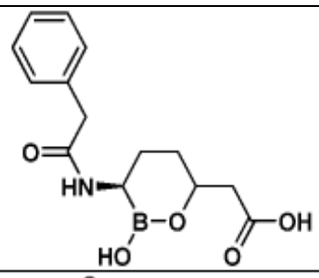
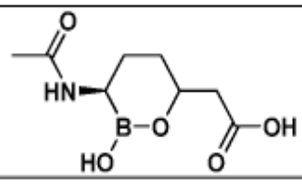
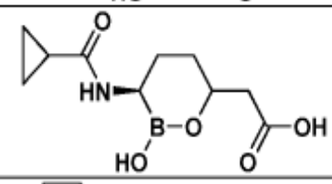
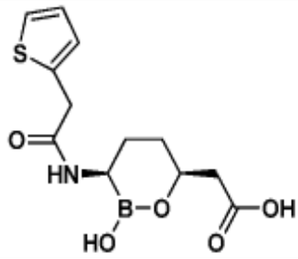
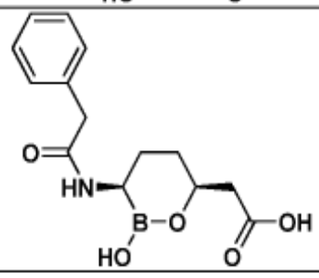
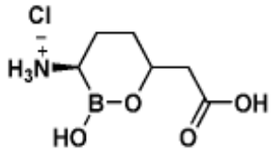
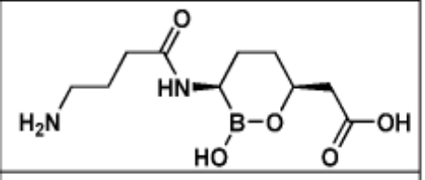
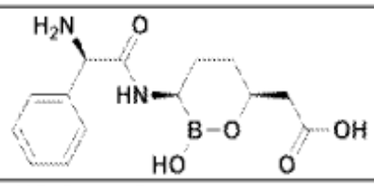
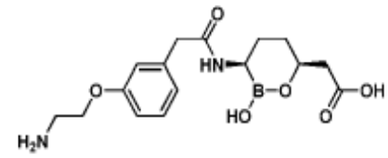
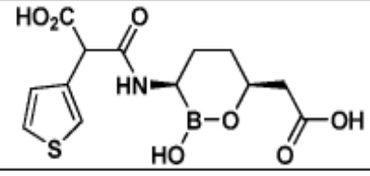
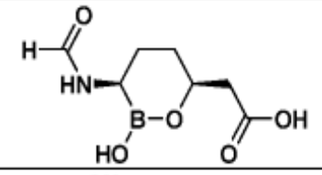
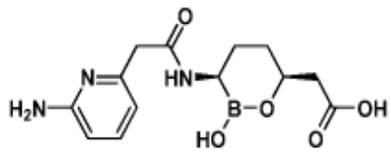
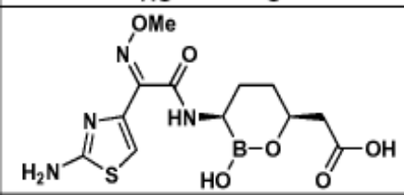
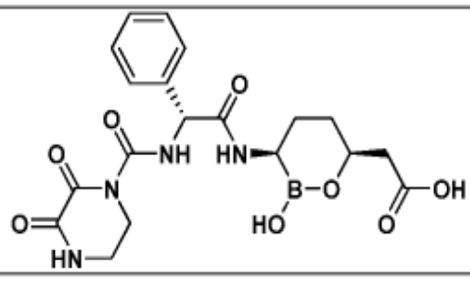
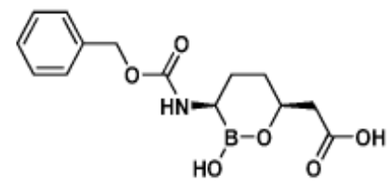
Desprotección se realiza siguiendo el procedimiento descrito anteriormente en la Etapa 2 del Ejemplo 8 para dar ácido 2-((3*R*, 6*S*)-2-hidroxi-3-(3-fenilureido)-1, 2-oxaborinan-6-il)acético **72** como un sólido blanco (20 mg, 0.068 mol, 86% rendimiento). $^1$H RMN ($CD_3OD$) δ ppm 1.24-1.31 (m, 1H), 1.56-1.64 (m, 2H) 1.78-1.81 (m, 1H), 2.36-2.40 (dd, *J*=15 Hz, *J*=6 Hz, 1H), 2.46-2.58 (dd, *J*=13 Hz, *J*=7 Hz, 1H), 2.68-2.71 (m, 1H), 4.07-4.12 ( m, 1H), 7.15-7.18 (m, 1H), 7.34-7.37 (m, 4H); ESIMS encontrado para $C_{13}H_{17}BN_2O_5$ *m/z* 275.1 $(M\text{-}H_2O)^+$.

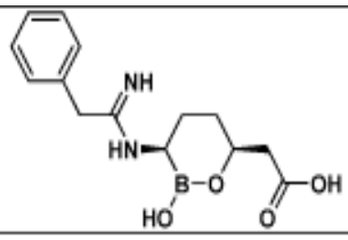
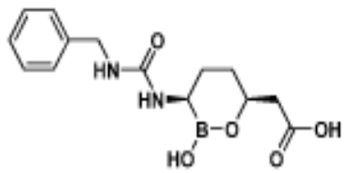
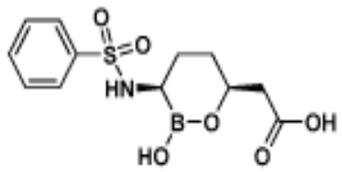
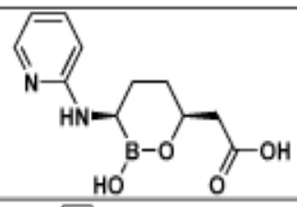
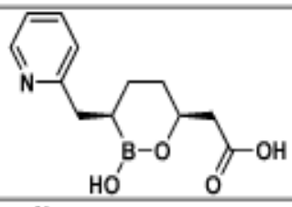
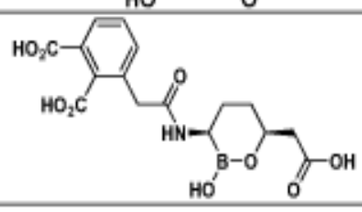
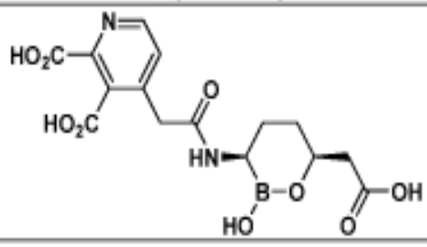
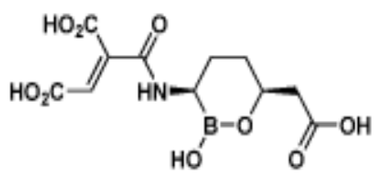
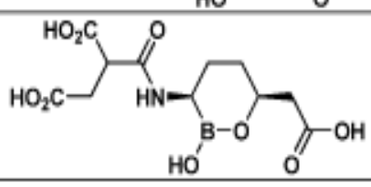
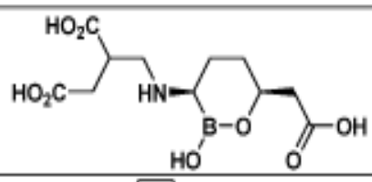
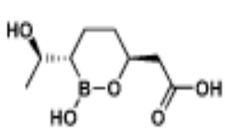
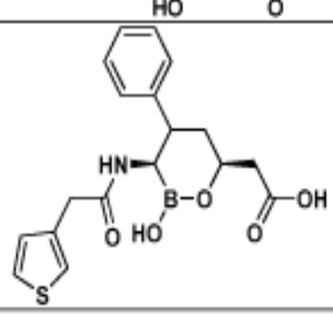
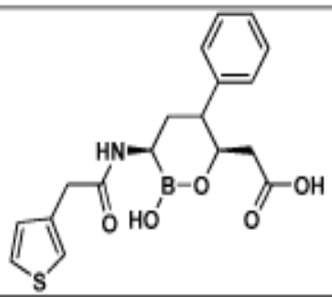
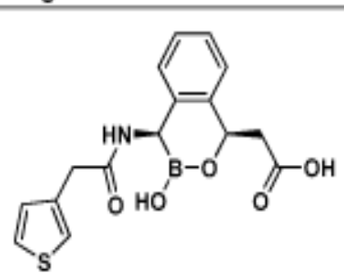
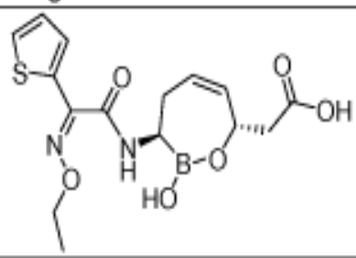
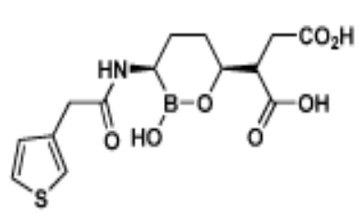
Compuestos ilustrativos de la Fórmula (I) se ilustran en la Tabla 1. Algunas estructuras se muestran con configuraciones definidas en estereocentros selectos pero las estéreoquímicas mostradas no se pretenden limitantes y todos los estereoisómeros posibles de las estructuras ilustradas habrán de considerarse aquí abarcados. Compuestos de cualesquiera configuraciones absolutas y

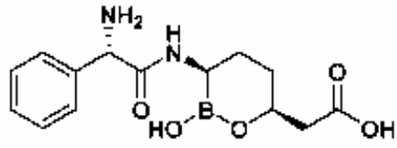
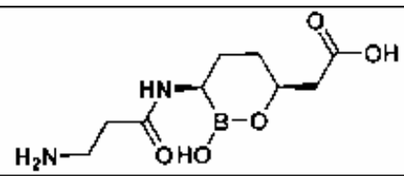
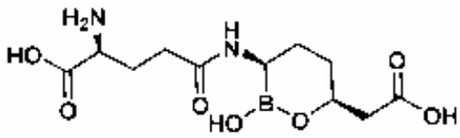
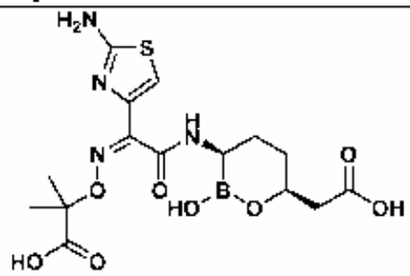
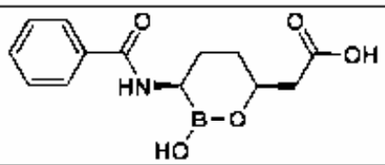
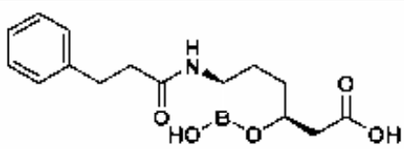
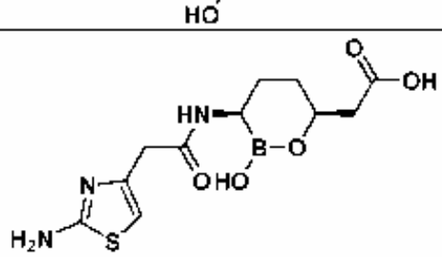
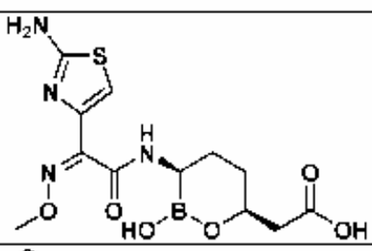
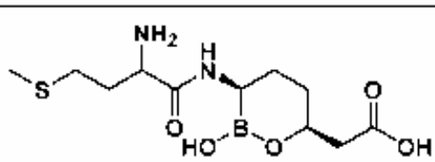
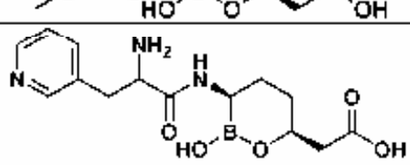
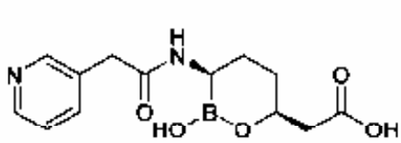
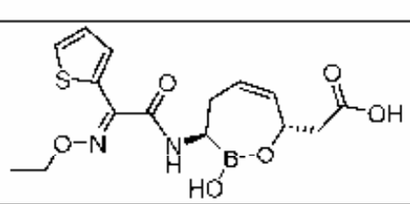
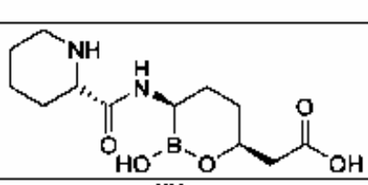
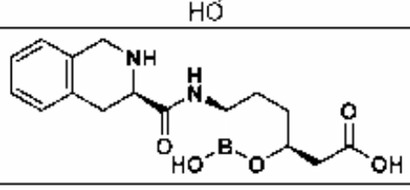
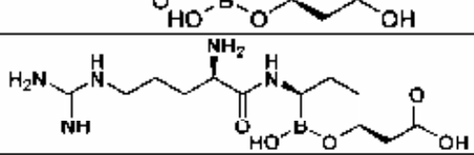
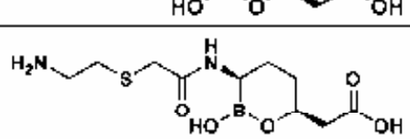
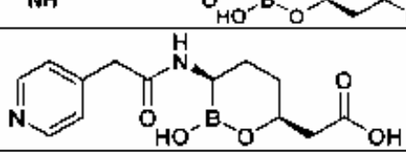
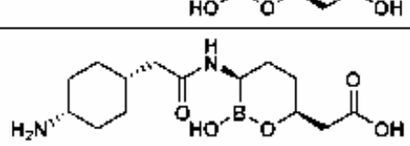
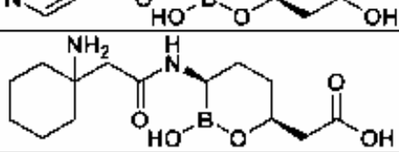
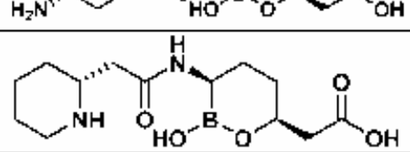
relativas en los estereoscentros así como mezclas de enantiómeros y de estereoisómeros de cualquier estructura dada también aquí se abarcan.

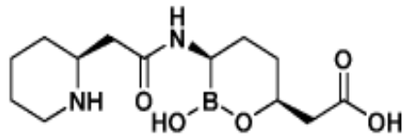
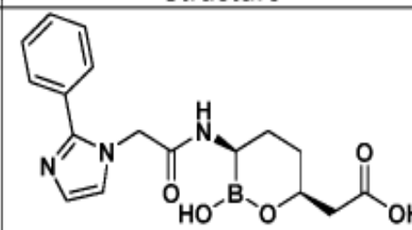
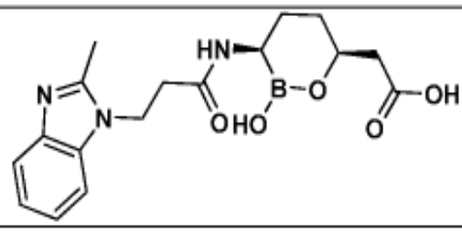
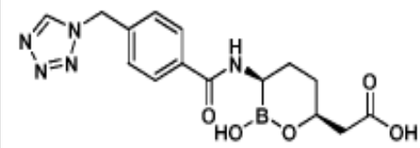
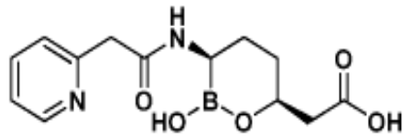
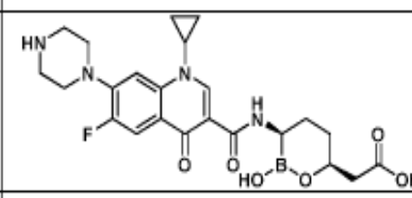
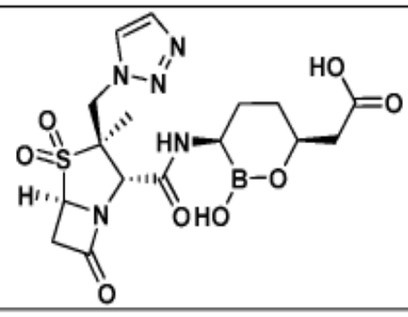
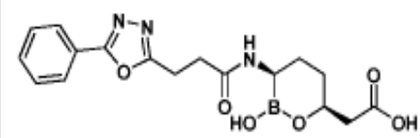
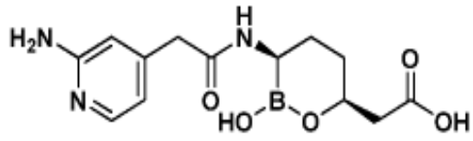
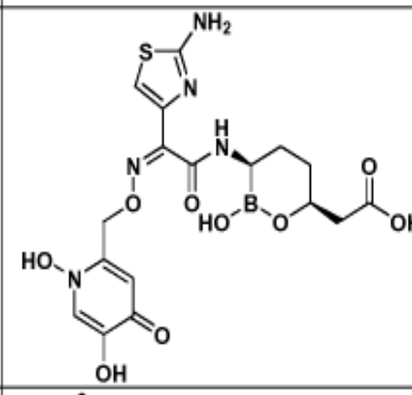
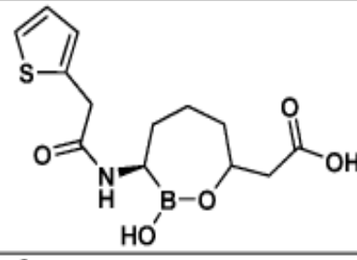
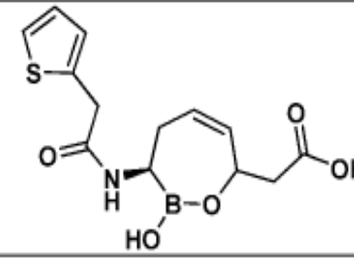
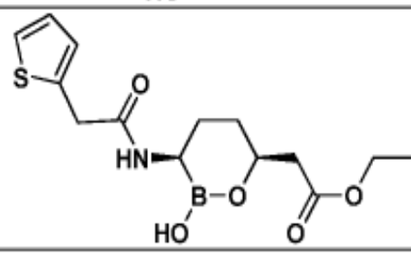
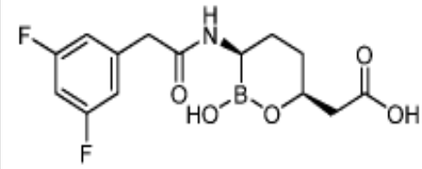
5

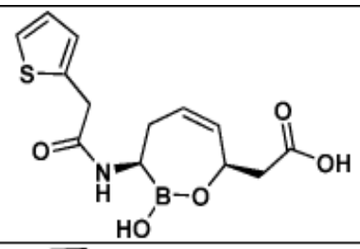
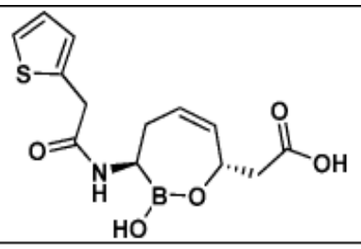
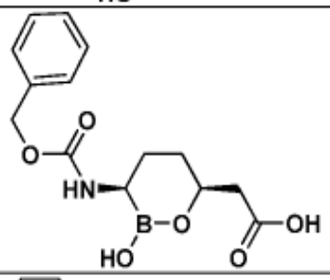
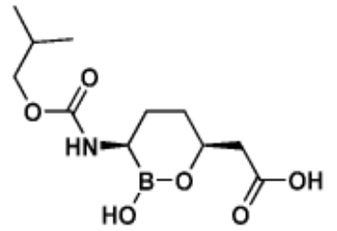
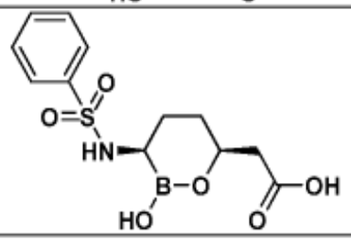
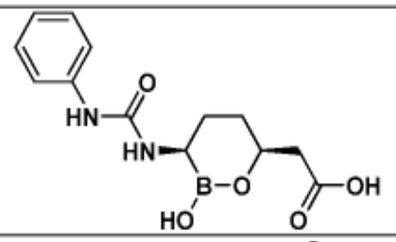
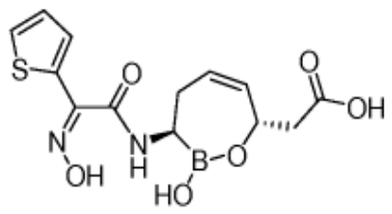
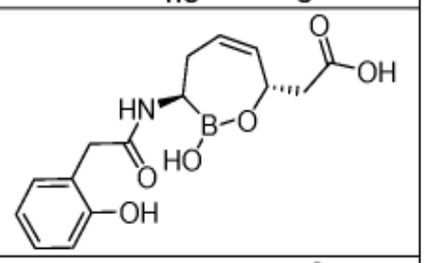
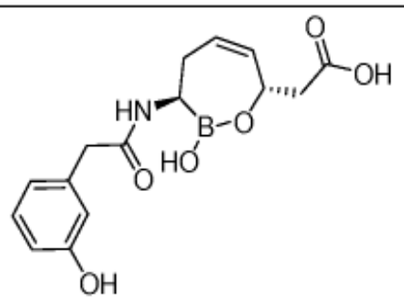
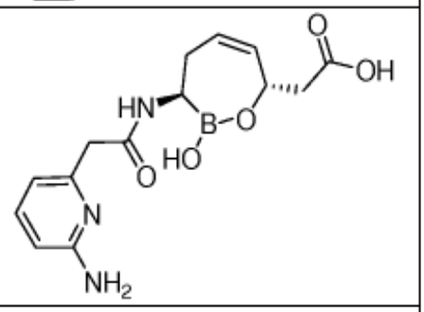
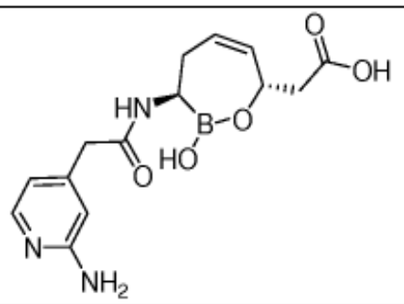
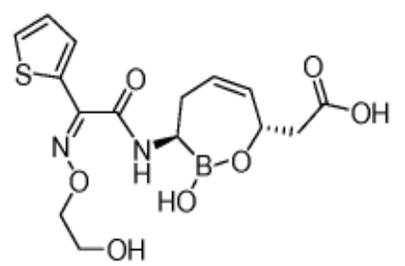
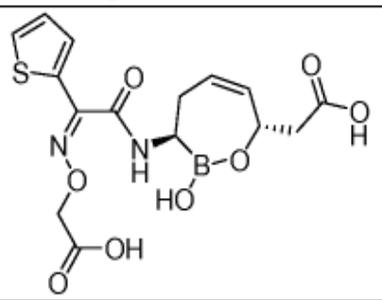
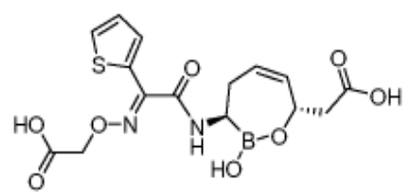
**TABLA 1**

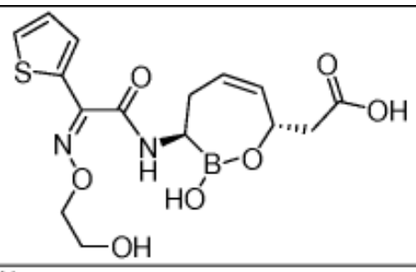
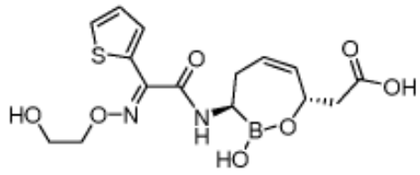
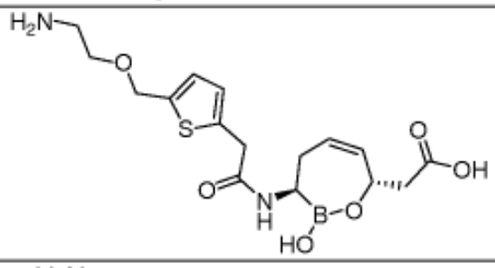
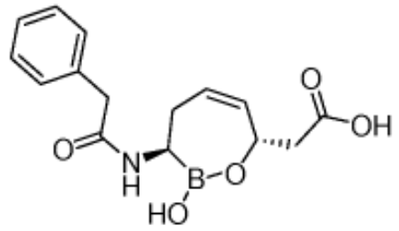
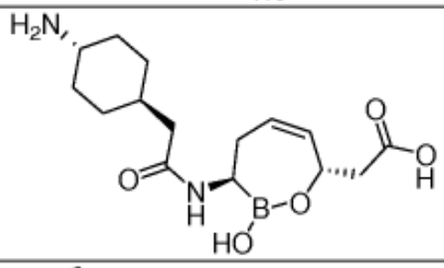
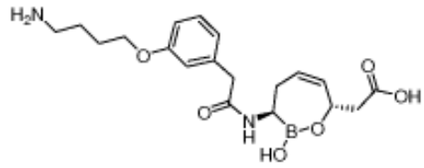
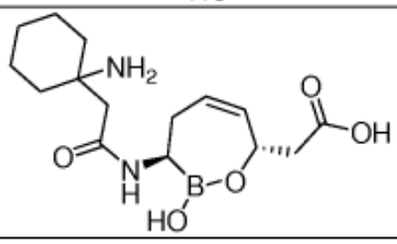
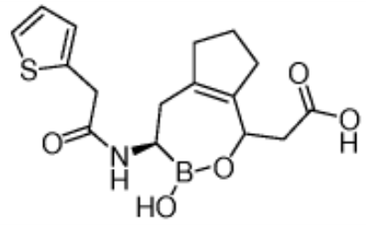
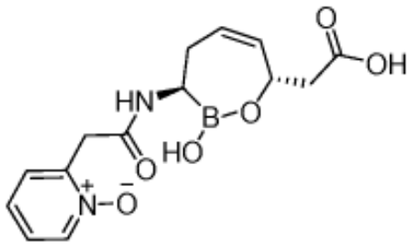
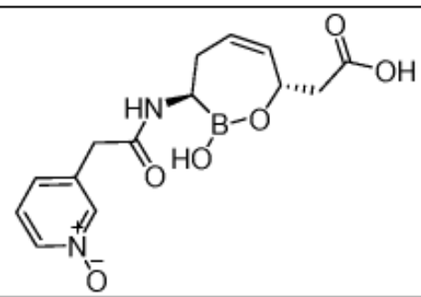
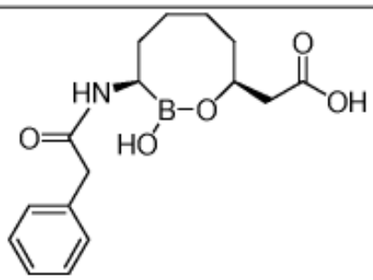
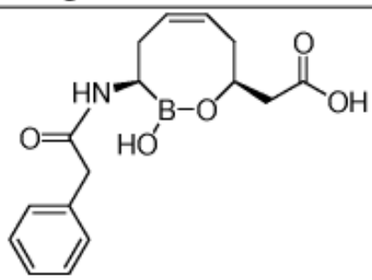
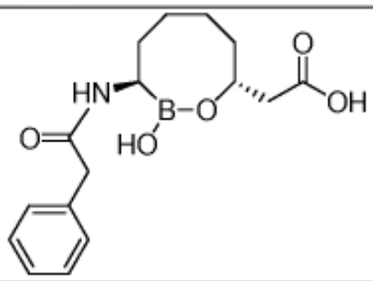
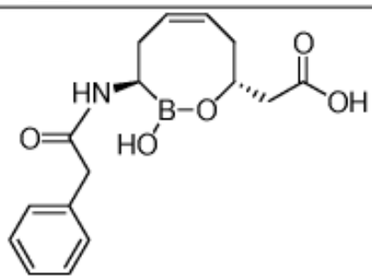
| Ej. | Estructura | Ej. | Estructura |
|---|---|---|---|
| 1 |  | 2 |  |
| 3 |  | 4 |  |
| 5 |  | 6 |  |
| 7 |  | 8 |  |
| 9 |  | 10 |  |
| 11 |  | 12 |  |
| 13 |  | 14 |  |
| 15 |  | 16 |  |

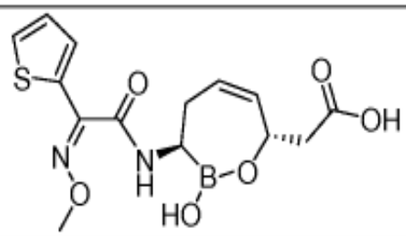
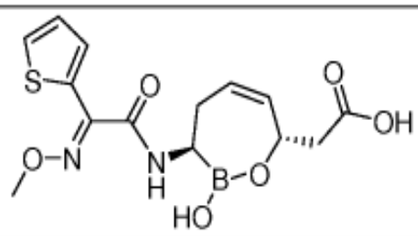
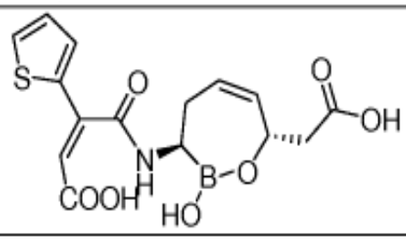
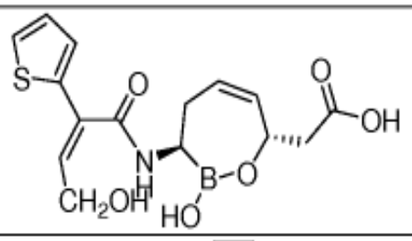
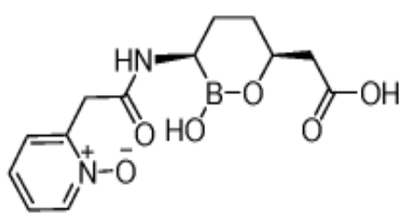
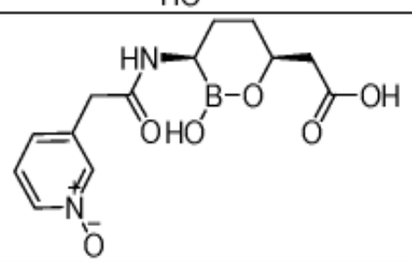
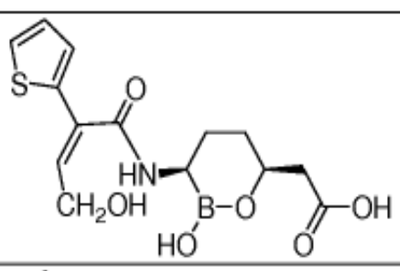
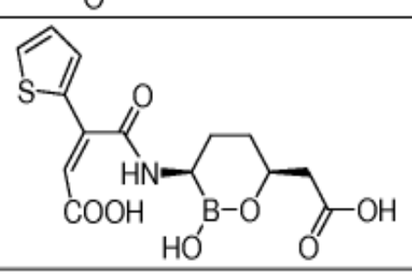
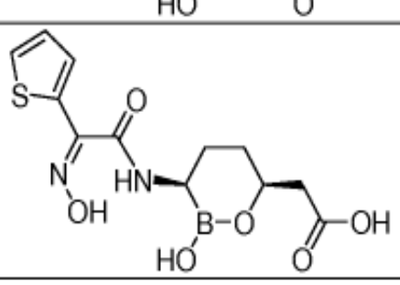
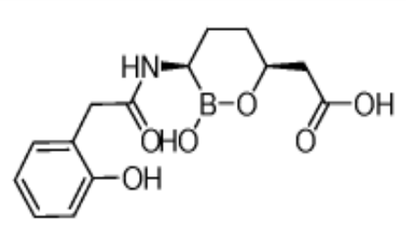
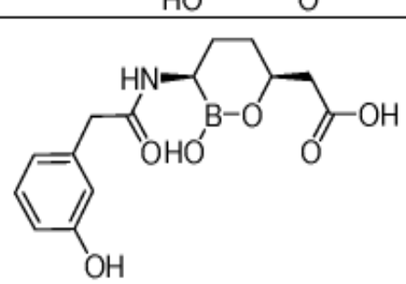
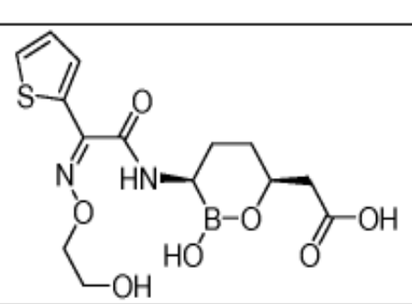
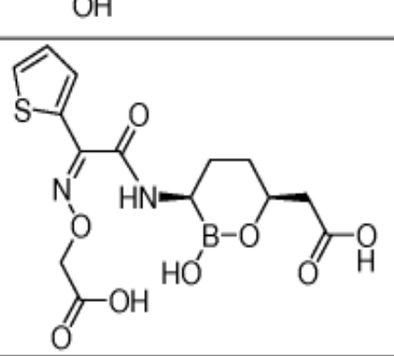
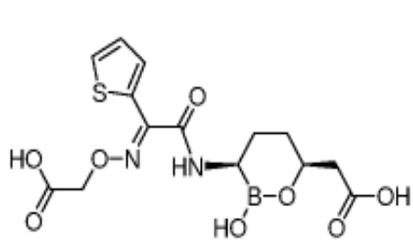
| | | | |
|---|---|---|---|
| **17** |  | **18** |  |
| **19** |  | **20** |  |
| **21** |  | **22** |  |
| **23** |  | **24** |  |
| **25** |  | **26** |  |
| **27** |  | **28** |  |
| **29** |  | **30** |  |
| **31** |  | **32** |  |

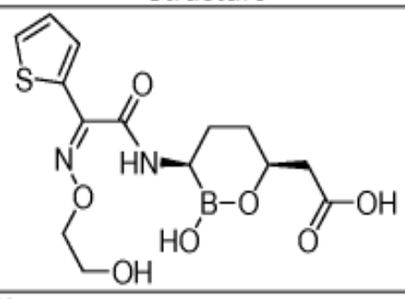
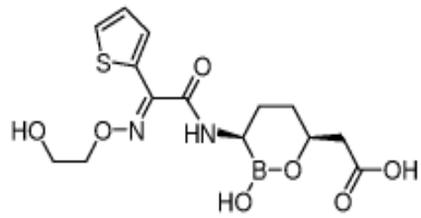
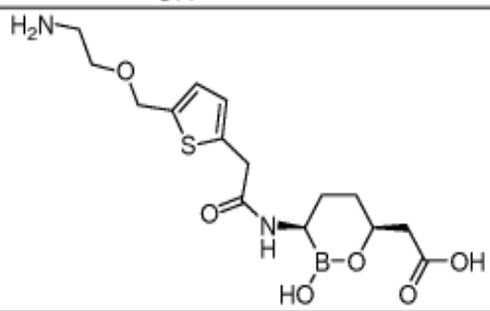
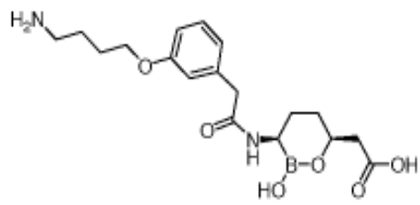
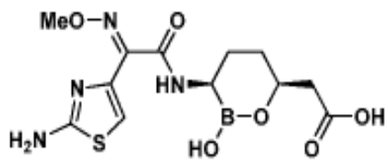
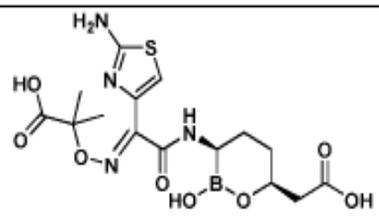
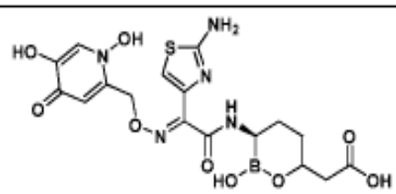
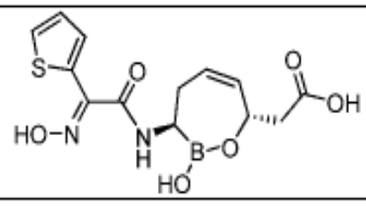
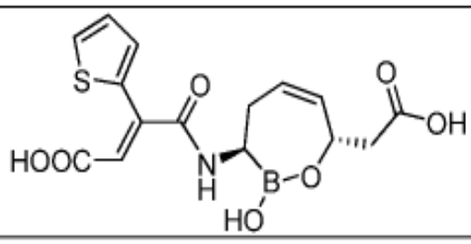
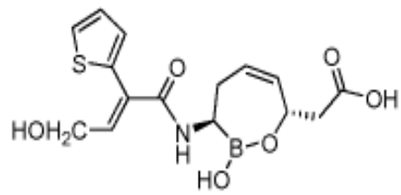
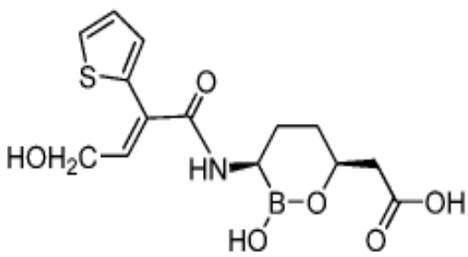
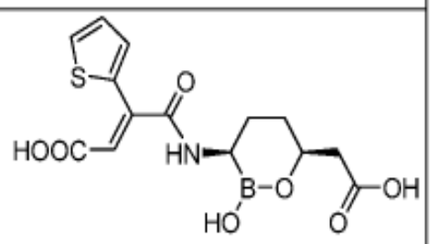
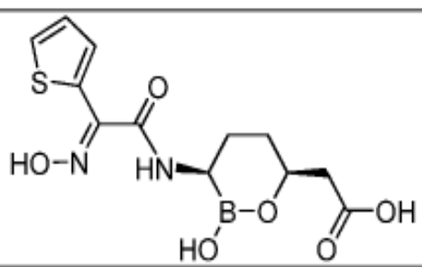
| | | | |
|---|---|---|---|
| 33 |  | 34 |  |
| 35 |  | 36 |  |
| 37 |  | 38 |  |
| 39 |  | 40 |  |
| 41 |  | 42 |  |
| 43 |  | 44 |  |
| 45 |  | 46 |  |
| 47 |  | 48 |  |
| 49 |  | 50 |  |
| 51 |  | 52 |  |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 53 |  | 54 |  |
| 55 |  | 56 |  |
| 57 |  | 58 |  |
| 59 |  | 60 |  |
| 61 |  | 62 |  |
| 63 |  | 64 |  |
| 65 |  | 66 |  |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **67** |  | **68** |  |
| **69** |  | **70** |  |
| **71** |  | **72** |  |
| **73** |  | **74** |  |
| **75** |  | **76** |  |
| **77** |  | **78** |  |
| **79** |  | **80** |  |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **81** |  | **82** |  |
| **83** |  | **84** |  |
| **85** |  | **86** |  |
| **87** |  | **88** |  |
| **89** |  | **90** |  |
| **91** |  | **92** |  |
| **93** |  | **94** |  |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **95** |  | **96** |  |
| **97** |  | **98** |  |
| **99** |  | **100** |  |
| **101** |  | **102** |  |
| **103** |  | **104** |  |
| **105** |  | **106** |  |
| **107** |  | **108** |  |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **109** |  | **110** |  |
| **111** |  | **112** |  |
| **113** |  | **114** |  |
| **115** |  | **116** |  |
| **117** |  | **118** |  |
| **119** |  | **120** |  |
| **121** |  | | |

Ejemplo 11

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

El efecto potenciador se observa por reducción de la concentración inhibitoria mínima de antibióticos de β-lactama en la presencia de inhibidores de β-lactamasa (BLIs = β-Lactamase Inhibitors). La actividad de BLIs en combinación con ceftazidima o biapenem se estima por el ensayo de tablero de ajedrez (checkerboard) (Antimicrobial Combinations. In Antibióticos in Laboratory Medicine, Ed. Victor Lorian, M.D., Fourth edition, 1996, pp 333-338) utilizando método de microdilución de caldo realizado como se recomienda por NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). 1997. Methods for Dilution de Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically - Fourth Edition; Approved Standard. NCCLS Document M7-A4, Vol 17 Número 2). En este ensayo, múltiples diluciones de dos fármacos, es decir BLI y β-lactama (ceftazidima o biapenem), se prueban solos y en combinación, a concentraciones iguales a, sobre y por debajo de sus concentraciones inhibitorias mínimas (MICs = Minimal Inhibitory Concentrations) respectivas. BLIs se solubilizan en DMSO al 10% a 10 mg/mL. Soluciones madre se diluyen adicionalmente de acuerdo con las necesidades de un ensayo particular, en Caldo Mueller Hinton (MHB = Mueller Hinton Broth). La solución madre puede almacenarse a –80°C.

El ensayo de tablero de ajedrez (CB = CheckerBoard) se realiza en placas de microtitulación. Ceftazidima o biapenem se diluyen en el eje x, cada columna contiene una sola concentración de antibiótico. BLIs se diluye en el eje y, cada hilera contiene una concentración igual que BLI. El resultado de estas manipulaciones es que cada pozo de la placa de microtitulación contiene una combinación única de concentraciones de los dos agentes. El ensayo se realiza en MHB con un inóculo bacteriano final de 5 x 105 CFU/mL (a partir de un cultivo de fase log temprana). Placas de microtitulación se incuban durante 20 hrs a 35°C y se leen utilizando un lector de placas de microtitulación (Molecular Devices) a 650 nm así como observación visual utilizando un espejo de lectura de placas de microtitulación. MIC se define como la concentración más baja de antibióticos,

dentro de la combinación, en la cual el crecimiento visible en organismos se inhibe por completo. La actividad de BLIs se reporta en MPC8, o la concentración potenciadora mínima para reducir 8 veces MIC del antibiótico.

La potenciación de ceftazidima se estudia en cepas de diversas bacterias que son resistentes a ceftazidima debido a la expresión de enzimas hidrolizantes de β-lactamasa. El panel de cepas empleado en experimentos de tablero de ajedrez contiene β-lactamasas que pertenecen a todas las clases conocidas de estas enzimas: A, B, C y D. Actividad de Compuesto 1 se prueba a la concentración máxima de 40 µg/mL. A esta concentración no muestra inhibición de crecimiento de ningunas bacterias probadas, sin embargo a concentración tan baja como 0.6 µg/mL, reduce 8 veces MICs a ceftazidima en algunas bacterias (Tabla 2). Con base en resultados CB, 1 tiene una actividad potenciadora β-lactama de espectro amplio contra las cepas que expresan β-lactamasas. Compuesto 1 fue el más potente contra las cepas que expresan KPCs y otras enzimas clase A (CTX-M-3) y algunas enzimas clase C (MIR-1, CMY-2), y clase D (OXA-2).

**TABLA 2**

| Cepa | Organismo | Descripción | PCR | Clase | MPC8 |
|---|---|---|---|---|---|
| KP1005 | *Klebsiella pneumoniae* | ESBL | CTX-M-14 | A | Z |
| KP1009 | *Klebsiella pneumoniae* | ESBL | CTX-M-15 | A | Y |
| EC1008 | *Escherichia coli* | ESBL | CTX-M-3 | A | X |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| KP1004 | *Klebsiella pneumoniae* | Serina carbapenemasa | KPC-2 | A | X |
| KP1008 | *Klebsiella pneumoniae* | Serina carbapenemasa | KPC-2 | A | X |
| EC1007 | *Escherichia coli* | Serina carbapenemasa | KPC-3 | A | X |
| KP1010 | *Klebsiella pneumoniae* | ESBL | SHV-12 | A | Y |
| KP1012 | *Klebsiella pneumoniae* | ESBL | SHV-18 | A | Y |
| ec306 | *Escherichia coli* | Primer ESBL descrito | SHV-2 | A | Y |
| ec307 | *Escherichia coli* | Común SHV ESBL | SHV-4 | A | Y |
| ec308 | *Escherichia coli* | Común SHV ESBL | SHV-5 | A | Y |
| EC1009 | *Escherichia coli* | ESBL | TEM-10 | A | Z |
| ec302 | *Escherichia coli* | Común ESBL en E.U.A. | TEM-10 | A | Z |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| EC1012 | *Escherichia coli* | ESBL | TEM-12 | A | Y |
| ec303 | *Escherichia coli* | Común ESBL en E.U.A. | TEM-12 | A | Y |
| EC1011 | *Escherichia coli* | ESBL | TEM-26 | A | Z |
| ec304 | *Escherichia coli* | Común ESBL en E.U.A. | TEM-26 | A | Z |
| ec300 | *Escherichia coli* | Común ESBL en Francia | TEM-3 | A | Y |
| ec301 | *Escherichia coli* | ESBL | TEM-6 | A | Z |
| CF1000 | *Citrobacter freundii* | Hiper expresión AmpC | | C | Y |
| ECL1003 | *Enterobacter cloacae* | Hiper expresión AmpC | | C | Z |
| ec310 | *Escherichia coli* | Amp-C tipo E. cloacae | ACT-1 | C | X |
| EC1004 | *Escherichia coli* | pAmpC | CMY-2 | C | X |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| EC1010 | *Escherichia coli* | pAmpC | CMY-6 | C | Y |
| EC1014 | *Escherichia coli* | pAmpC | DHA-1 | C | Z |
| EC1006 | *Escherichia coli* | pAmpC | FOX-5 | C | Y |
| EC1016 | *Escherichia coli* | pAmpC | FOX-5 | C | Z |
| ec309 | *Escherichia coli* | Amp-C tipo E. cloacae | MIR-1 | C | X |
| KP1007 | *Klebsiella pneumoniae* | ESBL | OXA-10, qnrB4 | D | Y |
| KX1000 | *Klebsiella oxitoca* | ESBL | OXA-2 | D | X |
| X = MPC8 de 2.5 µg/mL o menos.<br>Y = MPC8 mayor que 2.5 µg/mL a 10 µg/mL.<br>Z = MPC8 mayor que 10 µg/mL. | | | | | |

A continuación, la actividad potenciadora de ceftazidima de varios derivados éster de ácido borónico cíclico se probó utilizando un más grande plan, el de cepas que expresan enzimas que hidrolizan β-lactamasa. Las MICs de ceftazidima se determina solas y en la presencia de concentraciones fijas de diversos derivados éster de ácido borónico cíclico. La mayoría de los compuestos se prueban a 10 µg/mL. Derivados éster de ácido borónico cíclicos fueron capaces de reducir las MICs de ceftazidima 4 a >64 veces dependiendo de la β-lactamasa (Tabla 3).

**TABLA 3**

| Cepa | Organismo | Descripción | PCR | Clase |
|---|---|---|---|---|
| KP1005 | *Klebsiella pneumoniae* | ESBL | CTX-M-14 | A |
| KP1009 | *Klebsiella pneumoniae* | ESBL | CTX-M-15 | A |
| KP1006 | *Klebsiella pneumoniae* | ESBL | CTX-M2 | A |
| EC1008 | *Escherichia coli* | ESBL | CTX-M3 | A |
| pa 1063 | *Pseudomonas aeruginosa* | ESBL | GES-1 | A |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| KP1004 | *Klebsiella pneumoniae* | Serina carbapenemasa | KPC-2 | A |
| KP1008 | *Klebsiella pneumoniae* | Serina carbapenemasa | KPC-2 | A |
| EC1007 | *Escherichia coli* | Serina carbapenemasa | KPC-3 | A |
| KP1010 | *Klebsiella pneumoniae* | ESBL | SHV-12 | A |
| KP1012 | *Klebsiella pneumoniae* | ESBL | SHV-18 | A |
| ec306 | *Escherichia coli* | First ESBL described | SHV-2 | A |
| ec307 | *Escherichia coli* | Common SHV ESBL | SHV-4 | A |
| ec308 | *Escherichia coli* | Common SHV ESBL | SHV-5 | A |
| KP1011 | *Klebsiella pneumoniae* | ESBL | SHV-5 | A |
| EC1009 | *Escherichia coli* | ESBL | TEM-10 | A |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| ec302 | *Escherichia coli* | Común ESBL en E.U.A. | TEM-10 | A |
| EC1012 | *Escherichia coli* | ESBL | TEM-12 | A |
| ec303 | *Escherichia coli* | Común ESBL en E.U.A. | TEM-12 | A |
| EC1011 | *Escherichia coli* | ESBL | TEM-26 | A |
| ec300 | *Escherichia coli* | Común ESBL en Francia | TEM-3 | A |
| ec301 | *Escherichia coli* | ESBL | TEM-6 | A |
| KP1014 | *Klebsiella pneumoniae* | Metalo β-lactamasa | Vim-1 | B |
| CF1000 | *Citrobacter freundii* | Hyper expre-sión AmpC | | C |
| CF1001 | *Citrobacter freundii* | Hyper expre-sión AmpC | | C |
| ECL1002 | *Enterobacter cloacae* | Hyper expre-sión AmpC | | C |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| ECL1003 | *Enterobacter cloacae* | Hyper expresión AmpC | | C |
| ec310 | *Escherichia coli* | Amp-C tipo E. cloacae | ACT-1 | C |
| EC1004 | *Escherichia coli* | pAmpC | CMY-2 | C |
| SA1000 | *Salmonella* | pAmpC | CMY-2 | C |
| KP1013 | *Klebsiella pneumoniae* | pAmpC | CMY-2 | C |
| EC1010 | *Escherichia coli* | pAmpC | CMY-6 | C |
| EC1014 | *Escherichia coli* | pAmpC | DHA-1 | C |
| EC1006 | *Escherichia coli* | pAmpC | FOX-5 | C |
| EC1016 | *Escherichia coli* | pAmpC | FOX-5 | C |
| ec309 | *Escherichia coli* | Amp-C tipo E. cloacae | MIR-1 | C |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| PAM2005 | *Pseudomonas aeruginosa* | ampC | | C |
| PAM2035 | *Pseudomonas aeruginosa* | ampC mexA:tet | | C |
| KP1007 | *Klebsiella pneumoniae* | ESBL | OXA-10 | D |
| KX1000 | *Klebsiella oxitoca* | ESBL | OXA-2 | D |
| AB1054 | *Acinetobacter baumannii* | OXA-carbapenemasa | OXA-23 | D |
| AB1052 | *Acinetobacter baumannii* | OXA-carbapenemasa | OXA-24 | D |
| AB1057 | *Acinetobacter baumannii* | OXA-carbapenemasa | OXA-58 | D |
| X = MIC de 1 µg/mL o menos.<br>Y = MIC mayor que 1 µg/mL a 8 µg/mL.<br>Z = MIC mayor que 8 µg/mL.<br>ND = No Determinado. | | | | |

Continúa

| Cepa | MIC de Ceftazidima (µg/mL) con o sin derivado éster de ácido borónico cíclico | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Solo | 3 a 10 µg/mL | 4 a 10 µg/mL | 5 a 10 µg/mL | 6 a 10 µg/mL | 7 a 10 µg/mL |
| KP1005 | Z | Z | Z | Z | Z | Z |
| KP1009 | Z | Z | Z | Z | Z | Z |
| KP1006 | Y | X | X | X | X | ND |
| EC1008 | Z | Y | Y | Y | Y | Z |
| pa 1063 | Z | Z | Z | Z | Z | Z |
| KP1004 | Z | Y | Y | Y | Y | Z |
| KP1008 | Y | X | X | X | X | Z |
| EC1007 | Z | X | X | X | X | Z |
| KP1010 | Z | Z | Z | Y | Y | Z |
| KP1012 | Z | Z | Z | Y | Y | Z |
| ec306 | Z | Z | Z | Z | Z | Z |
| ec307 | Z | Z | Z | Y | Z | Z |
| ec308 | Z | Z | Z | Z | Z | Z |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| KP1011 | Y | X | X | X | X | ND |
| EC1009 | Z | Z | Z | Z | Z | Z |
| ec302 | Z | Z | Z | Z | Z | Z |
| EC1012 | Z | Z | Z | Y | Y | Z |
| ec303 | Z | Z | Z | Y | Y | Z |
| EC1011 | Z | Z | Z | Z | Z | Z |
| ec300 | Z | Z | Z | Y | Z | Z |
| ec301 | Z | Z | Z | Z | Z | Z |
| KP1014 | Z | Z | Z | Z | Z | ND |
| CF1000 | Z | Z | Z | Y | Y | Z |
| CF1001 | Z | Z | Z | Y | Y | ND |
| ECL1002 | Z | Z | Y | Y | Y | Z |
| ECL1003 | Z | Z | Z | Z | Z | ND |
| ec310 | Z | Y | Y | X | X | Z |
| EC1004 | Z | Y | Y | Y | Y | Z |
| SA1000 | Z | Z | Y | Y | X | ND |
| KP1013 | Z | Z | Y | Y | Y | ND |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| EC1010 | Z | Z | Y | Y | Y | Z |
| EC1014 | Z | Y | Y | X | X | Z |
| EC1006 | Z | Y | Z | Y | Y | Z |
| EC1016 | Z | Z | Z | Z | Z | ND |
| ec309 | Z | Y | Y | X | X | Z |
| PAM2005 | Z | Z | Z | Z | Z | Z |
| PAM2035 | Z | Z | Z | Y | Y | Z |
| KP1007 | Z | Z | Z | Y | Y | Z |
| KX1000 | Z | Z | Y | Y | Y | Y |
| AB1054 | Z | Z | Z | Z | Z | Z |
| AB1052 | Z | Z | Z | Z | Z | ND |
| AB1057 | Z | Z | Z | Z | Z | Z |

X = MIC de 1 µg/mL o menos.
Y = MIC mayor que 1 µg/mL a 8 µg/mL.
Z = MIC mayor que 8 µg/mL.
ND = No Determinado.

Biapenem es una β-lactama de carbapenem; sólo β-lactamasas selectas confieren resistencia a esta clase de antibióticos. Entre ellas están serina carbapemenasas que pertenecen a clase A y clase D. La potenciación de biapenem se estudia en cepas que expresan diversas carbapenemasas de estas clases utilizando ensayos CB. Diversos derivados éster de ácido borónico cíclicos mostraron potenciación significante de biapenem contra las cepas que expresan carbapenemasas clase A: MPC8 (concentración potenciadora mínima de derivado éster de ácido borónico cíclico (µg/mL) para reducir MIC de Biapenem 8 veces) varió de 0.02 µg/mL a 0.16 µg/mL (Tabla 4). Derivados éster de ácido borónico

cíclico fueron capaces de reducir biapenem MICs hasta 1000 veces (Tabla 4).

**TABLA 4**

| Cepa | Organismo | Descripción |
|---|---|---|
| ECL1004 | *Enterobacter cloacae* | Serina carbapenemasa |
| EC1007 | *Escherichia coli* | Serina carbapenemasa |
| KP1004 | *Klebsiella pneumoniae* | Serina carbapenemasa |
| SM1000 | *Serratia marcescens* | Serina carbapenemasa |

| | | |
|---|---|---|
| ECL1004 | *Enterobacter cloacae* | Serina carbapenemasa |
| EC1007 | *Escherichia coli* | Serina carbapenemasa |
| KP1004 | *Klebsiella pneumoniae* | Serina carbapenemasa |
| SM1000 | *Serratia marcescens* | Serina carbapenemasa |
| ECL1004 | *Enterobacter cloacae* | Serina carbapenemasa |
| EC1007 | *Escherichia coli* | Serina carbapenemasa |
| KP1004 | *Klebsiella pneumoniae* | Serina carbapenemasa |
| KP1008 | *Klebsiella pneumoniae* | Serina carbapenemasa |
| SM1000 | *Serratia marcescens* | Serina carbapenemasa |
| AB1052 | *Acinetobacter baumannii* | OXA-carbapenemasa |

| | | |
|---|---|---|
| AB1054 | *Acinetobacter baumannii* | OXA-carbapenemasa |
| AB1057 | *Acinetobacter baumannii* | OXA-carbapenemasa |
| ECL1004 | *Enterobacter cloacae* | Serina carbapenemasa |
| EC1007 | *Escherichia coli* | Serina carbapenemasa |
| KP1004 | *Klebsiella pneumoniae* | Serina carbapenemasa |
| KP1008 | *Klebsiella pneumoniae* | Serina carbapenemasa |
| SM1000 | *Serratia marcescens* | Serina carbapenemasa |
| AB1052 | *Acinetobacter baumannii* | OXA-carbapenemasa |
| AB1054 | *Acinetobacter baumannii* | OXA-carbapenemasa |
| AB1057 | *Acinetobacter baumannii* | OXA-carbapenemasa |

| | | |
|---|---|---|
| ECL1004 | *Enterobacter cloacae* | Serina carbapenemasa |
| EC1007 | *Escherichia coli* | Serina carbapenemasa |
| KP1004 | *Klebsiella pneumoniae* | Serina carbapenemasa |
| SM1000 | *Serratia marcescens* | Serina carbapenemasa |
| AB1052 | *Acinetobacter baumannii* | OXA-carbapenemasa |
| AB1054 | *Acinetobacter baumannii* | OXA-carbapenemasa |
| AB1057 | *Acinetobacter baumannii* | OXA-carbapenemasa |
| ECL1004 | *Enterobacter cloacae* | Serina carbapenemasa |
| EC1007 | *Escherichia coli* | Serina carbapenemasa |
| KP1004 | *Klebsiella pneumoniae* | Serina carbapenemasa |

| | | |
|---|---|---|
| SM1000 | *Serratia marcescens* | Serina carbapenemasa |
| AB1052 | *Acinetobacter baumannii* | OXA-carbapenemasa |
| AB1054 | *Acinetobacter baumannii* | OXA-carbapenemasa |
| AB1057 | *Acinetobacter baumannii* | OXA-carbapenemasa |
| X = MPC8 menor que 0.16 µg/mL.<br>Y = MPC8 de 0.16 µg/mL a 1 µg/mL.<br>Z = MPC8 mayor que 1 µg/mL. | | |

Continúa

| **Cepa** | **PCR** | **Clase** | **Compuesto** | **MPC8** |
|---|---|---|---|---|
| ECL1004 | NMC-A | A | **1** | Y |
| EC1007 | KPC-3 | A | **1** | X |
| KP1004 | KPC-2 | A | **1** | Y |
| SM1000 | SME-2 | A | **1** | Y |
| ECL1004 | NMC-A | A | **2** | Y |
| EC1007 | KPC-3 | A | **2** | X |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| KP1004 | KPC-2 | A | **2** | X |
| SM1000 | SME-2 | A | **2** | Y |
| ECL1004 | NMC-A | A | **3** | X |
| EC1007 | KPC-3 | A | **3** | X |
| KP1004 | KPC-2 | A | **3** | X |
| KP1008 | KPC-2 | A | **3** | X |
| SM1000 | SME-2 | A | **3** | Y |
| AB1052 | OXA-24 | D | **3** | Z |
| AB1054 | OXA-23 | D | **3** | Z |
| AB1057 | OXA-58 | D | **3** | Z |
| ECL1004 | NMC-A | A | **4** | X |
| EC1007 | KPC-3 | A | **4** | X |
| KP1004 | KPC-2 | A | **4** | X |
| KP1008 | KPC-2 | A | **4** | X |
| SM1000 | SME-2 | A | **4** | X |
| AB1052 | OXA-24 | D | **4** | Z |
| AB1054 | OXA-23 | D | **4** | Z |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| AB1057 | OXA-58 | D | **4** | Z |
| ECL1004 | NMC-A | A | **5** | Y |
| EC1007 | KPC-3 | A | **5** | X |
| KP1004 | KPC-2 | A | **5** | X |
| SM1000 | SME-2 | A | **5** | Y |
| AB1052 | OXA-24 | D | **5** | Z |
| AB1054 | OXA-23 | D | **5** | Z |
| AB1057 | OXA-58 | D | **5** | Z |
| ECL1004 | NMC-A | A | **6** | Y |
| EC1007 | KPC-3 | A | **6** | X |
| KP1004 | KPC-2 | A | **6** | X |
| SM1000 | SME-2 | A | **6** | Y |
| AB1052 | OXA-24 | D | **6** | Z |
| AB1054 | OXA-23 | D | **6** | X |
| AB1057 | OXA-58 | D | **6** | Z |
| X = MPC8 menor que 0.16 µg/mL.<br>Y = MPC8 de 0.16 µg/mL a 1 µg/mL.<br>Z = MPC8 mayor que 1 µg/mL. | | | | |

Ejemplo 12

La capacidad de inhibidores de β-lactamasa para inhibir hidrólisis de ceftazidima y biapenem se estudió. Se prepararon lisados de bacterias que expresan diversas β-lactamasas como una fuente de enzimas. Lisados bacterianos se preparan como sigue. Una sola colonia de la placa fresca durante la noche se transfiere a 5 mL de caldo LB y desarrollan a $OD_{600}$ = 0.6-0.8. A

continuación este cultivo se transfiere a 500 mL de LB y desarrollan a $OD_{600}$ = 0.7-0.9. Células se granularon por centrifugación a 5000 RPM (rotor JA-14) por 15 minutos a temperatura ambiente. El granulado o precipitado se resuspende a 10 mL de PBS. Cinco ciclos de congelado-descongelado al poner las células a -20°C y descongelarlas a temperatura ambiente se aplicaron a continuación. Después de la última Etapa de descongelado, las células se centrifugaron a 18 K por 30 minutos y el sobrenadante se recolectó. Este lisado se almacenó a -20°C.

A continuación, la actividad de lisados bacterianos se optimiza para escisión de ceftazidima y biapenem como sigue. 50 µl de amortiguador A (Fosfato de Sodio 50 mM, pH=7; glucosa al 0.5%, $MgCl_2$ 1 mM) se agrega a cada pozo de una placa transparente a UV de 96 pozos. 50 µl de lisados se titulan verticalmente en columna de placa de 96 pozos para generar 2 veces diluciones de lisado. 100 µl de amortiguador A se agregan a cada pozo, colocan en lector de placas a 37°C e incuban por 15 minutos. 50 µl de soluciones 50 µg/mL de ceftazidima o biapenem en amortiguador A (pre- incubado a 37°C por 15 minutos) se agregan a cada pozo. Hidrólisis de ceftazidima y biapenem se mide a 250 nm y 296 nm, respectivamente. Este experimento se emplea para determinar la dilución de lisado óptima que produce una curva lineal de señal UV relativa que disminuye a aproximadamente OD=0.3-0.5 durante 1 hora.

Finalmente, la potencia de derivado éster de ácido borónico cíclico para inhibir la disociación de ceftazidima y biapenem por lisados bacterianos se determinó. 100 µl de amortiguador A (Fosfato de Sodio 50 mM, pH=7; glucosa al 0.5%, $MgCl_2$ 1 mM) se agrega a cada pozo de una placa transparente a UV de 96 pozos. 50 µl de solución de derivado éster de ácido borónico cíclico 6 x en amortiguador A se titula verticalmente en una columna de placa de 96 pozos para generar diluciones 3 veces. 50 µl de lisado diluido en amortiguador A (dilución óptima se determina en el experimento anterior) se agregan, y la placa se incuba en el lector de placas a 37°C por 15 minutos. 50 µl de soluciones de 50 µg/mL de ceftazidima o biapenem en amortiguador A (pre-incubadas a $37^oC$ por 15 minutos) a continuación se agregan a cada pozo y se registra la hidrólisis de ceftazidima o biapenem a 250 nm y 296 nm,

respectivamente. $EC_{50}$ de inhibición se determina al trazar la velocidad de disociación de ceftazidima o biapenem contra concentración de derivado éster de ácido borónico cíclico.

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

**TABLA 5**

| **Cepa** | **Organismo** | **Descripción** | **PCR** | **Clase** |
|---|---|---|---|---|
| KP1005 | *Klebsiella pneumoniae* | ESBL | CTX-M-14 | A |
| KP1009 | *Klebsiella pneumoniae* | ESBL | CTX-M-15 | A |
| pa 1063 | *Pseudomonas aeruginosa* | ESBL | GES-1 | A |
| KP1004 | *Klebsiella pneumoniae* | Serina carbapenemasa | KPC-2 | A |
| KP1008 | *Klebsiella pneumoniae* | Serina carbapenemasa | KPC-2 | A |
| EC1007 | *Escherichia coli* | Serina carbapenemasa | KPC-3 | A |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| KP1010 | *Klebsiella pneumoniae* | ESBL | SHV-12 | A |
| KP1012 | *Klebsiella pneumoniae* | ESBL | SHV-18 | A |
| ec306 | *Escherichia coli* | First ESBL described | SHV-2 | A |
| ec308 | *Escherichia coli* | Común SHV ESBL | SHV-5 | A |
| ec302 | *Escherichia coli* | Común ESBL en E.U.A. | TEM-10 | A |
| ec303 | *Escherichia coli* | Común ESBL en E.U.A. | TEM-12 | A |
| ec304 | *Escherichia coli* | Común ESBL en E.U.A. | TEM-26 | A |
| ec300 | *Escherichia coli* | Común ESBL en Francia | TEM-3 | A |
| ec301 | *Escherichia coli* | ESBL | TEM-6 | A |
| ECL1003 | *Enterobacter cloacae* | Hyper expresión AmpC | | C |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| EC1014 | *Escherichia coli* | pAmpC | DHA-1 | C |
| KP1007 | *Klebsiella pneumoniae* | ESBL | OXA-10 | D |
| KX1000 | *Klebsiella oxitoca* | ESBL | OXA-2 | D |

X = $IC_{50}$ menor que 0.1 µg/mL.

Y = $IC_{50}$ de 0.1 µg/mL a 1 µg/mL.

Z = $IC_{50}$ mayor que 1 µg/mL.

ND = No Determinado.

Continúa

| **Cepa** | **$IC_{50}$ (µg/mL) de inhibición de hidrólisis de Ceftazidima** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Tazobactam** | **3** | **4** | **5** | **6** | **7** |
| KP1005 | X | Z | Z | X | Y | Z |
| KP1009 | X | Z | Z | X | Y | Y |
| pa 1063 | Y | Z | Y | X | Y | Y |
| KP1004 | Z | X | X | X | X | Z |
| KP1008 | Z | Y | X | X | X | Z |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| EC1007 | Z | Y | X | X | X | Z |
| KP1010 | X | Z | Z | Y | Z | Z |
| KP1012 | X | Z | Z | Y | Y | Z |
| ec306 | Y | Z | Z | Y | Y | Z |
| ec308 | X | Z | Z | Z | Z | Z |
| ec302 | X | Y | Z | X | Y | Y |
| ec303 | X | Z | Z | Y | Z | Y |
| ec304 | X | Z | Z | Y | Y | Y |
| ec300 | X | Z | Z | Y | Z | Z |
| ec301 | X | Z | Z | Y | Y | Y |
| ECL1003 | ND | Z | Z | Y | Z | Z |
| EC1014 | ND | Z | Z | Y | Z | Z |
| KP1007 | Y | Z | Z | Y | Z | Z |
| KX1000 | X | Z | Z | X | Y | Z |

X = $IC_{50}$ menor que 0.1 µg/mL.

Y = $IC_{50}$ de 0.1 µg/mL a 1 µg/mL.

Z = $IC_{50}$ mayor que 1 µg/mL.

ND = No Determinado.

**TABLA 6**

| **Cepa** | ***Organismo*** | **Descripción** | **PCR** | **Clase** |
|---|---|---|---|---|
| EC1007 | *Escherichia coli* | Serina carbapenemasa | KPC-3 | A |
| KP1004 | *Klebsiella pneumoniae* | Serina carbapenemasa | KPC-2 | A |
| KP1008 | *Klebsiella pneumoniae* | Serina carbapenemasa | KPC-2 | A |
| SM1000 | *Serratia marcescens* | Serina carbapenemasa | SME-2 | A |
| X = $IC_{50}$ menor que 0.1 µg/mL.<br>Y = $IC_{50}$ de 0.1 µg/mL a 1 µg/mL.<br>Z = $IC_{50}$ mayor que 1 µg/mL.<br>ND = No Determinado. | | | | |

Continúa

| **Cepa** | **$IC_{50}$ (µg/mL) de inhibición de hidrólisis de biapenem** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Tazobactam** | **3** | **4** | **5** | **6** | **7** |
| EC1007 | Z | Y | Y | X | X | Z |
| KP1004 | Z | Z | Y | X | Y | ND |
| KP1008 | Z | Z | Z | Y | Y | ND |
| SM1000 | Y | Z | Y | X | Y | Z |

X = $IC_{50}$ menor que 0.1 µg/mL.

Y = $IC_{50}$ de 0.1 µg/mL a 1 µg/mL.

Z = $IC_{50}$ mayor que 1 µg/mL.

ND = No Determinado.

La potencia y espectro de inhibidores de β-lactamasa también se determinan al estimar su actividad de potenciación de aztreonam en un ensayo de potenciación de titulación de dosis utilizando cepas de diversas bacterias que son resistentes a aztreonam debido a expresión de diversas β-lactamasas. Aztreonam es un antibiótico de monobactama y similar a ceftazidima se hidroliza por la mayoría de β-lactamasas que pertenecen a las clases A, C o D (pero no a la clase B). El efecto potenciador se observa como la capacidad de compuestos BLI para inhibir el crecimiento en la presencia de concentración sub-inhibitoria de aztreonam. MIC de las cepas de prueba varía de 32 µg/mL a > 128 µg/mL. Aztreonam está presente en el medio de prueba a 4 µg/mL. Compuestos se probaron a la más alta concentración de 40 µg/mL. En este ensayo, la potencia de los compuestos se determina como una concentración de BLIs para inhibir el crecimiento de bacterias en la presencia de 4 µg/mL de aztreonam ($MPC_{@4}$). Las Tablas 7, 8 y 9 resumen la potencia de BLI de potenciación de aztreonam ($MPC_{@4}$) para diversas cepas que sobreexpresan β-lactamasas clase A (ESBLs), clase A (KPCs), y clase C y clase D, respectivamente. MIC de aztreonam para cada cepa también se muestra. La Tabla 7 resume la actividad de BLIs para

potenciar aztreonam contra cepas que expresan ESBLs de clase A. La Tabla 8 resume la actividad de BLIs para potenciar aztreonam contra cepas que expresan KPCs clase A. La Tabla 9 resume la actividad de BLIs para potenciar aztreonam contra cepas que expresan enzimas clase C y D.

**TABLA 7**

| Aztreonam MIC (μg/mL) | >128 | >128 | 64 | >128 |
|---|---|---|---|---|
| | AZT $MPC_4$ CTX-M-14 KP1005 | AZT $MPC_4$ CTX-M-15 KP1009 | AZT $MPC_4$ SHV-5 ec308 | AZT $MPC_4$ SHV-12 KP1010 |
| Ácido Clavulánico | 1.25 | 1.25 | 0.08 | 0.04 |
| Tazobactam | 10 | 20 | 10 | 1.25 |
| **3** | Z | Z | Z | Z |
| **4** | Z | Z | Z | Z |
| **5** | Z | Y | Y | Y |
| **6** | Z | Z | Z | Y |
| **7** | Z | Z | Z | Z |
| **33** | Z | Z | Z | Z |
| **34** | Z | Z | Z | Z |
| **35** | Z | Z | Z | Z |
| **36** | Z | Z | Z | Y |
| **37** | Z | Z | Z | Y |
| **38** | Z | Z | Z | Y |
| **39** | Z | Z | Z | Z |
| **40** | Z | Z | Z | Y |
| **41** | Z | Z | Z | Z |
| **42** | Z | Z | Z | Z |
| **43** | Z | Z | Z | Y |

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

X = $MPC_{@4}$ menor que 5 µg/mL.

Y = $MPC_{@4}$ de 5 µg/mL a 20 µg/mL.

Z = $MPC_{@4}$ mayor que 20 µg/mL.

ND = No Determinado.

**Continúa**

| Aztreonam MIC (μg/mL) | 32 | 128 | >128 | 64 |
|---|---|---|---|---|
| | AZT $MPC_4$ SHV-18 KP1012 | AZT $MPC_4$ TEM-10 EC1009 | AZT $MPC_4$ TEM-10 ec302 | AZT $MPC_4$ TEM-26 ec304 |
| Ácido Clavulánico | 0.04 | 0.16 | 0.3 | 0.04 |
| Tazobactam | 1.15 | 2.5 | 5 | 0.6 |
| **3** | Z | Z | Z | Z |
| **4** | Z | Z | Z | Z |
| **5** | X | Y | Z | Y |
| **6** | Y | Y | Z | Y |
| **7** | Y | X | Y | Y |
| **33** | Z | Z | Z | Z |
| **34** | Z | Z | Z | Z |
| **35** | Z | Z | Z | Z |
| **36** | Y | Z | Z | Y |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **37** | X | Y | Z | Y |
| **38** | Z | Z | Z | Z |
| **39** | Y | Z | Z | Y |
| **40** | Z | Z | Z | Z |
| **41** | Z | Z | Z | Z |
| **42** | Z | Z | Z | Z |
| **43** | Y | Y | Z | Y |
| **45** | Z | Z | Z | Z |
| **46** | Z | Z | Z | Z |
| **47** | Z | Z | Z | Z |
| **48** | Z | Z | Z | Z |
| **49** | Y | Z | Z | Z |
| **50** | Z | Z | Z | Z |
| **51** | Y | Y | Z | Z |
| **52** | Z | Z | Z | Z |
| **53** | Z | Z | Z | Z |
| **54** | Z | Z | Z | Z |
| **55** | Z | Z | Z | Y |
| **56** | Z | Z | Z | Z |
| **57** | Y | Z | Z | Z |
| **58** | Z | Z | Z | Z |
| **59** | Z | Z | Z | Z |
| **60** | Z | Z | Z | Z |
| **61** | Y | Z | Z | Z |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **62** | X | X | Y | X |
| **63** | X | Y | Z | Y |
| **64** | X | Y | Y | X |
| **65** | Z | Z | Z | Z |
| **66** | Z | Z | Z | Z |

X = $MPC_{@4}$ menor que 5 µg/mL.

Y = $MPC_{@4}$ de 5 µg/mL a 20 µg/mL.

Z = $MPC_{@4}$ mayor que 20 µg/mL.

ND = No Determinado.

**TABLA 8**

| Aztreonam MIC | >128 | 64 | >128 | Aztreonam MIC |
|---|---|---|---|---|
| | AZT $MPC_4$ KPC-2 KP1004 | AZT $MPC_4$ KPC-2 KP1008 | AZT $MPC_4$ KPC-3 EC1007 | |
| Ácido Clavulánico | >40 | 20 | 40 | Ácido Clavulánico |
| Tazobactam | >40 | >40 | >40 | Tazobactam |
| **3** | X | X | X | **48** |
| **4** | X | X | X | **49** |
| **5** | X | X | X | **50** |
| **6** | X | X | X | **51** |
| **33** | X | X | X | **52** |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **34** | X | X | X | **53** |
| **35** | Y | X | X | **54** |
| **36** | Z | Z | Z | **55** |
| **37** | X | X | X | **56** |
| **38** | Z | X | X | **57** |
| **39** | Y | X | X | **58** |
| **40** | Z | Y | Z | **59** |
| **41** | Y | X | X | **60** |
| **42** | Y | X | X | **61** |
| **43** | X | X | X | **62** |
| | | | | **63** |
| **45** | Z | Y | X | **64** |
| **46** | X | X | X | **65** |
| **47** | Z | Y | Y | **66** |

X = $MPC_{@4}$ menor que 5 µg/mL.

Y = $MPC_{@4}$ de 5 µg/mL a 20 µg/mL.

Z = $MPC_{@4}$ mayor que 20 µg/mL.

ND = No Determinado.

**Continúa**

| Aztreonam MIC | >128 | 64 | >128 |
|---|---|---|---|
| | AZT $MPC_4$ KPC-2 KP1004 | AZT $MPC_4$ KPC-2 KP1008 | AZT $MPC_4$ KPC-3 EC1007 |
| Ácido Clavulánico | >40 | 20 | 40 |
| Tazobactam | >40 | >40 | >40 |
| **3** | X | X | X |
| **4** | X | X | X |
| **5** | X | X | X |
| **6** | X | X | X |
| **33** | Y | X | X |
| **34** | Y | X | X |
| **35** | Z | X | Y |
| **36** | Y | X | X |
| **37** | Y | X | X |
| **38** | X | X | X |
| **39** | Z | Z | Z |
| **40** | Z | Z | Z |
| **41** | Z | Y | Y |
| **42** | X | X | X |
| **43** | Y | X | Y |
| | Z | Y | Y |
| **45** | Z | X | Y |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **46** | Z | Z | Z |
| **47** | Y | X | X |
| X = $MPC_{@4}$ menor que 5 µg/mL.<br>Y = $MPC_{@4}$ de 5 µg/mL a 20 µg/mL.<br>Z = $MPC_{@4}$ mayor que 20 µg/mL.<br>ND = No Determinado. | | | |

**TABLA 9**

| Clase | C | C | C | D | D |
|---|---|---|---|---|---|
| Aztreonam MIC | 64 | >128 | 32 | 128 | 128 |
| | AZT $MPC_{@4}$ ECL1002 | AZT $MPC_{@4}$ CMY-6 EC1010 | AZT $MPC_{@4}$ PAM2035 | AZT $MPC_{@4}$ OXA-10, qnrB4 KP1007 | AZT $MPC_{@4}$ OXA-2, KPX1001 |
| Ácido Clavulánico | >40 | 40 | >40 | 0.08 | 5 |
| Tazobactam | >40 | 20 | 20 | 5 | >40 |
| **3** | Z | Z | Z | Z | Z |
| **4** | Y | Y | Z | Z | Z |
| **5** | Y | Y | X | X | Y |
| **6** | Y | Z | Y | Y | Z |
| **33** | Z | Z | Z | Z | Z |
| **34** | Z | Z | Z | Z | Z |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **35** | Z | Z | Z | Z | Z |
| **36** | Z | Z | Z | Y | Z |
| **37** | Z | Z | Z | Z | X |
| **38** | Z | Z | Z | Z | Z |
| **39** | Z | Z | Z | Z | Z |
| **40** | Z | Z | Z | Z | Z |
| **41** | Z | Z | Z | Z | Z |
| **42** | Z | Z | Z | Z | Z |
| **43** | Y | Y | Y | Z | Y |
| **45** | Z | Z | Z | Z | Z |
| **46** | Z | Z | Z | Z | Z |
| **47** | Z | Z | Z | Z | Z |
| **48** | Z | Z | Z | Z | Z |
| **49** | Z | Z | Y | Z | Y |
| **50** | Z | Z | Z | Z | Y |
| **51** | Z | Z | Z | Z | Y |
| **52** | Z | Z | Z | Z | Z |
| **53** | Z | Z | Z | Z | Y |
| **54** | Z | Z | Z | Z | Z |
| **55** | Z | Z | Z | Z | Z |
| **56** | Z | Z | Z | Z | Y |
| **57** | Z | Z | Z | Z | Z |
| **58** | Z | Z | Z | Z | Z |
| **59** | Z | Z | Z | Z | Z |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **60** | Z | Z | Z | Z | Z |
| **61** | Y | Y | Y | Y | Y |
| **62** | Z | X | X | X | Y |
| **63** | Y | Y | Y | Y | Y |
| **64** | Y | Z | Y | X | Y |
| **65** | Z | Z | Z | Z | Z |
| **66** | Z | Z | Z | Z | Z |

X = $MPC_{@4}$ menor que 5 µg/mL.

Y = $MPC_{@4}$ de 5 µg/mL a 20 µg/mL.

Z = $MPC_{@4}$ mayor que 20 µg/mL.

ND = No Determinado.

La potencia y espectro de inhibidores de β-lactamasa también se determinan al estimar su actividad potenciadora de biapenem en un ensayo de potenciación de titulación de dosis utilizando cepas que expresan serina carbapemenasas (tales como KPC). El efecto potenciador se observa como la capacidad de compuestos BLI para inhibir crecimiento en la presencia de concentración sub-inhibitoria de biapenem. MIC de las cepas de prueba varían de 4 µg/mL a > 1 µg/mL. Biapenem está presente en el medio de prueba a 1 µg/mL. Compuestos probados a la más alta concentración de 40 µg/mL. En este ensayo la potencia de compuestos se determina como una concentración de BLIs para inhibir crecimiento de bacterias en la presencia de 1 µg/mL de biapenem ($MPC_{@1}$). La Tabla 10 resume la potencia de BLI de potenciación de biapenem ($MPC_{@1}$). MIC de biapenem para cada cepa también se muestran.

**TABLA 10**

| Biapenem MIC | >8 | 8 | 4 | 8 | Biapenem MIC |
|---|---|---|---|---|---|
| | BPM $MPC_{@1}$ KP1004 KPC-2 | BPM $MPC_{@1}$ KP1008 KPC-2 | BPM $MPC_{@1}$ EC1007 KPC-3 | BPM $MPC_{@1}$ ECL1004 NMC-A | |
| Tazobactam | 40 | 0.3 | 5 | 0.6 | Tazobactam |
| **3** | X | X | X | Y | **48** |
| **4** | X | X | X | X | **49** |
| **5** | X | X | X | X | **50** |
| **6** | X | X | X | X | **51** |
| **33** | X | X | X | X | **52** |
| **34** | X | X | X | Y | **53** |
| **35** | X | X | X | Y | **54** |
| **36** | Z | X | Y | X | **55** |
| **37** | X | X | X | X | **56** |
| **38** | X | X | X | X | **57** |
| **39** | X | X | X | X | **58** |
| **40** | Y | X | Y | Y | **59** |
| **41** | X | X | X | Y | **60** |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **42** | X | X | X | Y | **61** |
| **43** | X | X | X | X | **62** |
| | | | | | **63** |
| **45** | Y | X | X | Z | **64** |
| **46** | X | X | X | X | **65** |
| **47** | Y | X | X | Z | **66** |

X = $MPC_{@1}$ menor que 1 µg/mL.

Y = $MPC_{@1}$ de 1 µg/mL a 5 µg/mL.

Z = $MPC_{@1}$ mayor que 5 µg/mL.

ND = No Determinado.

**Continúa**

| Biapenem MIC | >8 | 8 | 4 | 8 |
|---|---|---|---|---|
| | BPM<br>$MPC_{@1}$<br>KP1004<br>KPC-2 | BPM<br>$MPC_{@1}$<br>KP1008<br>KPC-2 | BPM<br>$MPC_{@1}$<br>EC1007<br>KPC-3 | BPM<br>$MPC_{@1}$<br>ECL1004<br>NMC-A |
| Tazobactam | 40 | 0.3 | 5 | 0.6 |
| **3** | X | X | X | X |
| **4** | X | X | X | X |
| **5** | X | X | X | X |
| **6** | X | X | X | Y |
| **33** | X | X | X | Y |
| **34** | X | X | X | Y |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **35** | X | X | X | X |
| **36** | X | X | X | X |
| **37** | X | X | X | X |
| **38** | X | X | X | X |
| **39** | Z | Z | Z | Z |
| **40** | Y | X | X | X |
| **41** | X | X | X | X |
| **42** | X | X | X | X |
| **43** | X | X | X | X |
| | Y | X | Y | Y |
| **45** | Y | X | X | X |
| **46** | Y | X | Y | Z |
| **47** | X | X | X | X |

X = $MPC_{@1}$ menor que 1 μg/mL.

Y = $MPC_{@1}$ de 1 μg/mL a 5 μg/mL.

Z = $MPC_{@1}$ mayor que 5 μg/mL.

ND = No Determinado.

Algunos lisados bacterianos también se optimizan para la disociación de aztreonam y nitrocefina. $EC_{50}$ de inhibición se determina al trazar la velocidad de disociación de aztreonam o nitrocefina contra concentración BLI. Los resultados de estos experimentos se presentan en la Tabla 11. Estos experimentos confirman que los compuestos descritos son inhibidores con actividad de amplio espectro hacia diversas β-lactamasas.

**TABLA 11**

| | AZT $IC_{50}$ KP1005 CTX-M-14 | AZT $IC_{50}$ KP1009 CTX-M-15 | AZT $IC_{50}$ ec302 TEM-10 | AZT $IC_{50}$ ec304 TEM-26 | AZT $IC_{50}$ KP1004 KPC-2 |
|---|---|---|---|---|---|
| Ácido Clavulánico | 0.0548 | 0.247 | 0.027 | 0.027 | 0.74 |
| Tazobactam | <0.0274 | 0.027 | 0.055 | 0.027 | 0.74 |
| **3** | X | Z | Z | Z | X |
| **4** | X | Y | Z | Z | X |
| **5** | X | Y | Z | Z | X |
| **6** | X | X | Z | Z | X |
| **33** | X | Z | Z | Z | Y |
| **34** | Z | Z | Z | Z | Y |
| **35** | Z | Z | Z | Z | Z |
| **36** | X | X | X | X | Y |
| **37** | X | X | Z | Z | X |
| **38** | X | Y | Z | Y | X |
| **39** | Y | Y | Z | Y | X |
| **40** | X | X | Z | Y | Y |
| **41** | Z | Z | Z | Z | X |
| **42** | Z | Z | Z | Z | X |
| **43** | Y | Z | Z | Z | X |
| **45** | Z | Z | Z | Z | Y |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **46** | Z | Z | Z | Z | X |
| **47** | Z | Z | Z | Z | Y |
| **48** | Y | Z | Z | Z | X |
| **49** | Y | Z | Z | Z | X |
| **50** | Y | Z | Z | Z | X |
| **51** | Z | Z | Z | Z | X |
| **52** | Z | Z | Z | Z | X |
| **53** | Z | Z | Z | Z | X |
| **54** | X | Z | Z | Z | X |
| **55** | Y | Z | Z | Y | X |
| **56** | X | Y | Z | Z | X |
| **57** | X | Z | Z | Z | X |
| **58** | Y | Z | Z | Z | X |
| **59** | Z | Z | Z | Z | Y |
| **60** | Y | Y | Z | Z | X |
| **61** | Y | Z | Z | Z | X |
| **62** | Y | Y | Z | Y | Y |
| **63** | Y | Y | Z | Z | Y |
| **65** | Y | Z | Z | Z | Y |
| **66** | Y | Z | Z | Z | X |

X = $IC_{50}$ menor que 0.5 µg/mL.

Y = $IC_{50}$ de 0.5 µg/mL a 2 µg/mL.

Z = $IC_{50}$ mayor que 2 µg/mL.

ND = No Determinado.

**Continúa**

| | AZT $IC_{50}$ KP1008 KPC-2 | AZT $IC_{50}$ EC1007 KPC-3 | AZT $IC_{50}$ KP1007 OXA-10 | AZT $IC_{50}$ KPX1001 OXA-2 | NCF $IC_{50}$ EC1010 pAmpC (CMY-6) |
|---|---|---|---|---|---|
| Ácido Clavulánico | 2.22 | 1.48 | 1.48 | 0.08 | ND |
| Tazobactam | 2.22 | 0.74 | 4.44 | 0.0274 | ND |
| **3** | Y | X | Z | Z | Z |
| **4** | X | X | Z | Z | Z |
| **5** | X | X | Z | X | Z |
| **6** | X | X | Z | Y | Z |
| **33** | Y | X | Z | Y | Z |
| **34** | Y | X | Z | Z | Z |
| **35** | Z | X | Z | Z | Z |
| **36** | Y | X | Z | Z | Z |
| **37** | X | X | Y | Y | X |
| **38** | X | X | Z | Y | Y |
| **39** | Y | X | Z | Y | Z |
| **40** | Z | Y | Y | X | Y |
| **41** | X | X | Z | Z | Z |
| **42** | X | X | Z | Z | Z |
| **43** | X | X | Z | Y | Z |
| **45** | Y | X | Z | Z | Z |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **46** | X | X | Z | Z | Z |
| **47** | Y | X | Z | Z | Z |
| **48** | Y | X | Z | Y | Z |
| **49** | X | X | Z | Y | Z |
| **50** | X | X | Z | Z | Z |
| **51** | X | X | Z | Y | Y |
| **52** | Y | Y | Z | Z | Z |
| **53** | Y | Y | Z | Y | Z |
| **54** | X | X | Z | Y | Y |
| **55** | X | X | Z | Y | Z |
| **56** | X | X | Z | Y | Y |
| **57** | X | X | Z | Z | Z |
| **58** | X | X | Z | Z | Z |
| **59** | X | Y | Z | Y | Z |
| **60** | X | X | Z | Y | Y |
| **61** | X | X | Z | Y | Z |
| **62** | X | X | Z | Z | Z |
| **63** | Y | Y | Z | Y | Y |
| **65** | Y | Z | Z | Y | Z |
| **66** | X | X | Z | X | Z |

X = $IC_{50}$ menor que 0.5 µg/mL.

Y = $IC_{50}$ de 0.5 µg/mL a 2 µg/mL.

Z = $IC_{50}$ mayor que 2 µg/mL.

ND = No Determinado.

Ejemplo 13

Inhibidores de β-lactamasa selectos también se probaron por su capacidad para potenciar la monobactama tigemonam. El efecto potenciador se observa como la capacidad de los compuestos BLI para inhibir crecimiento en la presencia de concentración sub-inhibitoria de tigemonam. MIC de las cepas de prueba varía de 8 µg/mL a > 128 µg/mL. Tigemonam está presente en el medio de

prueba a 4 µg/mL. Compuestos probados a la más alta concentración de 40 µg/mL. En este ensayo la potencia de los compuestos se determina como una concentración de BLIs para inhibir el crecimiento de bacterias en la presencia de 4 µg/mL de aztreonam ($MPC_{@4}$). Las Tablas 12 y 13 resumen la potencia BLI de potenciación de tigemonam ($MPC_{@4}$) para diversas cepas que sobreexpresan β-lactamasas clase A (ESBLs), clase C y clase D, respectivamente. MIC de tigemonam para cada cepa también se muestran. La Tabla 12 resume la actividad de BLIs para potenciar tigemonam contra cepas que expresan ESBLs de clase A. La Tabla 13 resume la actividad de BLIs para potenciar aztreonam contra cepas que expresan enzimas clase C y D.

**TABLA 12**

| MIC de Tigemonam (µg/mL) | 512 | 256 | >512 | 256 |
|---|---|---|---|---|
| | $MPC_4$ CTX-M-14 KP1005 | $MPC_4$ CTX-M-15 KP1009 | $MPC_4$ SHV-5 ec308 | $MPC_4$ SHV-12 KP1010 |
| Tazobactam | 10 | 10 | 5 | 1.25 |
| Ácido Clavulánico | 2.5 | 1.25 | <=0.6 | <=0.6 |
| **5** | Z | Z | Z | Z |
| **9** | Z | Z | Z | Z |
| **18** | X | X | Y | X |
| **37** | Z | Z | Z | Z |
| **48** | Z | Z | Z | Z |
| **63** | Z | Y | Z | Y |
| **64** | Z | Y | Y | X |
| **67** | Z | Y | Z | Y |
| **68** | Y | Y | Y | X |

X = $MPC_{@4}$ menor que 2 µg/mL.

Y = $MPC_{@4}$ de 2 µg/mL a 10 µg/mL.

Z = $MPC_{@4}$ mayor que 10 µg/mL.

ND = No Determinado.

| MIC de Tigemonam (µg/mL) | 64 | 256 | >512 | 512 |
|---|---|---|---|---|
| | $MPC_4$ SHV-18 KP1012 | $MPC_4$ TEM-10 EC1009 | $MPC_4$ TEM-10 ec302 | $MPC_4$ TEM-26 ec304 |
| Tazobactam | 1.25 | 2.5 | 5 | 1.25 |
| Ácido Clavulánico | <=0.6 | <=0.6 | 2.5 | <=0.6 |
| **5** | Z | Z | Z | Z |
| **9** | Z | Z | Z | Z |
| **18** | X | X | Y | Y |
| **37** | Z | Z | Z | Z |
| **48** | Z | Z | Z | Z |
| **63** | Y | Z | Z | Z |
| **64** | Y | Y | Z | Z |
| **67** | Y | Z | Z | Z |
| **68** | X | Y | Y | Y |

X = $MPC_{@4}$ menor que 2 µg/mL.

Y = $MPC_{@4}$ de 2 µg/mL a 10 µg/mL.

Z = $MPC_{@4}$ mayor que 10 µg/mL.

ND = No Determinado.

**TABLA 13**

| Clase | C | C | C |
|---|---|---|---|
| MIC de Tigemonam (µg/mL) | 32 | 16 | 8 |
| | $MPC_4$ ECL1002 | $MPC_4$ CMY-6, EC1010 | $MPC_4$ PAM2035 |
| Tazobactam | 10 | 2.5 | 5 |
| Ácido Clavulánico | >40 | 40 | >40 |
| **5** | Y | X | X |
| **9** | Y | Y | Y |
| **18** | Y | X | X |
| **37** | X | X | X |
| **48** | Y | X | Y |
| **63** | Y | X | Y |
| **64** | X | X | Y |
| **67** | Y | X | X |
| **68** | Y | X | Y |
| X = $MPC_{@4}$ menor que 2 µg/mL. Y = $MPC_{@4}$ de 2 µg/mL a 10 µg/mL. Z = $MPC_{@4}$ mayor que 10 µg/mL. ND = No Determinado. | | | |

**Continúa**

| Clase | D | S |
|---|---|---|
| MIC de Tigemonam (μg/mL) | 256 | 8 |
| | $MPC_4$ OXA-10, KP1007 | $MPC_4$ OXA-2, KPX1001 |
| Tazobactam | 5 | 40 |
| Ácido Clavulánico | <=0.6 | 1.25 |
| **5** | Z | X |
| **9** | Z | X |
| **18** | Y | Y |
| **37** | Z | X |
| **48** | Z | X |
| **63** | Y | X |
| **64** | X | Y |
| **67** | Z | X |
| **68** | X | X |
| X = $MPC_{@4}$ menor que 2 μg/mL.<br>Y = $MPC_{@4}$ de 2 μg/mL a 10 μg/mL.<br>Z = $MPC_{@4}$ mayor que 10 μg/mL.<br>ND = No Determinado. | | |

Ejemplo 14

Ensayos de tablero de ajedrez se emplean para evaluar la capacidad del Compuesto **5** para potenciar diversos carbapenems (biapenem, doripenem, ertapenem, imipenem, y meropenem) contra las cepas que expresan KPC sólo o en combinación con β-lactamasas adicionales. La más alta concentración del Compuesto **5** fue 10 mg/L. Los resultados están presentes en la Tabla 14. El Compuesto **5** fue capaz de potenciar significativamente múltiples carbapenems.

**TABLA 14**

| | | Concentración de Compuesto 5 (mg/L) para Potenciar Carbapenem (mg/L) | |
|---|---|---|---|
| **Organismo** | **Cepa** | **Enzymas** | **Antibiótico** |
| Klebsiella pneumoniae | KP1004 | KPC-2 | Biapenem |
| Klebsiella pneumoniae | KP1004 | KPC-2 | Doripenem |
| Klebsiella pneumoniae | KP1004 | KPC-2 | Ertapenem |
| Klebsiella pneumoniae | KP1004 | KPC-2 | Imipenem |
| Klebsiella pneumoniae | KP1004 | KPC-2 | Meropenem |
| Klebsiella pneumoniae | KP1008 | KPC-2 | Biapenem |
| Klebsiella pneumoniae | KP1008 | KPC-2 | Doripenem |
| Klebsiella pneumoniae | KP1008 | KPC-2 | Ertapenem |
| Klebsiella pneumoniae | KP1008 | KPC-2 | Imipenem |
| Klebsiella pneumoniae | KP1008 | KPC-2 | Meropenem |
| Klebsiella pneumoniae | KP1082 | KPC-2, SHV-1 | Biapenem |
| Klebsiella pneumoniae | KP1082 | KPC-2, SHV-1 | Doripenem |
| Klebsiella pneumoniae | KP1082 | KPC-2, SHV-1 | Ertapenem |
| Klebsiella pneumoniae | KP1082 | KPC-2, SHV-1 | Imipenem |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Klebsiella pneumoniae | KP1082 | KPC-2, SHV-1 | Meropenem |
| Klebsiella pneumoniae | KP1087 | KPC-2, CTX-M-15, SHV-11, TEM-1 | Biapenem |
| Klebsiella pneumoniae | KP1087 | KPC-2, CTX-M-15, SHV-11, TEM-1 | Doripenem |
| Klebsiella pneumoniae | KP1087 | KPC-2, CTX-M-15, SHV-11, TEM-1 | Ertapenem |
| Klebsiella pneumoniae | KP1087 | KPC-2, CTX-M-15, SHV-11, TEM-1 | Imipenem |
| Klebsiella pneumoniae | KP1087 | KPC-2, CTX-M-15, SHV-11, TEM-1 | Meropenem |
| Klebsiella oxitoca | KX1019 | KPC-2, OXA-2 | Biapenem |
| Klebsiella oxitoca | KX1019 | KPC-2, OXA-2 | Doripenem |
| Klebsiella oxitoca | KX1019 | KPC-2, OXA-2 | Ertapenem |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Klebsiella oxitoca | KX1019 | KPC-2, OXA-2 | Imipenem |
| Klebsiella oxitoca | KX1019 | KPC-2, OXA-2 | Meropenem |
| Klebsiella oxitoca | KX1017 | KPC-2, OXA-2, SHV-30 | Biapenem |
| Klebsiella oxitoca | KX1017 | KPC-2, OXA-2, SHV-30 | Doripenem |
| Klebsiella oxitoca | KX1017 | KPC-2, OXA-2, SHV-30 | Ertapenem |
| Klebsiella oxitoca | KX1017 | KPC-2, OXA-2, SHV-30 | Imipenem |
| Klebsiella oxitoca | KX1017 | KPC-2, OXA-2, SHV-30 | Meropenem |
| Klebsiella oxitoca | KX1018 | KPC-2, SHV-40, OXI-1 | Biapenem |
| Klebsiella oxitoca | KX1018 | KPC-2, SHV-40, OXI-1 | Doripenem |
| Klebsiella oxitoca | KX1018 | KPC-2, SHV-40, OXI-1 | Ertapenem |
| Klebsiella oxitoca | KX1018 | KPC-2, SHV-40, OXI-1 | Imipenem |
| Klebsiella oxitoca | KX1018 | KPC-2, SHV-40, OXI-1 | Meropenem |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Escherichia coli | EC1007 | KPC-3 | Biapenem |
| Escherichia coli | EC1007 | KPC-3 | Doripenem |
| Escherichia coli | EC1007 | KPC-3 | Ertapenem |
| Escherichia coli | EC1007 | KPC-3 | Imipenem |
| Escherichia coli | EC1007 | KPC-3 | Meropenem |
| Enterobacter cloacae | ECL1058 | KPC-3, SHV-11, TEM-1 | Biapenem |
| Enterobacter cloacae | ECL1058 | KPC-3, SHV-11, TEM-1 | Doripenem |
| Enterobacter cloacae | ECL1058 | KPC-3, SHV-11, TEM-1 | Ertapenem |
| Enterobacter cloacae | ECL1058 | KPC-3, SHV-11, TEM-1 | Imipenem |
| Enterobacter cloacae | ECL1058 | KPC-3, SHV-11, TEM-1 | Meropenem |
| Enterobacter cloacae | ECL1059 | KPC-3, SHV-12, TEM-1 | Biapenem |
| Enterobacter cloacae | ECL1059 | KPC-3, SHV-12, TEM-1 | Doripenem |
| Enterobacter cloacae | ECL1059 | KPC-3, SHV-12, TEM-1 | Ertapenem |
| Enterobacter cloacae | ECL1059 | KPC-3, SHV-12, TEM-1 | Imipenem |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Enterobacter cloacae | ECL1059 | KPC-3, SHV-12, TEM-1 | Meropenem |
| Klebsiella pneumoniae | KP1083 | KPC-3, SHV-1, TEM-1 | Biapenem |
| Klebsiella pneumoniae | KP1083 | KPC-3, SHV-1, TEM-1 | Doripenem |
| Klebsiella pneumoniae | KP1083 | KPC-3, SHV-1, TEM-1 | Ertapenem |
| Klebsiella pneumoniae | KP1083 | KPC-3, SHV-1, TEM-1 | Imipenem |
| Klebsiella pneumoniae | KP1083 | KPC-3, SHV-1, TEM-1 | Meropenem |
| Klebsiella pneumoniae | KP1084 | KPC-3, SHV-11, TEM-1 | Biapenem |
| Klebsiella pneumoniae | KP1084 | KPC-3, SHV-11, TEM-1 | Doripenem |
| Klebsiella pneumoniae | KP1084 | KPC-3, SHV-11, TEM-1 | Ertapenem |
| Klebsiella pneumoniae | KP1084 | KPC-3, SHV-11, TEM-1 | Imipenem |
| Klebsiella pneumoniae | KP1084 | KPC-3, SHV-11, TEM-1 | Meropenem |
| Klebsiella pneumoniae | KP1088 | KPC-3, SHV-11, TEM-1 | Biapenem |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Klebsiella pneumoniae | KP1088 | KPC-3, SHV-11, TEM-1 | Doripenem |
| Klebsiella pneumoniae | KP1088 | KPC-3, SHV-11, TEM-1 | Ertapenem |
| Klebsiella pneumoniae | KP1088 | KPC-3, SHV-11, TEM-1 | Imipenem |
| Klebsiella pneumoniae | KP1088 | KPC-3, SHV-11, TEM-1 | Meropenem |
| X = MIC menor que 0.5 mg/L.<br>Y = MIC de 0.5 mg/L a 4 mg/L.<br>Z = MIC mayor que 4 mg/L.<br>NG = Sin Crecimiento. | | | |

**Continúa**

| | | **Concentración de Compuesto 5 (mg/L) para Potenciar Carbapenem (mg/L)** | | |
|---|---|---|---|---|
| **Organismo** | ***0*** | ***0.16*** | ***0.31*** | ***0.625*** |
| Klebsiella pneumoniae | Z | X | X | X |
| Klebsiella pneumoniae | Y | Y | X | X |
| Klebsiella pneumoniae | Z | Z | Y | Y |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Klebsiella pneumoniae | Z | X | X | X |
| Klebsiella pneumoniae | Z | Y | Y | X |
| Klebsiella pneumoniae | Z | X | X | X |
| Klebsiella pneumoniae | Y | X | X | X |
| Klebsiella pneumoniae | Z | X | X | X |
| Klebsiella pneumoniae | Y | X | X | X |
| Klebsiella pneumoniae | Y | X | X | X |
| Klebsiella pneumoniae | Y | X | X | X |
| Klebsiella pneumoniae | Y | X | X | X |
| Klebsiella pneumoniae | Y | X | X | X |
| Klebsiella pneumoniae | Y | X | X | X |
| Klebsiella pneumoniae | Y | X | X | X |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Klebsiella pneumoniae | Z | Z | Z | Z |
| Klebsiella pneumoniae | Z | Z | Z | Z |
| Klebsiella pneumoniae | Z | Z | Z | Z |
| Klebsiella pneumoniae | Z | Y | Y | Y |
| Klebsiella pneumoniae | Z | Z | Z | Z |
| Klebsiella oxitoca | Z | Y | Y | Y |
| Klebsiella oxitoca | Y | Y | Y | Y |
| Klebsiella oxitoca | Z | Y | Y | Y |
| Klebsiella oxitoca | Y | Y | Y | Y |
| Klebsiella oxitoca | Y | Y | Y | X |
| Klebsiella oxitoca | Y | Y | Y | X |
| Klebsiella oxitoca | Y | Y | Y | Y |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Klebsiella oxitoca | Z | Y | Y | Y |
| Klebsiella oxitoca | Z | Y | X | X |
| Klebsiella oxitoca | Y | Y | Y | X |
| Klebsiella oxitoca | Z | X | X | X |
| Klebsiella oxitoca | Y | X | X | X |
| Klebsiella oxitoca | Z | X | X | X |
| Klebsiella oxitoca | Y | X | X | X |
| Klebsiella oxitoca | Y | X | X | X |
| Escherichia coli | Z | X | X | X |
| Escherichia coli | Y | X | X | X |
| Escherichia coli | Z | X | X | X |
| Escherichia coli | Z | X | X | X |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Escherichia coli | Y | X | X | X |
| Enterobacter cloacae | Z | Y | Y | Y |
| Enterobacter cloacae | Z | Y | Y | Y |
| Enterobacter cloacae | Z | Z | Z | Z |
| Enterobacter cloacae | Z | Y | Y | Y |
| Enterobacter cloacae | Z | Y | Y | Y |
| Enterobacter cloacae | Y | X | X | X |
| Enterobacter cloacae | Y | X | X | X |
| Enterobacter cloacae | Y | X | X | X |
| Enterobacter cloacae | Y | X | X | X |
| Enterobacter cloacae | Y | X | X | X |
| Klebsiella pneumoniae | Z | Y | X | X |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Klebsiella pneumoniae | Z | Y | X | X |
| Klebsiella pneumoniae | Z | Y | X | X |
| Klebsiella pneumoniae | Z | Y | X | X |
| Klebsiella pneumoniae | Z | Y | X | X |
| Klebsiella pneumoniae | Z | Z | Z | Z |
| Klebsiella pneumoniae | Z | Z | Z | Z |
| Klebsiella pneumoniae | Z | Z | Z | Z |
| Klebsiella pneumoniae | Z | Z | Z | Y |
| Klebsiella pneumoniae | Z | Z | Z | Z |
| Klebsiella pneumoniae | Z | Y | X | X |
| Klebsiella pneumoniae | Y | Y | Y | X |
| Klebsiella pneumoniae | Z | Z | Y | X |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Klebsiella pneumoniae | Z | Y | X | X |
| Klebsiella pneumoniae | Z | Y | Y | X |
| X = MIC menor que 0.5 mg/L.<br>Y = MIC de 0.5 mg/L a 4 mg/L.<br>Z = MIC mayor que 4 mg/L.<br>NG = Sin Crecimiento. | | | | |

**Continúa**

| | **Concentración de Compuesto 5 (mg/L) para Potenciar Carbapenem (mg/L)** | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Organismo** | ***1.25*** | ***2.5*** | ***5*** | **10** |
| Klebsiella pneumoniae | X | X | X | X |
| Klebsiella pneumoniae | X | X | X | X |
| Klebsiella pneumoniae | X | X | X | X |
| Klebsiella pneumoniae | X | X | X | X |
| Klebsiella pneumoniae | X | X | X | X |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Klebsiella pneumoniae | X | X | NG | NG |
| Klebsiella pneumoniae | X | X | NG | NG |
| Klebsiella pneumoniae | X | X | NG | NG |
| Klebsiella pneumoniae | X | X | NG | NG |
| Klebsiella pneumoniae | X | X | NG | NG |
| Klebsiella pneumoniae | X | X | X | X |
| Klebsiella pneumoniae | X | X | X | X |
| Klebsiella pneumoniae | X | X | X | X |
| Klebsiella pneumoniae | X | X | X | X |
| Klebsiella pneumoniae | X | X | X | X |
| Klebsiella pneumoniae | Y | Y | X | X |
| Klebsiella pneumoniae | Z | Y | Y | X |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Klebsiella pneumoniae | Z | Z | Y | Y |
| Klebsiella pneumoniae | Y | Y | X | X |
| Klebsiella pneumoniae | Z | Y | Y | X |
| Klebsiella oxitoca | Y | Y | X | X |
| Klebsiella oxitoca | X | X | X | X |
| Klebsiella oxitoca | Y | Y | X | X |
| Klebsiella oxitoca | X | X | X | X |
| Klebsiella oxitoca | X | X | X | X |
| Klebsiella oxitoca | X | X | X | X |
| Klebsiella oxitoca | X | X | X | X |
| Klebsiella oxitoca | Y | X | X | X |
| Klebsiella oxitoca | X | X | X | X |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Klebsiella oxitoca | X | X | X | X |
| Klebsiella oxitoca | X | X | NG | NG |
| Klebsiella oxitoca | X | X | NG | NG |
| Klebsiella oxitoca | X | X | NG | NG |
| Klebsiella oxitoca | X | X | NG | NG |
| Klebsiella oxitoca | X | X | NG | NG |
| Escherichia coli | X | X | X | X |
| Escherichia coli | X | X | X | X |
| Escherichia coli | X | X | X | X |
| Escherichia coli | X | X | X | X |
| Escherichia coli | X | X | X | X |
| Enterobacter cloacae | X | X | X | X |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Enterobacter cloacae | Y | X | X | X |
| Enterobacter cloacae | Y | Y | X | X |
| Enterobacter cloacae | X | X | X | X |
| Enterobacter cloacae | Y | X | X | X |
| Enterobacter cloacae | X | X | X | X |
| Enterobacter cloacae | X | X | X | X |
| Enterobacter cloacae | X | X | X | X |
| Enterobacter cloacae | X | X | X | X |
| Enterobacter cloacae | X | X | X | X |
| Klebsiella pneumoniae | X | X | X | X |
| Klebsiella pneumoniae | X | X | X | X |
| Klebsiella pneumoniae | X | X | X | X |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Klebsiella pneumoniae | X | X | X | X |
| Klebsiella pneumoniae | X | X | X | X |
| Klebsiella pneumoniae | Z | Y | X | X |
| Klebsiella pneumoniae | Y | Y | Y | X |
| Klebsiella pneumoniae | Z | Z | Y | Y |
| Klebsiella pneumoniae | Y | Y | X | X |
| Klebsiella pneumoniae | Z | Y | Y | X |
| Klebsiella pneumoniae | X | X | X | X |
| Klebsiella pneumoniae | X | X | X | X |
| Klebsiella pneumoniae | X | X | X | X |
| Klebsiella pneumoniae | X | X | X | X |
| Klebsiella pneumoniae | X | X | X | X |

X = MIC menor que 0.5 mg/L.

Y = MIC de 0.5 mg/L a 4 mg/L.

Z = MIC mayor que 4 mg/L.

NG = Sin Crecimiento.

Ejemplo 15

Un modelo *in vivo* puede emplearse para evaluar las propiedades farmacocinéticas de una sola dosis y biodisponibilidad oral absoluta de un compuesto de prueba. Como se describe más específicamente a continuación, se administra un compuesto de prueba a ratas Sprague-Dawley (SD) ya sea en forma intravenosa u oral en un diseño de estudio cruzado y las propiedades farmacocinéticas resultantes y biodisponibilidad oral se miden.

Para administración intravenosa, a ratas macho se les dio una dosis por infusión intravenosa a 30 minutos de 20 o 50 mg/kg del Compuesto **5** mediante cánula de vena femoral. Muestras de plasma (0.3 ml) se recolectan de una cánula de vena yugular a 0.17, 0.33, 0.47, 0.58, 0.68, 0.75, 1, 2, 3, 4, y 6 hrs después de dosis. Para administración oral, a ratas macho se les dan 50 mg/kg del Compuesto **5** (en salino) o Compuesto **62** (en etanol al 100%) oralmente utilizando una punta del suministro oral. Muestras de plasma se recolectaron de cada rata a 0.08, 0.17, 0.25, 0.33, 0.50, 0.75, 1, 2, 3, 4, y 6 hrs después de dosis.

Concentraciones en plasma de los compuestos se probaron utilizando el método LC/MS/MS con un límite inferior de cuantificación de 10 ng/mL para el Compuesto **5** y 100 ng/mL para el Compuesto **62**. Extracción: volúmenes de 50 µL de plasma de muestras y estándares se extrajeron utilizando 200 µL de metanol con acetato de amonio 100 mM, 2 µg/mL de gatifloxacina (norma interna para el Compuesto **62**) y 2 µg/mL del Compuesto **38** (norma interna para el Compuesto **5**). Las muestras se mezclaron y centrifugaron por 30 minutos a 3000 xg. 150 µL de sobrenadante se retira y agrega a 450 µL de agua.

HPLC – espectrometría de masas: Una bomba Agilent 1100HPLC, automuestreador HTC PAL y espectrómetro de masas Sciex 3200Q se emplearon para separación y cuantificación. El Compuesto **62** y su norma interna se detectan utilizando +ESI. El Compuesto **5** y su norma interna se detectaron utilizando – ESI. LC/MS/MS: 1) Columna: Chromolith FastGradient RP-18e, 50 x 2mm; 2) Fase móvil A: Agua con TFA al 0.1%, Fase orgánica B: Acetonitrilo con TFA al 0.1%; Gasto de Flujo: 600 µL/min; Volumen de inyección: 10 µL; Gradiente HPLC: 5% B→60%B, 0.01→1.5 min; 60% B, 1.5→1.6 min; 60%B→5%B, 1.6→1.7 min; 5%B, 1.7→2.7 min.

Concentraciones en plasma se modelaron utilizando WinNonlin® (Pharsight Corp, Mountain View, CA).

En este experimento, a tres ratas macho Sprague Dawley se les proporcionó el Compuesto **5** por ruta intravenosa u oral. En los puntos en tiempo designados, se tomaron muestras de sangre y analizaron. Como se ilustra en la Tabla 15 anterior y la Figura 1, el Compuesto **5** tuvo un PK lineal en ratas. Sin embargo, el Compuesto **5** no se absorbe oralmente.

**TABLA 15**

| **Ruta de Administración** | **Dosis/ (mg/kg)** | **$T_{1/2}$ (hr)** | **Cmax (mg/L)** | **CL/F (L/h/kg)** | **AUC (mg*h/L)** |
|---|---|---|---|---|---|
| IV | 20 | 1.56 | 19.82 | 1.65 | 12.15 |
| IV | 50 | 4.53 | 45.93 | 1.77 | 28.19 |
| PO | 50 | 1.55 | 0.29 | 60.38 | 0.81 |

En este experimento, a tres ratas macho Sprague Dawley se les dio el Compuesto **5** por ruta intravenosa o el Compuesto **62** oralmente (profármaco para el Compuesto **5**). Muestras de plasma se recolectaron en los puntos en tiempo designados y analizaron por la presencia del Compuesto **5**. Este estudio se diseñó para determinar la biodisponibilidad oral del Compuesto **62** un profármaco del Compuesto **5**. A ratas macho (sin ayuno) se les administró oralmente 50 mg/kg del profármaco Compuesto **62**. Como se muestra en la Figura 2, el profármaco del Compuesto **5** tiene biodisponibilidad oral mayor a 80%.

Los organismos polimorfos se pueden detectar, identificar, clasificar y caracterizar usando técnicas bien conocidas por ejemplo, pero no limitadas a, calorimetría de exploración diferencial (DSC), termogravimetría (TGA) y difractometría de rayos-X en polvo (PXRD).

Ejemplo 16

La estructura cristalina del compuesto **5** fue analizada usando difractometría en polvo de rayos-X ("PXRD"). Los datos de difracción de rayos X fueron recolectados a temperatura ambiente usando un difractómetro PANalytical

X'Pert Pro (radiación Kα de Cu) adaptado con un cambiador automático de muestra, un goniómetro zeta-zeta (theta-theta), ranuras de divergencia de haz automáticas, un monocromador secundario y un contador de centelleo. Las muestras fueron preparadas para análisis al empacar el polvo en una cavidad con diámetro de 12 mm, profundidad de 0.25 mm que se ha cortado en un montaje de espécimen de oblea de cero-fondo de silicio. La muestra fue girada mientras que se irradia con rayos-X de cobre K-alfa 1 (longitud de onda = 1.5406 Ångstroms) con el tubo de rayos-X operado a 45kV/40mA. Los análisis fueron realizados con el goniómetro operando de modo continuo para una cuenta de 5 seg por etapa de 0.02° sobre una gama de dos thetas de 2° a 55°. El patrón ilustrativo PXRD para el compuesto **5** se muestra en la Figura 3.

Como será apreciado por el experto en cristalografía, las intensidades relativas de los diversos picos reportados en la Figura 3 puede variar debido a un número de factores tales como efectos de la orientación de cristales en el haz de rayos-X o la pureza del material que es analizado o el grado de cristalinidad de la muestra. Las posiciones pico pueden también cambiar por variaciones en altura de la muestra pero las posiciones pico permanecerán substancialmente según lo definido en la Figura 3. El experto en cristalografía también apreciará que las medidas usando una diferente longitud de onda en diferentes cambios según la ecuación de Bragg - $n\lambda = 2d \operatorname{sen} \theta$. Estos adicionales patrones PXRD generados por uso de longitudes de onda alternas se consideran representaciones alternas de los patrones de PXRD de los materiales cristalinos de la presente invención y como tales están dentro del alcance de la presente invención.

La Tabla 16 cita posiciones pico e intensidades relativas para el patrón de PXRD de la Figura 3. Por consiguiente, algunas modalidades incluyen una forma cristalina del Compuesto **5** que tiene tres o más, cuatro o más, cinco o más, seis o más, siete o más, ocho o más, nueve o más, o diez o más picos característicos de PXRD (longitud de onda = 1.5406 Å) seleccionados de 9.0˚, de 15.7˚, de 17.3˚, de 17.6˚, de 18.1˚, de 21.3˚, de 22.4˚, de 23.5˚, de 24.9˚, de 27.2˚, de 27.4˚, de 28.1˚, de 29.1˚, de 31.2˚, y de 35.7˚ 2θ. Algunas modalidades incluyen

una forma cristalina del Compuesto **5** que tiene tres o más, cuatro o más, cinco o más, o seis picos característicos de PXRD (longitud de onda = 1.5406 Å) seleccionados de 9.0˚, de 17.3˚, de 17.6˚, de 18.1˚, de 22.4˚, y de 27.2˚ 2θ. Algunas modalidades incluyen una forma cristalina del compuesto **5** que tiene picos característicos de PXRD (longitud de onda = 1.5406 Å) en 9.1˚, 17.3˚, 17.6˚, y 18.1˚ 2θ.

**TABLA 16**

| **˚2θ** | **Área [cts˚2θ]** | **d-espaciamiento [Å]** |
|---|---|---|
| 9.0088 | 870.8 | 9.80831 |
| 12.0132 | 29.19 | 7.36118 |
| 13.2369 | 19.12 | 6.68332 |
| 15.4527 | 55.73 | 5.72961 |
| 16.6911 | 41.97 | 5.30719 |
| 17.3464 | 285.76 | 5.10815 |
| 17.59 | 171.25 | 5.03794 |

| | | |
|---|---|---|
| 18.1212 | 475.59 | 4.89145 |
| 19.9585 | 23.95 | 4.4451 |
| 20.1214 | 18.12 | 4.40949 |
| 21.3328 | 84.5 | 4.16175 |
| 22.4035 | 147.38 | 3.96521 |
| 22.9212 | 39.45 | 3.87681 |
| 23.48 | 60.99 | 3.78579 |
| 24.8881 | 77.52 | 3.5747 |
| 26.1352 | 20.92 | 3.40689 |
| 26.3458 | 20.23 | 3.38013 |
| 27.2278 | 162.9 | 3.27261 |
| 27.357 | 50.29 | 3.25744 |
| 28.0871 | 54.62 | 3.17441 |
| 29.0644 | 51.29 | 3.06985 |
| 29.63 | 30.23 | 3.01253 |
| 30.1989 | 19.34 | 2.95706 |
| 31.2457 | 65.66 | 2.86033 |
| 32.1641 | 32.04 | 2.78073 |
| 33.7983 | 19.84 | 2.64992 |
| 35.1614 | 21.23 | 2.55025 |
| 35.6871 | 57.8 | 2.51388 |
| 36.5979 | 22 | 2.45338 |
| 37.7599 | 33.73 | 2.3805 |
| 39.8439 | 31.99 | 2.26066 |

Como se entiende bien en la técnica, debido a la variabilidad experimental cuando los patrones de difracción de rayos-X se miden en diferentes instrumentos, las posiciones pico se asumen iguales si los dos valores zeta (theta) (2□) concuerdan dentro de 0.2º (es decir, ± 0.2º). Por ejemplo, la Farmacopea de los E.U.A. indica que si el ajuste angular de los 10 picos de difracción más fuertes concuerdan dentro del ± 0.2º con el de un material de referencia, y las

intensidades relativas de los picos no varían en más de 20%, la identidad se confirma. Por consiguiente, las posiciones pico dentro de 0.2º de las posiciones descritas aquí se asumen idénticas.

Ejemplo 17

DSC mide las temperaturas de transición térmica en las cuales una forma cristalina absorbe o libera calor cuando su Estructura cristalina cambia o se funde. TGA se usa para medir estabilidad termal y la fracción de componentes volátiles de una muestra al supervisar el cambio del peso mientras que se calienta la muestra. Si la espectroscopia infrarroja se conduce en los componentes volátiles desgasificados durante análisis TGA de un pseudopolimorfo (TGA-IR), entonces la composición molecular del pseudopolimorfo puede ser determinada. Estas técnicas son así útiles para caracterizar las formas de estado sólido que existen como solvatos e hidratos.

El compuesto **5** fue analizado usando calorimetría de exploración diferencial (DSC). Un calorímetro de exploración diferencial TA Instruments Q100 equipado con un automuestreador y un sistema de enfriamiento refrigerado bajo purga de 40 mL/min de $N_2$ fue utilizado para realizar el análisis. Cada muestra fue calentada desde 25 a 300°C en 15°C por minuto en una bandeja de aluminio con tapa puesta encima, con purga de gas nitrógeno. Los datos de análisis de DSC son dependientes de varios factores, incluyendo la velocidad de calentamiento, la pureza de la muestra, el tamaño de cristal, y el tamaño de muestra. El termograma de DSC obtenido para la muestra del Compuesto 5 se muestra en la Figura 4 sobrepuesto con el termograma de TGA. Estos datos revelan una sola transición endotérmica a 155$^{o}$C.

El análisis termogravimétrico-infrarrojo (TG-IR) fue hecho en un analizador termogravimétrico TA Instruments Q500 con interfase a un espectrómetro Nicolet 6700 FT-IR (Thermo Electron) equipado de un módulo externo de TGA-IR de una celda de caudalímetro de gas y detector de DTGS. La verificación de la longitud de onda de FT-IR fue realizada usando poliestireno, y los estándares de calibración de TG fueron níquel y Alumel™. La muestra fue colocada en una bandeja de platino o de aluminio, y la bandeja fue insertada en el

horno de TG. El instrumento TG fue encendido primero, seguido inmediatamente por el instrumento FT-IR. El instrumento TG se operó bajo flujo de helio a 90 y 10 cc/min para purga y equilibrio, respectivamente. El horno se calentó bajo nitrógeno a velocidad de 15°C./minuto a una temperatura final de 230°C. Los espectros de IR fueron obtenidos aproximadamente cada 32 segundos por aproximadamente 13 minutos. Cada espectro IR utilizó 32 exploraciones co-agregadas recolectadas a resolución espectral de 4 centímetros$^{-1}$. El termograma de TGA obtenido para la muestra del Compuesto 5 se muestra en la Figura 4 sobrepuesto con el termograma de DSC. Estos datos de TGA con el análisis IR del gas desprendido indican que es el material de alimentación no es solvatado pero pierde uno equivalente molar del agua entre 135 y 181$^{o}$C.

Todas las referencias aquí citadas, incluyendo pero no limitadas a las solicitudes publicadas y no publicadas, patentes, y referencias de la literatura, son incorporadas aquí por referencia en su totalidad y por este medio se hacen parte de esta especificación. Al grado en que si las publicaciones y patentes o solicitudes de patente incorporadas por referencia contradicen la descripción contenido en la especificación, la especificación se pretende que supere y/o tome precedencia sobre cualquier material contradictorio.

El término “comprende” según lo utilizado aquí es sinónimo con “incluyendo,” “que contiene,” o “caracterizado por,” y es inclusivo o de estructura abierta y no excluye elementos o etapas de método adicionales, no citados.

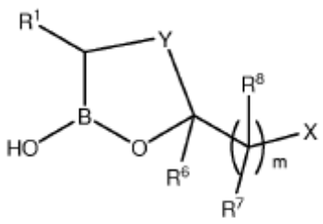
Todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, y así sucesivamente utilizados en la especificación deberán entenderse como modificados en todos los casos por el término “aproximadamente.” Por consiguiente, a menos que se indique por el contrario, los parámetros numéricos dispuestos aquí son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se pretenden obtener. Por lo menos, y no como tentativa de limitar el uso de la doctrina de equivalentes al alcance de cualquier solicitud que reclama de la presente solicitud, cada parámetro numérico se debe interpretar a la luz del número de dígitos significativos y enfoques de redondeo ordinarios.

La descripción anterior describe varios métodos y materiales que son susceptibles a modificaciones, así como alteraciones en los métodos y equipo de fabricación. Tales modificaciones llegarán a ser evidentes a los expertos en la materia a partir de una consideración de esta descripción o práctica de los métodos aquí descritos. Por lo tanto, no se pretende que esta invención esté limitada a las modalidades específicas aquí descritas, sino que cubra todas las modificaciones y alternativas que caen dentro del alcance y espíritu verdaderos de la invención.

# CAPÍTULO REIVINDICATORIO QUE CONTIENE LAS MODIFICACIONES HECHAS EN FASE INTERNACIONAL INDICADAS EN EL REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

## REIVINDICACIONES

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




I

o su sal farmacéutica aceptable, en donde:

Y es un alquileno de 1 a 4 átomos o un enlazador de alquenileno de 2 a 4 átomos, opcionalmente substituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de Cl, F, CN, $CF_3$, $-R^9$, $-OR^9$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, y $-C(=O)OR^9$, en donde el enlazador alquileno o alquenileno está opcionalmente fusionado con un arilo substituido, heteroarilo opcionalmente substituido, carbociclilo opcionalmente substituido u heterociclilo opcionalmente substituido;

$R^1$ se elige de un grupo que consiste de $-C_{1-9}$alquilo, $-C_{2-9}$alquenilo, $-C_{2-9}$alquinilo, $-NR^9R^{10}$, $-C_{1-9}$alquil-$R^{11}$, $-C_{2-9}$alquenil-$R^{11}$, $-C_{2-9}$alquinil-$R^{11}$, -carbociclilo-$R^{11}$, -CH(OH) $C_{1-9}$alquil-$R^9$, -CH(OH)$C_{2-9}$alquenil-$R^9$, -CH(OH)$C_{2-9}$alquinil-$R^9$, -CH(OH)carbociclilo-$R^9$, $-C(=O)R^9$, -C(=O) $C_{1-9}$alquil-$R^9$, -C(=O) $C_{2-9}$alquenil-$R^9$, -C(=O) $C_{2-9}$alquinil-$R^9$, -C(=O) $C_{2-9}$carbociclilo-$R^9$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-N(R^9)C(=O)R^9$, $-N(R^9)C(=O)NR^9R^{10}$, $-N(R^9)C(=O)OR^9$, $-N(R^9)C(=O)C(=NR^{10})R^9$, $-N(R^9)C(=O)C(=CR^9R^{10})R^9$, $-N(R^9)C(=O)C_{1-4}$alquil$N(R^9)C(=O)R^9$, $N(R^9)C(=NR^{10})R^9$, $-C(=NR^{10})NR^9R^{10}$, $-N=C(R^9)NR^9R^{10}$, $-N(R^9)$ $SO_2R^9$, $-N(R^9)$ $SO_2NR^9R^{10}$, $-N=CHR^9$, arilo sin substituir o substituido, heteroarilo sin substituir o substituido, carbociclilo sin substituir o substituido y heterociclilo sin substituir o substituido;

$R^6$ se elige de un grupo que consiste de H, $-C_{1-9}$alquilo, $-C_{2-9}$alquenilo, $-C_{2-9}$alquinilo, carbociclilo, $-C_{1-9}$ alquil-$R^{11}$, $-C_{2-9}$alquenil-$R^{11}$, $-C_{2-9}$alquinil-$R^{11}$, carbociclilo $-R^{11}$, $-C(=O)OR^9$, $-C_{1-9}$alquil $CO_2R^9$, $-C_{2-9}$alquenil $CO_2R^9$, $-C_{2-9}$alquinil $CO_2R^9$, y -carbociclilo-$CO_2R^9$, o en forma alterna:

(iv) $R^6$ y $R^7$ se toman juntos con los átomos a los cuales se conectan para formar un carbociclilo sin substituir o substituido o heterociclilo substituido o sin substituir,

(v) $R^6$ y un átomo de carbono en Y se toman juntos con átomos intermedios para formar un carbociclilo substituido o sin substituir o heterociclilo substituido o sin substituir, o

(vi) $R^6$ está ausente cuando el carbono al cual se conecta es un átomo de anillo en un anillo arilo o heteroarilo;

cada $R^7$ se elige independientemente de un grupo que consiste de H, halo, -$C_{1-9}$alquilo, -$C_{2-9}$alquenilo, -$C_{2-9}$alquinilo, -$NR^9R^{10}$, -$OR^9$, -$C_{1-9}$alquil$CO_2R^9$, -$C_{2-9}$alquenil$CO_2R^9$, -$C_{2-9}$alquinil$CO_2R^9$, y -carbociclilo-$CO_2R^9$ o independientemente:

(i) $R^6$ y un $R^7$ se toman juntos con los átomos a los cuales se conectan para formar un carbociclilo substituido o sin substituir o heterociclilo substituido o sin substituir,

(ii) $R^7$ y un $R^8$ se toman juntos con los átomos a los cuales se conectan para formar un carbociclilo substituido o sin substituir o heterociclilo substituido o sin substituir,

(iii) un $R^7$ y un átomo de carbono en Y se toman juntos con átomos intermedios para formar un carbociclilo substituido o sin substituir o heterociclilo substituido o sin substituir,

(iv) cada una de las siguientes condiciones se cumplen:

(a) Y es un alquileno de 3 a 4 átomos o un enlazador alquileno de 3 a 4 átomos,

(e) $R^6$ está ausente,

(f) $R^7$ y un átomo de carbono en Y se toman juntos con átomos intermedios para formar un arilo substituido o sin substituir o un heteroarilo substituido o sin substituir, y

(g) cada $R^8$ conectado a un átomo de anillo forma parte del arilo substituido o sin substituir o heteroarilo substituido o sin substituir formado por R y Y está ausente;

cada $R^8$ se elige independientemente de un grupo que consiste de H, halo, -$C_{1-9}$alquilo, -$C_{2-9}$alquenilo, -$C_{2-9}$alquinilo, -$NR^9R^{10}$, -$OR^9$, -$C_{1-9}$alquil$CO_2R^9$, -$C_{2-9}$alquenil$CO_2R^9$, -$C_{2-9}$alquinil$CO_2R^9$, -carbociclilo-$CO_2R^9$ o independientemente:

(i) un $R^7$ y un $R^8$ se toman juntos con los átomos a los cuales se conectan para formar un carbociclilo substituido o sin substituir o heterociclilo substituido o sin substituir,

(ii) un $R^7$ geminal y $R^8$ juntos forman -$C_{2-9}$ alquenilenil-$CO_2R^9$, o

(iii) cada uno $R^8$ conectado a un átomo de anillo forma parte de un arilo substituido o sin substituir está ausente;

cada $R^9$ se elige independientemente de un grupo que consiste de H, -$C_{1-9}$alquilo, $C_{2-9}$alquenilo, -$C_{2-9}$alquinilo, carbociclilo, -$C_{1-9}$alquil-$R^{11}$, -$C_{2-9}$alquenil-$R^{11}$, -$C_{2-9}$alquinil-$R^{11}$, -carbociclilo-$R^{11}$, arilo substituido o sin substituir, heteroarilo substituido o sin substituir, carbociclilo substituido o sin substituir y heterociclilo substituido o sin substituir;

cada $R^{10}$ se elige independientemente de un grupo que consiste de H, -$C_{1-9}$alquilo, -$OR^9$, -CH(=NH), -C(=O)$OR^9$, arilo substituido o sin substituir, heteroarilo substituido o sin substituir, carbociclilo substituido o sin substituir y heterociclilo substituido o sin substituir;

cada $R^{11}$ se elige independientemente de un grupo que consiste de arilo substituido o sin substituir, heteroarilo substituido o sin substituir, carbociclilo substituido o sin substituir, y heterociclilo substituido o sin substituir;

X se elige de un grupo que consiste de -$CO_2R^{12}$, e isoésteres de ácido carboxílico;

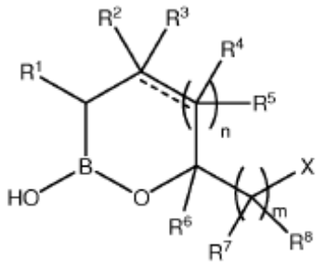
$R^{12}$ se elige de un grupo que consiste de H, $C_{1-9}$alquilo, -$(CH_2)_{0-3}$-R11, -C($R^{13}$)$_2$OC(O) $C_{1-9}$alquil, -C($R^{13}$)$_2$OC(O)$R^{11}$, -C($R^{13}$)$_2$OC(O)O$C_{1-9}$alquilo y -C($R^{13}$)$_2$OC(O)O$R^{11}$;

cada $R^{13}$ se elige independientemente de un grupo que consiste de H y $C_{1-4}$alquilo; y

m es independientemente cero o un entero de 1 a 2,

en donde cada $C_{1-9}$alquilo, $C_{2-9}$alquenilo y $C_{2-9}$alquinilo ésta substituido opcionalmente en forma independiente.

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



II

o su sal farmacéutica aceptable, en donde:

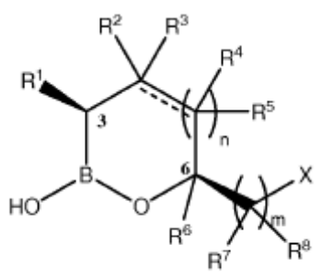
el enlace representado por líneas punteadas y sólidas representa un enlace seleccionado del grupo que consiste de un solo enlace y un doble enlace con la condición de que las líneas punteadas y sólidas solo puede ser un doble enlace cuando n es 1;

$R^2$ y $R^4$ se eligen independientemente de un grupo que consiste de Cl, F, CN, $CF_3$, $-R^9$, $-OR^9$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, y $-C(=O)OR^9$; o en forma alterna, $R^2$ y $R^4$ se toman juntos con los átomos a los cuales se conectan para formar un arilo substituido o sin substituir, heteroarilo substituido o sin substituir, carbociclilo substituido o sin substituir, o heterociclilo substituido o sin substituir;

$R^3$ y $R^5$ se eligen independientemente de un grupo que consiste de Cl, F, CN, $CF_3$, $-R^9$, $-OR^9$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, y $-C(=O)OR^9$, con la condición de que si el enlace representado por las líneas punteadas y sólidas es un doble enlace entonces $R^3$ y $R^5$ están ausentes; y

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

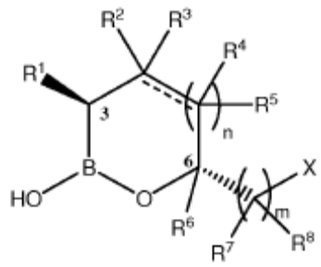
3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque tiene la 3,6-cis-estereoquímica definida ilustrada en la fórmula IIa:



IIa

o su sal farmacéutica aceptable.

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque tiene la 3,6-trans-estereoquímica definida ilustrada en la fórmula IIb:



IIb

o su sal farmacéutica aceptable.

5. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, caracterizado porque:

$R^1$ se elige de un grupo que consiste de -$C_{1-9}$alquilo, -$C_{2-9}$alquenilo, -$C_{2-9}$alquinilo, -$NR^9R^{10}$, -$C_{1-9}$alquil-$R^{11}$, -$C_{2-9}$alquenil-$R^{11}$, -$C_{2-9}$alquinil-$R^{11}$, -CH(OH)$C_{1-9}$alquil-$R^{11}$, -CH(OH) $C_{2-9}$alquenil-$R^{11}$, -CH(OH) $C_{2-9}$alquinil-$R^{11}$, -C(=O) $R^{11}$, -C(=O) $C_{1-9}$alquil-$R^9$, -C(=O) $C_{2-9}$alquenil-$R^9$, -C(=O) $C_{2-9}$alquinil-$R^9$, -C(=O)$NR^9R^{10}$, -N($R^9$)C(=O)$R^9$, -N($R^9$)C(=O)$NR^9R^{10}$, -N($R^9$)C(=O)O$R^9$, -N($R^9$)C(=O)C(=$NR^{10}$)$R^9$, -N($R^9$)C(=O) $C_{1-4}$alquiloN($R^9$)C(=O)$R^9$, N($R^9$)C(=$NR^{10}$)$R^9$, -C(=$NR^{10}$)$NR^9R^{10}$, -N=C($R^9$)$NR^9R^{10}$, -N($R^9$) $SO_2R^9$, -N($R^9$) $SO_2NR^9R^{10}$, arilo substituido o sin substituir, heteroarilo substituido o sin substituir, carbociclilo substituido o sin substituir, y heterociclilo substituido o sin substituir;

$R^6$ se elige de un grupo que consiste de H, - $C_{1-9}$alquilo, $C_{2-9}$alquenilo, - $C_{2-9}$alquinilo, - $C_{1-9}$ alquil-$R^{11}$, - $C_{2-9}$alquenil-$R^{11}$, - $C_{2-9}$alquinil-$R^{11}$, -C(=O)O$R^9$, y - $C_{1-9}$alquilo $CO_2R^9$, - $C_{2-9}$alquenilo $CO_2R^9$, y - $C_{2-9}$alquinilo $CO_2R^9$, o en forma alterna $R^6$ y un $R^7$ se toman junto con los átomos a los cuales se conectan para formar un carbociclilo substituido o sin substituir o heterociclilo substituido o sin substituir;

cada $R^7$ se elige independientemente de un grupo que consiste de H, -$NR^9R^{10}$, -O$R^9$, y -$C_{1-9}$alquil-$CO_2R^9$, - $C_{2-9}$alquenil-$CO_2R^9$, y -$C_{2-9}$alquinil-$CO_2R^9$, o

independientemente, $R^6$ y un $R^7$ o independientemente un $R^7$ y un $R^8$ se toman junto con los átomos a los cuales se conectan para formar un carbociclilo substituido o sin substituir o heterociclilo substituido o sin substituir;

cada $R^8$ se elige independientemente de un grupo que consiste de H, $-NR^9R^{10}$, $-OR^9$, y - $C_{1-9}$alquilo $CO_2R^9$, - $C_{2-9}$alquenil-$CO_2R^9$, y -$C_{2-9}$alquinil-$CO_2R^9$, o independientemente, un $R^7$ y un $R^8$ se toman junto con los átomos a los cuales se conectan para formar un carbociclilo substituido o sin substituir o heterociclilo substituido o sin substituir;

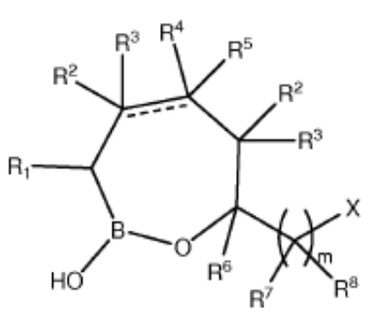
cada $R^9$ se elige independientemente de un grupo que consiste de H, -$C_{1-9}$alquilo, $C_{2-9}$alquenilo, -$C_{2-9}$alquinilo, -$C_{1-9}$ alquil-$R^{11}$, -$C_{2-9}$alquenil-$R^{11}$, -$C_{2-9}$alquinil-$R^{11}$, arilo substituido o sin substituir, heteroarilo substituido o sin substituir, substituido o sin substituir -$(CH_2)_{0-3}$carbociclilo, y heterociclilo substituido o sin substituir;

cada $R^{10}$ se elige independientemente de un grupo que consiste de H, -$C_{1-9}$alquilo, $-OR^9$, -CH(=NH), arilo substituido o sin substituir, heteroarilo substituido o sin substituir, carbociclilo substituido o sin substituir, y heterociclilo substituido o sin substituir; y

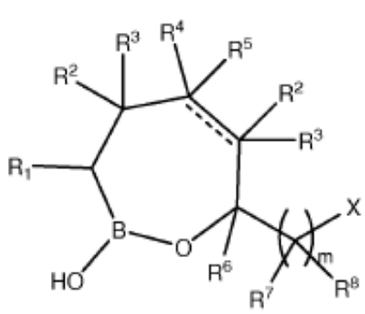
X se elige de un grupo que consiste de $-CO_2H$ e isoésteres de ácido carboxílico.

6. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, caracterizado porque n es 1.

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




IIIa




IIIb

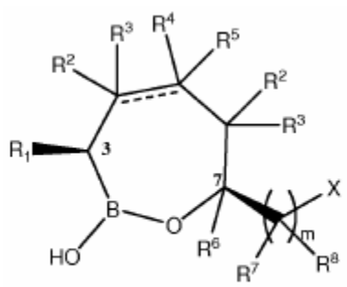
o su sal farmacéutica aceptable, en donde:

el enlace representado por una línea punteada y sólida, representa un enlace seleccionado del grupo que consiste de un solo enlace y un doble enlace;

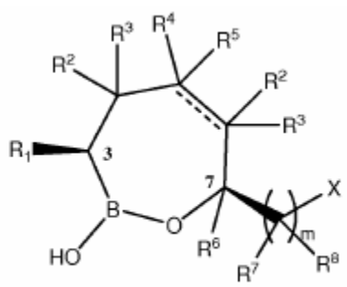
cada $R^2$ y $R^4$ se eligen independientemente de un grupo que consiste de Cl, F, CN, $CF_3$, $-R^9$, $-OR^9$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, y $-C(=O)OR^9$; o en forma alterna, un $R^2$ y $R^4$ se toman juntos con los átomos a los cuales se conectan para formar un arilo substituido o sin substituir, heteroarilo substituido o sin substituir, carbociclilo substituido o sin substituir o o heterociclilo substituido sin substituir;

cada $R^3$ y $R^5$ se eligen independientemente de un grupo que consiste de Cl, F, CN, $CF_3$, $-R^9$, $-OR^9$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, y $-C(=O)OR^9$, con la condición de que si el enlace representado por líneas punteadas y sólidas es un doble enlace entonces $R^3$ y $R^5$ están ausentes.

8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque tiene la 3,7-cis-estereoquímica ilustrada en las fórmulas IIIc y IIId:



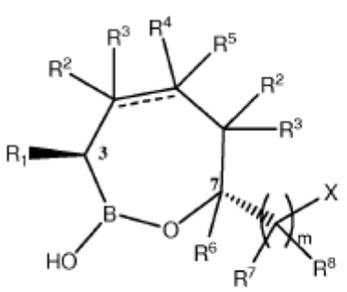

**IIIc**



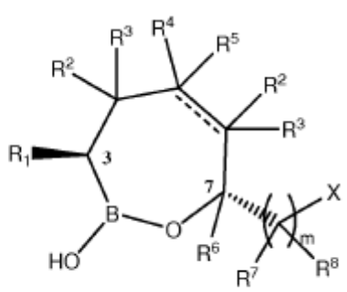

**IIId**

o su sal farmacéutica aceptable.

9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque tiene la 3,7-trans-estereoquímica ilustrada en las fórmulas IIIe y IIIf:



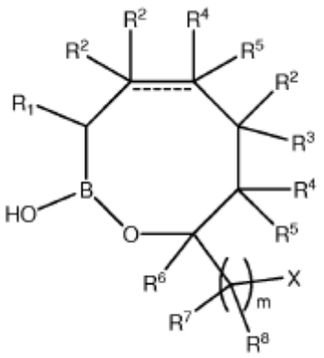

**IIIe**



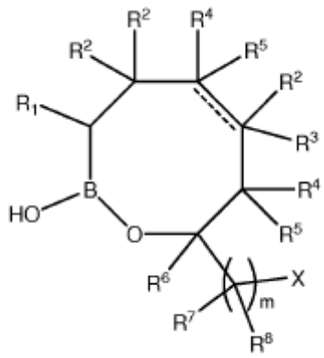

**IIIf**

o su sal farmacéutica aceptable.

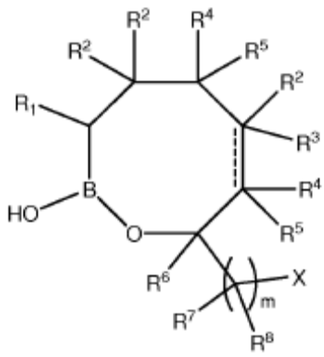
10. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que tiene la estructura de la fórmula IVa, IVb, o IVc:



IVa



IVb



IVc

o su sal farmacéutica aceptable, en donde:

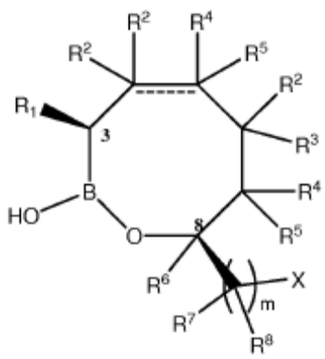
el enlace representado por líneas punteadas y sólidas representa un enlace seleccionado del grupo que consiste de un solo enlace y un doble enlace;

cada $R^2$ y cada $R^4$ se eligen independientemente de un grupo que consiste de Cl, F, CN, $CF_3$, $-R^9$, $-OR^9$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, y $-C(=O)OR^9$; o en forma alterna, un $R^2$ y un $R^4$ se toman juntos con los átomos a los cuales se conectan para formar arilo un substituido o sin substituir, heteroarilo substituido o sin substituir, carbociclilo substituido o sin substituir o heterociclilo substituido o sin substituir;

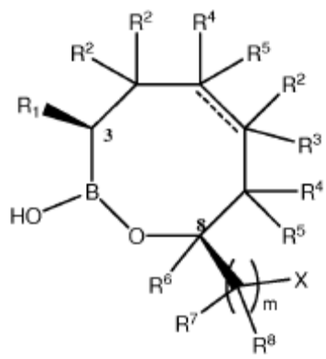
cada $R^3$ y cada $R^5$ se eligen independientemente de un grupo que consiste de Cl, F, CN, $CF_3$, $-R^9$, $-OR^9$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, y $-C(=O)OR^9$, con la

condición de que si el enlace representado por líneas punteadas y sólidas es un doble enlace entonces $R^3$ y $R^5$ conectados a los átomos de carbono unidos a ese enlace, están ausentes.

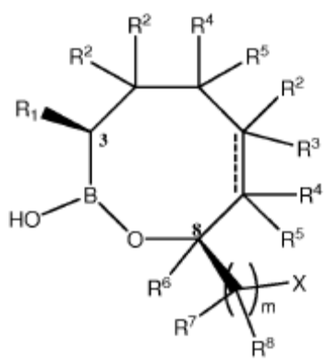
11. El compuesto de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque tiene la 3,8-cis-estereoquímica ilustrada en las fórmulas IVd, IVe, y IVf:



IVd



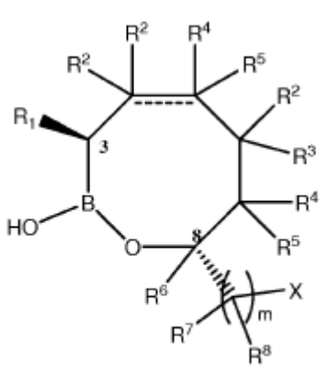
IVe



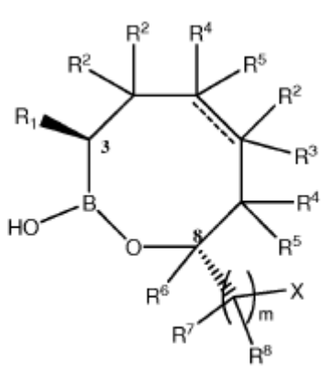
IVf

o su sal farmacéutica aceptable.

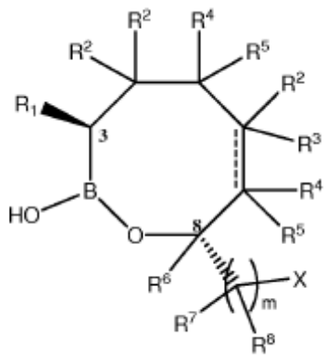
12. El compuesto de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque tiene la 3,8-trans-estereoquímica ilustrada en las fórmulas IVg, IVh, y IVi:



IVg



IVh



IVi

o su sal farmacéutica aceptable.

13. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2-12, caracterizado porque cada uno de $R^2$, $R^3$, $R^4$, y $R^5$ son hidrógeno.

14. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2-13, caracterizado porque el enlace representado por una línea punteada y sólida, representa un enlace sencillo.

15. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2-13, caracterizado porque el enlace representado por una línea punteada y sólida, representa un doble enlace.

16. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, caracterizado porque $R^6$ y cada $R^7$ y $R^8$ es hidrógeno.

17. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, caracterizado porque $R^1$ es $–NHC(=O)C_{1-9}$alquil-$R^{11}$.

18. El compuesto de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque $R^{11}$ es arilo substituido o sin substituir o heteroarilo substituido o sin substituir.

19. El compuesto de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque $R^{11}$ is tien-2-ilo.

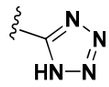
20. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-19, caracterizado porque $R^1$ is $-NHC(=O)C(=NOR^9)R^{9'}$, en donden $R^{9'}$ se elige del grup oque consiste de $C_{1-9}$alquilo, arilo substituido o sin substituir, heteroarilo substituido o sin substituir, carbociclilo substituido o sin

substituir o heterociclilo substituido sin substituir.

21. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-20, caracterizado porque X es $-CO_2H$.

22. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-20, caracterizado porque X es un isóstero de ácido carboxílico.

23. El compuesto de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado porque el isóstero de ácido carboxílico se elige del grupo que consiste de $-P(O)(OR^9)_2$, $-P(O)(R^9)(OR^9)$,$-P(O)(OR^{12'})_2$, $-P(O)(R^9)(OR^{12'})$, $-CON(R^9)OH$, $-SO_3H$, $-SO_2N(R^9)OH$, y



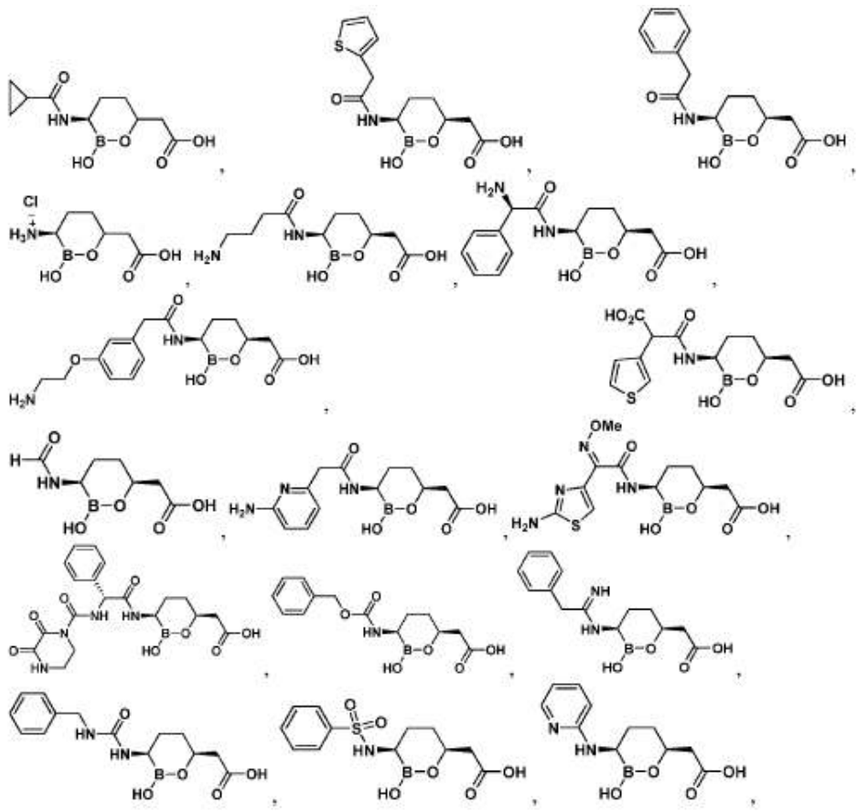
,

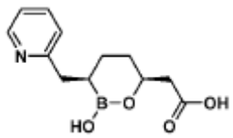
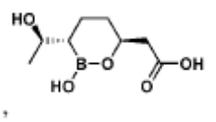
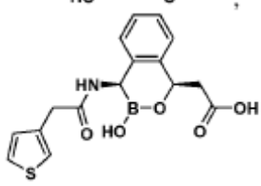
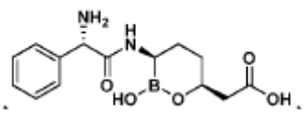
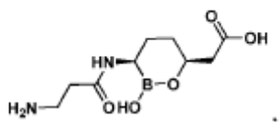
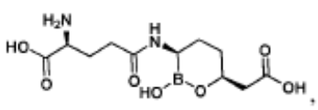
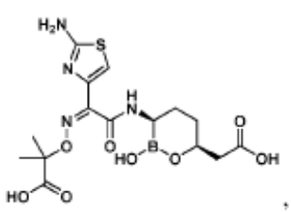
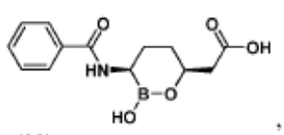
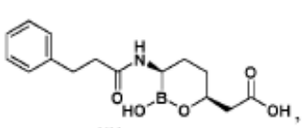
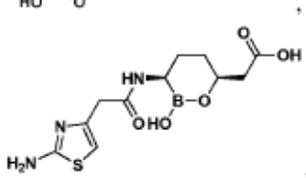
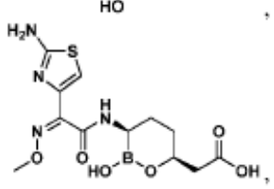
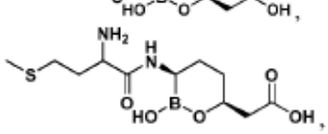
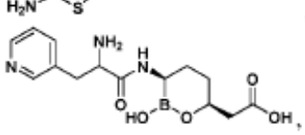
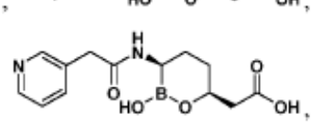
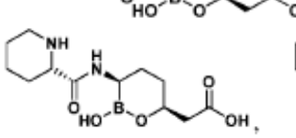
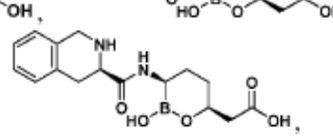
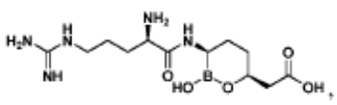
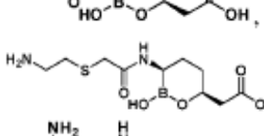
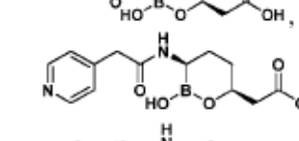
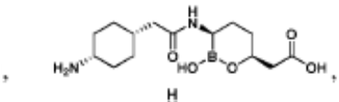
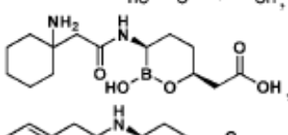
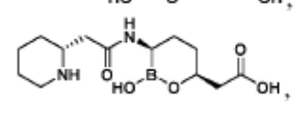
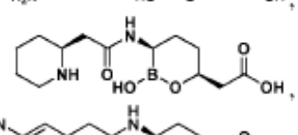
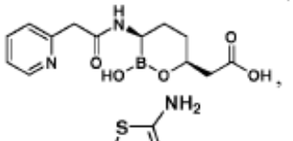
en donde $R^{12'}$ se elige del grupo que consiste de H, $R_{11}$, $-C(R^{13})_2OC(O)C_{1-9}$alquilo, $-C(R^{13})_2OC(O)R^{11}$, $-C(R^{13})_2OC(O)OC_{1-9}$alquilo y $-C(R^{13})_2OC(O)OR^{11}$.

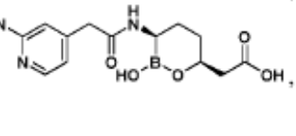
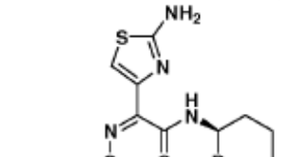
24. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-23, caracterizado porque m es 1.

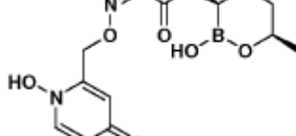
25. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-24, caracterizado porque $R^6$, $R^7$ y $R^8$ son H.

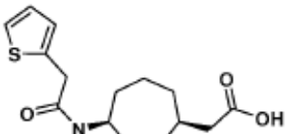
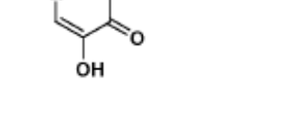
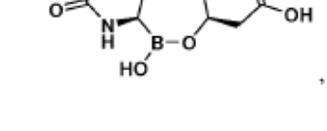
26. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste de:

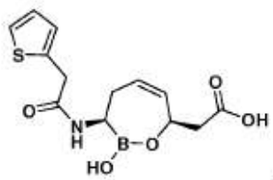
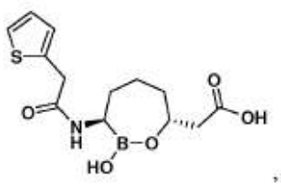
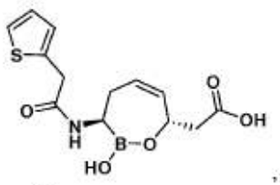
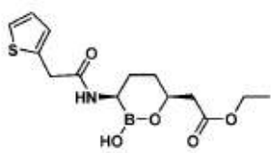
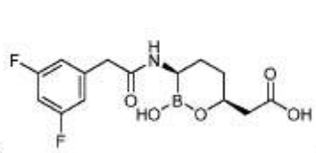
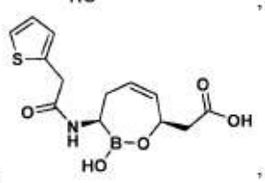
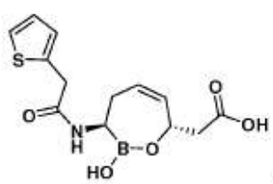
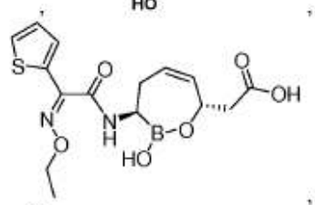
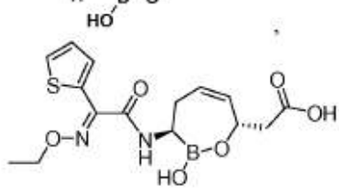
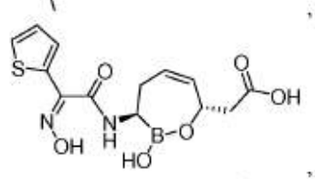
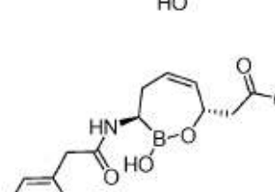
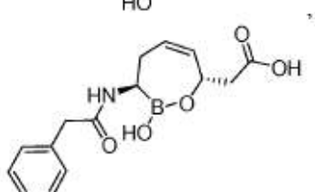


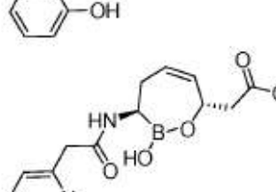
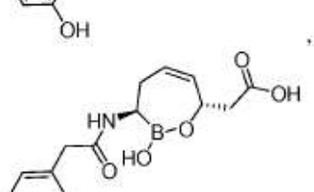
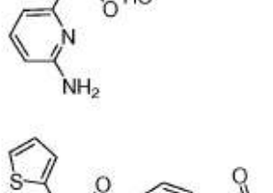
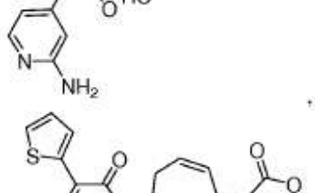
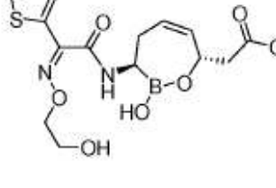
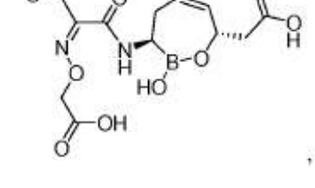



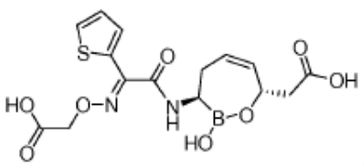
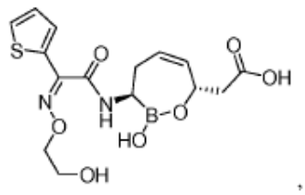
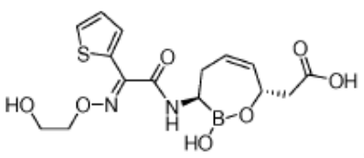
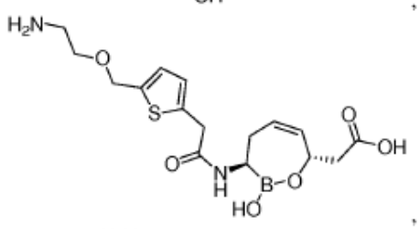
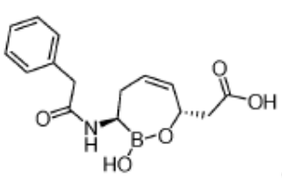
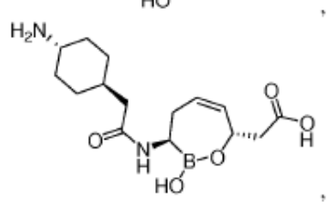
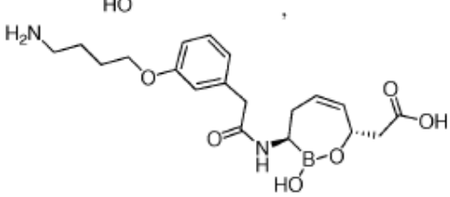
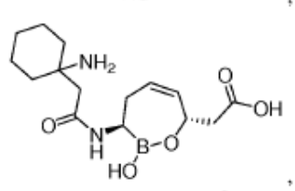
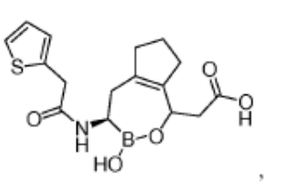
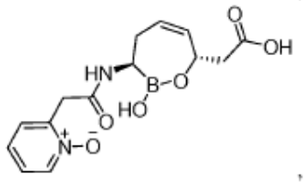
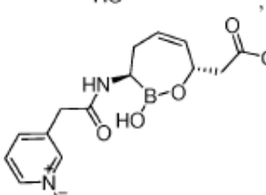
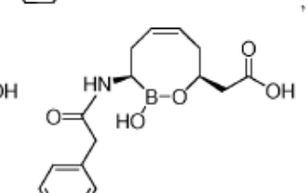
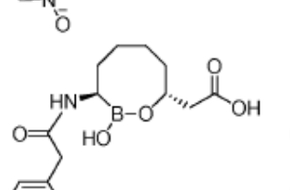
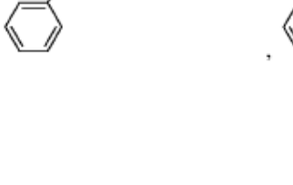

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

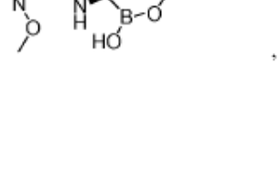
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

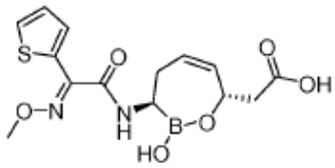
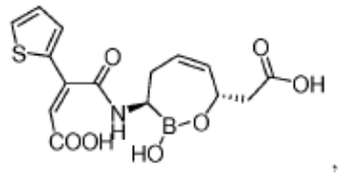
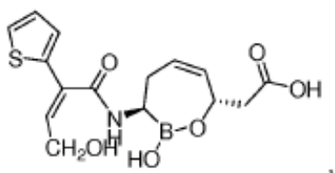
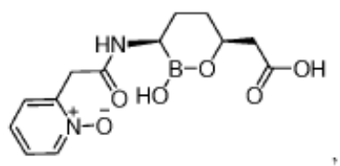
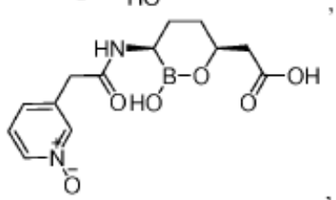
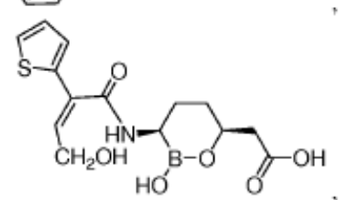
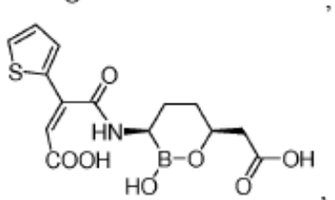
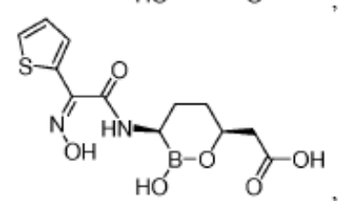
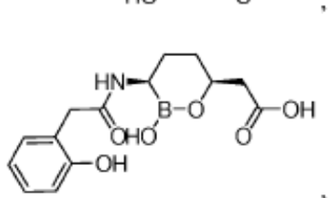
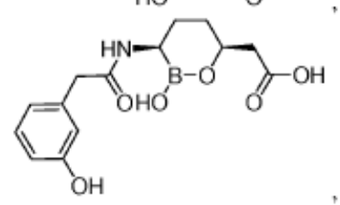
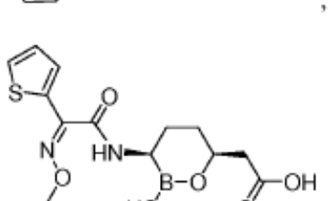
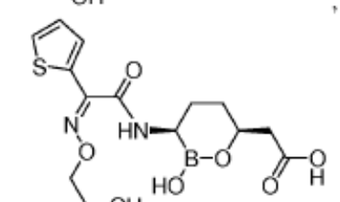
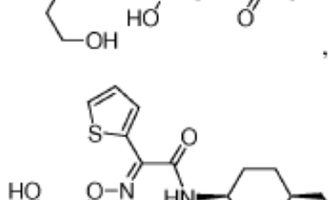
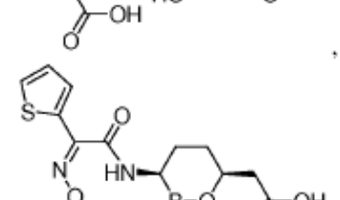
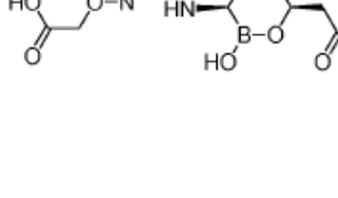
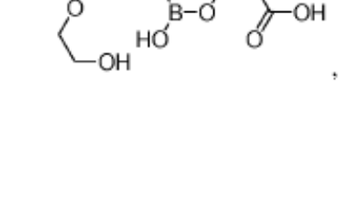
,

,

,

,

,

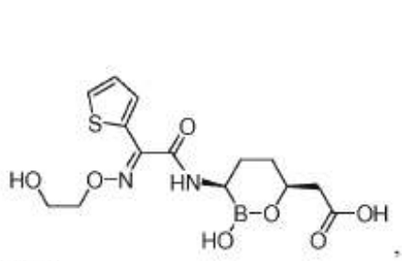
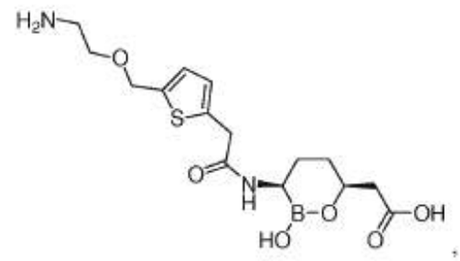
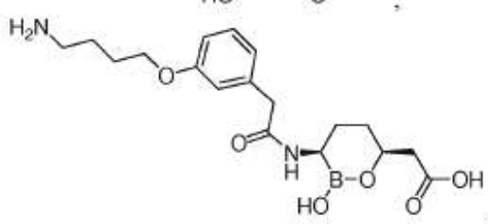
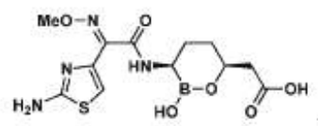
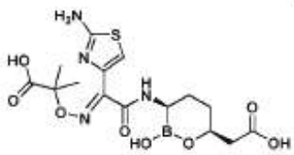
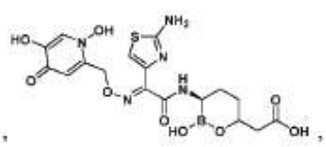
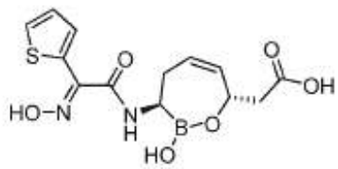
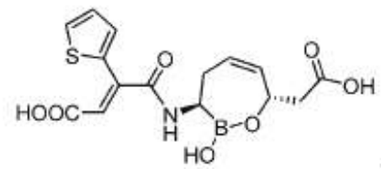
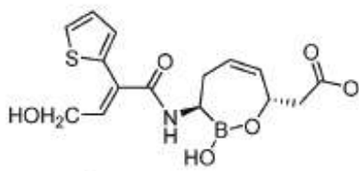
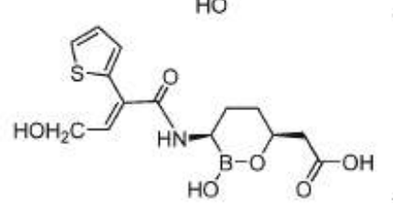
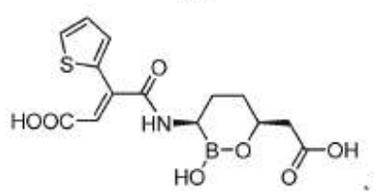
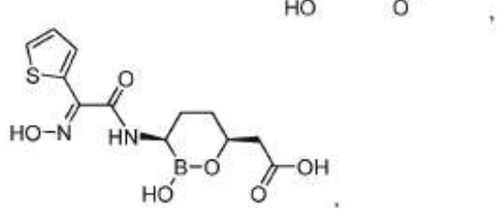
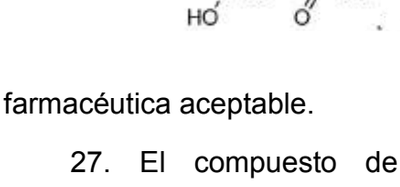
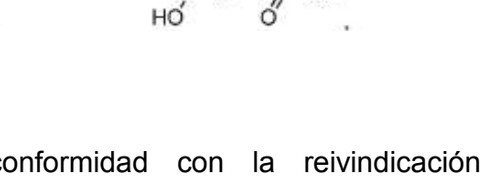

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

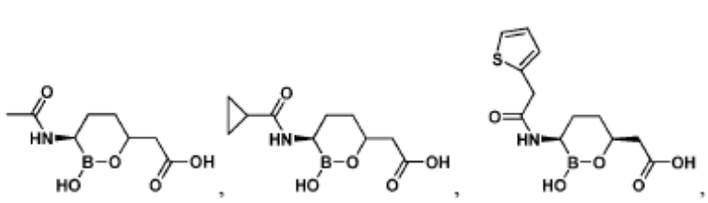
,

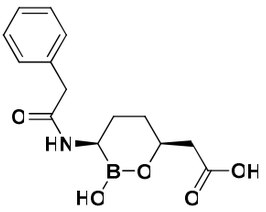















y

o su sal farmacéutica aceptable.

27. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste de:



y 

o su sal farmacéutica aceptable.

28. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-27 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

29. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 28, caracterizada porque comprende además un medicamento adicional.

30. La composición de conformidad con la reivindicación 29, caracterizada porque el medicamento adicional se selecciona de un agente antibacteriano, agente antifúngico, un agente antiviral, un agente anti-inflamatorio, o un agente anti-alérgico.

31. La composición de conformidad con la reivindicación 30, caracterizada porque el medicamento adicional es un agente antibacteriano de β-lactama.

32. La composición de conformidad con la reivindicación 31, caracterizada porque la β-lactama se elige de Amoxicilina, ampicilina (pivampicilina, hetacilina, bacampicilina, Metampicilina, Talampicilina), Epicilina, carbenicilina (Carindacilina), ticarcilina, Temocilina, azlocilina, piperacilina, mezlocilina, mecilinam (pivmecilinam), sulbenicilina, bencilpenicilina (G), Clometocilina, bencilpenicilina benzatínica, procaína bencilpenicilina, Azidocilina, Penamecilina, fenoximetilpenicilina (V), propicilina, Benzatina fenoximetilpenicilina, feneticilina, Cloxacilina (dicloxacilina, flucloxacilina), oxacilina, meticilina, nafcilina, faropenem, Biapenem, doripenem, ertapenem, imipenem, meropenem, panipenem, Tomopenem, Razupenem, cefazolina, Cefacetril, cefadroxil, cefalexina, Cefaloglicina, Cefalonio, cefaloridina, cefalotina, Cefapirina, cefatrizina, Cefazedona, Cefazaflur, Cefradina, Cefroxadina, Ceftezol, cefaclor, cefamandol, cefminox, Cefonicida, ceforanida, Cefotiam, cefprozil, Cefbuperazona, cefuroxima,

Cefuzonam, cefoxitina, cefotetan, cefmetazol, Loracarbef, cefixima, ceftazidima, ceftriaxona, Cefcapene, Cefdaloxima, cefdinir, Cefditoren, Cefetamet, cefmenoxima, Cefodizima, cefoperazona, cefotaxima, Cefpimizol, cefpiramida, cefpodoxima, Cefsulodina, Cefteram, ceftibuten, Ceftioleno, ceftizoxima, Flomoxef, Latamoxef, cefepima, Cefozopran, cefpiroma, Cefquinoma, Ceftobiprol, ceftarolina, CXA-101, RWJ-54428, MC-04, 546, ME1036, BAL30072, SYN 2416, ceftiofur, Cefquinoma, cefovecina, aztreonam, Tigemonam, carumonam, RWJ-442831, RWJ-333441, o RWJ-333442.

33. La composición de conformidad con la reivindicación 31, caracterizada porque la β-lactama se elige de Ceftazidima, Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem, o Panipenem.

34. La composición de conformidad con la reivindicación 31, caracterizada porque la β-lactama se elige de Aztreonam, Tigemonam, BAL30072, SYN 2416, o Carumonam.

35. La composición de conformidad con la reivindicación 34, caracterizada porque la β-lactama es Tigemonam, la composición es adecuada para administración oral, X es $-CO_2R^{12}$; y

$R^{12}$ se elige de un grupo que consiste de $C_{1-9}$alquilo, $-(CH_2)_{0-3}$-Rn, $-C(R^{13})_2OC(O)$ $C_{1-9}$alquilo, $-C(R^{13})_2OC(O)$ $R^{11}$, $C(R^{13})_2OC(O)O$ $C_{1-9}$alquilo y $-C(R^{13})_2OC(O)OR^{11}$.

36. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-27, para usar en el tratamiento o la prevención de una infección bacteriana.

37. Un método para tratar o prevenir una infección bacteriana, caracterizado porque comprende administrar a un sujeto que lo requiere, un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-27.

38. El método de conformidad con la reivindicación 37, caracterizado porque además comprende un medicamento adicional.

39. El método de conformidad con la reivindicación 38, caracterizado porque el medicamento adicional se selecciona de un agente antibacteriano, agente antifúngico, un agente antiviral, un agente anti-inflamatorio o un agente anti-alérgico.

40. El método de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado porque el medicamento adicional comprende un agente de β-lactama antibacteriana.

41. El método de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado porque la β-lactama se selecciona de Amoxicilina, Ampicilina (pivampicilina, hetacilina, Bacampicilina, Metampicilina, Talampicilina), Epicilina, carbenicilina (Carindacilina), ticarcilina, Temocilina, Azlocilina, piperacilina, Mezlocilina, mecilinam (pivmecilinam), sulbenicilina, bencilpenicilina (G), Clometocilina, benzatina bencilpenicilina, bencilpenicilina procaína, Azidocilina, Penamecilina, fenoximetilpenicilina (V), propicilina, Benzatina fenoximetilpenicilina, feneticilina, Cloxacilina (dicloxacilina, flucloxacilina), oxacilina, meticilina, nafcilina, Faropenem, Biapenem, doripenem, ertapenem, imipenem, meropenem, panipenem, Tomopenem, Razupenem, cefazolina, Cefacetril, cefadroxil, cefalexina, Cefaloglycin, Cefalonio, cefaloridina, cefalotina, Cefapirina, cefatrizina, Cefazedona, Cefazaflur, Cefradina, Cefroxadina, Ceftezol, cefaclor, cefamandol, cefminox, Cefonicida, ceforanida, Cefotiam, cefprozil, Cefbuperazona, cefuroxima, Cefuzonam, cefoxitina, cefotetan, cefmetazol, Loracarbef, cefixima, ceftazidima, ceftriaxona, Cefcapene, Cefdaloxima, cefdinir, Cefditoren, Cefetamet, cefmenoxima, Cefodizima, cefoperazona, cefotaxima, Cefpimizol, cefpiramida, cefpodoxima, Cefsulodina, Cefteram, Ceftibuten, Ceftiolen, ceftizoxima, Flomoxef, Latamoxef, cefepima, Cefozopran, cefpiroma, Cefquinoma, Ceftobiprol, ceftarolina, CXA-101, RWJ-54428, MC-04, 546, ME1036, BAL30072, SYN 2416, ceftiofur, Cefquinoma, cefovecina, aztreonam, Tigemonam, carumonam, RWJ-442831, RWJ-333441, o RWJ-333442.

42. El método de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado porque la β-lactama se elige de Ceftazidima, Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem o Panipenem.

43. El método de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado porque la β-lactama se elige de Aztreonam, Tigemonam, BAL30072, SYN 2416, o Carumonam.

44. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones

37-43, caracterizado porque el sujeto es un mamífero.

45. El uso de conformidad con la reivindicación 44, caracterizado porque el mamífero es un humano.

46. El uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 37-45, caracterizado porque la infección comprende una bacteria seleccionada de *Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas fluorescens, Pseudomonas acidovorans, Pseudomonas alcaligenes, Pseudomonas putida, Stenotrophomonas maltophilia, Burkholderia cepacia, Aeromonas hydrophilia, Escherichia coli, Citrobacter freundii, Salmonella typhimurium, Salmonella typhi, Salmonella paratyphi, Salmonella enteritidis, Shigella dysenteriae, Shigella flexneri, Shigella sonnei, Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Serratia marcescens, Francisella tularensis, Morganella morganii, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia alcalifaciens, Providencia rettgeri, Providencia stuartii, Acinetobacter baumannii, Acinetobacter calcoaceticus, Acinetobacter haemolyticus, Yersinia enterocolitica, Yersinia pestis, Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia intermedia, Bordetella pertussis, Bordetella parapertussis, Bordetella bronchiseptica, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Haemophilus haemolyticus, Haemophilus parahaemolyticus, Haemophilus ducreyi, Pasteurella multocida, Pasteurella haemolytica, Branhamella catarrhalis, Helicobacter pylori, Campylobacter fetus, Campylobacter jejuni, Campylobacter coli, Borrelia burgdorferi, Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus, Legionella pneumophila, Listeria monocytogenes, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Kingella, Moraxella, Gardnerella vaginalis, Bacteroides fragilis, Bacteroides distasonis, grupo de homología Bacteroides 3452A, Bacteroides vulgatus, Bacteroides ovalus, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides uniformis, Bacteroides eggerthii, Bacteroides splanchnicus, Clostridium difficile, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare, Mycobacterium leprae, Corynebacterium diphtheriae, Corynebacterium ulcerans, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus agalactiae, Streptococcus pyogenes, Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus*

*saprophyticus, Staphylococcus intermedius, Staphylococcus hyicus subsp. hyicus, Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus hominis*, o *Staphylococcus saccharolyticus*.

47. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 37-45, caracterizado porque la infección comprende una bacteria seleccionada de *Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas fluorescens, Stenotrophomonas maltophilia, Escherichia coli, Citrobacter freundii, Salmonella typhimurium, Salmonella typhi, Salmonella paratyphi, Salmonella enteritidis, Shigella dysenteriae, Shigella flexneri, Shigella sonnei, Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Serratia marcescens, Acinetobacter calcoaceticus, Acinetobacter haemolyticus, Yersinia enterocolitica, Yersinia pestis, Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia intermedia, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Haemophilus haemolyticus, Haemophilus parahaemolyticus, Helicobacter pylori, Campylobacter fetus, Campylobacter jejuni, Campylobacter coli, Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus, Legionella pneumophila, Listeria monocytogenes, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Moraxella, Bacteroides fragilis, Bacteroides vulgatus, Bacteroides ovalus, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides uniformis, Bacteroides eggerthii,* o *Bacteroides splanchnicus*.

48. El uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-27, en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una infección bacteriana.

49. El uso de conformidad con la reivindicación 48, caracterizado porque además comprende el uso de un medicamento adicional para el tratamiento o prevención de una infección bacteriana.

50. El uso de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado porque el medicamento adicional se selecciona de un agente antibacteriano, agente antifúngico, un agente antiviral, un agente anti-inflamatorio o un agente anti-alérgico.

51. El uso de conformidad con la reivindicación 50, caracterizado porque el medicamento adicional comprende un agente de β-lactama

antibacteriana.

52. El uso de conformidad con la reivindicación 51, caracterizado porque la β-lactama se selecciona de Amoxicilina, Ampicilina (pivampicilina, hetacilina, Bacampicilina, Metampicilina, Talampicilina), Epicilina, carbenicilina (Carindacilina), ticarcilina, Temocilina, Azlocilina, piperacilina, Mezlocilina, mecilinam (pivmecilinam), sulbenicilina, bencilpenicilina (G), Clometocilina, benzatina bencilpenicilina, bencilpenicilina procaína, Azidocilina, Penamecilina, fenoximetilpenicilina (V), propicilina, Benzatina fenoximetilpenicilina, feneticilina, Cloxacilina (dicloxacilina, flucloxacilina), oxacilina, meticilina, nafcilina, Faropenem, Biapenem, doripenem, ertapenem, imipenem, meropenem, panipenem, Tomopenem, Razupenem, cefazolina, Cefacetril, cefadroxil, cefalexina, Cefaloglycin, Cefalonio, cefaloridina, cefalotina, Cefapirina, cefatrizina, Cefazedona, Cefazaflur, Cefradina, Cefroxadina, Ceftezol, cefaclor, cefamandol, cefminox, Cefonicida, ceforanida, Cefotiam, cefprozil, Cefbuperazona, cefuroxima, Cefuzonam, cefoxitina, cefotetan, cefmetazol, Loracarbef, cefixima, ceftazidima, ceftriaxona, Cefcapene, Cefdaloxima, cefdinir, Cefditoren, Cefetamet, cefmenoxima, Cefodizima, cefoperazona, cefotaxima, Cefpimizol, cefpiramida, cefpodoxima, Cefsulodina, Cefteram, Ceftibuten, Ceftiolen, ceftizoxima, Flomoxef, Latamoxef, cefepima, Cefozopran, cefpiroma, Cefquinoma, Ceftobiprol, ceftarolina, CXA-101, RWJ-54428, MC-04, 546, ME1036, BAL30072, SYN 2416, ceftiofur, Cefquinoma, cefovecina, aztreonam, Tigemonam, carumonam, RWJ-442831, RWJ-333441, o RWJ-333442.

53. El uso de conformidad con la reivindicación 51, caracterizado porque la β-lactama se elige de Ceftazidima, Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem o Panipenem.

54. El uso de conformidad con la reivindicación 51, caracterizado porque la β-lactama se elige de Aztreonam, Tigemonam, BAL30072, SYN 2416, o Carumonam.

55. El uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48-54, caracterizado porque el sujeto es un mamífero.

56. El uso de conformidad con la reivindicación 55, caracterizado

porque el mamífero es un humano.

57. El uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48.56, caracterizado porque la infección comprende una bacteria seleccionada de *Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas fluorescens, Pseudomonas acidovorans, Pseudomonas alcaligenes, Pseudomonas putida, Stenotrophomonas maltophilia, Burkholderia cepacia, Aeromonas hydrophilia, Escherichia coli, Citrobacter freundii, Salmonella typhimurium, Salmonella typhi, Salmonella paratyphi, Salmonella enteritidis, Shigella dysenteriae, Shigella flexneri, Shigella sonnei, Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Serratia marcescens, Francisella tularensis, Morganella morganii, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia alcalifaciens, Providencia rettgeri, Providencia stuartii, Acinetobacter baumannii, Acinetobacter calcoaceticus, Acinetobacter haemolyticus, Yersinia enterocolitica, Yersinia pestis, Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia intermedia, Bordetella pertussis, Bordetella parapertussis, Bordetella bronchiseptica, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Haemophilus haemolyticus, Haemophilus parahaemolyticus, Haemophilus ducreyi, Pasteurella multocida, Pasteurella haemolytica, Branhamella catarrhalis, Helicobacter pylori, Campylobacter fetus, Campylobacter jejuni, Campylobacter coli, Borrelia burgdorferi, Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus, Legionella pneumophila, Listeria monocytogenes, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Kingella, Moraxella, Gardnerella vaginalis, Bacteroides fragilis, Bacteroides distasonis, grupo de homología Bacteroides 3452A, Bacteroides vulgatus, Bacteroides ovalus, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides uniformis, Bacteroides eggerthii, Bacteroides splanchnicus, Clostridium difficile, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare, Mycobacterium leprae, Corynebacterium diphtheriae, Corynebacterium ulcerans, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus agalactiae, Streptococcus pyogenes, Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus saprophyticus, Staphylococcus intermedius, Staphylococcus hyicus subsp. hyicus, Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus hominis*, o *Staphylococcus*

*saccharolyticus*.

58. El uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48-56, caracterizado porque la infección comprende una bacteria seleccionada de *Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas fluorescens, Stenotrophomonas maltophilia, Escherichia coli, Citrobacter freundii, Salmonella typhimurium, Salmonella typhi, Salmonella paratyphi, Salmonella enteritidis, Shigella dysenteriae, Shigella flexneri, Shigella sonnei, Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Serratia marcescens, Acinetobacter calcoaceticus, Acinetobacter haemolyticus, Yersinia enterocolitica, Yersinia pestis, Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia intermedia, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Haemophilus haemolyticus, Haemophilus parahaemolyticus, Helicobacter pylori, Campylobacter fetus, Campylobacter jejuni, Campylobacter coli, Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus, Legionella pneumophila, Listeria monocytogenes, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Moraxella, Bacteroides fragilis, Bacteroides vulgatus, Bacteroides ovalus, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides uniformis, Bacteroides eggerthii,* o *Bacteroides splanchnicus*.

59. Un recipiente estéril, que comprende:

un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-27, en forma sólida; y

un agente antibacteriano en forma sólida.

60. El recipiente de la reivindicación 59, caracterizado porque el agente antibacteriano es una β-lactama.

61. El recipiente de la reivindicación 60, caracterizado porque la β-lactama se elige de Amoxicilina, Ampicilina (Pivampicilina, Hetacilina, Bacampicilina, Metampicilina, Talampicilina), Epicilina, Carbenicilina (Carindacilina), Ticarcilina, Temocilina, Azlocilina, Piperacilina, Mezlocilina, Mecillinam (Pivmecillinam), Sulbenicilina, Bencilpenicilina (G), Clometocilina, benzylpenicilina benzatina, procaína bencilpenicilina, Azidocilina, Penamecilina, fenoximetilpenicilina (V), Propicilina, Benzatina fenoximetilpenicilina, Feneticilina, Cloxacilina (Dicloxacilina, Flucloxacilina), oxacilina, meticilina, Nafcilina,

faropenem, Biapenem, doripenem, ertapenem, imipenem, meropenem, panipenem, Tomopenem, Razupenem, cefazolina, Cefacetril, cefadroxilo, cefalexina, Cefaloglicina, Cefalonio, cefaloridina, cefalotina, Cefapirina, cefatrizina, Cefazedona, Cefazaflur, Cefradine, Cefroxadina, Ceftezol, cefaclor, cefamandol, cefminox, Cefonicida, ceforanida, Cefotiam, cefprozil, Cefbuperazona, cefuroxima, Cefuzonam, cefoxitina, cefotetan, cefmetazol, Loracarbef, cefixima, ceftazidima, ceftriaxona, Cefcapene, Cefdaloxima, cefdinir, Cefditoren, Cefetamet, cefmenoxima, Cefodizima, cefoperazona, cefotaxima, Cefpimizol, cefpiramida, cefpodoxima, Cefsulodina, Cefteram, ceftibuten, Ceftiolen, ceftizoxima, Flomoxef, Latamoxef, cefepima, Cefozopran, cefpiroma, Cefquinoma, Ceftobiprol, ceftarolina, CXA-101, RWJ-54428, MC-04,546, ME1036, BAL30072, SYN 2416, Ceftiofur, Cefquinome, Cefovecina, Aztreonam, Tigemonam, Carumonam, RWJ-442831, RWJ-333441, o RWJ-333442.

62. El recipiente de la reivindicación 60, caracterizado porque la β-lactama se elige de Ceftazidima, Biapenem, Tomopenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem o Panipenem.

63. El recipiente de la reivindicación 60, caracterizado porque la β-lactama se elige de Aztreonam, Tigemonam, BAL30072, SYN 2416, o Carumonam.

64. El recipiente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 59-63, caracterizado porque el compuesto y el agente antibacteriano se mezclan.

65. El recipiente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 59-63, caracterizado porque el compuesto y el agente antibacteriano no se mezclan.

66. El recipiente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 59-65, caracterizado porque el compuesto está en forma cristalina.

67. El recipiente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 59-66, caracterizado porque el agente antibacteriano está en forma cristalina.

68. El recipiente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 59-65, caracterizado porque el compuesto y el agente antimicrobiano son liófilos.

69. El recipiente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 59-68, caracterizado porque la proporción molar del compuesto a agente antibacteriano es desde 1:8 a 8:1.

70. El recipiente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 59-68, caracterizado porque la proporción molar del compuesto a agente antibacteriano es desde 1:2 a 2:1.

71. El recipiente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 59-68, caracterizado porque la proporción molar del compuesto a agente antibacteriano es 1:1.

72. El recipiente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 59-71, caracterizado porque comprende además un ajustador de pH.

73. El recipiente de conformidad con la reivindicación 72, caracterizado porque el ajustador de pH comprende NaOH.

74. El recipiente de conformidad con la reivindicación 72, caracterizado porque el ajustador de pH comprende ácido cítrico.

75. Un método para la preparación de una composición farmacéutica para administración, que comprende la reconstitución de los contenidos del recipiente estéril de conformidad con la reivindicación 59 utilizando un diluyente farmacéutico aceptable.

76. El método de conformidad con la reivindicación 75, caracterizado porque el diluyente comprende una solución salina.

77. El método de conformidad con la reivindicación 75, caracterizado porque el diluyente comprende una solución de dextrosa.

78. Un método de administración, que comprende administrar en forma intravenosa a un paciente la solución reconstituida de conformidad con la reivindicación 75.

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**
**DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**
**EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN**
**SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT**

| | |
|---|---|
| (21) No. de solicitud: | (51) Int Cl: C07F 5/02 |
| (22) Fecha de solicitud: 25-02-13 | (71) Solicitante(s): **REMPEX PHARMACEUTICALS, INC** |
| (30) Prioridad (31) ***No. Prioridad*** (32) ***Fecha*** (33) ***País***<br>61/372,296 10-08-10 US<br>61/488,655 20-05-11 US | (72) Inventor(es): HIRST, Gavin; REDDY, Raja; HECKER, Scott; TOTROV, Maxim; GRIFFITH, David, C.; RODNY, Olga; DUDLEY, Michael, N. y BOYER, Serge. |
| | (74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE** |
| (85) Fecha límite inicio fase nacional: 10-03-13<br>(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT<br>Fecha de presentación de la solicitud: 08-08-11<br>No. de solicitud: ***PCT/US2011/046957*** | (87) Publicación internacional<br>Fecha: ***16-02-12***<br>No. publicación: ***WO 2012/021455 A1*** |
| (54) Titulo: **"DERIVADOS ÉSTER DE ÁCIDO BORÓNICO CÍCLICO Y SUS USOS TERAPÉUTICOS"** | |

Resumen - Reivindicación(es):


**Resumen.-**

Se describen aquí composiciones de compuestos antimicrobianos, composiciones farmacéuticas, su uso y preparación. La invención se refiere a derivados éster de ácido borónico cíclico de la fórmula I y su uso como agentes terapéuticos, particularmente en el tratamiento de infecciones bacterianas.

**Sector:** Industria farmacéutica, composiciones médicas que contienen compuestos orgánicos activos de compuestos de boro útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas.

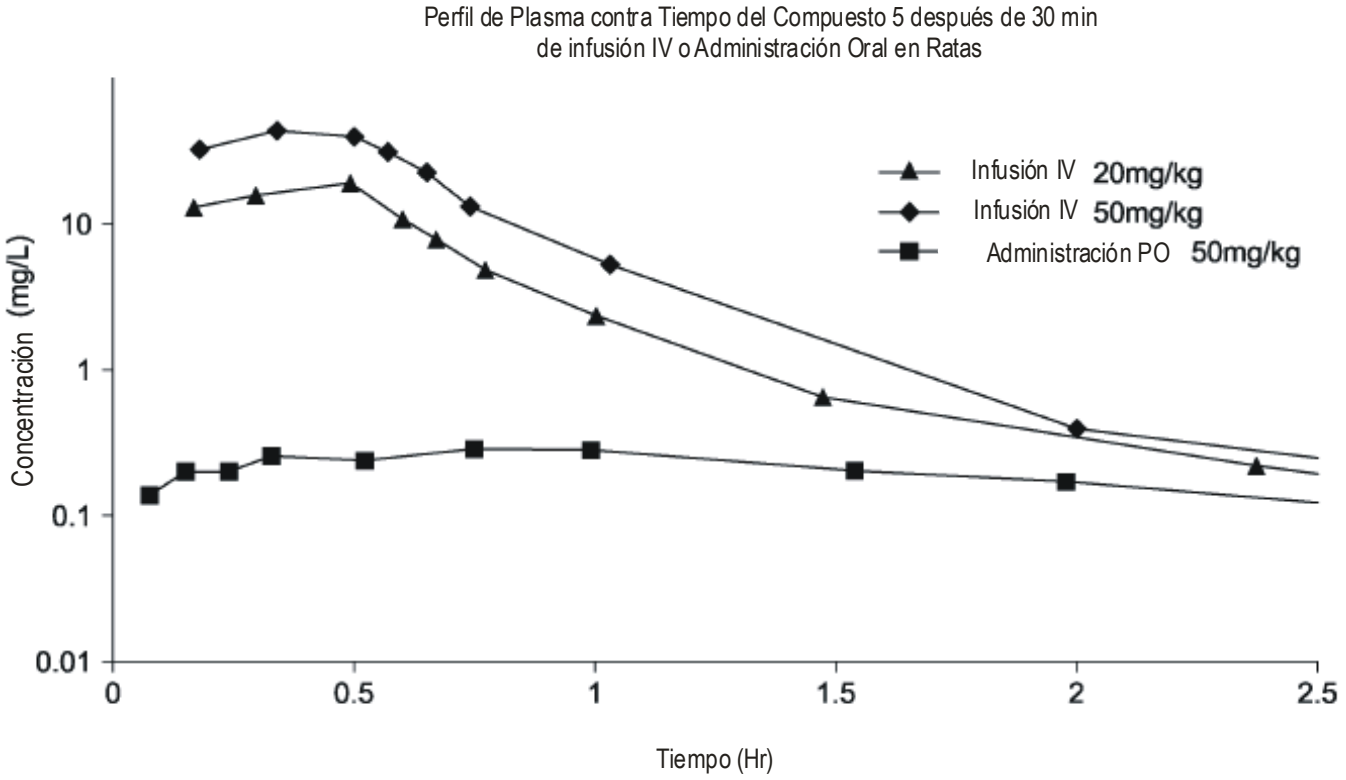



*FIG. 1*

HOJA MODIFICADA (REGLA 26)

HOJA MODIFICADA (REGLA 26)



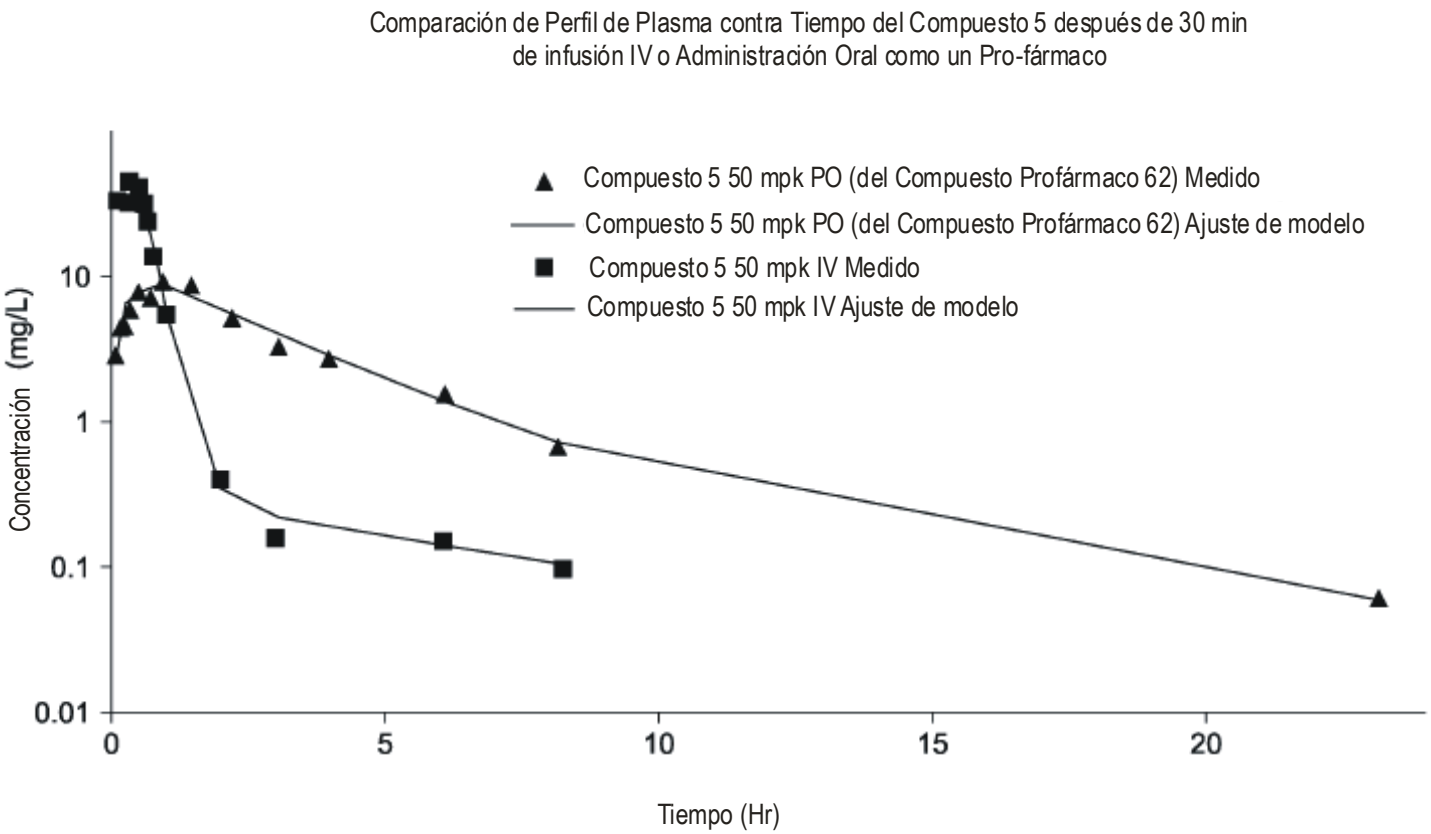



*FIG. 2*

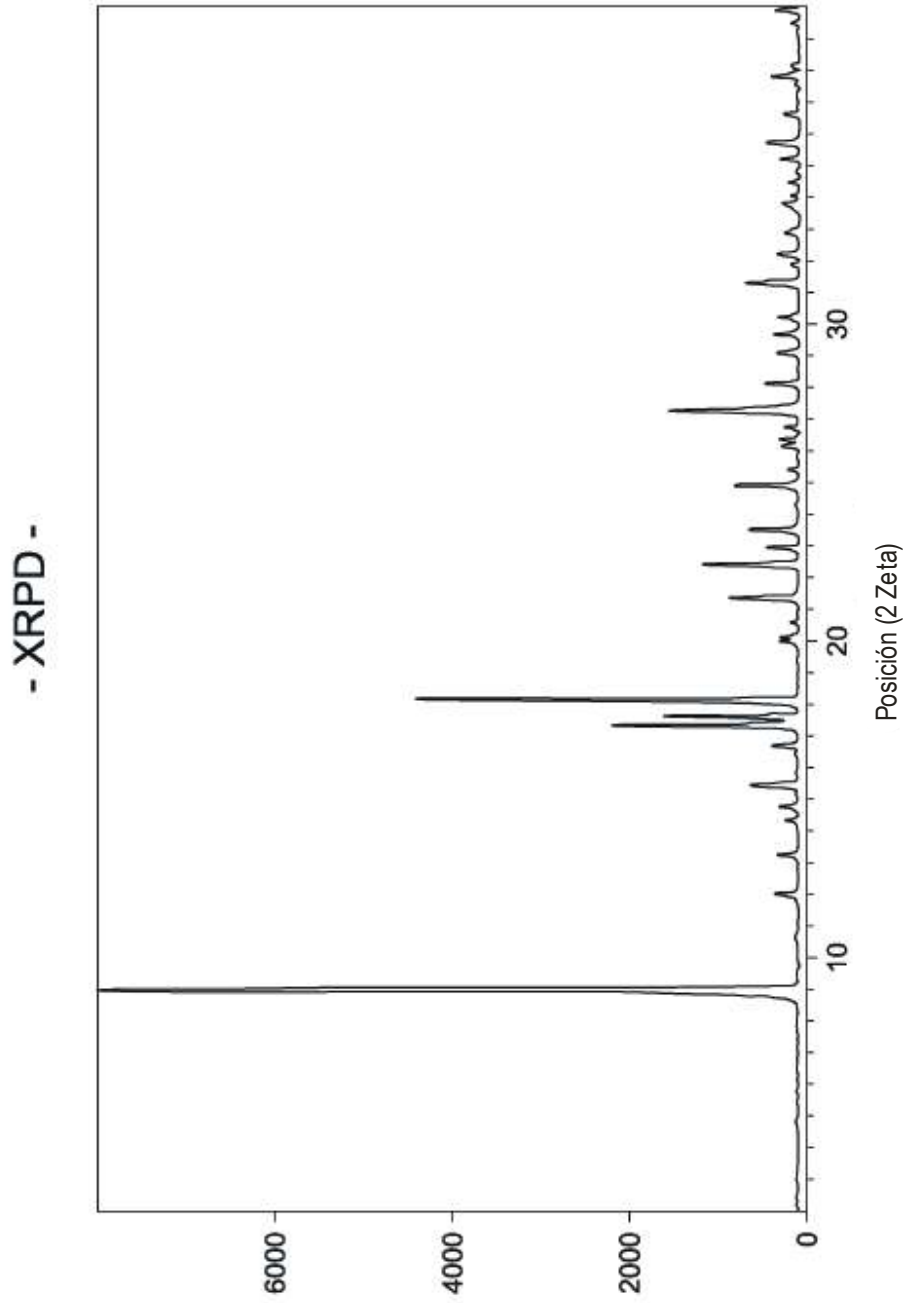



*FIG. 3*

HOJA MODIFICADA (REGLA 26)

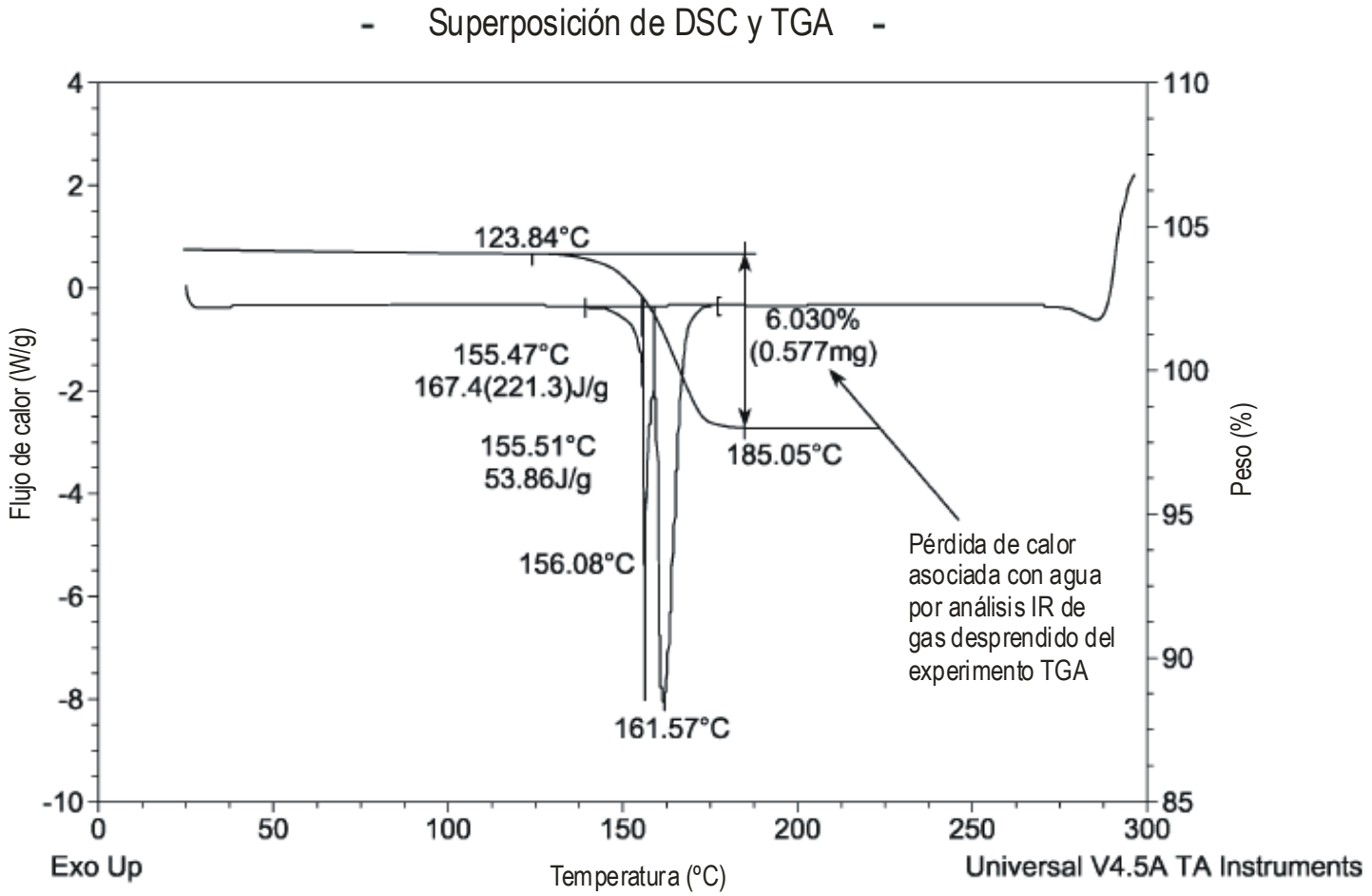



*FIG. 4*

# PATENT COOPERATION TREATY

From the:
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

Knobe Martens Olson & Bear LLP
2040 Main Street
14th Floor Irvine, California 92614
United States of America

# PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 71.1)

| | |
|---|---|
| | Date of mailing *(day/month/year)* 27 June 2012 |
| Applicant's or agent's file reference<br>MPEX073WO | **IMPORTANT NOTIFICATION** |

| International application No. | International filing date *(day/month/year)* | Priority date *(day/month/year)* |
|---|---|---|
| **PCT/US2011/046957** | 08 August 2011 | 10 August 2010 |

Applicant
Rempex Pharmaceuticals, Inc. (et al.)

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.

2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translations to those Offices.

4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the *PCT Applicant's Guide.*

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

| Name and mailing address of the ISA/AU | Authorized officer |
|---|---|
| AUSTRALIAN PATENT OFFICE<br>PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA<br>Email address: pct@ipaustralia.gov.au<br>Facsimile No. +61 2 6283 7999 | Ansari Samad<br>AUSTRALIAN PATENT OFFICE<br>(ISO 9001 Quality Certified Service)<br>Telephone No. 0262832718 |

# PATENT COOPERATION TREATY

# PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

| Applicant's or agent's file reference MPEX073WO | **FOR FURTHER ACTION** | See Form PCT/IPEA/416 |
|---|---|---|
| International application No. **PCT/US2011/046957** | International filing date *(day/month/year)* 08 August 2011 | Priority date *(day/month/year)* 10 August 2010 |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC<br>C07F 5/02 (OCT 2005) A61K 31/69 (OCT 2005) A61P 31/04 (OCT 2005) | | |
| Applicant<br>Rempex Pharmaceuticals, Inc. (et al.) | | |

1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.
3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:
   a. [X] *(sent to the applicant and to the International Bureau)* a total of **27** sheets, as follows:
      - [X] sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority, unless those sheets were superseded or cancelled, and any accompanying letters (see Rules 46.5, 66.8, 70.16, 91.2, and Section 607 of the Administrative Instructions).
      - [ ] sheets containing rectifications not taken into account by this Authority because they were not available at the time when this Authority began to draw up this report, and any accompanying letters (Rules 66.4*bis*, 70.2(e), 70.16 and 91.2).
      - [ ] Superseded sheets and any accompanying letters, where this Authority either considers that the superseding sheets contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, or the superseding sheets were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box (see Rule 70.16(b)).
   b. [ ] *(sent to the International Bureau only)* a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3*bis* of Annex C of the Administrative Instructions).
4. This report contains indications relating to the following items:
   - [X] Box No. I Basis of the report
   - [ ] Box No. II Priority
   - [ ] Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
   - [ ] Box No. IV Lack of unity of invention
   - [X] Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
   - [ ] Box No. VI Certain documents cited
   - [ ] Box No. VII Certain defects in the international application
   - [ ] Box No. VIII Certain observations on the international application

| Date of submission of the demand | Date of completion of this report |
|---|---|
| 07 April 2012 | 25 June 2012 |
| Name and mailing address of the ISA/AU<br>AUSTRALIAN PATENT OFFICE<br>PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA<br>Email address: pct@ipaustralia.gov.au<br>Facsimile No.: +61 2 6283 7999 | Authorized officer<br>Ansari Samad<br>AUSTRALIAN PATENT OFFICE<br>(ISO 9001 Quality Certified Service)<br>Telephone No. 0262832718 |

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY**

International application No.
**PCT/US2011/046957**

**Box No. I Basis of the report**

1. With regard to the **language**, this report has been established on the basis of:

   [X] The international application in the language in which it was filed:

   [ ] A translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of :

   [ ] international search (under Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

   [ ] publication of the international application (under Rule 12.4(a)).

   [ ] international preliminary examination (Rules 55.2(a) and/or 55.3(a) and (b)).

2. With regard to the **elements** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

   [ ] the international application as originally filed/furnished

   [X] the description: pages **1-118** , as originally filed/furnished

   pages , received by this Authority on with the letter of

   pages , received by this Authority on with the letter of

   [X] the claims: pages , as originally filed/furnished

   pages , as amended (together with any statement) under Article 19,

   pages **119-143** , received by this Authority on **07 April 2012** with the letter of **06 April 2012**

   pages , received by this Authority on with the letter of

   [X] the drawings: pages **1/4-4/4** , as originally filed/furnished

   pages , received by this Authority on with the letter of

   pages , received by this Authority on with the letter of

   [ ] a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. [ ] The amendments have resulted in the cancellation of:

   [ ] the description, pages

   [ ] the claims, Nos.

   [ ] the drawings, sheets/figs

   [ ] the sequence listing (specify):

4. [ ] This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (*c-bis*)):

   [ ] the description, pages

   [ ] the claims, Nos.

   [ ] the drawings, sheets/figs

   [ ] the sequence listing (specify):

5. [ ] This report has been established:

   [ ] taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.1(d-*bis*) and 70.2(e)).

   [ ] without taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.4*bis* and 70.2(e)).

6. [ ] Supplementary international search report(s) from Authority(ies) has/have been received and taken into account in establishing this report (Rule 45 bis.8(b) and (c)).

** If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded."*

| INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY | International Application No. PCT/US2011/046957 |
|---|---|

**Box No. V** **Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

| | | |
|---|---|---|
| Novelty (N) | Claims **1-78** | **YES** |
| | Claims **NONE** | **NO** |
| Inventive step (IS) | Claims **1-78** | **YES** |
| | Claims **NONE** | **NO** |
| Industrial applicability (IA) | Claims **1-78** | **YES** |
| | Claims **NONE** | **NO** |

**2. CITATIONS AND EXPLANATIONS:**

**CITATIONS**

D1: LI X. et al: "Synthesis and evaluation of novel α-amino cyclic boronates as inhibitors of HCV NS3 protease", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2010, 20(12), 3550-3556. [Available online 20 May 2010].

D2: WO 2009/046098 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, ANACOR PHARMACEUTICALS, INC.) 09 April 2009

D3: PANEK J. S. et al: "Diastereoselectivity in the borane methyl sulfide promoted hydroboration of α-alkoxy-β,γ-unsaturated esters. Documentation of an alkoxy-directed hydroboration reaction", J. Organic Chemistry, 1992, 57(20), 5288-5290.

**NOVELTY (N)**

D1 discloses cyclic boronate derivatives (see Table 1, all compounds) that are useful as HCV NS3 inhibitors. However, the compounds of D1 differ from the current compounds in that in the current compounds X is a carboxylic acid or its isostere. Thus in light of D1 claims 1-78 are considered to be novel.

D2 discloses compounds which are useful in the treatment of viral infections such as HCV infection (see Abstract, Examples). However, the compounds of D2 differ from the current compounds in that in the current compounds X is a carboxylic acid or its isostere. Thus in light of D2 claims 1-78 are considered to be novel.

D3 discloses compounds (see page 5289, left hand column, footnote (15), compounds 3b and 4a). However, the compounds of D3 differ from the current compounds in that in the current compounds X is a carboxylic acid or its isostere. Thus in light of D3 claims 1-78 are considered to be novel.

Therefore, in light of the cited prior art, claims 1-78 are considered to meet the requirements of Article 33(2) of the PCT for novelty.

**INVENTIVE STEP (IS)**

None of the documents D1-D3 disclose the same use of their compounds as the current application (i.e. usefulness in the treatment of bacterial infections). Hence, in light of each of the cited documents, claims 1-78 are considered to meet the requirements of Article 33(3) of the PCT for inventive step.

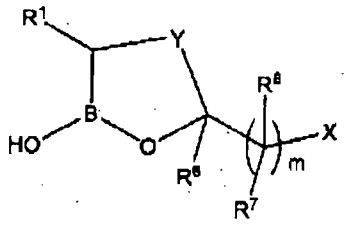
**INDUSTRIAL APPLICABILITY (IA)**

Claims 1-78 of the current application are considered to satisfy the requirements of Article 33(4) of the PCT for industrial applicability.

PCT/US2011/046957
Received 7 April 2012

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound having the structure of formula I:




I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

Y is a 1-4 atom alkylene or 2-4 atom alkenylene linker, optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of Cl, F, CN, $CF_3$, $-R^9$, $-OR^9$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, and $-C(=O)OR^9$, wherein said alkylene or alkenylene linker is optionally fused to an optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted carbocyclyl, or optionally substituted heterocyclyl;

$R^1$ is selected from a group consisting of $-C_{1-9}$alkyl, $-C_{2-9}$alkenyl, $-C_{2-9}$alkynyl, $-NR^9R^{10}$, $-C_{1-9}$alkyl$R^{11}$, $-C_{2-9}$alkenyl$R^{11}$, $-C_{2-9}$alkynyl$R^{11}$, -carbocyclyl-$R^{11}$, $-CH(OH)C_{1-9}$alkyl$R^9$, $-CH(OH)C_{2-9}$alkenyl$R^9$, $-CH(OH)C_{2-9}$alkynyl$R^9$, -CH(OH)carbocyclyl-$R^9$, $-C(=O)R^9$, $-C(=O)C_{1-9}$alkyl$R^9$, $-C(=O)C_{2-9}$alkenyl$R^9$, $-C(=O)C_{2-9}$alkynyl$R^9$, $-C(=O)C_{2-9}$carbocyclyl-$R^9$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-N(R^9)C(=O)R^9$, $-N(R^9)C(=O)NR^9R^{10}$, $-N(R^9)C(=O)OR^9$, $-N(R^9)C(=O)C(=NR^{10})R^9$, $-N(R^9)C(=O)C(=CR^9R^{10})R^9$, $-N(R^9)C(=O)C_{1-4}$alkyl$N(R^9)C(=O)R^9$, $-N(R^9)C(=NR^{10})R^9$, $-C(=NR^{10})NR^9R^{10}$, $-N=C(R^9)NR^9R^{10}$, $-N(R^9)SO_2R^9$, $-N(R^9)SO_2NR^9R^{10}$, $-N=CHR^9$, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted heteroaryl, substituted or unsubstituted carbocyclyl, and substituted or unsubstituted heterocyclyl;

$R^6$ is selected from a group consisting of H, $-C_{1-9}$alkyl, $C_{2-9}$alkenyl, $-C_{2-9}$alkynyl, carbocyclyl, $-C_{1-9}$alkyl$R^{11}$, $-C_{2-9}$alkenyl$R^{11}$, $-C_{2-9}$alkynyl$R^{11}$, carbocyclyl-$R^{11}$, $-C(=O)OR^9$, $-C_{1-9}$alkyl$CO_2R^9$, $-C_{2-9}$alkenyl$CO_2R^9$, $-C_{2-9}$alkynyl$CO_2R^9$, and -carbocyclyl-$CO_2R^9$, or alternatively:

PCT/US2011/046957
Received 7 April 2012

(i) $R^6$ and an $R^7$ are taken together with the atoms to which they are attached to form a substituted or unsubstituted carbocyclyl or substituted or unsubstituted heterocyclyl,

(ii) $R^6$ and a carbon atom in Y are taken together with intervening atoms to form a substituted or unsubstituted carbocyclyl or substituted or unsubstitued heterocyclyl, or

(iii) $R^6$ is absent when the carbon to which it is attached is a ring atom in an aryl or heteroaryl ring;

each $R^7$ is independently selected from a group consisting of H, halo , -$C_{1-9}$alkyl, -$C_{2-9}$alkenyl, -$C_{2-9}$alkynyl, $-NR^9R^{10}$, $-OR^9$, -$C_{1-9}$alkyl$CO_2R^9$, -$C_{2-9}$alkenyl$CO_2R^9$, -$C_{2-9}$alkynyl$CO_2R^9$, and -carbocyclyl-$CO_2R^9$, or independently:

(i) $R^6$ and an $R^7$ are taken together with the atoms to which they are attached to form a substituted or unsubstituted carbocyclyl or substituted or unsubstituted heterocyclyl,

(ii) $R^7$ and an $R^8$ are taken together with the atoms to which they are attached to form a substituted or unsubstituted carbocyclyl or substituted or unsubstituted heterocyclyl,

(iii) an $R^7$ and a carbon atom in Y are taken together with intervening atoms to form a substituted or unsubstituted carbocyclyl or substituted or unsubstitued heterocyclyl,

(iv) each of the following conditions are met:

(a) Y is a 3-4 atom alkylene or 3-4 atom alkenylene linker.

(b) $R^6$ is absent,

(c) $R^7$ and a carbon atom in Y are taken together with intervening atoms to form a substituted or unsubstituted aryl or a substituted or unsubstituted heteroaryl, and

(d) each $R^8$ attached to a ring atom forming part of the substituted or unsubstituted aryl or a substituted or unsubstituted heteroaryl formed by $R^7$ and Y is absent;

each $R^8$ is independently selected from a group consisting of H, halo , -$C_{1-9}$alkyl, -$C_{2-9}$alkenyl, -$C_{2-9}$alkynyl, $-NR^9R^{10}$, $-OR^9$, -$C_{1-9}$alkyl$CO_2R^9$, -$C_{2-9}$alkenyl$CO_2R^9$,-$C_{2-9}$alkynyl$CO_2R^9$, -carbocyclyl-$CO_2R^9$, or independently:

(i) an $R^7$ and an $R^8$ are taken together with the atoms to which they are attached to form a substituted or unsubstituted carbocyclyl or substituted or unsubstituted heterocyclyl,

(ii) a geminal $R^7$ and $R^8$ together form=$C_{2-9}$ alkenylenyl$CO_2R^9$, or

(iii) each $R^8$ attached to a ring atom forming part of a substituted or unsubstituted aryl is absent;

each $R^9$ is independently selected from a group consisting of H, -$C_{1-9}$alkyl, $C_{2-9}$alkenyl, -$C_{2-9}$alkynyl, carbocyclyl, -$C_{1-9}$alkyl$R^{11}$, -$C_{2-9}$alkenyl$R^{11}$, -$C_{2-9}$alkynyl$R^{11}$, -carbocyclyl-$R^{11}$, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted heteroaryl, substituted or unsubstituted carbocyclyl, and substituted or unsubstituted heterocyclyl;

each $R^{10}$ is independently selected from a group consisting of H, -$C_{1-9}$alkyl, $-OR^9$, -CH(=NH), -C(=O)$OR^9$, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted heteroaryl, substituted or unsubstituted carbocyclyl, and substituted or unsubstituted heterocyclyl;

each $R^{11}$ is independently selected from a group consisting of substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted heteroaryl, substituted or unsubstituted carbocyclyl, and substituted or unsubstituted heterocyclyl;

X is selected from a group consisting of -$CO_2R^{12}$, and carboxylic acid isosteres;

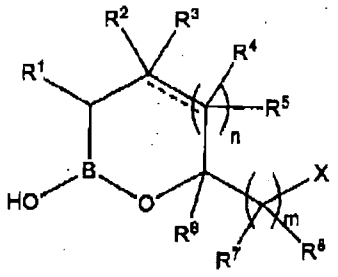
$R^{12}$ is selected from a group consisting of H, $C_{1-9}$alkyl, -$(CH_2)_{0-3}$-$R_{11}$, -$C(R^{13})_2OC(O)C_{1-9}$alkyl, -$C(R^{13})_2OC(O)R^{11}$, -$C(R^{13})_2OC(O)OC_{1-9}$alkyl and -$C(R^{13})_2OC(O)OR^{11}$;

each $R^{13}$ is independently selected from a group consisting of H and $C_{1-4}$alkyl; and

m is independently zero or an integer from 1 to 2,

wherein each $C_{1-9}$alkyl, $C_{2-9}$alkenyl, and $C_{2-9}$alkynyl is independently optionally substituted.

2. The compound of claim 1, having the structure of formula II:



II

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

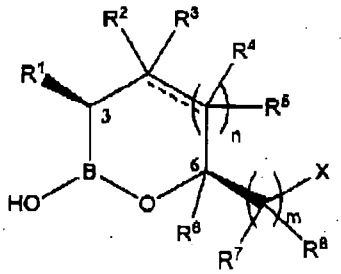
the bond represented by a dashed and solid line represents a bond selected from the group consisting of a single bond and a double bond with the proviso that the dashed and solid line can only be a double bond when n is 1;

$R^2$ and $R^4$ are independently selected from a group consisting of Cl, F, CN, $CF_3$, $-R^9$, $-OR^9$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, and $-C(=O)OR^9$; or alternatively, $R^2$ and $R^4$ are taken together with the atoms to which they are attached to form a substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted heteroaryl, substituted or unsubstituted carbocyclyl or substituted or unsubstituted heterocyclyl;

$R^3$ and $R^5$ are independently selected from a group consisting of Cl, F, CN, $CF_3$, $-R^9$, $-OR^9$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, and $-C(=O)OR^9$, with the proviso that if the bond represented by a dashed and solid line is a double bond then $R^3$ and $R^5$ are absent; and

n is independently zero or an integer from 1 to 2.

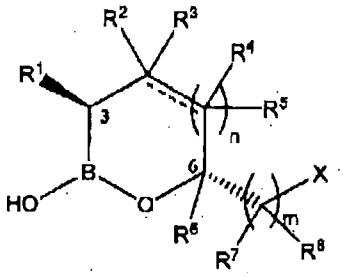
3. The compound of claim 2 having the defined 3,6-cis-stereochemistry shown in formula IIa:



IIa

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. The compound of claim 2 having the defined 3,6-trans-stereochemistry shown in formula IIb:



IIb

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5. The compound of any one of claims 2 to 4, wherein:

$R^1$ is selected from a group consisting of -$C_{1-9}$alkyl, -$C_{2-9}$alkenyl, -$C_{2-9}$alkynyl, $-NR^9R^{10}$, -$C_{1-9}$alkyl$R^{11}$, -$C_{2-9}$alkenyl$R^{11}$, -$C_{2-9}$alkynyl$R^{11}$, -CH(OH)$C_{1-9}$alkyl$R^9$, -CH(OH)$C_{2-9}$alkenyl$R^9$, -CH(OH)$C_{2-9}$alkynyl$R^9$, -C(=O)$R^9$, -C(=O)$C_{1-9}$alkyl$R^9$, -C(=O)$C_{2-9}$alkenyl$R^9$, -C(=O)$C_{2-9}$alkynyl$R^9$, -C(=O)$NR^9R^{10}$, -N($R^9$)C(=O)$R^9$, -N($R^9$)C(=O)$NR^9R^{10}$, -N($R^9$)C(=O)OR$^9$, -N($R^9$)C(=O)C(=N$R^{10}$)$R^9$, -N($R^9$)C(=O)$C_{1-4}$alkylN($R^9$)C(=O)$R^9$, -N($R^9$)C(=N$R^{10}$)$R^9$, -C(=N$R^{10}$)$NR^9R^{10}$, -N=C($R^9$)$NR^9R^{10}$, -N($R^9$)$SO_2R^9$, -N($R^9$)$SO_2NR^9R^{10}$, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted heteroaryl, substituted or unsubstituted carbocyclyl, and substituted or unsubstituted heterocyclyl;

$R^6$ is selected from a group consisting of H, -$C_{1-9}$alkyl, $C_{2-9}$alkenyl, -$C_{2-9}$alkynyl, -$C_{1-9}$alkyl$R^{11}$, -$C_{2-9}$alkenyl$R^{11}$, -$C_{2-9}$alkynyl$R^{11}$, -C(=O)$OR^9$, and -$C_{1-9}$alkyl$CO_2R^9$, -$C_{2-9}$alkenyl$CO_2R^9$, and -$C_{2-9}$alkynyl$CO_2R^9$, or alternatively $R^6$ and an $R^7$ are taken together with the atoms to which they are attached to form a substituted or unsubstituted carbocyclyl or substituted or unsubstituted heterocyclyl;

each $R^7$ is independently selected from a group consisting of H, $-NR^9R^{10}$, -$OR^9$, and -$C_{1-9}$alkyl$CO_2R^9$, -$C_{2-9}$alkenyl$CO_2R^9$, and -$C_{2-9}$alkynyl$CO_2R^9$, or independently, $R^6$ and an $R^7$ or independently an $R^7$ and an $R^8$ are taken together with the atoms to which they are attached to form a substituted or unsubstituted carbocyclyl or substituted or unsubstituted heterocyclyl;

each $R^8$ is independently selected from a group consisting of H, $-NR^9R^{10}$, $-OR^9$, and $-C_{1-9}alkylCO_2R^9$, $-C_{2-9}alkenylCO_2R^9$, and $-C_{2-9}alkynylCO_2R^9$, or independently, an $R^7$ and an $R^8$ are taken together with the atoms to which they are attached to form a substituted or unsubstituted carbocyclyl or substituted or unsubstituted heterocyclyl;

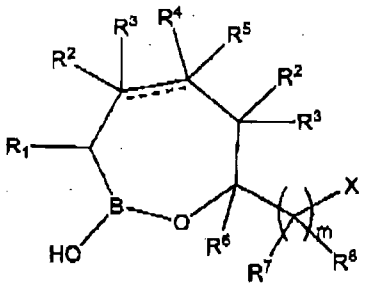
each $R^9$ is independently selected from a group consisting of H, $-C_{1-9}alkyl$, $C_{2-9}alkenyl$, $-C_{2-9}alkynyl$, $-C_{1-9}alkylR^{11}$, $-C_{2-9}alkenylR^{11}$, $-C_{2-9}alkynylR^{11}$, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted heteroaryl, substituted or unsubstituted $-(CH_2)_{0-3}$carbocyclyl, and substituted or unsubstituted heterocyclyl;

each $R^{10}$ is independently selected from a group consisting of H, $-C_{1-9}alkyl$, $-OR^9$, -CH(=NH), substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted heteroaryl, substituted or unsubstituted carbocyclyl, and substituted or unsubstituted heterocyclyl; and

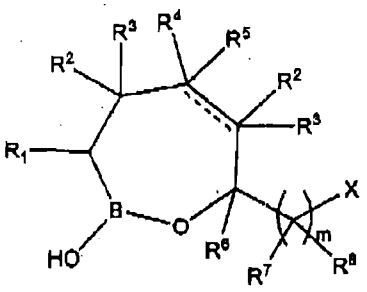
X is selected from a group consisting of $-CO_2H$ and carboxylic acid isosteres.

6. The compound of any one of claims 2 to 4, wherein n is 1.

7. The compound of claim 1, having the structure of formula IIIa or IIIb:



IIIa



IIIb

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

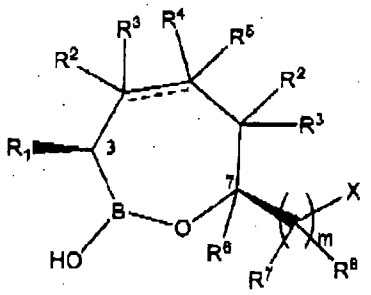
the bond represented by a dashed and solid line represents a bond selected from the group consisting of a single bond and a double bond;

each $R^2$ and $R^4$ are independently selected from a group consisting of Cl, F, CN, $CF_3$, $-R^9$, $-OR^9$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, and $-C(=O)OR^9$; or alternatively, an $R^2$ and $R^4$ are taken together with the atoms to which they are attached to form a substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted

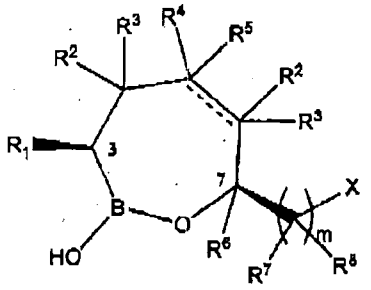
heteroaryl, substituted or unsubstituted carbocyclyl or substituted or unsubstituted heterocyclyl;

each $R^3$ and $R^5$ are independently selected from a group consisting of Cl, F, CN, $CF_3$, $-R^9$, $-OR^9$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, and $-C(=O)OR^9$, with the proviso that if the bond represented by a dashed and solid line is a double bond then $R^3$ and $R^5$ are absent.

8. The compound of claim 7, having the 3,7-cis-stereochemistry shown in formula IIIc and IIId:



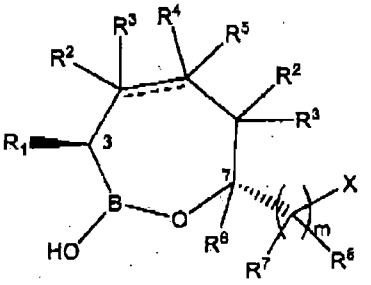
IIIc



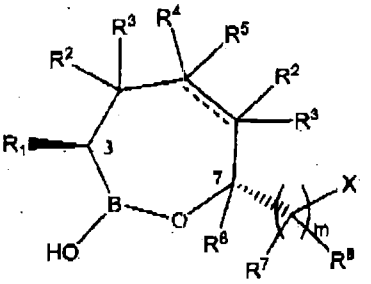
IIId

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

9. The compound of claim 7, having the 3,7-trans-stereochemistry shown in formula IIIe and IIIf:



IIIe

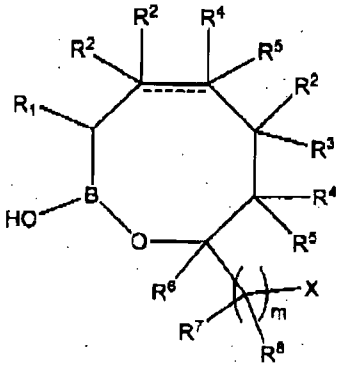


IIIf

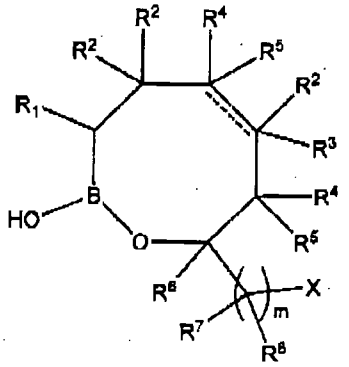
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10. The compound of claim 1, having the structure of formula IVa, IVb, or IVc:

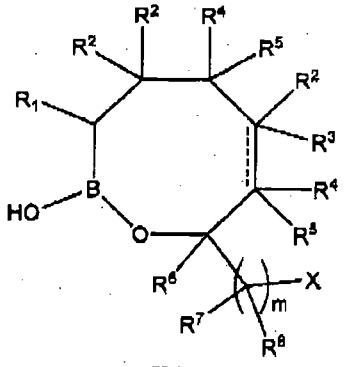
PCT/US2011/046957
Received 7 April 2012



IVa



IVb



IVc

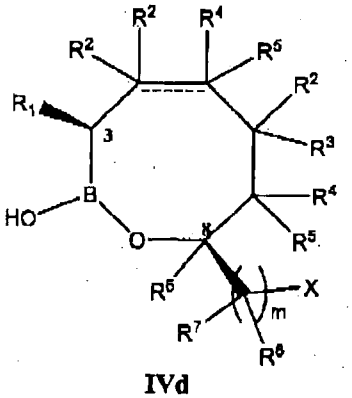
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

the bond represented by a dashed and solid line represents a bond selected from the group consisting of a single bond and a double bond;

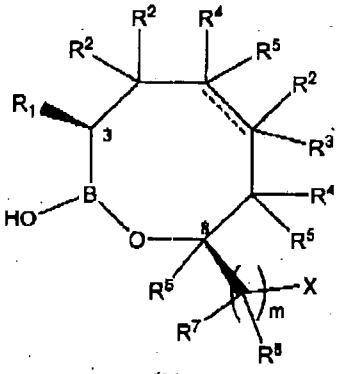
each $R^2$ and each $R^4$ are independently selected from a group consisting of Cl, F, CN, $CF_3$, $-R^9$, $-OR^9$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, and $-C(=O)OR^9$; or alternatively, an $R^2$ and an $R^4$ are taken together with the atoms to which they are attached to form a substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted heteroaryl, substituted or unsubstituted carbocyclyl or substituted or unsubstituted heterocyclyl;

each $R^3$ and each $R^5$ are independently selected from a group consisting of Cl, F, CN, $CF_3$, $-R^9$, $-OR^9$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, and $-C(=O)OR^9$, with the proviso that if the bond represented by a dashed and solid line is a double bond then the $R^3$ and $R^5$ attached to the carbon atoms bonded that bond are absent.

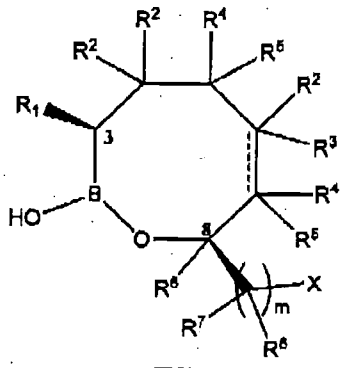
11. The compound of claim 10, having the 3,8-cis-stereochemistry shown in formula IVd, IVe, and IVf:



IVd



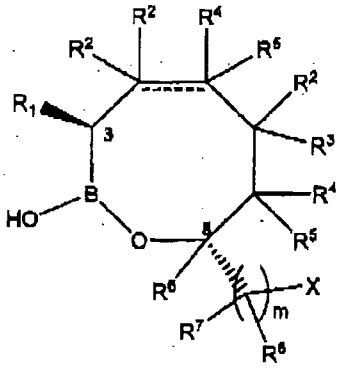
IVe



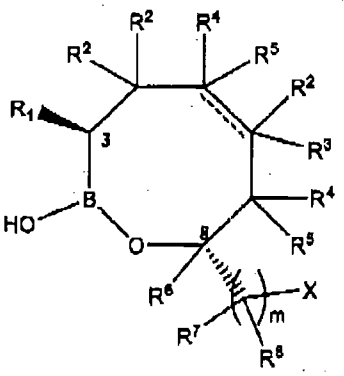
IVf

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

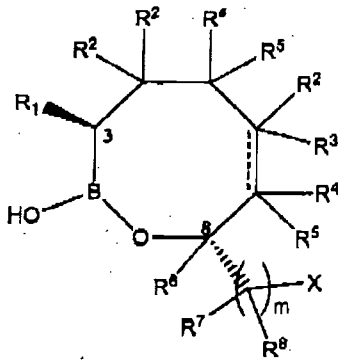
12. The compound of claim 10, having the 3,8-trans-stereochemistry shown in formula IVg, IVh, and IVi:



IVg



IVh



IVi

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

13. The compound of any one of claims 2-12, wherein each $R^2$, $R^3$, $R^4$, and $R^5$ are hydrogen.

14. The compound of any one of claims 2-13, wherein the bond represented by a dashed and solid line is a single bond.

15. The compound of any one of claims 2-13, wherein the bond represented by a dashed and solid line is a double bond.

16. The compound of any one of claims 1-15, wherein $R^6$ and each $R^7$ and $R^8$ is hydrogen.

17. The compound of any one of claims 1-16, wherein $R^1$ is $-NHC(=O)C_{1-9}alkylR^{11}$.

18. The compound of claim 17, wherein $R^{11}$ is substituted or unsubstituted aryl or substituted or unsubstituted heteroaryl.

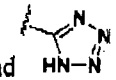
19. The compound of claim 18, wherein $R^{11}$ is thien-2-yl.

20. The compound of any one of claims 1-19, wherein $R^1$ is $-NHC(=O)C(=NOR^{9'})R^{9'}$, wherein $R^{9'}$ is selected from the group consisting of $C_{1-9}$alkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted heteroaryl, substituted or unsubstituted carbocyclyl and substituted or unsubstituted heterocyclyl.

21. The compound as in any one of claims 1-20, wherein X is $-CO_2H$.

22. The compound as in any one of claims 1-20, wherein X is a carboxylic acid isostere.

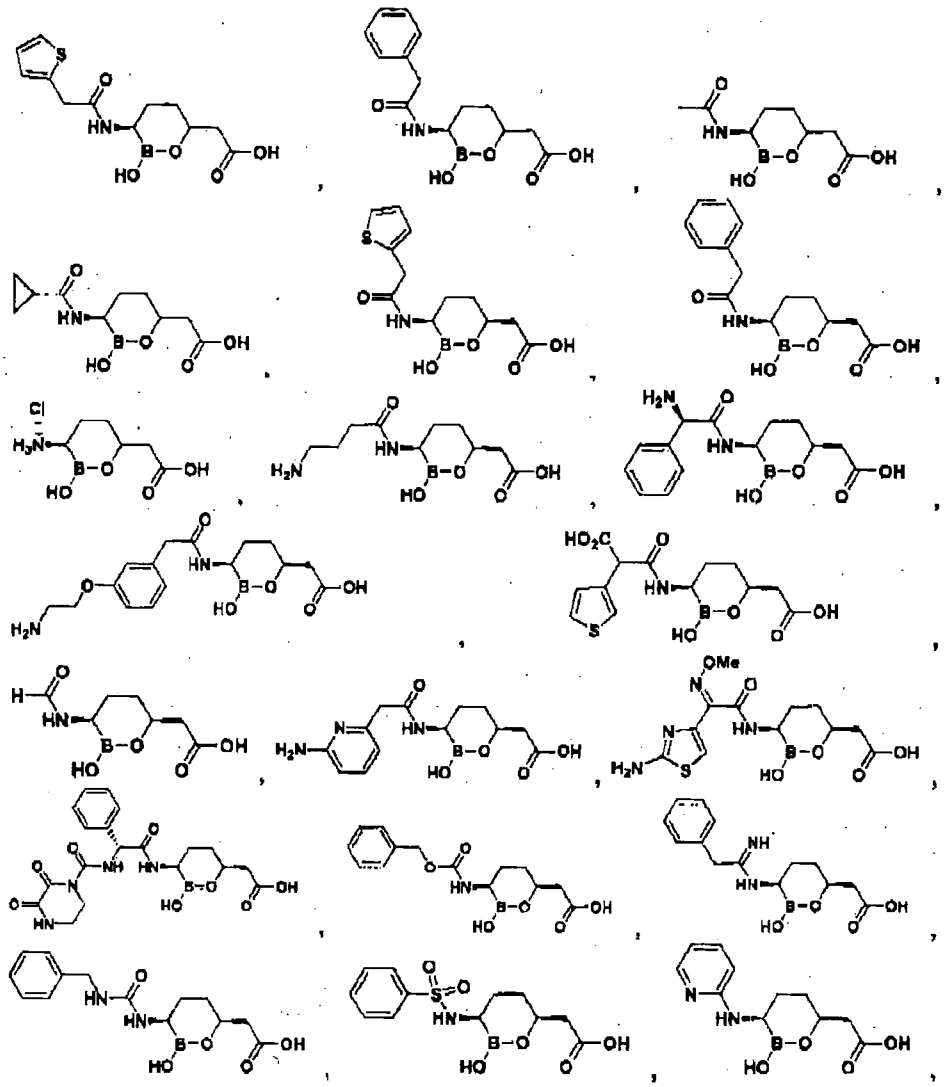
23. The compound of claim 22, wherein the carboxylic acid isostere is selected from the group consisting of $-P(O)(OR^9)_2$, $-P(O)(R^9)(OR^9)$,$-P(O)(OR^{12'})_2$, -

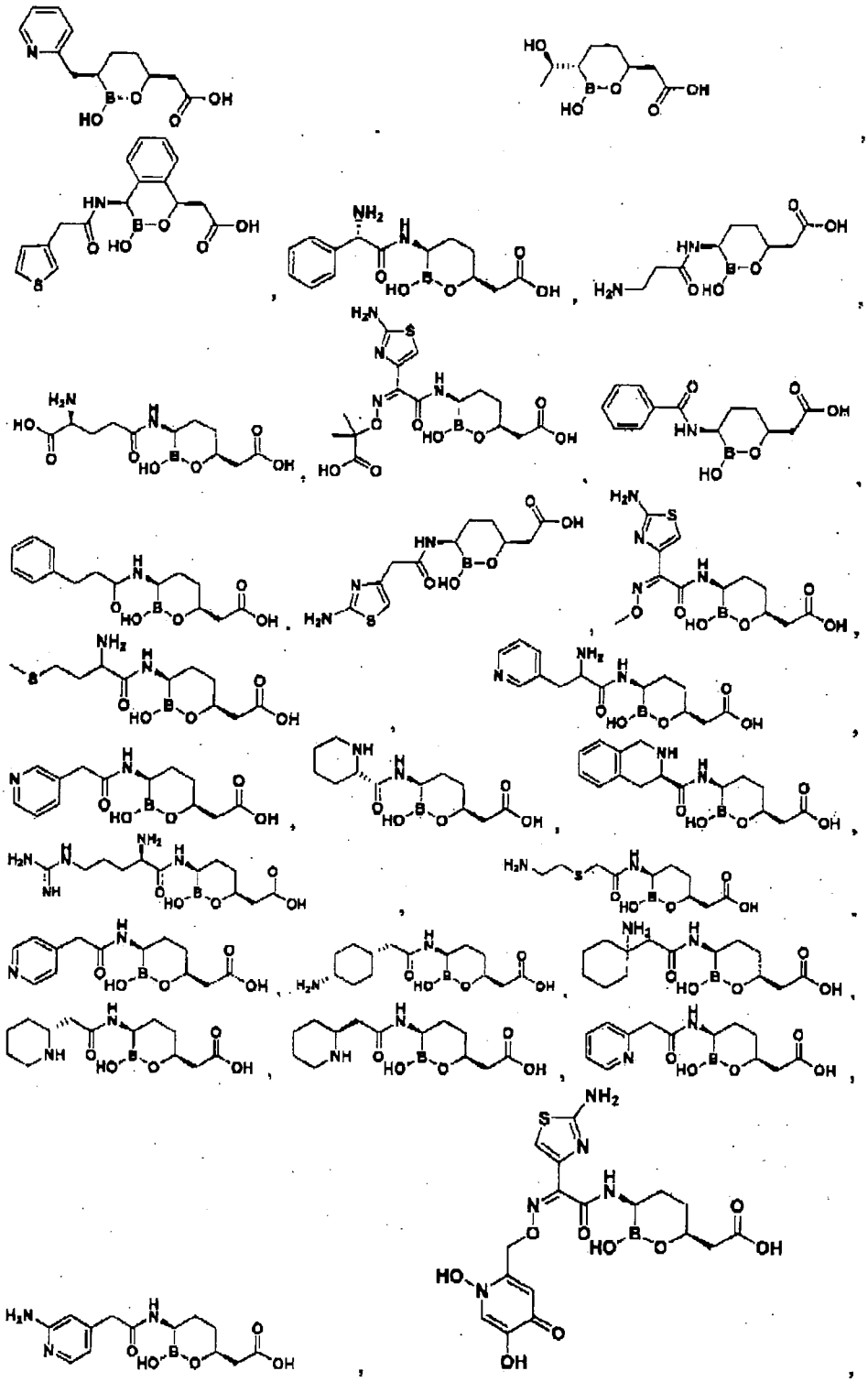
$P(O)(R^9)(OR^{12'})$, $-CON(R^9)OH$, $-SO_3H$, $-SO_2N(R^9)OH$, and  , wherein $R^{12'}$ is selected from the group consisting of H, $R_{11}$, $-C(R^{13})_2OC(O)C_{1\text{-}9}$alkyl, $-C(R^{13})_2OC(O)R^{11}$, $-C(R^{13})_2OC(O)OC_{1\text{-}9}$alkyl and $-C(R^{13})_2OC(O)OR^{11}$.

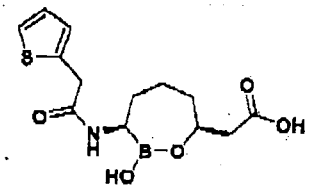
24. The compound as in any one of claims 1-23, wherein m is 1.

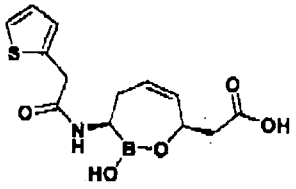
25. The compound as in any one of claims 1-24, wherein $R^6$, $R^7$ and $R^8$ are H.

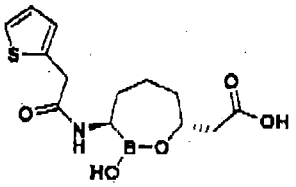
26. The compound of claim 1, having a structure selected from the group consisting of:

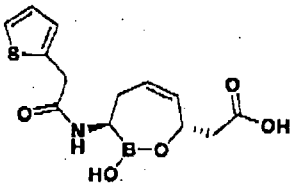


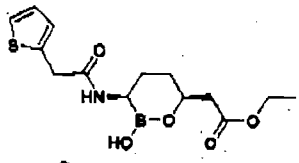


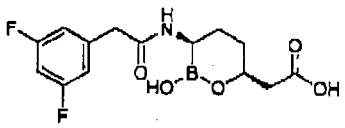


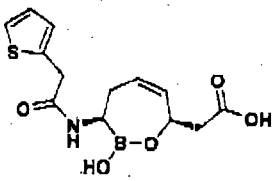


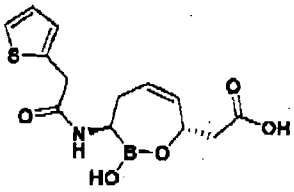


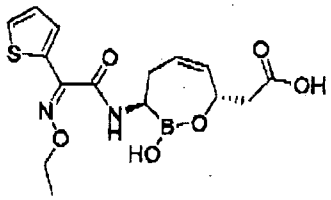


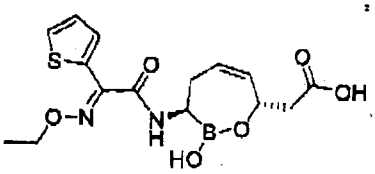


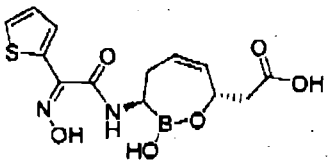


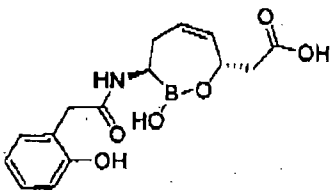


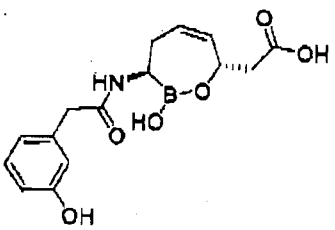


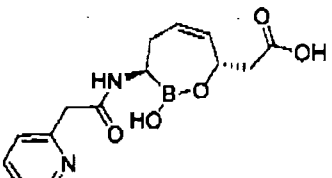


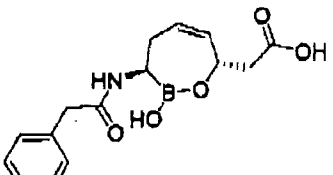


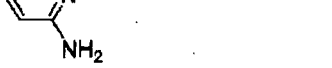








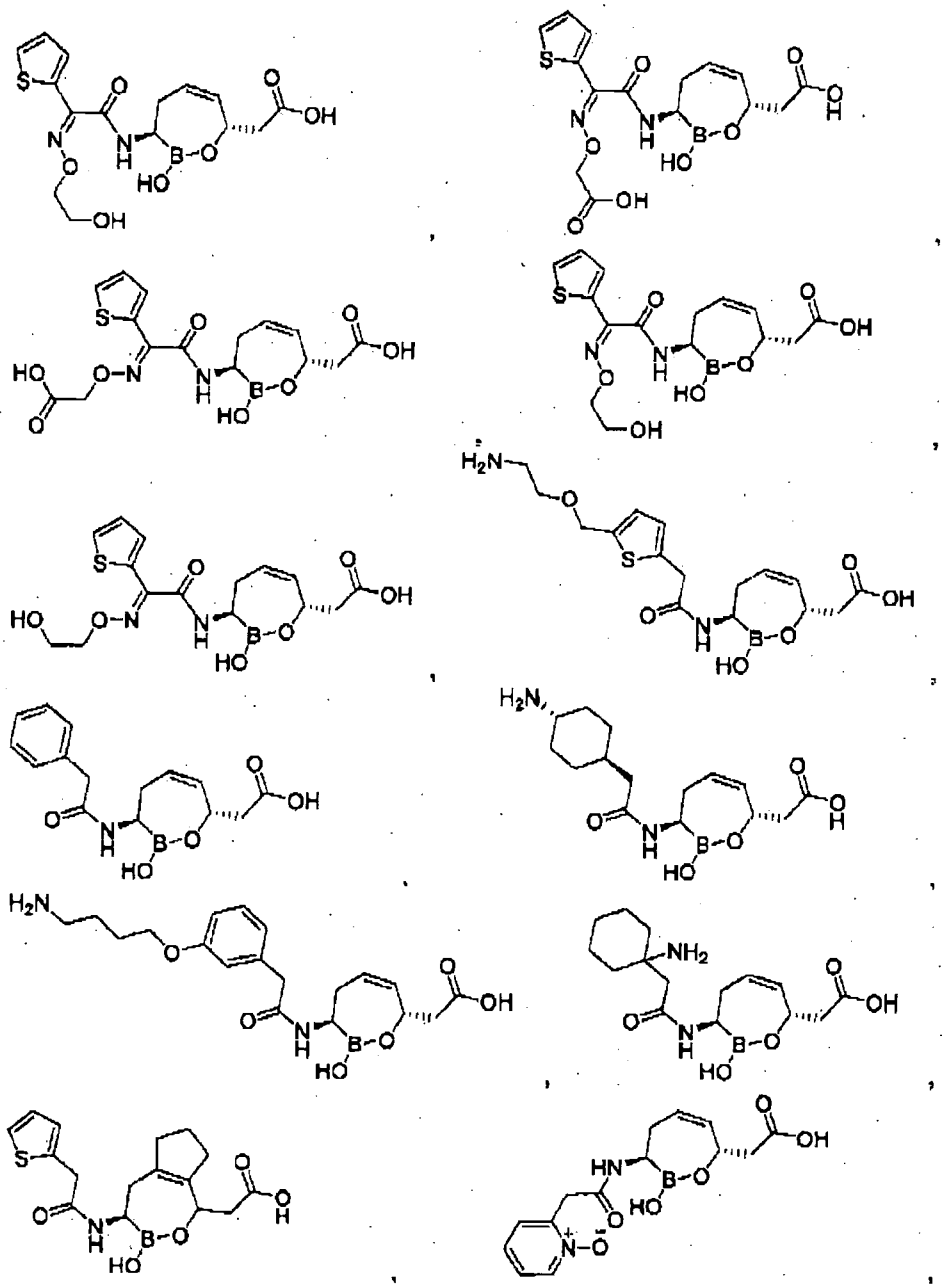




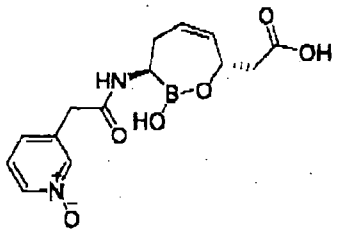


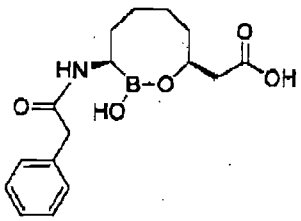
- 131 -

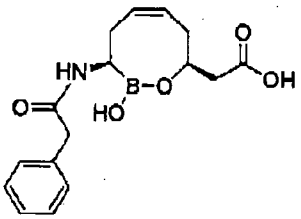
PCT/US2011/046957
Received 7 April 2012

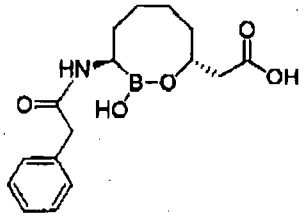


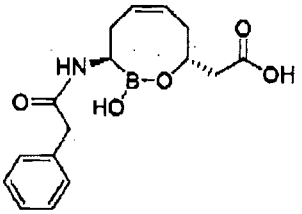
PCT/US2011/046957
Received 7 April 2012

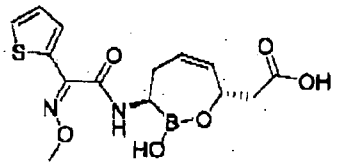


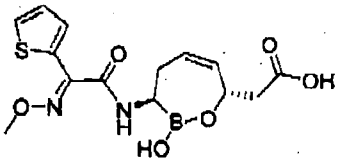


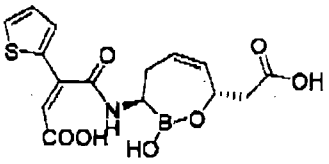


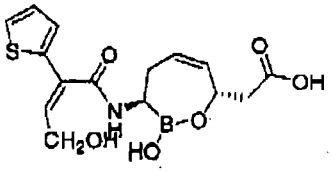


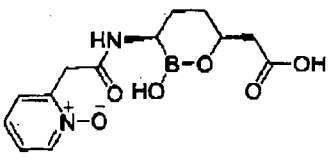


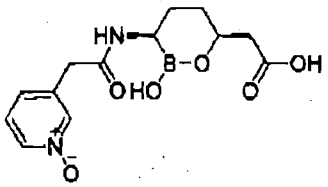


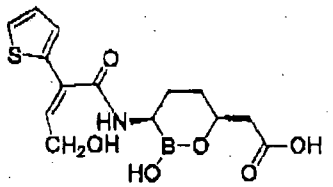


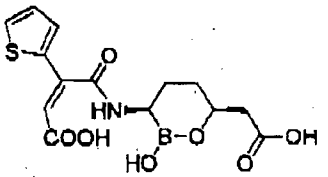


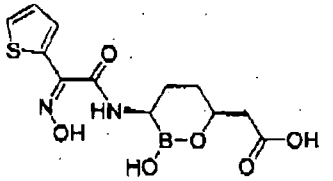


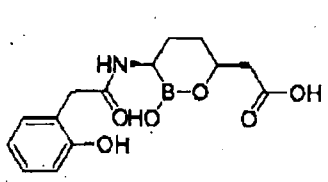


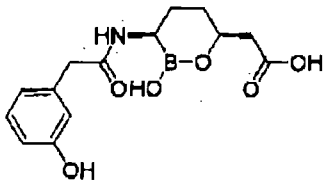


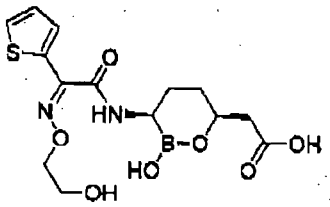


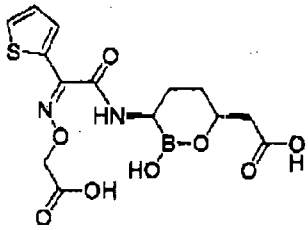


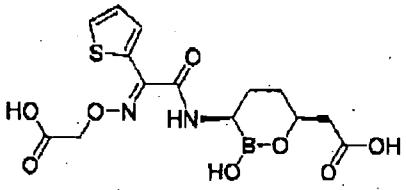


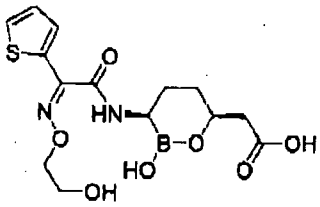


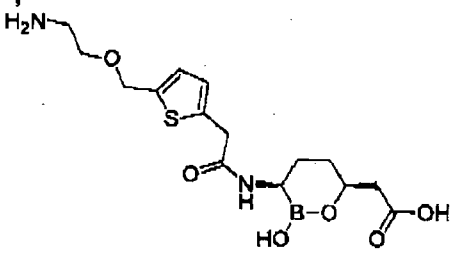


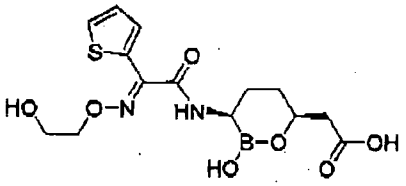


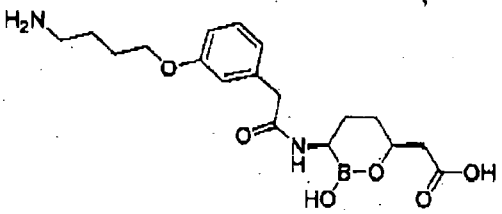


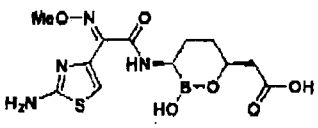


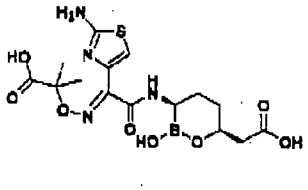


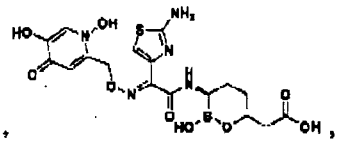




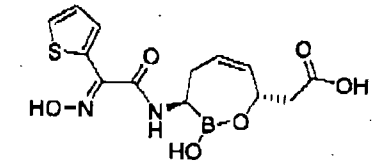
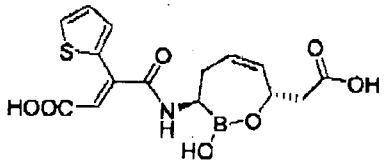
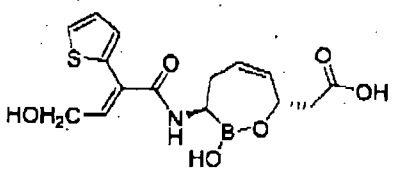
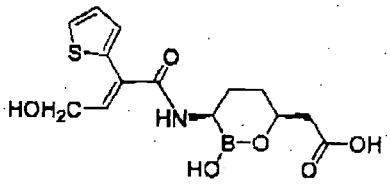
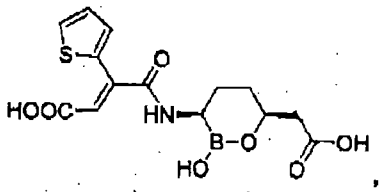
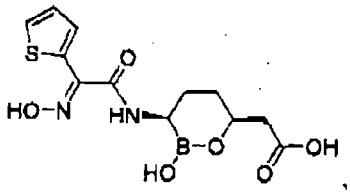






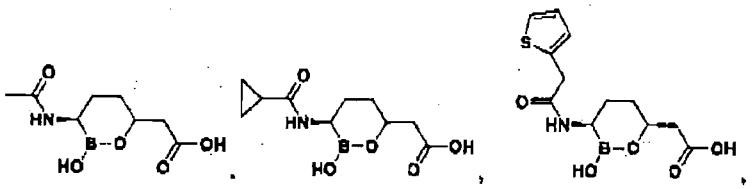
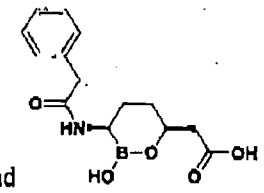


PCT/US2011/046957
Received 7 April 2012

, and or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

27. The compound of claim 1, having a structure selected from the group consisting of:

and or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

28. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1-27 and a pharmaceutically acceptable excipient.

29. The pharmaceutical composition of claim 28, further comprising an additional medicament.

30. The composition of claim 29, wherein the additional medicament is selected from an antibacterial agent, antifungal agent, an antiviral agent, an anti-inflammatory agent, or an anti-allergic agent.

31. The composition of claim 30, wherein the additional medicament is a β-lactam antibacterial agent.

32. The composition of claim 31, wherein the β-lactam is selected from Amoxicillin, Ampicillin (Pivampicillin, Hetacillin, Bacampicillin, Metampicillin, Talampicillin), Epicillin. Carbenicillin (Carindacillin), Ticarcillin, Temocillin, Azlocillin, Piperacillin, Mezlocillin, Mecillinam (Pivmecillinam). Sulbenicillin, Benzylpenicillin (G), Clometocillin, Benzathine benzylpenicillin, Procaine benzylpenicillin, Azidocillin, Penamecillin, Phenoxymethylpenicillin (V). Propicillin, Benzathine phenoxymethylpenicillin, Pheneticillin, Cloxacillin (Dicloxacillin, Flucloxacillin), Oxacillin, Meticillin, Nafcillin, Faropenem. Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem, Panipenem, Tomopenem, Razupenem, Cefazolin, Cefacetrile, Cefadroxil, Cefalexin, Cefaloglycin, Cefalonium, Cefaloridine, Cefalotin, Cefapirin, Cefatrizine, Cefazedone, Cefazaflur, Cefradine, Cefroxadine, Ceftezole, Cefaclor, Cefamandole, Cefminox, Cefonicid, Ceforanide, Cefotiam, Cefprozil, Cefbuperazone, Cefuroxime, Cefuzonam, Cefoxitin, Cefotetan, Cefmetazole, Loracarbef, Cefixime, Ceftazidime, Ceftriaxone, Cefcapene, Cefdaloxime, Cefdinir, Cefditoren, Cefetamet, Cefmenoxime, Cefodizime, Cefoperazone, Cefotaxime, Cefpimizole, Cefpiramide, Cefpodoxime, Cefsulodin, Cefteram, Ceftibuten, Ceftiolene, Ceftizoxime, Flomoxef, Latamoxef, Cefepime, Cefozopran, Cefpirome, Cefquinome, Ceftobiprole, Ceftaroline, CXA-101, RWJ-54428, MC-04,546, ME1036. BAL30072, SYN 2416, Ceftiofur, Cefquinome, Cefovecin, Aztreonam, Tigemonam, Carumonam, RWJ-442831, RWJ-333441, or RWJ-333442.

33. The composition of claim 31, wherein the β-lactam is selected from Ceftazidime, Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem, or Panipenem.

34. The composition of claim 31, wherein the β-lactam is selected from Aztreonam, Tigemonam. BAL30072, SYN 2416, or Carumonam.

35. The composition of claim 34, wherein:

the β-lactam is Tigemonam;

the composition is suitable for oral administration;

PCT/US2011/046957
Received 7 April 2012

X is $-CO_2R^{12}$; and

$R^{12}$ is selected from a group consisting of $C_{1-9}$alkyl, $-(CH_2)_{0-3}-R_{11}$, $-C(R^{13})_2OC(O)C_{1-9}$alkyl, $-C(R^{13})_2OC(O)R^{11}$, $-C(R^{13})_2OC(O)OC_{1-9}$alkyl and $-C(R^{13})_2OC(O)OR^{11}$.

36. A compound according to any one of claims 1-27 for use in the treatment or prevention of a bacterial infection.

37. A method of treating or preventing a bacterial infection, comprising administering to a subject in need thereof, a compound according to any one of claims 1-27.

38. The method of claim 37, further comprising administering an additional medicament.

39. The method of claim 38, wherein the additional medicament is selected from an antibacterial agent, antifungal agent, an antiviral agent, an anti-inflammatory agent, or an anti-allergic agent.

40. The method of claim 39, wherein the additional medicament is a β-lactam antibacterial agent.

41. The method of claim 40, wherein the β-lactam is selected from Amoxicillin, Ampicillin (Pivampicillin, Hetacillin, Bacampicillin, Metampicillin, Talampicillin), Epicillin, Carbenicillin (Carindacillin), Ticarcillin, Temocillin, Azlocillin, Piperacillin, Mezlocillin, Mecillinam (Pivmecillinam), Sulbenicillin, Benzylpenicillin (G), Clometocillin, Benzathine benzylpenicillin, Procaine benzylpenicillin, Azidocillin, Penamecillin, Phenoxymethylpenicillin (V), Propicillin, Benzathine phenoxymethylpenicillin, Phenethicillin, Cloxacillin (Dicloxacillin, Flucloxacillin), Oxacillin, Meticillin, Nafcillin, Faropenem, Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem, Panipenem, Tomopenem, Razupenem, Cefazolin, Cefacetrile, Cefadroxil, Cefalexin, Cefaloglycin, Cefalonium, Cefaloridine, Cefalotin, Cefapirin, Cefatrizine, Cefazedone, Cefazaflur, Cefradine, Cefroxadine, Ceftezole, Cefaclor, Cefamandole, Cefininox, Cefonicid, Ceforanide, Cefotiam, Cefprozil, Cefbuperazone, Cefuroxime, Cefuzonam, Cefoxitin, Cefotetan, Cefmetazole, Loracarbef, Cefixime, Ceftazidime, Ceftriaxone, Cefcapene, Cefdaloxime, Cefdinir, Cefditoren, Cefetamet, Cefmenoxime, Cefodizime, Cefoperazone, Cefotaxime, Cefpimizole, Cefpiramide, Cefpodoxime, Cefsulodin, Cefteram, Ceftibuten, Ceftiolene, Ceftizoxime, Flomoxef, Latamoxef, Cefepime, Cefozopran, Cefpirome, Cefquinome, Ceftobiprole, Ceftaroline, CXA-101, RWJ-

54428, MC-04,546, ME1036, BAL30072, SYN 2416, Ceftiofur, Cefquinome, Cefovecin, Aztreonam, Tigemonam, Carumonam, RWJ-442831, RWJ-333441, or RWJ-333442.

42. The method of claim 40, wherein the β-lactam is selected from Ceftazidime, Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem, or Panipenem.

43. The method of claim 40, wherein the β-lactam is selected from Aztreonam, Tigemonam, BAL30072, SYN 2416, or Carumonam.

44. The method of any one of claims 37-43, wherein the subject is a mammal.

45. The method of claim 44, wherein the mammal is a human.

46. The method of any one of claims 37-45, wherein the infection comprises a bacteria selected from *Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas fluorescens, Pseudomonas acidovorans, Pseudomonas alcaligenes, Pseudomonas putida, Stenotrophomonas maltophilia, Burkholderia cepacia, Aeromonas hydrophilia, Escherichia coli, Citrobacter freundii, Salmonella typhimurium, Salmonella typhi, Salmonella paratyphi, Salmonella enteritidis, Shigella dysenteriae, Shigella flexneri, Shigella sonnei, Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, Klebsiella pneumoniae. Klebsiella oxytoca, Serratia marcescens, Francisella tularensis, Morganella morganii, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia alcalifaciens, Providencia rettgeri, Providencia stuartii, Acinetobacter baumannii, Acinetobacter calcoaceticus, Acinetobacter haemolyticus, Yersinia enterocolitica, Yersinia pestis, Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia intermedia, Bordetella pertussis, Bordetella parapertussis, Bordetella bronchiseptica, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Haemophilus haemolyticus, Haemophilus parahaemolyticus, Haemophilus ducreyi, Pasteurella multocida, Pasteurella haemolytica, Branhamella catarrhalis, Helicobacter pylori, Campylobacter fetus, Campylobacter jejuni, Campylobacter coli, Borrelia burgdorferi, Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus, Legionella pneumophila, Listeria monocytogenes, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Kingella, Moraxella, Gardnerella vaginalis, Bacteroides fragilis, Bacteroides distasonis, Bacteroides 3452A homology group, Bacteroides vulgatus, Bacteroides ovalus, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides uniformis, Bacteroides eggerthii, Bacteroides splanchnicus, Clostridium difficile, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare,*

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

47. The method of any one of claims 37-45 wherein the infection comprises a bacteria selected from *Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas fluorescens, Stenotrophomonas maltophilia, Escherichia coli, Citrobacter freundii, Salmonella typhimurium, Salmonella typhi, Salmonella paratyphi, Salmonella enteritidis, Shigella dysenteriae, Shigella flexneri, Shigella sonnei, Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Serratia marcescens, Acinetobacter calcoaceticus, Acinetobacter haemolyticus, Yersinia enterocolitica, Yersinia pestis, Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia intermedia, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Haemophilus haemolyticus, Haemophilus parahaemolyticus, Helicobacter pylori, Campylobacter fetus, Campylobacter jejuni, Campylobacter coli, Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus, Legionella pneumophila, Listeria monocytogenes, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Moraxella, Bacteroides fragilis, Bacteroides vulgatus, Bacteroides ovalus, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides uniformis, Bacteroides eggerthii*, or *Bacteroides splanchnicus*.

48. Use of a compound according to any one of claims 1-27 in the preparation of a medicament for the treatment or prevention of a bacterial infection.

49. The use of claim 48, further comprising the use of an additional medicament for treating or preventing a bacterial infection.

50. The use of claim 49, wherein the additional medicament is selected from an antibacterial agent, antifungal agent, an antiviral agent, an anti-inflammatory agent or an anti-allergic agent.

51. The use of claim 50, wherein the additional medicament comprises is a β-lactam antibacterial agent.

52. The use of claim 51, wherein the β-lactam is selected from Amoxicillin, Ampicillin (Pivampicillin, Hetacillin, Bacampicillin, Metampicillin, Talampicillin), Epicillin, Carbenicillin (Carindacillin), Ticarcillin, Temocillin, Azlocillin, Piperacillin, Mezlocillin, Mecillinam (Pivmecillinam), Sulbenicillin,

PCT/US2011/046957
Received 7 April 2012

Benzylpenicillin (G), Clometocillin, Benzathine benzylpenicillin, Procaine benzylpenicillin, Azidocillin, Penamecillin, Phenoxymethylpenicillin (V), Propicillin, Benzathine phenoxymethylpenicillin, Pheneticillin, Cloxacillin (Dicloxacillin, Flucloxacillin), Oxacillin, Meticillin, Nafcillin, Faropenem, Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem, Panipenem, Tomopenem, Razupenem, Cefazolin, Cefacetrile, Cefadroxil, Cefalexin, Cefaloglycin, Cefalonium, Cefaloridine, Cefalotin, Cefapirin, Cefatrizine, Cefazedone, Cefazaflur, Cefradine, Cefroxadine, Ceftezole, Cefaclor, Cefamandole, Cefminox, Cefonicid, Ceforanide, Cefotiam, Cefprozil, Cefbuperazone, Cefuroxime, Cefuzonam, Cefoxitin, Cefotetan, Cefmetazole, Loracarbef, Cefixime, Ceftazidime, Ceftriaxone, Cefcapene, Cefdaloxime, Cefdinir, Cefditoren, Cefetamet, Cefmenoxime, Cefodizime, Cefoperazone, Cefotaxime, Cefpimizole, Cefpiramide, Cefpodoxime, Cefsulodin, Cefteram, Ceftibuten, Ceftiolene, Ceftizoxime, Flomoxef, Latamoxef, Cefepime, Cefozopran, Cefpirome, Cefquinome, Ceftobiprole, Ceftaroline, CXA-101, RWJ-54428, MC-04,546, ME1036, BAL30072, SYN 2416, Ceftiofur, Cefquinome, Cefovecin, Aztreonam, Tigemonam, Carumonam, RWJ-442831, RWJ-333441, or RWJ-333442.

53. The use of claim 51, wherein the β-lactam is selected from Ceftazidime, Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem or Panipenem.

54. The use of claim 51, wherein the β-lactam is selected from Aztreonam, Tigemonam, BAL30072, SYN 2416, or Carumonam.

55. The use of any one of claims 48-54, wherein the subject is a mammal.

56. The use of claim 55, wherein the mammal is a human.

57. The use of any one of claims 48-56, wherein the infection comprises a bacteria selected from *Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas fluorescens, Pseudomonas acidovorans, Pseudomonas alcaligenes, Pseudomonas putida, Stenotrophomonas maltophilia, Burkholderia cepacia, Aeromonas hydrophilia, Escherichia coli, Citrobacter freundii, Salmonella typhimurium, Salmonella typhi, Salmonella paratyphi, Salmonella enteritidis, Shigella dysenteriae, Shigella flexneri, Shigella sonnei, Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Serratia marcescens, Francisella tularensis, Morganella morganii, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia alcalifaciens, Providencia rettgeri, Providencia stuartii, Acinetobacter baumannii, Acinetobacter*

PCT/US2011/046957
Received 7 April 2012

*calcoaceticus, Acinetobacter haemolyticus, Yersinia enterocolitica, Yersinia pestis, Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia intermedia, Bordetella pertussis, Bordetella parapertussis, Bordetella bronchiseptica, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Haemophilus haemolyticus, Haemophilus parahaemolyticus, Haemophilus ducreyi, Pasteurella multocida, Pasteurella haemolytica, Branhamella catarrhalis, Helicobacter pylori, Campylobacter fetus, Campylobacter jejuni, Campylobacter coli, Borrelia burgdorferi, Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus, Legionella pneumophila, Listeria monocytogenes, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Kingella, Moraxella, Gardnerella vaginalis, Bacteroides fragilis, Bacteroides distasonis, Bacteroides 3452A homology group, Bacteroides vulgatus, Bacteroides ovalus, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides uniformis, Bacteroides eggerthii, Bacteroides splanchnicus, Clostridium difficile, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare, Mycobacterium leprae, Corynebacterium diphtheriae, Corynebacterium ulcerans, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus agalactiae, Streptococcus pyogenes, Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus saprophyticus, Staphylococcus intermedius, Staphylococcus hyicus subsp. hyicus, Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus hominis,* or *Staphylococcus saccharolyticus.*

58. The use of any one of claims 48-56, wherein the infection comprises a bacteria selected from *Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas fluorescens, Stenotrophomonas maltophilia, Escherichia coli, Citrobacter freundii, Salmonella typhimurium, Salmonella typhi, Salmonella paratyphi, Salmonella enteritidis, Shigella dysenteriae, Shigella flexneri, Shigella sonnei, Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Serratia marcescens, Acinetobacter calcoaceticus, Acinetobacter haemolyticus, Yersinia enterocolitica, Yersinia pestis, Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia intermedia, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Haemophilus haemolyticus, Haemophilus parahaemolyticus, Helicobacter pylori, Campylobacter fetus, Campylobacter jejuni, Campylobacter coli, Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus, Legionella pneumophila, Listeria monocytogenes, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Moraxella, Bacteroides fragilis, Bacteroides vulgatus, Bacteroides ovalus, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides uniformis, Bacteroides eggerthii,* or *Bacteroides splanchnicus.*

59. A sterile container, comprising:

a compound of any one of claims 1-27 in solid form; and

an antibacterial agent in solid form.

60. The container of claim 59, wherein the antibacterial agent is a β-lactam.

61. The container of claim 60, wherein the β-lactam is selected from Amoxicillin, Ampicillin (Pivampicillin, Hetacillin, Bacampicillin, Metampicillin, Talampicillin), Epicillin, Carbenicillin (Carindacillin), Ticarcillin, Temocillin, Azlocillin, Piperacillin, Mezlocillin, Mecillinam (Pivmecillinam). Sulbenicillin, Benzylpenicillin (G), Clometocillin, Benzathine benzylpenicillin, Procaine benzylpenicillin, Azidocillin, Penamecillin. Phenoxymethylpenicillin (V), Propicillin, Benzathine phenoxymethylpenicillin, Pheneticillin, Cloxacillin (Dicloxacillin, Flucloxacillin), Oxacillin, Meticillin, Nafcillin, Faropenem, Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem. Meropenem, Panipenem, Tomopenem, Razupenem, Cefazolin, Cefacetrile, Cefadroxil, Cefalexin, Cefaloglycin, Cefalonium, Cefaloridine, Cefalotin, Cefapirin, Cefatrizine, Cefazedone, Cefazaflur, Cefradine, Cefroxadine, Ceftezole, Cefaclor, Cefamandole, Cefminox. Cefonicid, Ceforanide, Cefotiam, Cefprozil, Cefbuperazone, Cefuroxime, Cefuzonam, Cefoxitin, Cefotetan, Cefmetazole, Loracarbef, Cefixime, Ceftazidime, Ceftriaxone, Cefcapene, Cefdaloxime, Cefdinir, Cefditoren, Cefetamet, Cefmenoxime, Cefodizime, Cefoperazone, Cefotaxime, Cefpimizole, Cefpiramide, Cefpodoxime, Cefsulodin, Cefteram, Ceftibuten, Ceftiolene, Ceftizoxime, Flomoxef, Latamoxef, Cefepime, Cefozopran. Cefpirome, Cefquinome, Ceftobiprole, Ceftaroline, CXA-101, RWJ-54428, MC-04,546, ME1036, BAL30072, SYN 2416, Ceftiofur, Cefquinome, Cefovecin, Aztreonam, Tigemonam, Carumonam, RWJ-442831, RWJ-333441, or RWJ-333442.

62. The container of claim 60, wherein the β-lactam is selected from Ceftazidime, Biapenem, Tomopenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem or Panipenem.

63. The container of claim 60, wherein the β-lactam is selected from Aztreonam, Tigemonam, BAL30072, SYN 2416, or Carumonam.

64. The container of any one of claims 59-63, wherein the compound and the antibacterial agent are blended.

65. The container of any one of claims 59-63, wherein the compound and the antibacterial agent are not blended.

66. The container of any one of claims 59-65, wherein the compound is in crystalline form.

67. The container of any one of claims 59-66, wherein the antibacterial agent is in crystalline form.

68. The container of any one of claims 59-65, wherein the compound and the antimicrobial agent are lyophiles.

69. The container of any one of claims 59-68, wherein the molar ratio of compound to antibacterial agent is from 1:8 to 8:1.

70. The container of any one of claims 59-68, wherein the molar ratio of compound to antibacterial agent is from 1:2 to 2:1.

71. The container of any one of claims 59-68, wherein the molar ratio of compound to antibacterial agent is 1:1.

72. The container of any one of claims 59-71, further comprising a pH adjuster.

73. The container of claim 72, wherein the pH adjuster comprises NaOH.

74. The container of claim 72, wherein the pH adjuster comprises citric acid.

75. A method of preparing a pharmaceutical composition for administration, comprising reconstituting the contents of the sterile container of claim 59 using a pharmaceutically acceptable diluent.

76. The method of claim 75, wherein the diluent comprises a saline solution.

77. The method of claim 75, wherein the diluent comprises a dextrose solution.

78. A method of administration, comprising administering the reconstituted solution of claim 75 intravenously to a patient.

**Knobbe Martens Olson & Bear LLP**
*Intellectual Property Law*

2040 Main Street
Fourteenth Floor
Irvine, CA 92614
Tel 949-760-0404
Fax 949-760-9502
www.knobbe.com

Joseph J. Mallon, Ph.D.
858-707-4177
Joseph.Mallon@knobbe.com

LODGEMENT UNIT
A) $ 757 Payable
B) $ — Received
C) $ 757 Underpaid
D) $ ..... ~~Overpaid~~
FANG BATCH No:
7639174

April 6, 2012

IP Australia
- 7 APR 2012
RECEIVED

**VIA FACSIMILE (+011-61-2-6283-7999)**
**& INTERNATIONAL FEDERAL EXPRESS**

**Attn: Authorized Officer, Ansari Samad**

International Searching Authority
AUSTRALIAN PATENT OFFICE
PO Box 200, WODEN ACT 2606
Australia

Re: **RESPONSE TO WRITTEN OPINION WITH ARTICLE 34 AMENDMENTS & DEMAND FOR PRELIMINARY EXAMINATION**
PCT Patent Application No.: PCT/US2011/046957
Title: CYCLIC BORONIC ACID ESTER DERIVATIVES AND THERAPEUTIC USES THEREOF
Filing Date: August 8, 2011
Applicants: REMPEX PHARMACEUTICALS, INC. et al.
Our Reference: REMPEX.073WO

Dear Examiner Samad:

This letter is in response to the Written Opinion issued on December 27, 2011 in Int. App. No. PCT/US2011/046957. Please consider the following amendments and remarks.

## Amendments

Claim 1 is amended to recite "X is selected from a group consisting of $-CO_2R^{13}$, and carboxylic acid isosteres." Claim 5 is amended to recite "X is selected from a group consisting of $-CO_2H$, and carboxylic acid isosteres." Claim 26 is amended to address a typographical informality and recite "or a pharmaceutically acceptable salt thereof." Basis for these amendments can be found throughout the specification as filed, for example, at paragraphs [0009], [0034], and original Claims 1, 5 and 26.

For the Examiner's convenience, a copy of the amended claims in which underlining indicates text added in the amendment; strikethroughs and double brackets ("[[ ]]") indicate

text deleted in the amendment is provided herewith as Appendix A. A clean copy of the amended claims is also provided herewith.

## Remarks

### Novelty and Inventive step (PCT Articles 33(2) and 33(3))

The Written Opinion states that claims 1-2, 5, 7, 13-14, 28-30 lack novelty and inventive step over D1 (Li *et al.*, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 20:3550-3556), D2 (WO 2009/046098), and D3 (Panek *et al.*, J. Organic Chemistry 57:5288-5290).

The Examiner has indicated that Claims 21-22 are patentable. Claim 1 has been amended to include the limitations of Claims 21-22. Specifically, Claim 1 now recites that "X is selected from a group consisting of $-CO_2R^{12}$, and carboxylic acid isosteres." Therefore, Claim 1 and all claims that depend from Claim 1 are patentable.

## Conclusion

In view of the foregoing, Applicant respectfully submits that the claims are novel and have inventive step over the cited art. As such, Applicant requests the issuance of a favorable IPRP. If the Examiner requires any clarification, he is invited to call the undersigned.

Sincerely,

Joseph J. Mallon, Reg. No. 39,287
Agent of Record

cc: International Docketing

# PATENT COOPERATION TREATY

From the:
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

Knobbe Martens Olson & Bear LLP
2040 Main Street,
Irvine California 92614
United States of America

# PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

| | |
|---|---|
| | Date of mailing *(day/month/year)* 14/09/2011 |
| Applicant's or agent's file reference<br>MPEX073WO | **FOR FURTHER ACTION**<br>See paragraph 2 below |

| International application No. | International filing date *(day/month/year)* | Priority date *(day/month/year)* |
|---|---|---|
| **PCT/US2011/046957** | 8 August 2011 | 10 August 2010 |

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

INT. CL.

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

Applicant

REMPEX PHARMACEUTICALS,INC. et al

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- [X] Box No. I Basis of the opinion
- [X] Box No. II Priority
- [ ] Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- [ ] Box No. IV Lack of unity of invention
- [X] Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- [ ] Box No. VI Certain documents cited
- [ ] Box No. VII Certain defects in the international application
- [ ] Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

| Name and mailing address of the ISA | Date of completion of this opinion | Authorized Officer |
|---|---|---|
| AUSTRALIAN PATENT OFFICE<br>PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA<br>E-mail address: pct@ipaustralia.gov.au<br>Facsimile No. +61 2 6283 7999 | 05 September 2011 | **ANSARI SAMAD**<br>AUSTRALIAN PATENT OFFICE<br>(ISO 9001 Quality Certified Service)<br>Telephone No. +61 2 6283 2718 |

**WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.

**PCT**/US2011/046957

**Box No. I Basis of this opinion**

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   [X] The international application in the language in which it was filed

   [ ] A translation of the international application into, , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

2. [ ] This opinion has been established taking into account **the rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43*bis*.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:

   a. (means)

      [ ] on paper

      [ ] in electronic form

   b. (time)

      [ ] in the international application as filed

      [ ] together with the international application in electronic form

      [ ] subsequently to this Authority for the purposes of search

4. [ ] In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.

PCT/US2011/046957

**Box No. II Priority**

1. [X] The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43*bis*.1 and 64.1) is the claimed priority date.

2. [ ] This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43*bis*.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. Additional observations, if necessary:

**WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.

**PCT/US2011/046957**

**Box No. V** **Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

| | | |
|---|---|---|
| Novelty (N) | Claims **3-4, 6, 8-12, 15-27, 31-78** | **YES** |
| | Claims **1-2, 5, 7, 13-14, 28-30** | **NO** |
| Inventive step (IS) | Claims **3-4, 6, 8-12, 15-27, 31-78** | **YES** |
| | Claims **1-2, 5, 7, 13-14, 28-30** | **NO** |
| Industrial applicability (IA) | Claims **1-78** | **YES** |
| | Claims **None** | **NO** |

2. Citations and explanations:

The current application is related to boronate derivatives of formula I that are useful in treating bacterial infections.

The following citations identified in the International Search Report have been utilised for the purposes of this opinion:

D1: LI X. *et al*: "Synthesis and evaluation of novel α-amino cyclic boronates as inhibitors of HCV NS3 protease", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2010, 20(12), 3550-3556. [Available online 20 May 2010].

D2: WO 2009/046098 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, ANACOR PHARMACEUTICALS, INC.) 9 April 2009.

D3: PANEK J. S. *et al*: "Diastereoselectivity in the borane methyl sulfide promoted hydroboration of α-alkoxy-β,γ-unsaturated esters. Documentation of an alkoxy-directed hydroboration reaction", J. Organic Chemistry, 1992, 57(20), 5288-5290.

**NOVELTY (N)**

D1 discloses cyclic boronate derivatives (see Table 1, all compounds) where $R^1$ = -NR9C(=O)$R^9$; $R^9$ = H or a substituted heterocyclyl; $R^6$, X = H; m = 0 and Y = unsubstituted or substituted 1-3 atom alkylene linker, that are useful as HCV NS3 inhibitors and fall within the scope of claims 1-2, 5, 7 and 13-14. D1 further discloses a composition of its compounds which contains 20% glycerol (see footnote a of Table 1) thus disclosing all the features of claim 28.

D2 discloses compounds which are useful in the treatment of viral infections such as HCV infection (see Abstract, Examples) that fall within the scope of claims 1-2, 5, 7 and 13-14. D2 further discloses pharmaceutical compositions comprising its compounds, a pharmaceutically acceptable carrier and also a further therapeutic agent thus disclosing the features of claims 28-30 (see page 147, lines 25-29; page 152, lines 5-33).

**[Continued in Supplemental Sheet]**

**Supplemental Box**

**In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.**

Continuation of: **Box V**

**NOVELTY (N) Continued**

D3 discloses compounds (see page 5289, left hand column, footnote (15), compounds 3b and 4a) that fall within the scope of claims 1-2, 5 and 14.

Hence, in light of the cited documents claims 1-2, 5, 7, 13-14 and 28-30 are considered not to meet the requirements of Article 33(2) of the PCT for novelty.

Claims 3-4, 6, 8-12, 15-27 and 31-78 are considered to meet the requirements of Article 33(2) of the PCT for novelty.

**INVENTIVE STEP (IS)**

Claims 1-2, 5, 7, 13-14 and 28-30 are not novel and hence do not possess an inventive step.

None of the documents D1-D3 disclose the same use of their compounds as the current application (i.e. usefulness in the treatment of bacterial infections). Hence, in light of each of the cited documents, claims 3-4, 6, 8-12, 15-27 and 31-78 are considered to meet the requirements of Article 33(3) of the PCT for inventive step.

**INDUSTRIAL APPLICABILITY (IA)**

Claims 1-78 of the current application are considered to satisfy the requirements of Article 33(4) of the PCT for industrial applicability.

# ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **ANA MARIA CASTRO WEY** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

Los abajo firmados,

**REMPEX PHARMACEUTICALS, INC.**

con domicilio en

**11535 Sorrento Valley Road, San Diego, CA 92121, Estados Unidos de América.**

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANA MARIA CASTRO y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANA MARIA CASTRO y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANA MARIA CASTRO y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado,

The undersigned,

**REMPEX PHARMACEUTICALS, INC.**

domiciled at

**11535 Sorrento Valley Road,**
**San Diego, CA 92121, USA**

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANA MARIA CASTRO and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANA MARIA CASTRO and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANA MARIA CASTRO and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this: 7 Dec 2012

Signature: _____

Print Name: Michael Dudley

Title: CSO & Sr. VP of R&D

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
16 February 2012 (16.02.2012)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2012/021455 A1

(51) **International Patent Classification**:
*C07F 5/02* (2006.01) *A61P 31/04* (2006.01)
*A61K 31/69* (2006.01)

(21) **International Application Number**:
PCT/US2011/046957

(22) **International Filing Date**:
8 August 2011 (08.08.2011)

(25) **Filing Language**: English

(26) **Publication Language**: English

(30) **Priority Data**:
61/372,296 10 August 2010 (10.08.2010) US
61/488,655 20 May 2011 (20.05.2011) US

(71) **Applicant** *(for all designated States except US)*: **REMPEX PHARMACEUTICALS, INC.** [US/US]; 11535 Sorrento Valley Road, San Diego, CA 92121-1309 (US).

(72) **Inventors; and**

(75) **Inventors/Applicants** *(for US only)*: **HIRST, Gavin** [GB/US]; 5391 Carmel Knolls Drive, San Diego, CA 92130 (US). **REDDY, Raja** [US/US]; 5507 Mill Creek Road, San Diego, CA 92130 (US). **HECKER, Scott** [US/US]; Del Mar, CA (US). **TOTROV, Maxim** [RU/US]; 3310 1st Avenue #3D, San Diego, CA 92103 (US). **GRIFFITH, David, C.** [US/US]; 714 Bandak Court, San Marcos, CA 92069 (US). **RODNY, Olga** [US/US]; 46 Laverne Way, Mill Valley, CA 94941 (US). **DUDLEY, Michael, N.** [US/US]; 17257 Silver Gum Way, San Diego, CA 92127 (US). **BOYER, Serge** [US/US]; 5112 Castle Hills Drive, San Diego, CA 92109 (US).

(74) **Agent**: **HART, Daniel**; Knobbe Martens Olson & Bear LLP, 2040 Main Street, 14th Floor, Irvine, CA 92614 (US).

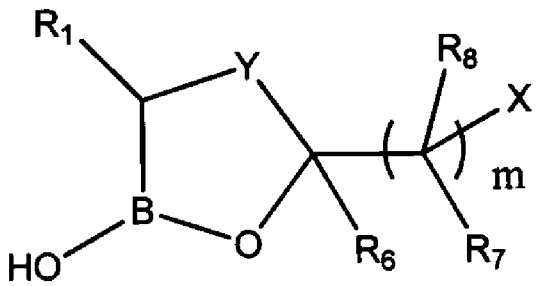
(81) **Designated States** *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **Designated States** *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Published**:

— *with international search report (Art. 21(3))*

(54) **Title**: CYCLIC BORONIC ACID ESTER DERIVATIVES AND THERAPEUTIC USES THEREOF




Formula (I)

(57) **Abstract**: Disclosed herein are antimicrobial compound compositions, pharmaceutical compositions, the use and preparation thereof. The invention relates to cyclic boronic acid ester derivatives of formula I and their use as therapeutic agents particularly in the treatment of bacterial infections.

WO 2012/021455 A1

# PATENT COOPERATION TREATY

# PCT

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

| Applicant's or agent's file reference | FOR FURTHER ACTION | see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below. |
|---|---|---|
| MPEX073WO | | |
| International application No. | International filing date *(day/month/year)* | (Earliest) Priority Date *(day/month/year)* |
| **PCT/US2011/046957** | 8 August 2011 | 10 August 2010 |

Applicant

REMPEX PHARMACEUTICALS,INC. et al

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:

☒ The international application in the language in which it was filed.

☐ A translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II).

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (See Box No. III).

4. With regard to the **title,**

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract,**

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the **drawings,**

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

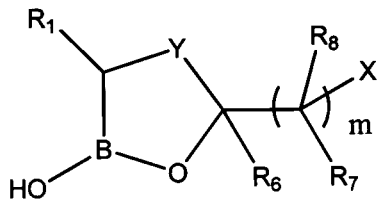
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract.

**Box No. IV Text of the Abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)**

**Abstract**

Disclosed herein are antimicrobial compound compositions, pharmaceutical compositions, the use and preparation thereof. The invention relates to cyclic boronic acid ester derivatives of formula I and their use as therapeutic agents particularly in the treatment of bacterial infections.




Formula I

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
**PCT/US2011/046957**

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.

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

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY and CAPLUS substructure search based on formula I of claim 1

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X | LI X. *et al*: "Synthesis and evaluation of novel α-amino cyclic boronates as inhibitors of HCV NS3 protease", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2010, 20(12), 3550-3556. [Available online 20 May 2010].<br>See Table 1, all compounds, footnote a of Table 1 | 1-2, 5, 7, 13-14, 28 |
| X | WO 2009/046098 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, ANACOR PHARMACEUTICALS, INC.) 9 April 2009.<br>See Abstract, Examples, page 147, lines 25-29, page 152, lines 5-33 | 1-2, 5, 7, 13-14, 28-30 |
| X | PANEK J. S. *et al*: "Diastereoselectivity in the borane methyl sulfide promoted hydroboration of α-alkoxy-β,γ-unsaturated esters. Documentation of an alkoxy-directed hydroboration reaction", J. Organic Chemistry, 1992, 57(20), 5288-5290.<br>See page 5289, left hand column, footnote (15), compounds 3b and 4a | 1-2, 5, 14 |

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C [X] See patent family annex

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 05 September 2011 | 14/09/2011 |


Name and mailing address of the ISA/AU

AUSTRALIAN PATENT OFFICE
PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA
E-mail address: pct@ipaustralia.gov.au
Facsimile No. +61 2 6283 7999

Authorized officer
**ANSARI SAMAD**
AUSTRALIAN PATENT OFFICE
(ISO 9001 Quality Certified Service)
Telephone No : (02) 6283 2718

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| P,X | LI X. *et al*: "Novel macrocyclic HCV NS3 protease inhibitors derived from α-amino cyclic boronates", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2010, 20(19), 5695-5700. [Available online 10 August 2010].<br>See Table 1, footnote a of Table 1 | 1-2, 5, 7, 13-14, 28 |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No.
**PCT/US2011/046957**

This Annex lists the known "A" publication level patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

| Patent Document Cited in Search Report | Patent Family Member |
|---|---|
| WO 2009/046098 | NONE |

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

END OF ANNEX

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**
**DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**
**TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO**

PATENTE DE INVENCION ____ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 25-02-13
(51) Clasificación Internacional: C07F 5/02

(71) Solicitante(s): **REMPEX PHARMACEUTICALS, INC**

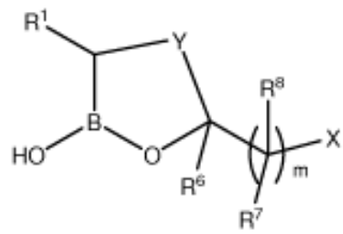
(72) Inventor(es): HIRST, Gavin; REDDY, Raja; HECKER, Scott; TOTROV, Maxim; GRIFFITH, David, C.; RODNY, Olga; DUDLEY, Michael, N. y BOYER, Serge.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

| (30) Prioridad | (31) ***No. Prioridad*** | (32) ***Fecha*** | (33) ***País*** |
|---|---|---|---|
| | 61/372,296 | 10-08-10 | US |
| | 61/488,655 | 20-05-11 | US |

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 10-03-13
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 08-08-11
No. de solicitud: ***PCT/US2011/046957***

(87) Publicación internacional:
Fecha: ***16-02-12***
No. Publicación: ***WO 2012/021455 A1***




I

(54) Titulo: **DERIVADOS ÉSTER DE ÁCIDO BORÓNICO CÍCLICO Y SUS USOS TERAPÉUTICOS.**

(57) Resumen - Reivindicación(es):

**Resumen.-**

Se describen aquí composiciones de compuestos antimicrobianos, composiciones farmacéuticas, su uso y preparación. La invención se refiere a derivados éster de ácido borónico cíclico de la fórmula I y su uso como agentes terapéuticos, particularmente en el tratamiento de infecciones bacterianas.

**Sector:** Industria farmacéutica, composiciones médicas que contienen compuestos orgánicos activos de compuestos de boro útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas.

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**
**DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**
**TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS**

PATENTE DE INVENCION ____ PCT __X__ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL __

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 25-02-13
(51) Clasificación Internacional: C07F 5/02

(71) Solicitante(s): **REMPEX PHARMACEUTICALS, INC**

(72) Inventor(es): HIRST, Gavin; REDDY, Raja; HECKER, Scott; TOTROV, Maxim; GRIFFITH, David, C.; RODNY, Olga; DUDLEY, Michael, N. y BOYER, Serge.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

| (30) Prioridad | (31) ***No. Prioridad*** | (32) ***Fecha*** | (33) ***País*** |
|---|---|---|---|
| | 61/372,296 | 10-08-10 | US |
| | 61/488,655 | 20-05-11 | US |

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 10-03-13
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 08-08-11
No. de solicitud: ***PCT/US2011/046957***

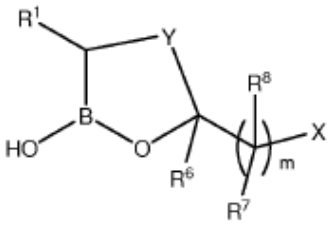
(87) Publicación internacional
Fecha: ***16-02-12***
No. publicación: ***WO 2012/021455 A1***

(54) Titulo: **DERIVADOS ÉSTER DE ÁCIDO BORÓNICO CÍCLICO Y SUS USOS TERAPÉUTICOS.**

# TRADUCCIÓN DE LOS ANEXOS AL REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

## REIVINDICACIONES

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




I

o su sal farmacéutica aceptable, en donde:

Y es un alquileno de 1 a 4 átomos o un enlazador de alquenileno de 2 a 4 átomos, opcionalmente substituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de Cl, F, CN, $CF_3$, $-R^9$, $-OR^9$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, y $-C(=O)OR^9$, en donde el enlazador alquileno o alquenileno está opcionalmente fusionado con un arilo substituido, heteroarilo opcionalmente substituido, carbociclilo opcionalmente substituido u heterociclilo opcionalmente substituido;

$R^1$ se elige de un grupo que consiste de $-C_{1-9}$alquilo, $-C_{2-9}$alquenilo, $-C_{2-9}$alquinilo, $-NR^9R^{10}$, $-C_{1-9}$alquil-$R^{11}$, $-C_{2-9}$alquenil-$R^{11}$, $-C_{2-9}$alquinil-$R^{11}$, -carbociclilo-$R^{11}$, -CH(OH) $C_{1-9}$alquil-$R^9$, $-CH(OH)C_{2-9}$alquenil-$R^9$, $-CH(OH)C_{2-9}$alquinil-$R^9$, -CH(OH)carbociclilo-$R^9$, $-C(=O)R^9$, -C(=O) $C_{1-9}$alquil-$R^9$, -C(=O) $C_{2-9}$alquenil-$R^9$, -C(=O) $C_{2-9}$alquinil-$R^9$, -C(=O) $C_{2-9}$carbociclilo-$R^9$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-N(R^9)C(=O)R^9$, $-N(R^9)C(=O)NR^9R^{10}$, $-N(R^9)C(=O)OR^9$, $-N(R^9)C(=O)C(=NR^{10})R^9$, $-N(R^9)C(=O)C(=CR^9R^{10})R^9$, $-N(R^9)C(=O)C_{1-4}$alquil$N(R^9)C(=O)R^9$, $N(R^9)C(=NR^{10})R^9$, $-C(=NR^{10})NR^9R^{10}$, $-N=C(R^9)NR^9R^{10}$, $-N(R^9)\ SO_2R^9$, $-N(R^9)\ SO_2NR^9R^{10}$, $-N=CHR^9$, arilo sin substituir o substituido, heteroarilo sin substituir o substituido, carbociclilo sin substituir o substituido y heterociclilo sin substituir o substituido;

$R^6$ se elige de un grupo que consiste de H, $-C_{1-9}$alquilo, $-C_{2-9}$alquenilo, $-C_{2-9}$alquinilo, carbociclilo, $-C_{1-9}$ alquil-$R^{11}$, $-C_{2-9}$alquenil-$R^{11}$, $-C_{2-}$

$_9$alquinil-$R^{11}$, carbociclilo -$R^{11}$, -C(=O)$OR^9$, -$C_{1-9}$alquil $CO_2R^9$, -$C_{2-9}$alquenil $CO_2R^9$, -$C_{2-9}$alquinil $CO_2R^9$, y -carbociclilo-$CO_2R^9$, o en forma alterna:

(iv) $R^6$ y $R^7$ se toman juntos con los átomos a los cuales se conectan para formar un carbociclilo sin substituir o substituido o heterociclilo substituido o sin substituir,

(v) $R^6$ y un átomo de carbono en Y se toman juntos con átomos intermedios para formar un carbociclilo substituido o sin substituir o heterociclilo substituido o sin substituir, o

(vi) $R^6$ está ausente cuando el carbono al cual se conecta es un átomo de anillo en un anillo arilo o heteroarilo;

cada $R^7$ se elige independientemente de un grupo que consiste de H, halo, -$C_{1-9}$alquilo, -$C_{2-9}$alquenilo, -$C_{2-9}$alquinilo, -$NR^9R^{10}$, -$OR^9$, -$C_{1-9}$alquil$CO_2R^9$, -$C_{2-9}$alquenil$CO_2R^9$, -$C_{2-9}$alquinil$CO_2R^9$, y -carbociclilo-$CO_2R^9$ o independientemente:

(i) $R^6$ y un $R^7$ se toman juntos con los átomos a los cuales se conectan para formar un carbociclilo substituido o sin substituir o heterociclilo substituido o sin substituir,

(ii) $R^7$ y un $R^8$ se toman juntos con los átomos a los cuales se conectan para formar un carbociclilo substituido o sin substituir o heterociclilo substituido o sin substituir,

(iii) un $R^7$ y un átomo de carbono en Y se toman juntos con átomos intermedios para formar un carbociclilo substituido o sin substituir o heterociclilo substituido o sin substituir,

(iv) cada una de las siguientes condiciones se cumplen:

(a) Y es un alquileno de 3 a 4 átomos o un enlazador alquileno de 3 a 4 átomos,

(e) $R^6$ está ausente,

(f) $R^7$ y un átomo de carbono en Y se toman juntos con átomos intermedios para formar un arilo substituido o sin substituir o un heteroarilo substituido o sin substituir, y

(g) cada $R^8$ conectado a un átomo de anillo forma parte del arilo substituido o sin substituir o heteroarilo substituido o sin substituir formado por R y Y está ausente;

cada $R^8$ se elige independientemente de un grupo que consiste de H, halo, -$C_{1-9}$alquilo, -$C_{2-9}$alquenilo, -$C_{2-9}$alquinilo, -$NR^9R^{10}$, -$OR^9$, -$C_{1-9}$alquil$CO_2R^9$, -$C_{2-9}$alquenil$CO_2R^9$, -$C_{2-9}$alquinil$CO_2R^9$, -carbociclilo-$CO_2R^9$ o independientemente:

(i) un $R^7$ y un $R^8$ se toman juntos con los átomos a los cuales se conectan para formar un carbociclilo substituido o sin substituir o heterociclilo substituido o sin substituir,

(ii) un $R^7$ geminal y $R^8$ juntos forman -$C_{2-9}$ alquenilenil-$CO_2R^9$, o

(iii) cada uno $R^8$ conectado a un átomo de anillo forma parte de un arilo substituido o sin substituir está ausente;

cada $R^9$ se elige independientemente de un grupo que consiste de H, -$C_{1-9}$alquilo, $C_{2-9}$alquenilo, -$C_{2-9}$alquinilo, carbociclilo, -$C_{1-9}$alquil-$R^{11}$, -$C_{2-9}$alquenil-$R^{11}$, -$C_{2-9}$alquinil-$R^{11}$, -carbociclilo-$R^{11}$, arilo substituido o sin substituir, heteroarilo substituido o sin substituir, carbociclilo substituido o sin substituir y heterociclilo substituido o sin substituir;

cada $R^{10}$ se elige independientemente de un grupo que consiste de H, -$C_{1-9}$alquilo, -$OR^9$, -CH(=NH), -C(=O)$OR^9$, arilo substituido o sin substituir, heteroarilo substituido o sin substituir, carbociclilo substituido o sin substituir y heterociclilo substituido o sin substituir;

cada $R^{11}$ se elige independientemente de un grupo que consiste de arilo substituido o sin substituir, heteroarilo substituido o sin substituir, carbociclilo substituido o sin substituir, y heterociclilo substituido o sin substituir;

X se elige de un grupo que consiste de -$CO_2R^{12}$, e isoésteres de ácido carboxílico;

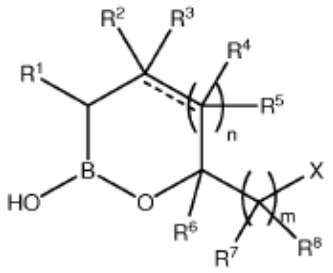
$R^{12}$ se elige de un grupo que consiste de H, $C_{1-9}$alquilo, -$(CH_2)_{0-3}$-R11, -$C(R^{13})_2OC(O)$ $C_{1-9}$alquil, -$C(R^{13})_2OC(O)R^{11}$, -$C(R^{13})_2OC(O)OC_{1-9}$alquilo y - $C(R^{13})_2OC(O)OR^{11}$;

cada $R^{13}$ se elige independientemente de un grupo que consiste de H y $C_{1-4}$alquilo; y

m es independientemente cero o un entero de 1 a 2,

en donde cada $C_{1-9}$alquilo, $C_{2-9}$alquenilo y $C_{2-9}$alquinilo ésta substituido opcionalmente en forma independiente.

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




II

o su sal farmacéutica aceptable, en donde:

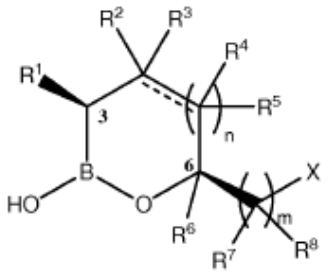
el enlace representado por líneas punteadas y sólidas representa un enlace seleccionado del grupo que consiste de un solo enlace y un doble enlace con la condición de que las líneas punteadas y sólidas solo puede ser un doble enlace cuando n es 1;

$R^2$ y $R^4$ se eligen independientemente de un grupo que consiste de Cl, F, CN, $CF_3$, -$R^9$, -$OR^9$, -$C(=O)NR^9R^{10}$, y -$C(=O)OR^9$; o en forma alterna, $R^2$ y $R^4$ se toman juntos con los átomos a los cuales se conectan para formar un arilo substituido o sin substituir, heteroarilo substituido o sin substituir, carbociclilo substituido o sin substituir, o heterociclilo substituido o sin substituir;

$R^3$ y $R^5$ se eligen independientemente de un grupo que consiste de Cl, F, CN, $CF_3$, $-R^9$, $-OR^9$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, y $-C(=O)OR^9$, con la condición de que si el enlace representado por las líneas punteadas y sólidas es un doble enlace entonces $R^3$ y $R^5$ están ausentes; y

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

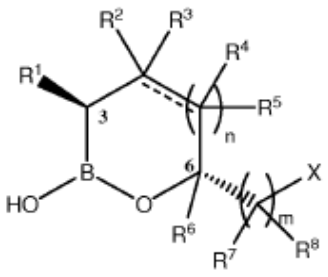
3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque tiene la 3,6-cis-estereoquímica definida ilustrada en la fórmula IIa:




**IIa**

o su sal farmacéutica aceptable.

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque tiene la 3,6-trans-estereoquímica definida ilustrada en la fórmula IIb:




**IIb**

o su sal farmacéutica aceptable.

5. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, caracterizado porque:

$R^1$ se elige de un grupo que consiste de -$C_{1-9}$alquilo, -$C_{2-9}$alquenilo, -$C_{2-9}$alquinilo, -$NR^9R^{10}$, -$C_{1-9}$alquil-$R^{11}$, -$C_{2-9}$alquenil-$R^{11}$, -$C_{2-9}$alquinil-$R^{11}$, -$CH(OH)C_{1-9}$alquil-$R^{11}$, -CH(OH) $C_{2-9}$alquenil-$R^{11}$, -CH(OH) $C_{2-9}$alquinil-$R^{11}$, -C(=O) $R^{11}$, -C(=O) $C_{1-9}$alquil-$R^9$, -C(=O) $C_{2-9}$alquenil-$R^9$, -C(=O) $C_{2-9}$alquinil-$R^9$, -$C(=O)NR^9R^{10}$, -$N(R^9)C(=O)R^9$, -$N(R^9)C(=O)NR^9R^{10}$, -$N(R^9)C(=O)OR^9$, -$N(R^9)C(=O)C(=NR^{10})R^9$, -$N(R^9)C(=O)$ $C_{1-4}$alquilo$N(R^9)C(=O)R^9$, $N(R^9)C(=NR^{10})R^9$, -$C(=NR^{10})NR^9R^{10}$, -$N=C(R^9)NR^9R^{10}$, -$N(R^9)$ $SO_2R^9$, -$N(R^9)$ $SO_2NR^9R^{10}$, arilo substituido o sin substituir, heteroarilo substituido o sin substituir, carbociclilo substituido o sin substituir, y heterociclilo substituido o sin substituir;

$R^6$ se elige de un grupo que consiste de H, - $C_{1-9}$alquilo, $C_{2-9}$alquenilo, - $C_{2-9}$alquinilo, - $C_{1-9}$ alquil-$R^{11}$, - $C_{2-9}$alquenil-$R^{11}$, - $C_{2-9}$alquinil-$R^{11}$, -$C(=O)OR^9$, y - $C_{1-9}$alquilo $CO_2R^9$, - $C_{2-9}$alquenilo $CO_2R^9$, y - $C_{2-9}$alquinilo $CO_2R^9$, o en forma alterna $R^6$ y un $R^7$ se toman junto con los átomos a los cuales se conectan para formar un carbociclilo substituido o sin substituir o heterociclilo substituido o sin substituir;

cada $R^7$ se elige independientemente de un grupo que consiste de H, -$NR^9R^{10}$, -$OR^9$, y -$C_{1-9}$alquil-$CO_2R^9$, - $C_{2-9}$alquenil-$CO_2R^9$, y -$C_{2-9}$alquinil-$CO_2R^9$, o independientemente, $R^6$ y un $R^7$ o independientemente un $R^7$ y un $R^8$ se toman junto con los átomos a los cuales se conectan para formar un carbociclilo substituido o sin substituir o heterociclilo substituido o sin substituir;

cada $R^8$ se elige independientemente de un grupo que consiste de H, -$NR^9R^{10}$, -$OR^9$, y - $C_{1-9}$alquilo $CO_2R^9$, - $C_{2-9}$alquenil-$CO_2R^9$, y -$C_{2-9}$alquinil-$CO_2R^9$, o independientemente, un $R^7$ y un $R^8$ se toman junto con los átomos a los cuales se conectan para formar un carbociclilo substituido o sin substituir o heterociclilo substituido o sin substituir;

cada $R^9$ se elige independientemente de un grupo que consiste de H, -$C_{1-9}$alquilo, $C_{2-9}$alquenilo, -$C_{2-9}$alquinilo, -$C_{1-9}$ alquil-$R^{11}$, -$C_{2-9}$alquenil-$R^{11}$, -$C_{2-9}$alquinil-$R^{11}$, arilo substituido o sin substituir, heteroarilo substituido o sin

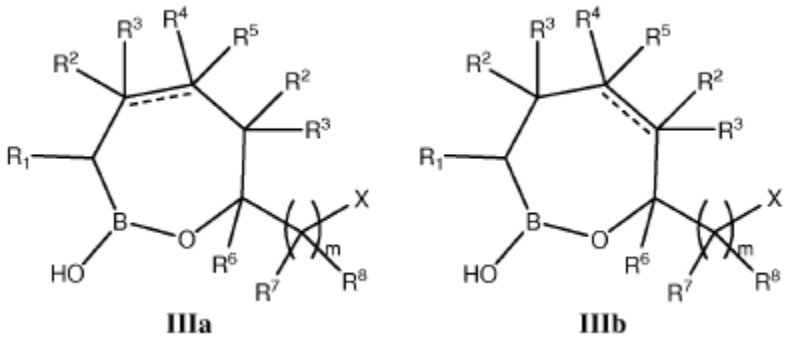
substituir, substituido o sin substituir -$(CH_2)_{0-3}$carbociclilo, y heterociclilo substituido o sin substituir;

cada $R^{10}$ se elige independientemente de un grupo que consiste de H, -$C_{1-9}$alquilo, -$OR^9$, -CH(=NH), arilo substituido o sin substituir, heteroarilo substituido o sin substituir, carbociclilo substituido o sin substituir, y heterociclilo substituido o sin substituir; y

X se elige de un grupo que consiste de -$CO_2H$ e isoésteres de ácido carboxílico.

6. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, caracterizado porque n es 1.

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




o su sal farmacéutica aceptable, en donde:

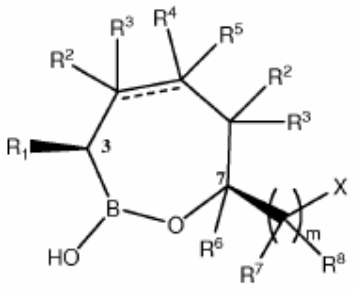
el enlace representado por una línea punteada y sólida, representa un enlace seleccionado del grupo que consiste de un solo enlace y un doble enlace;

cada $R^2$ y $R^4$ se eligen independientemente de un grupo que consiste de Cl, F, CN, $CF_3$, -$R^9$, -$OR^9$, -$C(=O)NR^9R^{10}$, y -$C(=O)OR^9$; o en forma alterna, un $R^2$ y $R^4$ se toman juntos con los átomos a los cuales se conectan para formar un arilo substituido o sin substituir, heteroarilo substituido o sin

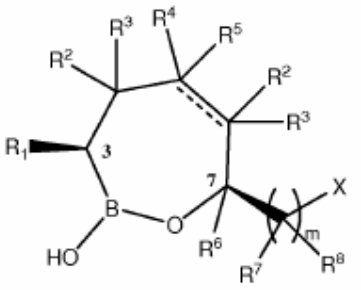
substituir, carbociclilo substituido o sin substituir o o heterociclilo substituido sin substituir;

cada $R^3$ y $R^5$ se eligen independientemente de un grupo que consiste de Cl, F, CN, $CF_3$, $-R^9$, $-OR^9$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, y $-C(=O)OR^9$, con la condición de que si el enlace representado por líneas punteadas y sólidas es un doble enlace entonces $R^3$ y $R^5$ están ausentes.

8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque tiene la 3,7-cis-estereoquímica ilustrada en las fórmulas IIIc y IIId:



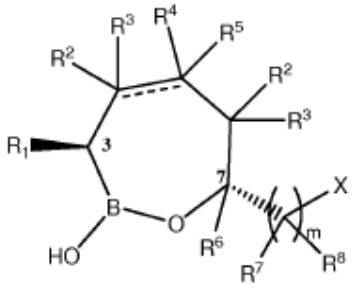

**IIIc**



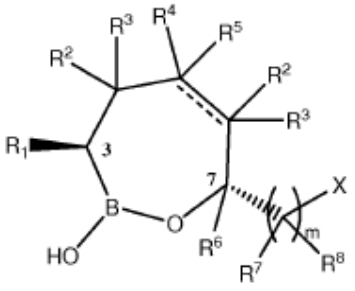

**IIId**

o su sal farmacéutica aceptable.

9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque tiene la 3,7-trans-estereoquímica ilustrada en las fórmulas IIIe y IIIf:



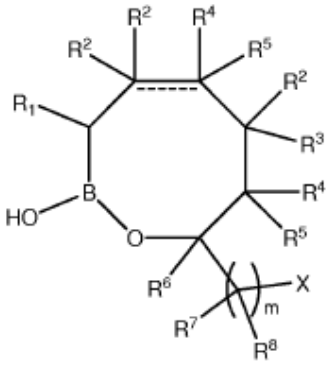

**IIIe**



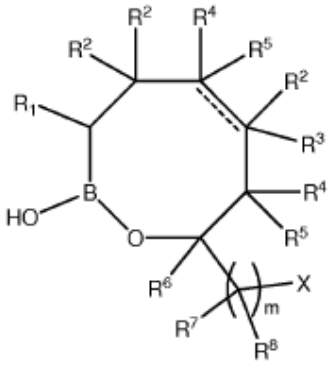

**IIIf**

o su sal farmacéutica aceptable.

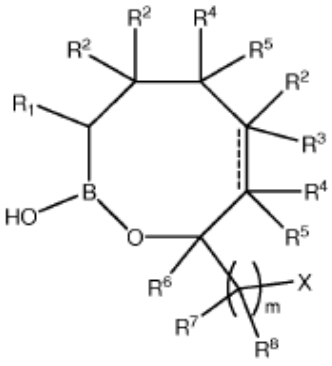
10. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que tiene la estructura de la fórmula IVa, IVb, o IVc:




IVa




IVb




IVc

o su sal farmacéutica aceptable, en donde:

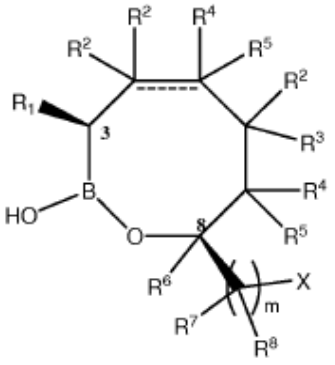
el enlace representado por líneas punteadas y sólidas representa un enlace seleccionado del grupo que consiste de un solo enlace y un doble enlace;

cada $R^2$ y cada $R^4$ se eligen independientemente de un grupo que consiste de Cl, F, CN, $CF_3$, $-R^9$, $-OR^9$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, y $-C(=O)OR^9$; o en forma alterna, un $R^2$ y un $R^4$ se toman juntos con los átomos a los cuales se conectan para formar arilo un substituido o sin substituir, heteroarilo substituido o sin

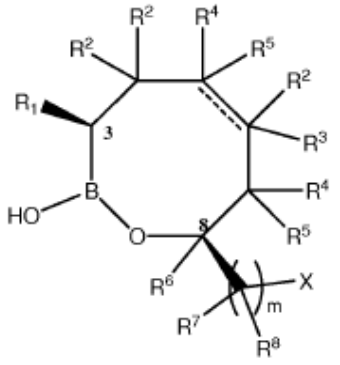
substituir, carbociclilo substituido o sin substituir o heterociclilo substituido o sin substituir;

cada $R^3$ y cada $R^5$ se eligen independientemente de un grupo que consiste de Cl, F, CN, $CF_3$, $-R^9$, $-OR^9$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, y $-C(=O)OR^9$, con la condición de que si el enlace representado por líneas punteadas y sólidas es un doble enlace entonces $R^3$ y $R^5$ conectados a los átomos de carbono unidos a ese enlace, están ausentes.

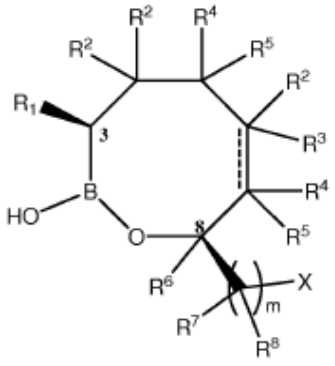
11. El compuesto de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque tiene la 3,8-cis-estereoquímica ilustrada en las fórmulas IVd, IVe, y IVf:



IVd



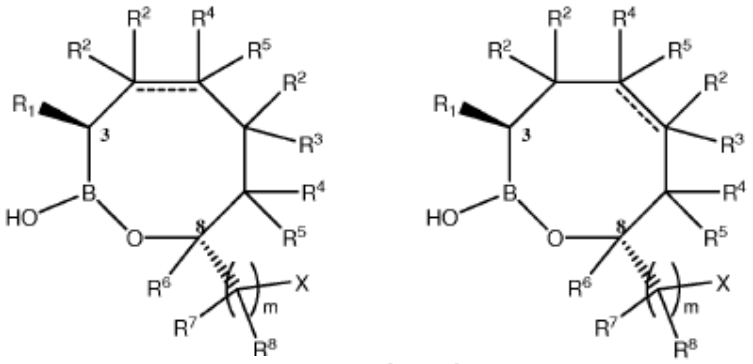
IVe



IVf

o su sal farmacéutica aceptable.

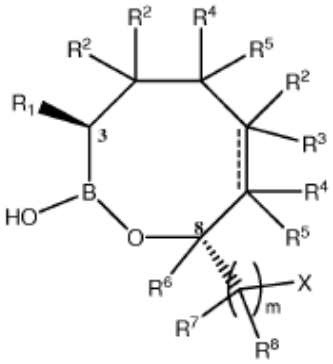
12. El compuesto de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque tiene la 3,8-trans-estereoquímica ilustrada en las fórmulas IVg, IVh, y IVi:



IVg



h



IVi

o su sal farmacéutica aceptable.

13. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2-12, caracterizado porque cada uno de $R^2$, $R^3$, $R^4$, y $R^5$ son hidrógeno.

14. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2-13, caracterizado porque el enlace representado por una línea punteada y sólida, representa un enlace sencillo.

15. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2-13, caracterizado porque el enlace representado por una línea punteada y sólida, representa un doble enlace.

16. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, caracterizado porque $R^6$ y cada $R^7$ y $R^8$ es hidrógeno.

17. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, caracterizado porque $R^1$ es –NHC(=O)$C_{1-9}$alquil-$R^{11}$.

18. El compuesto de conformidad con la reivindicación 17,

caracterizado porque $R^{11}$ es arilo substituido o sin substituir o heteroarilo substituido o sin substituir.

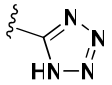
19. El compuesto de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque $R^{11}$ is tien-2-ilo.

20. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-19, caracterizado porque $R^1$ is $-NHC(=O)C(=NOR^9)R^{9'}$, en donden $R^{9'}$ se elige del grup oque consiste de $C_{1-9}$alquilo, arilo substituido o sin substituir, heteroarilo substituido o sin substituir, carbociclilo substituido o sin substituir o heterociclilo substituido sin substituir.

21. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-20, caracterizado porque X es $-CO_2H$.

22. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-20, caracterizado porque X es un isóstero de ácido carboxílico.

23. El compuesto de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado porque el isóstero de ácido carboxílico se elige del grupo que consiste de $-P(O)(OR^9)_2$, $-P(O)(R^9)(OR^9)$,$-P(O)(OR^{12'})_2$, $-P(O)(R^9)(OR^{12'})$, $-CON(R^9)OH$, $-SO_3H$, $-SO_2N(R^9)OH$, y



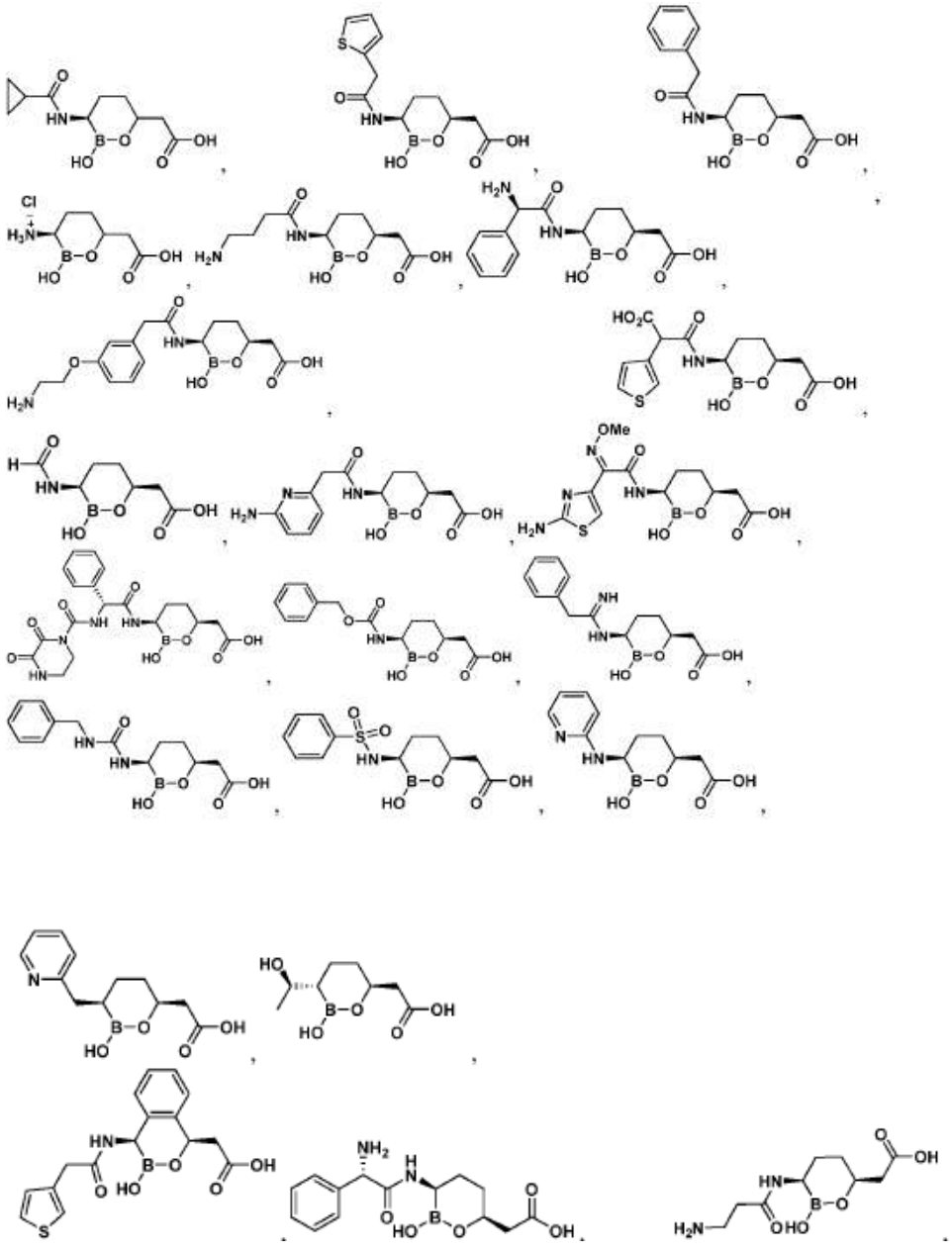
,

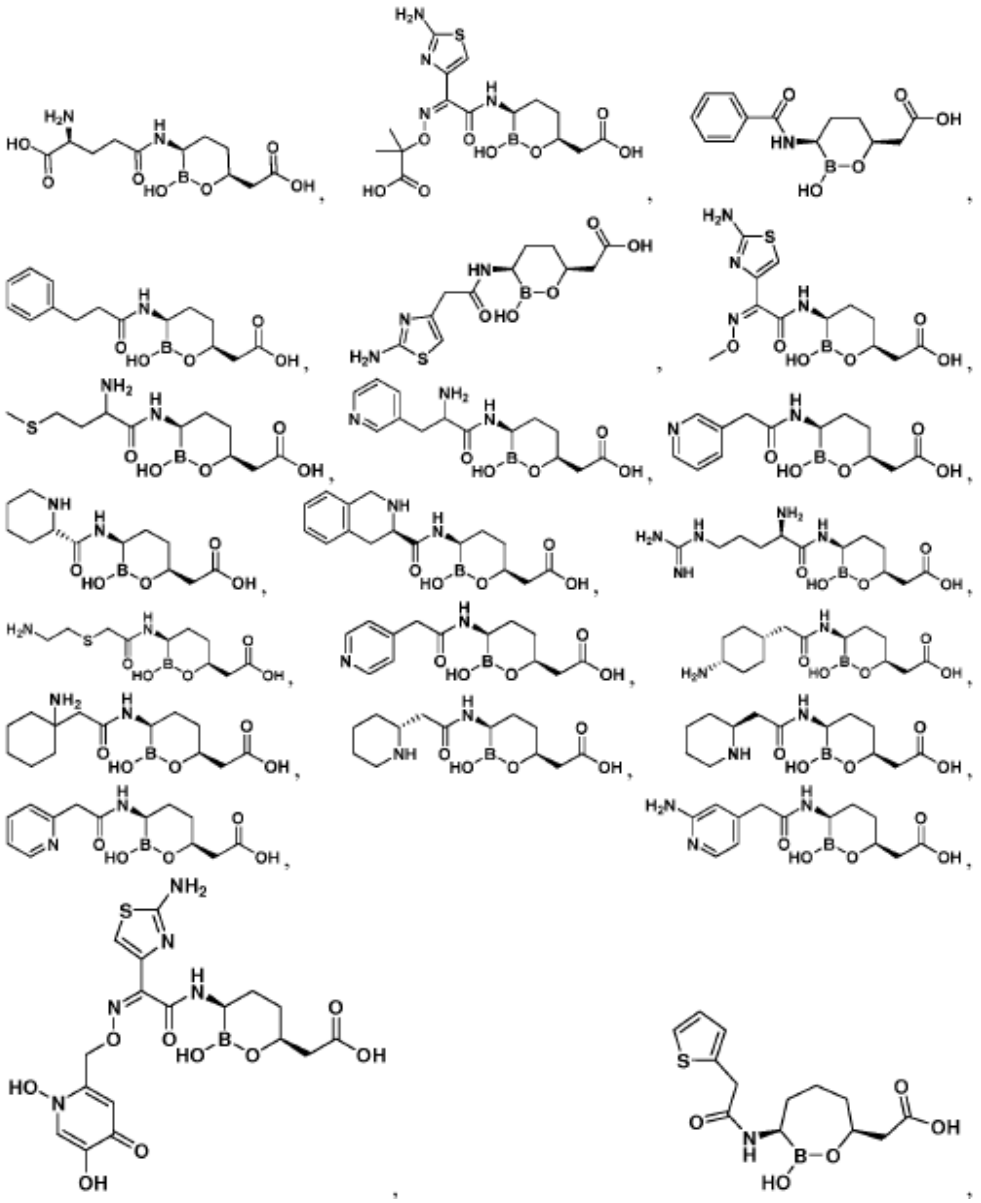
en donde $R^{12'}$ se elige del grupo que consiste de H, $R_{11}$, $-C(R^{13})_2OC(O)C_{1-9}$alquilo, $-C(R^{13})_2OC(O)R^{11}$, $-C(R^{13})_2OC(O)OC_{1-9}$alquilo y $-C(R^{13})_2OC(O)OR^{11}$.

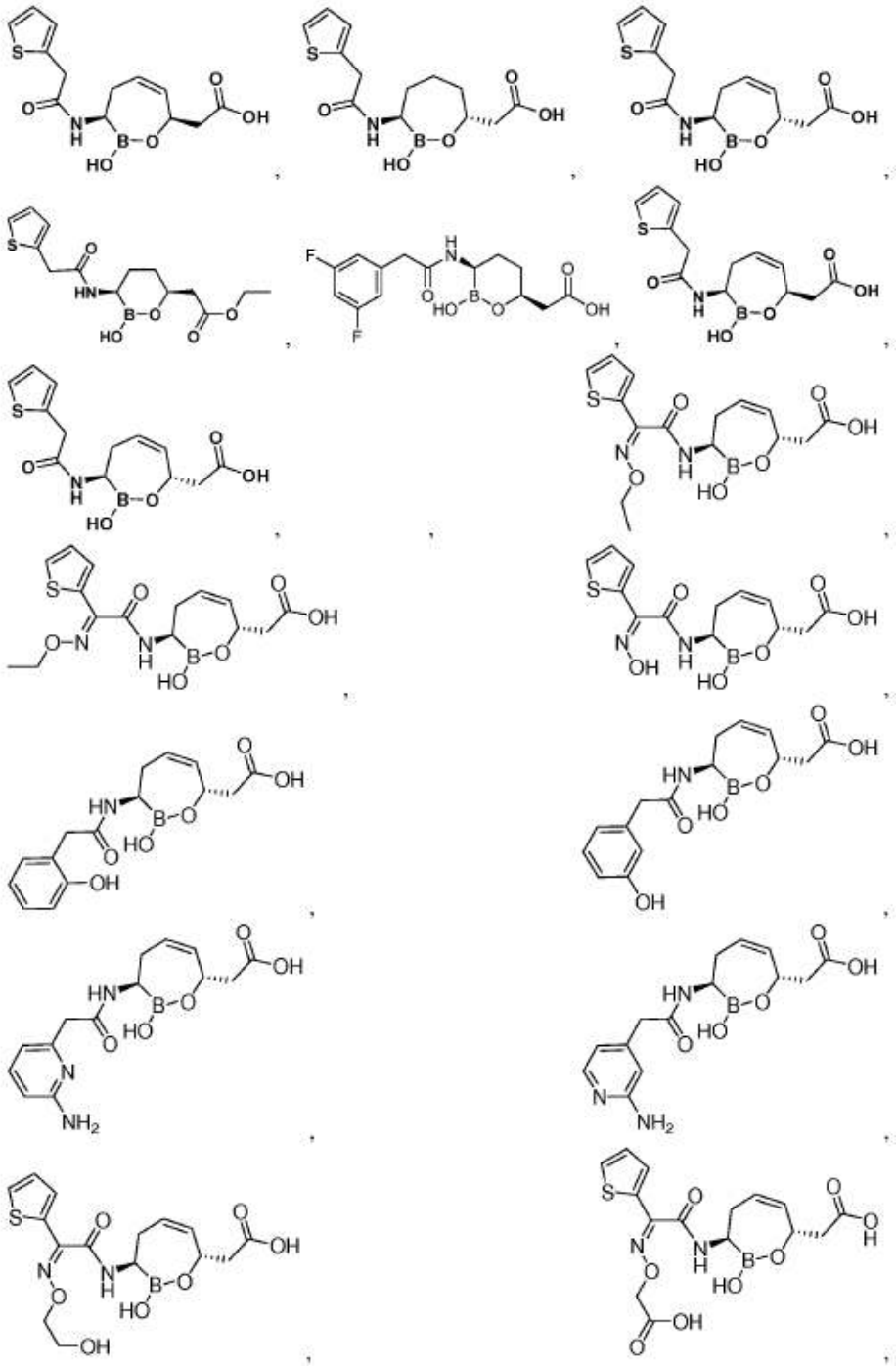
24. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-23, caracterizado porque m es 1.

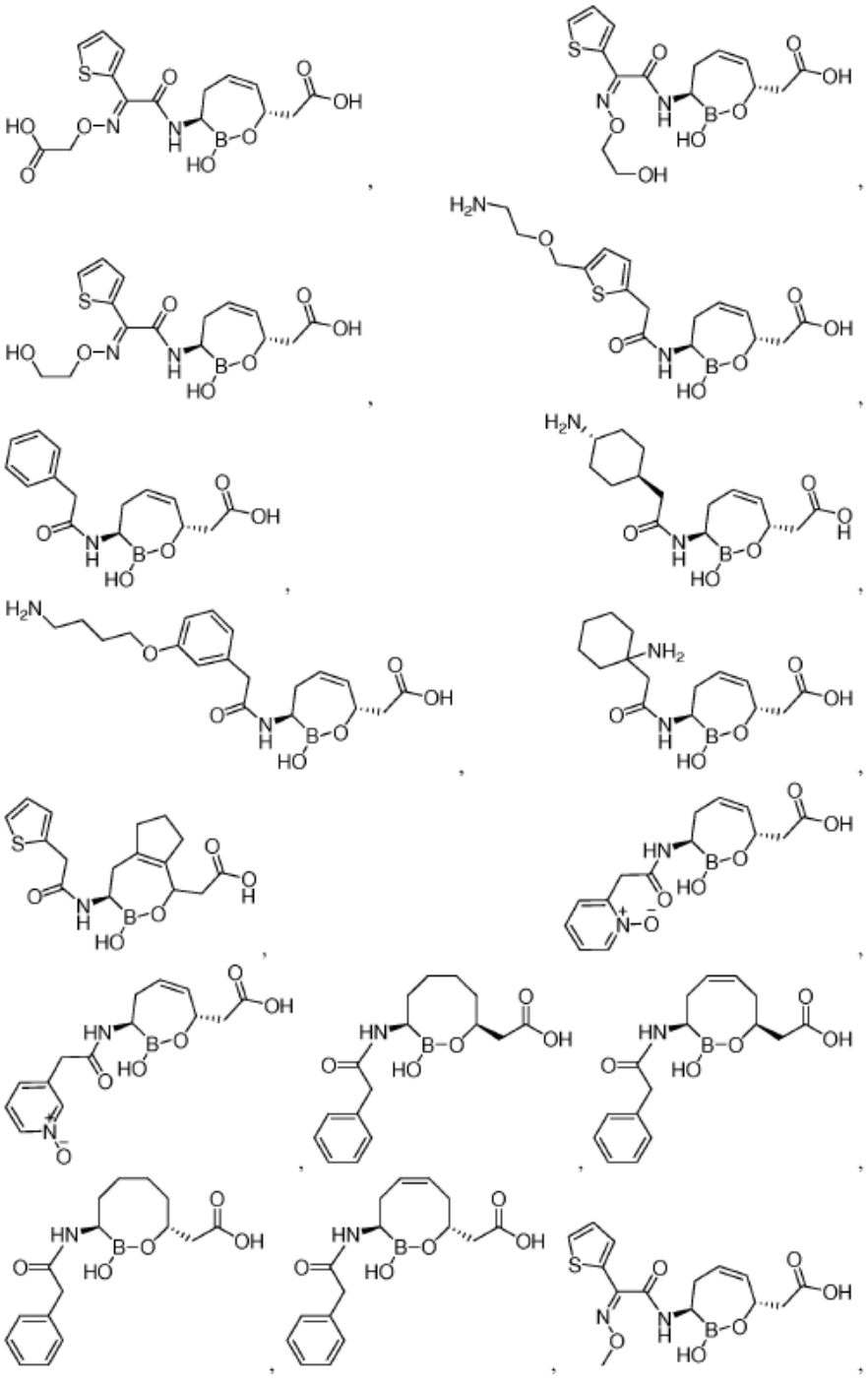
25. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-24, caracterizado porque $R^6$, $R^7$ y $R^8$ son H.

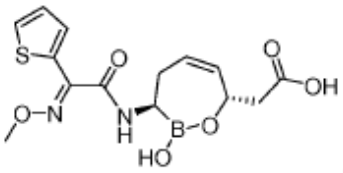
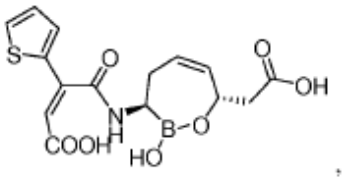
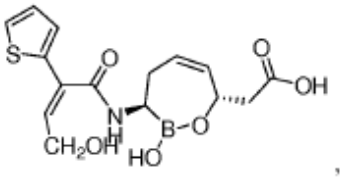
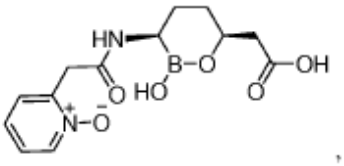
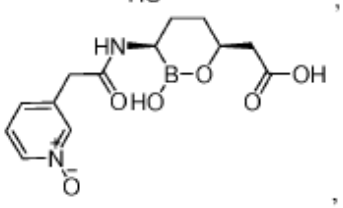
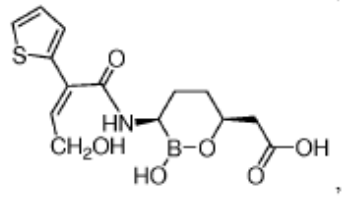
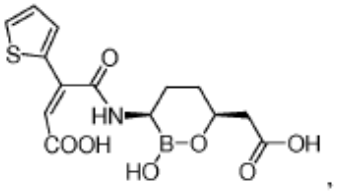
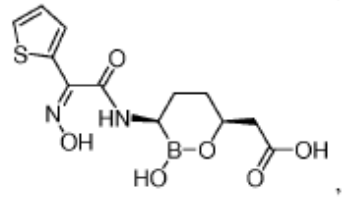
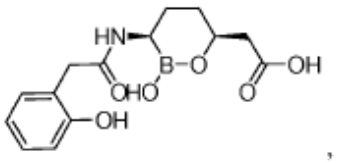
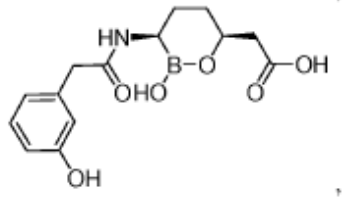
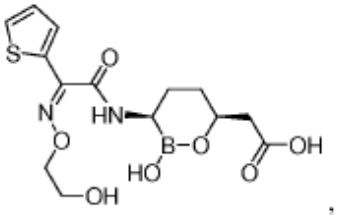
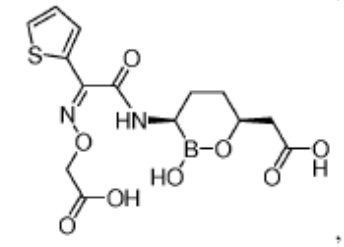
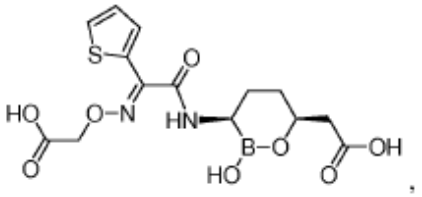
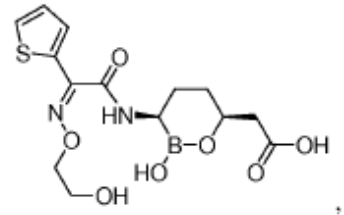
26. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste de:

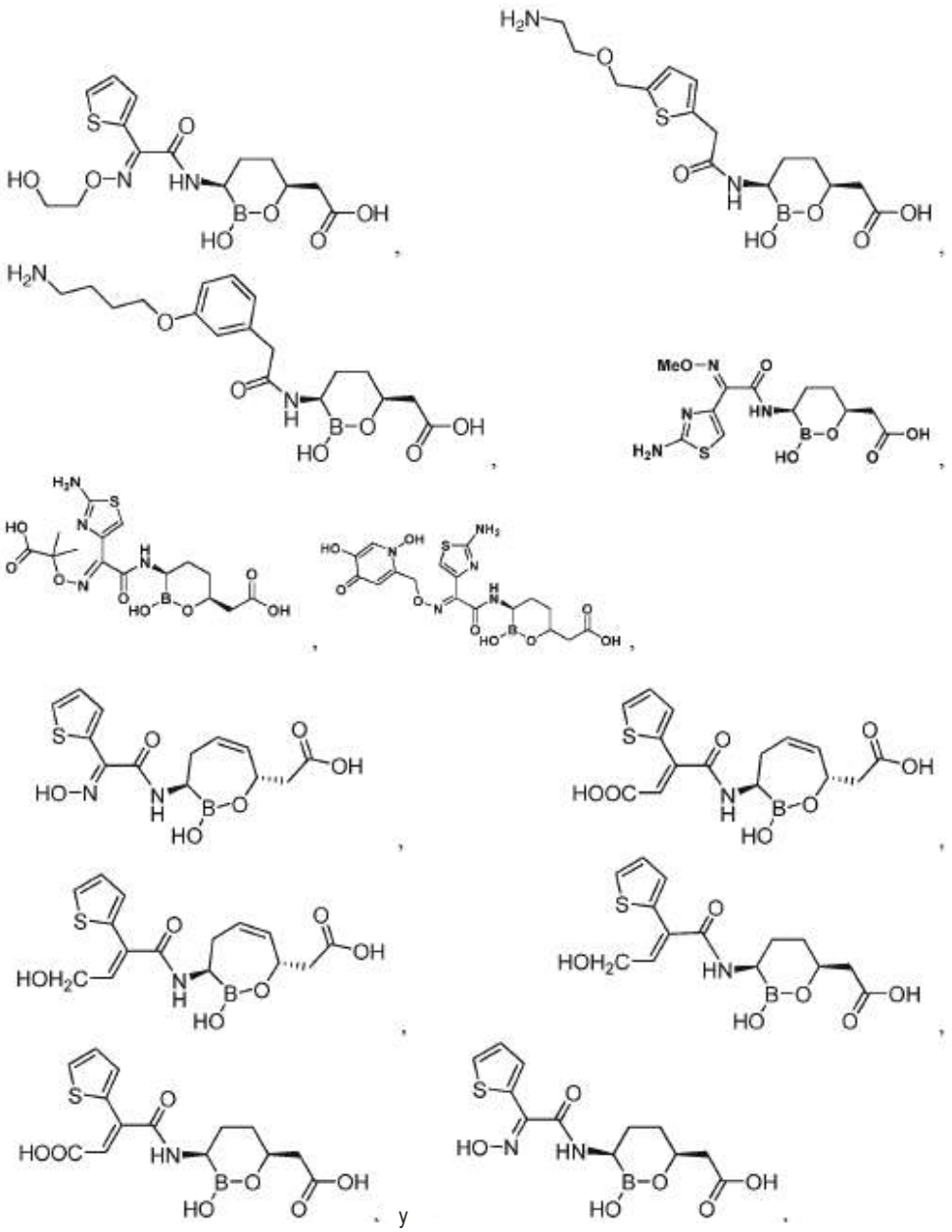








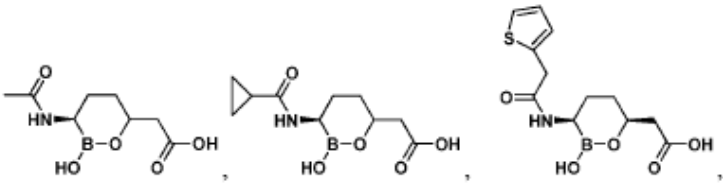

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



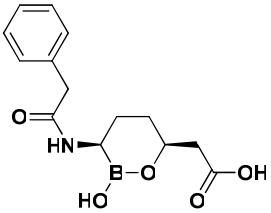
y

o su sal farmacéutica aceptable.

27. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste de:



y



o su sal farmacéutica aceptable.

28. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-27 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

29. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 28, caracterizada porque comprende además un medicamento adicional.

30. La composición de conformidad con la reivindicación 29, caracterizada porque el medicamento adicional se selecciona de un agente antibacteriano, agente antifúngico, un agente antiviral, un agente anti-inflamatorio, o un agente anti-alérgico.

31. La composición de conformidad con la reivindicación 30, caracterizada porque el medicamento adicional es un agente antibacteriano de β-lactama.

32. La composición de conformidad con la reivindicación 31, caracterizada porque la β-lactama se elige de Amoxicilina, ampicilina (pivampicilina, hetacilina, bacampicilina, Metampicilina, Talampicilina), Epicilina, carbenicilina (Carindacilina), ticarcilina, Temocilina, azlocilina, piperacilina, mezlocilina, mecilinam (pivmecilinam), sulbenicilina, bencilpenicilina (G), Clometocilina, bencilpenicilina benzatínica, procaína bencilpenicilina, Azidocilina, Penamecilina, fenoximetilpenicilina (V), propicilina, Benzatina

fenoximetilpenicilina, feneticilina, Cloxacilina (dicloxacilina, flucloxacilina), oxacilina, meticilina, nafcilina, faropenem, Biapenem, doripenem, ertapenem, imipenem, meropenem, panipenem, Tomopenem, Razupenem, cefazolina, Cefacetril, cefadroxil, cefalexina, Cefaloglicina, Cefalonio, cefaloridina, cefalotina, Cefapirina, cefatrizina, Cefazedona, Cefazaflur, Cefradina, Cefroxadina, Ceftezol, cefaclor, cefamandol, cefminox, Cefonicida, ceforanida, Cefotiam, cefprozil, Cefbuperazona, cefuroxima, Cefuzonam, cefoxitina, cefotetan, cefmetazol, Loracarbef, cefixima, ceftazidima, ceftriaxona, Cefcapene, Cefdaloxima, cefdinir, Cefditoren, Cefetamet, cefmenoxima, Cefodizima, cefoperazona, cefotaxima, Cefpimizol, cefpiramida, cefpodoxima, Cefsulodina, Cefteram, ceftibuten, Ceftioleno, ceftizoxima, Flomoxef, Latamoxef, cefepima, Cefozopran, cefpiroma, Cefquinoma, Ceftobiprol, ceftarolina, CXA-101, RWJ-54428, MC-04, 546, ME1036, BAL30072, SYN 2416, ceftiofur, Cefquinoma, cefovecina, aztreonam, Tigemonam, carumonam, RWJ-442831, RWJ-333441, o RWJ-333442.

33. La composición de conformidad con la reivindicación 31, caracterizada porque la β-lactama se elige de Ceftazidima, Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem, o Panipenem.

34. La composición de conformidad con la reivindicación 31, caracterizada porque la β-lactama se elige de Aztreonam, Tigemonam, BAL30072, SYN 2416, o Carumonam.

35. La composición de conformidad con la reivindicación 34, caracterizada porque la β-lactama es Tigemonam, la composición es adecuada para administración oral, X es $-CO_2R^{12}$; y

$R^{12}$ se elige de un grupo que consiste de $C_{1-9}$alquilo, $-(CH_2)_{0-3}$-Rn, $-C(R^{13})_2OC(O)\ C_{1-9}$alquilo, $-C(R^{13})_2OC(O)\ R^{11}$, $C(R^{13})_2OC(O)O\ C_{1-9}$alquilo y $-C(R^{13})_2OC(O)OR^{11}$.

36. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-27, para usar en el tratamiento o la prevención de una infección bacteriana.

37. Un método para tratar o prevenir una infección bacteriana, caracterizado porque comprende administrar a un sujeto que lo requiere, un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-27.

38. El método de conformidad con la reivindicación 37, caracterizado porque además comprende un medicamento adicional.

39. El método de conformidad con la reivindicación 38, caracterizado porque el medicamento adicional se selecciona de un agente antibacteriano, agente antifúngico, un agente antiviral, un agente anti-inflamatorio o un agente anti-alérgico.

40. El método de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado porque el medicamento adicional comprende un agente de β-lactama antibacteriana.

41. El método de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado porque la β-lactama se selecciona de Amoxicilina, Ampicilina (pivampicilina, hetacilina, Bacampicilina, Metampicilina, Talampicilina), Epicilina, carbenicilina (Carindacilina), ticarcilina, Temocilina, Azlocilina, piperacilina, Mezlocilina, mecilinam (pivmecilinam), sulbenicilina, bencilpenicilina (G), Clometocilina, benzatina bencilpenicilina, bencilpenicilina procaína, Azidocilina, Penamecilina, fenoximetilpenicilina (V), propicilina, Benzatina fenoximetilpenicilina, feneticilina, Cloxacilina (dicloxacilina, flucloxacilina), oxacilina, meticilina, nafcilina, Faropenem, Biapenem, doripenem, ertapenem, imipenem, meropenem, panipenem, Tomopenem, Razupenem, cefazolina, Cefacetril, cefadroxil, cefalexina, Cefaloglycin, Cefalonio, cefaloridina, cefalotina, Cefapirina, cefatrizina, Cefazedona, Cefazaflur, Cefradina, Cefroxadina, Ceftezol, cefaclor, cefamandol, cefminox, Cefonicida, ceforanida, Cefotiam, cefprozil, Cefbuperazona, cefuroxima,

Cefuzonam, cefoxitina, cefotetan, cefmetazol, Loracarbef, cefixima, ceftazidima, ceftriaxona, Cefcapene, Cefdaloxima, cefdinir, Cefditoren, Cefetamet, cefmenoxima, Cefodizima, cefoperazona, cefotaxima, Cefpimizol, cefpiramida, cefpodoxima, Cefsulodina, Cefteram, Ceftibuten, Ceftiolen, ceftizoxima, Flomoxef, Latamoxef, cefepima, Cefozopran, cefpiroma, Cefquinoma, Ceftobiprol, ceftarolina, CXA-101, RWJ-54428, MC-04, 546, ME1036, BAL30072, SYN 2416, ceftiofur, Cefquinoma, cefovecina, aztreonam, Tigemonam, carumonam, RWJ-442831, RWJ-333441, o RWJ-333442.

42. El método de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado porque la β-lactama se elige de Ceftazidima, Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem o Panipenem.

43. El método de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado porque la β-lactama se elige de Aztreonam, Tigemonam, BAL30072, SYN 2416, o Carumonam.

44. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 37-43, caracterizado porque el sujeto es un mamífero.

45. El uso de conformidad con la reivindicación 44, caracterizado porque el mamífero es un humano.

46. El uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 37-45, caracterizado porque la infección comprende una bacteria seleccionada de *Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas fluorescens, Pseudomonas acidovorans, Pseudomonas alcaligenes, Pseudomonas putida, Stenotrophomonas maltophilia, Burkholderia cepacia, Aeromonas hydrophilia, Escherichia coli, Citrobacter freundii, Salmonella typhimurium, Salmonella typhi, Salmonella paratyphi, Salmonella enteritidis, Shigella dysenteriae, Shigella flexneri, Shigella sonnei, Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Serratia marcescens, Francisella tularensis, Morganella morganii, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia alcalifaciens, Providencia rettgeri, Providencia stuartii, Acinetobacter*

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

47. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 37-45, caracterizado porque la infección comprende una bacteria seleccionada de *Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas fluorescens, Stenotrophomonas maltophilia, Escherichia coli, Citrobacter freundii, Salmonella typhimurium, Salmonella typhi, Salmonella paratyphi, Salmonella enteritidis, Shigella dysenteriae, Shigella flexneri, Shigella sonnei, Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Serratia marcescens, Acinetobacter calcoaceticus,*

*Acinetobacter haemolyticus, Yersinia enterocolitica, Yersinia pestis, Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia intermedia, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Haemophilus haemolyticus, Haemophilus parahaemolyticus, Helicobacter pylori, Campylobacter fetus, Campylobacter jejuni, Campylobacter coli, Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus, Legionella pneumophila, Listeria monocytogenes, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Moraxella, Bacteroides fragilis, Bacteroides vulgatus, Bacteroides ovalus, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides uniformis, Bacteroides eggerthii,* o *Bacteroides splanchnicus*.

48. El uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-27, en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una infección bacteriana.

49. El uso de conformidad con la reivindicación 48, caracterizado porque además comprende el uso de un medicamento adicional para el tratamiento o prevención de una infección bacteriana.

50. El uso de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado porque el medicamento adicional se selecciona de un agente antibacteriano, agente antifúngico, un agente antiviral, un agente anti-inflamatorio o un agente anti-alérgico.

51. El uso de conformidad con la reivindicación 50, caracterizado porque el medicamento adicional comprende un agente de β-lactama antibacteriana.

52. El uso de conformidad con la reivindicación 51, caracterizado porque la β-lactama se selecciona de Amoxicilina, Ampicilina (pivampicilina, hetacilina, Bacampicilina, Metampicilina, Talampicilina), Epicilina, carbenicilina (Carindacilina), ticarcilina, Temocilina, Azlocilina, piperacilina, Mezlocilina, mecilinam (pivmecilinam), sulbenicilina, bencilpenicilina (G), Clometocilina, benzatina bencilpenicilina, bencilpenicilina procaína, Azidocilina, Penamecilina, fenoximetilpenicilina (V), propicilina, Benzatina fenoximetilpenicilina, feneticilina,

Cloxacilina (dicloxacilina, flucloxacilina), oxacilina, meticilina, nafcilina, Faropenem, Biapenem, doripenem, ertapenem, imipenem, meropenem, panipenem, Tomopenem, Razupenem, cefazolina, Cefacetril, cefadroxil, cefalexina, Cefaloglycin, Cefalonio, cefaloridina, cefalotina, Cefapirina, cefatrizina, Cefazedona, Cefazaflur, Cefradina, Cefroxadina, Ceftezol, cefaclor, cefamandol, cefminox, Cefonicida, ceforanida, Cefotiam, cefprozil, Cefbuperazona, cefuroxima, Cefuzonam, cefoxitina, cefotetan, cefmetazol, Loracarbef, cefixima, ceftazidima, ceftriaxona, Cefcapene, Cefdaloxima, cefdinir, Cefditoren, Cefetamet, cefmenoxima, Cefodizima, cefoperazona, cefotaxima, Cefpimizol, cefpiramida, cefpodoxima, Cefsulodina, Cefteram, Ceftibuten, Ceftiolen, ceftizoxima, Flomoxef, Latamoxef, cefepima, Cefozopran, cefpiroma, Cefquinoma, Ceftobiprol, ceftarolina, CXA-101, RWJ-54428, MC-04, 546, ME1036, BAL30072, SYN 2416, ceftiofur, Cefquinoma, cefovecina, aztreonam, Tigemonam, carumonam, RWJ-442831, RWJ-333441, o RWJ-333442.

53. El uso de conformidad con la reivindicación 51, caracterizado porque la β-lactama se elige de Ceftazidima, Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem o Panipenem.

54. El uso de conformidad con la reivindicación 51, caracterizado porque la β-lactama se elige de Aztreonam, Tigemonam, BAL30072, SYN 2416, o Carumonam.

55. El uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48-54, caracterizado porque el sujeto es un mamífero.

56. El uso de conformidad con la reivindicación 55, caracterizado porque el mamífero es un humano.

57. El uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48.56, caracterizado porque la infección comprende una bacteria seleccionada de *Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas fluorescens, Pseudomonas acidovorans, Pseudomonas alcaligenes, Pseudomonas putida,*

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

58. El uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48-56, caracterizado porque la infección comprende una bacteria seleccionada de *Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas fluorescens, Stenotrophomonas maltophilia, Escherichia coli, Citrobacter freundii, Salmonella typhimurium, Salmonella typhi, Salmonella paratyphi, Salmonella enteritidis, Shigella dysenteriae, Shigella flexneri, Shigella sonnei, Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Serratia marcescens, Acinetobacter calcoaceticus, Acinetobacter haemolyticus, Yersinia enterocolitica, Yersinia pestis, Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia intermedia, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Haemophilus haemolyticus, Haemophilus parahaemolyticus, Helicobacter pylori, Campylobacter fetus, Campylobacter jejuni, Campylobacter coli, Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus, Legionella pneumophila, Listeria monocytogenes, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Moraxella, Bacteroides fragilis, Bacteroides vulgatus, Bacteroides ovalus, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides uniformis, Bacteroides eggerthii,* o *Bacteroides splanchnicus*.

59. Un recipiente estéril, que comprende:

un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-27, en forma sólida; y

un agente antibacteriano en forma sólida.

60. El recipiente de la reivindicación 59, caracterizado porque el agente antibacteriano es una β-lactama.

61. El recipiente de la reivindicación 60, caracterizado porque la β-lactama se elige de Amoxicilina, Ampicilina (Pivampicilina, Hetacilina, Bacampicilina, Metampicilina, Talampicilina), Epicilina, Carbenicilina (Carindacilina), Ticarcilina, Temocilina, Azlocilina, Piperacilina, Mezlocilina, Mecillinam (Pivmecillinam), Sulbenicilina, Bencilpenicilina (G), Clometocilina, benzylpenicilina benzatina, procaína bencilpenicilina, Azidocilina, Penamecilina,

fenoximetilpenicilina (V), Propicilina, Benzatina fenoximetilpenicilina, Feneticilina, Cloxacilina (Dicloxacilina, Flucloxacilina), oxacilina, meticilina, Nafcilina, faropenem, Biapenem, doripenem, ertapenem, imipenem, meropenem, panipenem, Tomopenem, Razupenem, cefazolina, Cefacetril, cefadroxilo, cefalexina, Cefaloglicina, Cefalonio, cefaloridina, cefalotina, Cefapirina, cefatrizina, Cefazedona, Cefazaflur, Cefradine, Cefroxadina, Ceftezol, cefaclor, cefamandol, cefminox, Cefonicida, ceforanida, Cefotiam, cefprozil, Cefbuperazona, cefuroxima, Cefuzonam, cefoxitina, cefotetan, cefmetazol, Loracarbef, cefixima, ceftazidima, ceftriaxona, Cefcapene, Cefdaloxima, cefdinir, Cefditoren, Cefetamet, cefmenoxima, Cefodizima, cefoperazona, cefotaxima, Cefpimizol, cefpiramida, cefpodoxima, Cefsulodina, Cefteram, ceftibuten, Ceftiolen, ceftizoxima, Flomoxef, Latamoxef, cefepima, Cefozopran, cefpiroma, Cefquinoma, Ceftobiprol, ceftarolina, CXA-101, RWJ-54428, MC-04,546, ME1036, BAL30072, SYN 2416, Ceftiofur, Cefquinome, Cefovecina, Aztreonam, Tigemonam, Carumonam, RWJ-442831, RWJ-333441, o RWJ-333442.

62. El recipiente de la reivindicación 60, caracterizado porque la β-lactama se elige de Ceftazidima, Biapenem, Tomopenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem o Panipenem.

63. El recipiente de la reivindicación 60, caracterizado porque la β-lactama se elige de Aztreonam, Tigemonam, BAL30072, SYN 2416, o Carumonam.

64. El recipiente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 59-63, caracterizado porque el compuesto y el agente antibacteriano se mezclan.

65. El recipiente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 59-63, caracterizado porque el compuesto y el agente antibacteriano no se mezclan.

66. El recipiente de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 59-65, caracterizado porque el compuesto está en forma cristalina.

67. El recipiente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 59-66, caracterizado porque el agente antibacteriano está en forma cristalina.

68. El recipiente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 59-65, caracterizado porque el compuesto y el agente antimicrobiano son liófilos.

69. El recipiente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 59-68, caracterizado porque la proporción molar del compuesto a agente antibacteriano es desde 1:8 a 8:1.

70. El recipiente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 59-68, caracterizado porque la proporción molar del compuesto a agente antibacteriano es desde 1:2 a 2:1.

71. El recipiente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 59-68, caracterizado porque la proporción molar del compuesto a agente antibacteriano es 1:1.

72. El recipiente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 59-71, caracterizado porque comprende además un ajustador de pH.

73. El recipiente de conformidad con la reivindicación 72, caracterizado porque el ajustador de pH comprende NaOH.

74. El recipiente de conformidad con la reivindicación 72, caracterizado porque el ajustador de pH comprende ácido cítrico.

75. Un método para la preparación de una composición farmacéutica para administración, que comprende la reconstitución de los contenidos del recipiente estéril de conformidad con la reivindicación 59 utilizando un diluyente farmacéutico aceptable.

76. El método de conformidad con la reivindicación 75,

caracterizado porque el diluyente comprende una solución salina.

77. El método de conformidad con la reivindicación 75, caracterizado porque el diluyente comprende una solución de dextrosa.

78. Un método de administración, que comprende administrar en forma intravenosa a un paciente la solución reconstituida de conformidad con la reivindicación 75.

TRADUCCION OFICIAL No. 2013-02-20-099
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

---

**Sello**
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

---

Subsecretario de Comercio para Propiedad Intelectual y
Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

31 de enero de 2013 PTAS 502211704

KNOBBE, MARTENS, OLSON & BEAR, LLP
2040 MAIN ST.
SSUITE 1400
IRVINE, CA 92614

**OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS**
**NOTIFICACION DE REGISTRO DE UN DOCUMENTO DE TRASPASO**

EL DOCUMENTO ADJUNTO HA SIDO REGISTRADO POR LA DIVISION DE TRASPASOS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS. UNA COPIA MICROFILMADA COMPLETA ESTA DISPONIBLE EN LA OFICINA DE BUSQUEDA DE TRASPASOS BAJO LOS NUMEROS DE ROLLO Y MICROFICHA CUYAS REFERENCIAS SE INDICAN A CONTINUACION.

POR FAVOR REVISE TODA LA INFORMACION CONTENIDA EN ESTA NOTIFICACION. LA INFORMACION QUE ESTA NOTIFICACION DE REGISTRO CONTIENE REFLEJA LOS DATOS QUE FIGURAN EN EL SISTEMA DE TRASPASOS DE PATENTES Y MARCAS. SI USTED ENCUENTRA ERRORES O TIENE ALGUNA PREGUNTA RELACIONADA CON ESTA NOTIFICACION, PUEDE COMUNICARSE CON EL EMPLEADO CUYO NOMBRE FIGURA EN ESTA NOTIFICACION EN EL TELEFONO 571-272-3350. POR FAVOR ENVIE SU SOLICITUD DE CORRECCION A: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT DIVISION SERVICES, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

FECHA DE REGISTRO: 01/29/2013 ROLLO /MICROFICHA: 029717 / 0683

NUMERO DE PAGINAS: 13

MEMORIAL: TRASPASO PARA CORREGIR EL NOMBRE DEL CEDENTE: GAVIN GAVIN ANTERIORMENTE REGISTRADO EN EL ROLLO 027055 MICROFICHA 0038. EL CEDENTE(S) POR EL PRESENTE CONFIRMA EL NOMBRE DEL CEDENTE: GAVIN HIRST.

EXPEDIENTE NUMERO: REMPEX. 073A

CEDENTE:
HIRST, GAVIN — FECHA DEL DOCUMENTO: 09/30/2011

CEDENTE:
REDDY, RAJA — FECHA DEL DOCUMENTO: 09/30/2011

CEDENTE:
HECKER, SCOTT — FECHA DEL DOCUMENTO: 09/29/2011

CEDENTE:
TOTROV, MAXIM — FECHA DEL DOCUMENTO: 10/03/2011

CEDENTE:
GRIFFITH, DAVID C. — FECHA DEL DOCUMENTO: 09/29/2011

CEDENTE:
RODNY, OLGA — FECHA DEL DOCUMENTO: 09/29/2011

CEDENTE:
DUDLEY, MICHAEL N. — FECHA DEL DOCUMENTO: 10/11/2011

CEDENTE:
BOYER, SERGE — FECHA DEL DOCUMENTO: 10/05/2011

CESIONARIO:
REMPEX PHARMACEUTICALS, INC
11535 SORRENTO VALLEY ROAD
SAN DIEGO, CALIFORNIA 92121

NUMERO DE SOLICITUD: 13205112 — FECHA DE PRESENTACIÓN: 08 / 08 / 2011

NUMERO DE PATENTE: — FECHA DE EXPEDICIÓN:

TITULO: DERIVADOS ÉSTER DE ACIDO BORONICO CICLICO Y SUS USOS TERAPEUTICOS

SUCURSAL DE SERVICIOS DE TRASPASOS
DIVISION DE REGISTROS PUBLICOS

**TRASPASO**

POR CUANTO, GAVIN HIRST, ciudadano del Reino Unido, residente en 5391 Carmel Knolls Drive, San Diego, CA 92130; RAJA REDDY, ciudadano de los Estados Unidos, residente en 5507 Mill Creek Rroad, San Diego, California 92130; SCOTT HECKER, ciudadano de los Estados Unidos, residente en Del Mar, California; MAXIM TOTROV, ciudadano de Rusia, residente en 3310 1st Avenue #3D, San Diego, California 92103; DAVID C. GRIFFITH, ciudadano de los Estados Unidos, residente en 714 Bandak Court, San Marcos, California 92069; OLGA RODNY, ciudadano de los Estados Unidos, residente en 46 Laverne Way, Mill Valley, California 94941; MICHAEL N. DUDLEY, ciudadano de los Estados Unidos, residente en 17257 Silver Gum Way, San Diego, California 92127; SERGE BOYER, ciudadano de los Estados Unidos, residente en 5112 Castle Hills Drive, San Diego, California 92109 (en adelante "CEDENTE") hemos inventado ciertas mejoras, tecnología, invenciones, desarrollos, ideas o descubrimientos relacionados con DERIVADOS ÉSTER DE ACIDO BORONICO CICLICO Y SUS USOS TERAPEUTICOS (colectivamente llamados el "Trabajo") para el cual se ha preparado una solicitud para Patente de Invención en los Estados Unidos para ser presentada (identificada anteriormente) ante la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos (en adelante la "Solicitud");

Y POR CUANTO, Rempex Pharmaceuticals, Inc. una sociedad de Delaware, con domicilio principal en 11535 Sorrento Valley Road, San Diego, California 92121 (en adelante el "CESIONARIO"), desea adquirir todo el derecho, título e interés en y de dicha Solicitud y el "Trabajo":

AHORA, POR LO TANTO, por una consideración buena y valiosa, el recibo de lo cual se reconoce por el presente, el CEDENTE por el presente reconoce que el CEDENTE ha vendido, cedido, transferido y traspasado, y por el presente vende, cede, transfiere y traspasa, a dicho CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, todo el derecho, título e interés, en todo el mundo, en la Solicitud y el Trabajo, incluyendo todas las solicitudes provisionales relacionadas con ello (incluyendo pero no limitándose a la Solicitud Provisional de los EE.UU. Nos. 61/372,296, presentada el 10 de agosto de 2010; y 61/488,655, presentada el 20 de mayo de 2011 (respectivamente)), y todas las solicitudes no provisionales que reivindican prioridad sobre ello, incluyendo todas las divisiones, continuaciones, continuaciones en parte, reexpediciones y reexámenes de ello, y todas las Patentes de Invención de los Estados Unidos que pudiesen

otorgarse sobre ello y todas las reexpediciones y extensiones de ello, y todos los derechos de prioridad bajo las Convenciones Internacionales y cualquier Patente de Invención relacionada que pudiese otorgarse o presentarse posteriormente en cualquier país o países extranjeros a los Estados Unidos, todas las extensiones, renovaciones y reexpediciones de ello; y el CEDENTE por el presente autoriza y le solicita al Comisionado de Patentes de los Estados Unidos, y a cualquier funcionario de un país o países extranjeros a los Estados Unidos, cuyo deber es expedir patentes sobre solicitudes como se dijo anteriormente, que expida todas las Patentes de Invención relacionadas a dicho CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, de conformidad con los términos de este instrumento.

Y EL CEDENTE POR EL PRESENTE vende, cede, transfiere y traspasa al CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y cesionarios todas las reivindicaciones por daños y todos los remedios que surjan de cualquier violación de los derechos traspasados por el presente que pudiesen acumularse antes de la fecha del traspaso al CESIONARIO, o que pudiesen acumularse posteriormente, incluyendo, pero sin limitarse al, derecho a demandar, recaudar y retener daños por violaciones pasadas de dicha Patente de Invención antes o después de su expedición.

Y EL CEDENTE POR EL PRESENTE acuerda y acepta que le comunicará a dicho CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, todo hecho conocido por el CEDENTE respecto al Trabajo, y testificará en cualquier procedimiento jurídico, ayudará en la preparación de cualquier otra solicitud provisional o no provisional relacionada con la Solicitud y el Trabajo o cualquier mejora hecha sobre ello, firmará todos los papeles legítimos, ejecutará y hará todos los juramentos legítimos y/o declaraciones en conexión con la Solicitud y el Trabajo incluyendo cualquier mejora hecha sobre ello, cualquier solicitud de patente presentada, y cualquier solicitud que continúa presentada de cualquiera de las solicitudes anteriormente mencionadas, y en general hará todo lo que sea posible para ayudarle al CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, para obtener y ejecutar la protección de patente apropiada para el Trabajo en todos los países.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he colocado mi firma y sello este día 30 de septiembre de 2011.

(firma: ilegible)
GAVIN HIRST

Estado de California )
Condado de San Diego ) ss.

El 9/30/11, ante mí, Melinda Pogue, notario público, compareció personalmente GAVIN HIRST quien me demostró con base en evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre está suscrito en el instrumento adjunto, y reconoció ante mí que él suscribió el mismo en su competencia autorizada, y que por medio de su firma sobre el instrumento, la persona, o la entidad en nombre de quien la persona actuó, suscribió el instrumento.

Certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de Colorado que el párrafo anterior es fiel y correcto.

Testifica mi firma y sello oficial.

[SELLO]

(firma: ilegible)
Firma del Notario

Melinda Pogue
Nombramiento # 1826125
Notario Público-California
Condado de San Diego
Mi Nombramiento Expira el 8 de diciembre de 2012

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he colocado mi firma y sello este día 30 de septiembre de 2011.

(firma: ilegible)
RAJA REDDY

Estado de California )
Condado de San Diego ) ss.

El 9/30/11, ante mí, Melinda Pogue, notario público, compareció personalmente RAJA REDDY quien me demostró con base en evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre está suscrito en el instrumento adjunto, y reconoció ante mí que él suscribió el mismo en su competencia autorizada, y que por medio de su firma sobre el instrumento, la persona, o la entidad en nombre de quien la persona actuó, suscribió el instrumento.

Certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de Colorado que el párrafo anterior es fiel y correcto.

Testifica mi firma y sello oficial.

[SELLO]

(firma: ilegible)
Firma del Notario

Melinda Pogue
Nombramiento # 1826125
Notario Público-California
Condado de San Diego
Mi Nombramiento Expira el 8 de diciembre de 2012

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he colocado mi firma y sello este día 29 de septiembre de 2011.

(firma: ilegible)
SCOTT HECKER

Estado de California )
Condado de San Diego ) ss.

El 29 de septiembre de 2011, ante mí, Melinda Pogue, notario público, compareció personalmente SCOTT HECKER quien me demostró con base en evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre está suscrito en el instrumento adjunto, y reconoció ante mí que él suscribió el mismo en su competencia autorizada, y que por medio de su firma sobre el instrumento, la persona, o la entidad en nombre de quien la persona actuó, suscribió el instrumento.

Certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de Colorado que el párrafo anterior es fiel y correcto.

Testifica mi firma y sello oficial.

[SELLO]

(firma: ilegible)
Firma del Notario

Melinda Pogue
Nombramiento # 1826125
Notario Público-California
Condado de San Diego
Mi Nombramiento Expira el 8 de diciembre de 2012

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he colocado mi firma y sello este día 3 de octubre de 2011.

(firma: ilegible)
MAXIM TOTROV

Estado de California )
Condado de San Diego ) ss.

El 10/3/11, ante mí, Melinda Pogue, notario público, compareció personalmente MAXIM TOTROV quien me demostró con base en evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre está suscrito en el instrumento adjunto, y reconoció ante mí que él suscribió el mismo en su competencia autorizada, y que por medio de su firma sobre el instrumento, la persona, o la entidad en nombre de quien la persona actuó, suscribió el instrumento.

Certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de Colorado que el párrafo anterior es fiel y correcto.

Testifica mi firma y sello oficial.

[SELLO]

(firma: ilegible)
Firma del Notario

Melinda Pogue
Nombramiento # 1826125
Notario Público-California
Condado de San Diego
Mi Nombramiento Expira el 8 de diciembre de 2012

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he colocado mi firma y sello este día 29 de septiembre de 2011.

(firma: ilegible)
DAVID C. GRIFFITH

Estado de California )
Condado de San Diego ) ss.

El 9/29/11, ante mí, Melinda Pogue, notario público, compareció personalmente DAVID C. GRIFFITH quien me demostró con base en evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre está suscrito en el instrumento adjunto, y reconoció ante mí que él suscribió el mismo en su competencia autorizada, y que por medio de su firma sobre el instrumento, la persona, o la entidad en nombre de quien la persona actuó, suscribió el instrumento.

Certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de Colorado que el párrafo anterior es fiel y correcto.

Testifica mi firma y sello oficial.

[SELLO]

(firma: ilegible)
Firma del Notario

Melinda Pogue
Nombramiento # 1826125
Notario Público-California
Condado de San Diego
Mi Nombramiento Expira el 8 de diciembre de 2012

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he colocado mi firma y sello este día 29 de septiembre de 2011.

(firma: ilegible)
OLGA RODNY

Estado de California )
Condado de San Diego ) ss.

El 9/29/11, ante mí, Melinda Pogue, notario público, compareció personalmente OLGA RODNY quien me demostró con base en evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre está suscrito en el instrumento adjunto, y reconoció ante mí que él suscribió el mismo en su competencia autorizada, y que por medio de su firma sobre el instrumento, la persona, o la entidad en nombre de quien la persona actuó, suscribió el instrumento.

Certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de Colorado que el párrafo anterior es fiel y correcto.

Testifica mi firma y sello oficial.

[SELLO]

(firma: ilegible)
Firma del Notario

Melinda Pogue
Nombramiento # 1826125
Notario Público-California
Condado de San Diego
Mi Nombramiento Expira el 8 de diciembre de 2012

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he colocado mi firma y sello este día 11 de octubre de 2011.

(firma: ilegible)
MICHAEL N. DUDLEY

Estado de California )
Condado de San Diego ) ss.

El 10/11/11, ante mí, Melinda Pogue, notario público, compareció personalmente MICHAEL N. DUDLEY quien me demostró con base en evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre está suscrito en el instrumento adjunto, y reconoció ante mí que él suscribió el mismo en su

competencia autorizada, y que por medio de su firma sobre el instrumento, la persona, o la entidad en nombre de quien la persona actuó, suscribió el instrumento.

Certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de Colorado que el párrafo anterior es fiel y correcto.

Testifica mi firma y sello oficial.

[SELLO]

(firma: ilegible)
Firma del Notario

Melinda Pogue
Nombramiento # 1826125
Notario Público-California
Condado de San Diego
Mi Nombramiento Expira el 8 de diciembre de 2012

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he colocado mi firma y sello este día 5 de octubre de 2011.

(firma: ilegible)
SERGE BOYER

Estado de California )
Condado de San Diego ) ss.

El 10/5/11, ante mí, Melinda Pogue, notario público, compareció personalmente SERGE BOYER quien me demostró con base en evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre está suscrito en el instrumento adjunto, y reconoció ante mí que él suscribió el mismo en su competencia autorizada, y que por medio de su firma sobre el instrumento, la persona, o la entidad en nombre de quien la persona actuó, suscribió el instrumento.

Certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de Colorado que el párrafo anterior es fiel y correcto.

Testifica mi firma y sello oficial.

[SELLO]

(firma: ilegible)
Firma del Notario

Melinda Pogue
Nombramiento # 1826125
Notario Público-California
Condado de San Diego
Mi Nombramiento Expira el 8 de diciembre de 2012

OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS
Dirección: Comisionado para Patentes
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
www.uspto.gov

| SOLICITUD NUMERO | FECHA PRESENTACION o 371(c) | UNIDAD ART GRP | REG HON PRES | EXPEDIENTE NO. | TOTAL REIVINDI CACIONES | REIVINDI CACIONES IND |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 13/205,112 | 08/08/2011 | | 1793 | MPEX.073A | 66 | 2 |

20995
KNOBBE MARTENS OLSON & BEAR LLP
2040 MAIN STREET
FOURTEENTH FLOOR
IRVINE, CA 92614

CONFIRMACION NO. 1297
RECIBO PRESENTACION
*OC00000049377840*

Fecha Envío: 08/23/2011

Se reconoce recibo de esta solicitud de patente no provisional. La solicitud se aceptará para examen en su debido curso. Al solicitante se le notificarán los resultados del examen. La correspondencia relacionada con la solicitud debe incluir la siguiente información de identificación: NUMERO DE SOLICITUD DE LOS EE.UU., FECHA DE PRESENTACION, NOMBRE DEL SOLICITANTE, y TITULO DE LA INVENCION. Los honorarios transmitidos por cheque o giro están sujetos a recaudo. Por favor verifique la exactitud de los datos presentados en este recibo. **Si se observa un error en este Recibo de Presentación, por favor presente una solicitud por escrito para una Corrección del Recibo de Presentación. Por favor proporcione una copia de este Recibo de Presentación con la indicación de los cambios. Si ud. recibió una "Notificación para Presentar Partes Faltantes" para esta solicitud, por favor presente las correcciones en este Recibo de Presentación con su respuesta a la Notificación. Cuando la USPTO procese la respuesta a la Notificación, la USPTO generará otro Recibo de Presentación incorporando las correcciones solicitadas.**

Solicitante(s) Gavin Hirst, San Diego, CA;
Raja Reddy, San Diego, CA;
Scott Hecker, Del Mar, CA;
Maxim Totrov, San Diego, CA;
David C. Griffith, San Marcos, CA;
Olga Rodny, Mill Valley, CA:
Michael N. Dudley, San Diego; CA:
Serge Boyer, San Diego, CA;

Traspaso para Solicitud de Patente Publicada
Rempex Pharmaceuticals, Inc., San Diego, CA
Poder: Ninguno

Datos de Prioridad Nacional según han sido reivindicados por el solicitante

Esta solicitud reivindica beneficio de 61/372,296 08/10/2010

y reivindica beneficio de 61/488,655 05/20/2011

Solicitudes Extranjeras (Ud. puede ser elegible para beneficiarse del programa Patent Prosecution Highway en USPTO. Favor ver http://www.uspto.gov para más información.)

Si se requiere, Licencia de Presentación Extranjera Otorgada: 08/17/2011

El código del país y el número de su solicitud de prioridad, para ser usado para presentación en el exterior bajo la Convención de Paris, es US 13/205,112

Fecha de Publicación Proyectada: Será Determinada – pendiente completar Partes Faltantes

Solicitud de No Publicación: No

Solicitud de Publicación Anticipada: No

** ENTIDAD PEQUEÑA **

Título

DERIVADOS ÉSTER DE ACIDO BORONICO CICLICO Y SUS USOS TERAPEUTICOS

Clase Preliminar

## PROTEGIENDO SU INVENCION FUERA DE LOS ESTADOS UNIDOS

Puesto que los derechos otorgados por una patente de los EE.UU. se extienden únicamente en todo el territorio de los Estados Unidos y no tienen efecto en un país extranjero, un inventor que desee protección de patente en otro país debe solicitar una patente en un país específico o en las oficinas de patente regionales. Los solicitantes pueden considerar la presentación de una solicitud internacional bajo el Tratado de Cooperación de Patentes (PCT). Una solicitud internacional (PCT) generalmente tiene el mismo efecto que una solicitud de patente nacional regular en cada país miembro del PCT. El proceso del PCT **simplifica** la presentación de solicitudes de patente sobre la misma invención en países miembros, pero **no resulta** en un otorgamiento de "una patente internacional" y no elimina la necesidad de los solicitantes de presentar documentos adicionales y honorarios en países en los que se desea protección de patente.

Casi cada país tiene su propia legislación, y una persona que desee una patente en un país específico debe hacer una solicitud de patente en ese país de conformidad con la legislación específica. Puesto que las leyes de muchos países difieren en varios aspectos de la legislación de patentes de los Estados Unidos, se les aconseja a los solicitantes buscar guía de los países extranjeros específicos para asegurar que los derechos de patente no se pierdan prematuramente.

A los solicitantes también se les aconseja que en caso de invenciones hechas en los Estados Unidos, el Director de la USPTO debe expedir una licencia antes de que los solicitantes puedan solicitar una patente en un país extranjero. La presentación de una solicitud de patente de los EE.UU. sirve como una solicitud para una licencia de presentación extranjera. El recibo de

presentación del solicitante contiene información adicional y guía en cuanto al estado de la licencia del solicitante para presentación extranjera.

Los solicitantes pueden consultar el cuadernillo de la USPTO, "Información General Relacionada con Patentes" (específicamente, la sección llamada "Tratados y Patentes Extranjeras") para obtener más información sobre márgenes de tiempo y fechas límite para presentar solicitudes de patente extranjera. La guía está disponible contactando USPTO Contact Center al teléfono 800-786-9199, o puede verse en la página web de la USPTO en http://ww.uspto.gov/web/offices/pac/doc/general/index.html.

Para información sobre prevención de robo de su propiedad intelectual (patentes, marcas y obras protegidas), ud. puede consultar la página web del gobierno de los EE.UU., http://www.stopfakes.gov. Parte de una iniciativa del Departamento de Comercio, esta página web incluye "herramientas" que le da una guía a los innovadores sobre cómo proteger propiedad intelectual en países específicos como China, Corea y México. Si tiene preguntas sobre aspectos de ejecución de patentes, los solicitantes pueden llamar a la línea del gobierno de los EE.UU. al 1-866-999-HALT (1-866-999-4158).

**LICENCIA PARA PRESENTACION EXTRANJERA BAJO**
**Título 35, Código de los Estados Unidos, Sección 184**
**Título 35, Código de Regulaciones Federales, 5.11 & 5.15**

**OTORGADA**

Al solicitante se le ha otorgado una licencia bajo 35 U.S.C. 184, si la frase "SI SE REQUIERE, SE OTORGA LICENCIA DE PRESENTACION EXTRANJERA" seguida de una fecha aparece en este formato. Dichas licencias son expedidas en todas las solicitudes en las que se han cumplido las condiciones para expedición de una licencia, prescindiendo de si se requiere una licencia según se expresa en 37 CFR 5.15. El alcance y limitaciones de esta licencia se expresan en 37 CFR 5.15(a) a menos que se haya expedido una licencia anterior bajo 37 CFR 5.15(b). La licencia está sujeta a revocación por medio de notificación por escrito. La fecha indicada es la fecha de vigencia de la licencia, a menos que se haya otorgado una licencia anterior de alcance similar bajo 37 CFR 5.13 o 5.14.

La licencia será retenida por el licenciado y puede usarse en cualquier momento en o después de la fecha de vigencia de la misma a menos que sea revocada. Esta licencia se transfiere automáticamente a cualquier solicitud(es) relacionada presentada bajo 37 CFR 1.53(d). Esta licencia no es retroactiva.

El otorgamiento de una licencia no reduce de ninguna manera la responsabilidad de un licenciado por la seguridad del asunto según ha sido impuesto por un contrato gubernamental o las disposiciones de la legislación existente relacionadas con el espionaje y la seguridad nacional o la exportación de información técnica. Los licenciados deben informarse sobre las regulaciones actuales especialmente respecto a ciertos países, de otras agencias, especialmente de la Oficina de Defensa de Controles Comerciales, Departamento de Estado (respecto a Armas, Municiones e Implementos de Guerra (22 CFR 121-128)); la Oficina de Industria y Seguridad, Departamento de Comercio (15 CFR partes 730-774); la Oficina de Control de Activos Extranjeros, Departamento del Tesoro (31 CFR Partes 500+) y el Departamento de Energía.

**NO OTORGADA**

No se ha otorgado una licencia bajo 35 U.S.C. 184 en este momento, si la frase "SI SE REQUIERE, SE OTORGA LICENCIA DE PRESENTACION EXTRANJERA" NO aparece en este formato. El solicitante todavía puede solicitar una licencia bajo 37 CFR 5.12, se desea una licencia antes de que pasen 6 meses desde la fecha de presentación de la solicitud. Si han transcurrido 6 meses desde la fecha de presentación de esta solicitud y el licenciado no ha recibido ninguna indicación de una orden de confidencialidad bajo 35 U.S.C. 181, el licenciado puede presentar la solicitud en el extranjero de conformidad con 37 CFR 5.15(b).

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 21 de febrero de 2013, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

JANUARY 31, 2013

PTAS

KNOBBE, MARTENS, OLSON & BEAR, LLP
2040 MAIN ST.
SUITE 1400
IRVINE, CA 92614

**502211704**

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH AT 571-272-3350. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 01/29/2013

REEL/FRAME: 029717/0683
NUMBER OF PAGES: 13

BRIEF: CORRECTIVE ASSIGNMENT TO CORRECT THE ASSIGNOR NAME: GAVIN GAVIN PREVIOUSLY RECORDED ON REEL 027055 FRAME 0038. ASSIGNOR(S) HEREBY CONFIRMS THE ASSIGNOR NAME: GAVIN HIRST.

DOCKET NUMBER: REMPEX.073A

ASSIGNOR:
HIRST, GAVIN — DOC DATE: 09/30/2011

ASSIGNOR:
REDDY, RAJA — DOC DATE: 09/30/2011

ASSIGNOR:
HECKER, SCOTT — DOC DATE: 09/29/2011

ASSIGNOR:
TOTROV, MAXIM — DOC DATE: 10/03/2011

ASSIGNOR:
GRIFFITH, DAVID C. — DOC DATE: 09/29/2011

ASSIGNOR:
RODNY, OLGA — DOC DATE: 09/29/2011

ASSIGNOR:
DUDLEY, MICHAEL N. DOC DATE: 10/11/2011

ASSIGNOR:
BOYER, SERGE DOC DATE: 10/05/2011

ASSIGNEE:
REMPEX PHARMACEUTICALS, INC
11535 SORRENTO VALLEY ROAD
SAN DIEGO, CALIFORNIA 92121

APPLICATION NUMBER: 13205112 FILING DATE: 08/08/2011
PATENT NUMBER: ISSUE DATE:
TITLE: CYCLIC BORONIC ACID ESTER DERIVATIVES AND THERAPEUTIC USES THEREOF

ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH
PUBLIC RECORDS DIVISION

**ASSIGNMENT**

WHEREAS, GAVIN HIRST, a United Kingdom citizen, residing at 5391 Carmel Knolls Drive, San Diego, California 92130; RAJA REDDY, a United States citizen, residing at 5507 Mill Creek Road, San Diego, California 92130; SCOTT HECKER, a United States citizen, residing in Del Mar, California; MAXIM TOTROV, a Russian citizen, residing at 3310 1st Avenue #3D, San Diego, California 92103; DAVID C. GRIFFITH, a United States citizen, residing at 714 Bandak Court, San Marcos, California 92069; OLGA RODNY, a United States citizen, residing at 46 Laverne Way, Mill Valley, California 94941; MICHAEL N. DUDLEY, a United States citizen, residing at 17257 Silver Gum Way, San Diego, California 92127; SERGE BOYER, a United States citizen, residing at 5112 Castle Hills Drive, San Diego, California 92109 (individuals hereinafter "ASSIGNOR") invented certain new and useful improvements, technology, inventions, developments, ideas or discoveries related to CYCLIC BORONIC ACID ESTER DERIVATIVES AND THERAPEUTIC USES THEREOF (collectively hereinafter referred to as the "Work") for which an application for Letters Patent in the United States has been prepared for filing (identified above) with the United States Patent and Trademark Office (hereinafter the "Application");

AND WHEREAS, Rempex Pharmaceuticals, Inc., a Delaware Corporation, with its principal place of business at 11535 Sorrento Valley Road, San Diego, California 92121 (hereinafter the "ASSIGNEE"), desires to acquire the entire right, title, and interest in and to the Application and the Work:

NOW, THEREFORE, for good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, ASSIGNOR hereby acknowledges that ASSIGNOR has sold, assigned, transferred and set over, and by these presents does hereby sell, assign, transfer and set over, unto said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, the entire right, title, and interest throughout the world in the Application and the Work, including all provisional applications relating thereto (including but not limited to U.S. Provisional Application Nos. 61/372,296, filed August 10, 2010; and 61/488,655, filed May 20, 2011 (respectively)), and all nonprovisional applications claiming priority thereto, including, all divisions, continuations, continuations-in-part, reissues, and reexaminations thereof, and all Letters Patent of the United States which may be granted thereon and all reissues and extensions thereof, and all rights of priority under International Conventions and any related Letters Patent which may hereafter be granted or filed in any country or countries foreign to the United States, all extensions, renewals and reissues thereof; and ASSIGNOR hereby authorizes and requests the Commissioner of Patents of the United States, and any Official of any country or countries foreign to the United States, whose duty it is to issue patents on applications as aforesaid, to issue all related Letters Patent to the ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, in accordance with the terms of this instrument.

AND ASSIGNOR DOES HEREBY sell, assign, transfer, and convey to ASSIGNEE, its successors, legal representatives, and assigns all claims for damages and all remedies arising out of any violation of the rights assigned hereby that may have accrued prior to the date of assignment to ASSIGNEE, or may accrue hereafter, including, but not limited to, the right to sue for, collect, and retain damages for past infringements of said Letters Patent before or after issuance.

AND ASSIGNOR DOES HEREBY covenant and agree that ASSIGNOR will communicate to said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, any facts known to ASSIGNOR respecting the Work, and testify in any legal proceeding, assist in the preparation of any other provisional or non-provisional applications relating to the Application and the Work or any improvements made thereto, sign all lawful papers, execute and make all rightful oaths and/or declarations in connection with the Application and the Work including any improvements made thereto, any patent applications filed therefrom, and any continuing application filed from any of the

aforementioned applications, and generally do everything possible to aid the ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, to obtain and enforce proper patent protection for the Work in all countries.

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 30th day of September, 20 11.

Gavin Hirst

GAVIN HIRST

**STATE OF CALIFORNIA** )

) ss.

COUNTY OF San Diego )

On 9/30/11, before me, Melinda Pogue, notary public, personally appeared GAVIN HIRST who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument, and acknowledged to me that he executed the same in his authorized capacity, and that by his signature on the instrument the person, or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

[SEAL]

Melinda Pogue

Notary Signature

MELINDA POGUE
Commission # 1826125
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Dec 8, 2012

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 30th day of September, 2011.

RAJA REDDY

STATE OF CALIFORNIA )
) ss.
COUNTY OF San Diego )

On 9/30/11, before me, Melinda Pogue, notary public, personally appeared RAJA REDDY who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument, and acknowledged to me that she executed the same in her authorized capacity, and that by her signature on the instrument the person, or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

[SEAL]

Melinda Pogue

Notary Signature

MELINDA POGUE
Commission # 1826125
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Dec 8, 2012

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 29th day of September, 2011.

Scott J. Hecker

SCOTT HECKER

**STATE OF CALIFORNIA** )
) ss.
COUNTY OF San Diego )

On September 29, 2011 before me, Melinda Pogue, notary public, personally appeared SCOTT HECKER who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument, and acknowledged to me that he executed the same in his authorized capacity, and that by his signature on the instrument the person, or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

[SEAL]

Melinda Pogue

Notary Signature

MELINDA POGUE
Commission # 1826125
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Dec 8, 2012

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 3 day of October, 20 11.

MAXIM TOTROV

STATE OF CALIFORNIA )
) ss.
COUNTY OF San Diego )

On 10/3/11, before me, Melinda Pogue, notary public, personally appeared MAXIM TOTROV who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument, and acknowledged to me that he executed the same in his authorized capacity, and that by his signature on the instrument the person, or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

[SEAL]

Melinda Pogue

Notary Signature

MELINDA POGUE
Commission # 1826125
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Dec 9, 2012

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 29th day of September, 2011.

DAVID C. GRIFFITH

**STATE OF CALIFORNIA** )
) ss.
COUNTY OF San Diego )

On 9/29/11, before me, Melinda Pogue, notary public, personally appeared DAVID C. GRIFFITH who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument, and acknowledged to me that he executed the same in his authorized capacity, and that by his signature on the instrument the person, or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

[SEAL]

Notary Signature

MELINDA POGUE
Commission # 1826125
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Dec 8, 2012

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 29th day of September, 2011.

Olga Rodny

OLGA RODNY

**STATE OF CALIFORNIA** )
) ss.
COUNTY OF San Diego )

On 9/29/11, before me, Melinda Pogue, notary public, personally appeared OLGA RODNY who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument, and acknowledged to me that she executed the same in her authorized capacity, and that by her signature on the instrument the person, or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

[SEAL]

Melinda Pogue

Notary Signature

MELINDA POGUE
Commission # 1826125
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Dec 8, 2012

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 11th day of October, 20 11.

MICHAEL N. DUDLEY

STATE OF CALIFORNIA )
) ss.
COUNTY OF San Diego )

On 10/11/11, before me, Melinda Pogue, notary public, personally appeared MICHAEL N. DUDLEY who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument, and acknowledged to me that he executed the same in his authorized capacity, and that by his signature on the instrument the person, or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

[SEAL]

Melinda Pogue

Notary Signature

MELINDA POGUE
Commission # 1826125
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Dec 8, 2012

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 5th day of October, 20 11.

SERGE BOYER

STATE OF CALIFORNIA )
} ss.
COUNTY OF San Diego )

On 10/5/11, before me, Melinda Pogue, notary public, personally appeared SERGE BOYER who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument, and acknowledged to me that he executed the same in his authorized capacity, and that by his signature on the instrument the person, or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

[SEAL]

Melinda Pogue

Notary Signature

MELINDA POGUE
Commission # 1826126
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Dec 8, 2012

11820030-nh 082611

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office
Address: COMMISSIONER FOR PATENTS
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
www.uspto.gov

| APPLICATION NUMBER | FILING or 371(c) DATE | GRP ART UNIT | FIL FEE REC'D | ATTY.DOCKET.NO | TOT CLAIMS | IND CLAIMS |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 13/205,112 | 08/08/2011 | | 1793 | MPEX.073A | 66 | 2 |

**CONFIRMATION NO. 1297**

20995
KNOBBE MARTENS OLSON & BEAR LLP
2040 MAIN STREET
FOURTEENTH FLOOR
IRVINE, CA 92614

**FILING RECEIPT**




Date Mailed: 08/23/2011

Receipt is acknowledged of this non-provisional patent application. The application will be taken up for examination in due course. Applicant will be notified as to the results of the examination. Any correspondence concerning the application must include the following identification information: the U.S. APPLICATION NUMBER, FILING DATE, NAME OF APPLICANT, and TITLE OF INVENTION. Fees transmitted by check or draft are subject to collection. Please verify the accuracy of the data presented on this receipt. **If an error is noted on this Filing Receipt, please submit a written request for a Filing Receipt Correction. Please provide a copy of this Filing Receipt with the changes noted thereon. If you received a "Notice to File Missing Parts" for this application, please submit any corrections to this Filing Receipt with your reply to the Notice. When the USPTO processes the reply to the Notice, the USPTO will generate another Filing Receipt incorporating the requested corrections**

**Applicant(s)**

Gavin Hirst, San Diego, CA;
Raja Reddy, San Diego, CA;
Scott Hecker, Del Mar, CA;
Maxim Totrov, San Diego, CA;
David C. Griffith, San Marcos, CA;
Olga Rodny, Mill Valley, CA;
Michael N. Dudley, San Diego, CA;
Serge Boyer, San Diego, CA;

**Assignment For Published Patent Application**

Rempex Pharmaceuticals, Inc., San Diego, CA

**Power of Attorney:** None

**Domestic Priority data as claimed by applicant**

This appln claims benefit of 61/372,296 08/10/2010
and claims benefit of 61/488,655 05/20/2011

**Foreign Applications** (You may be eligible to benefit from the **Patent Prosecution Highway** program at the USPTO. Please see http://www.uspto.gov for more information.)

**If Required, Foreign Filing License Granted:** 08/17/2011

The country code and number of your priority application, to be used for filing abroad under the Paris Convention, is **US 13/205,112**

**Projected Publication Date:** To Be Determined - pending completion of Missing Parts

**Non-Publication Request:** No

**Early Publication Request:** No
** **SMALL ENTITY** **
**Title**

CYCLIC BORONIC ACID ESTER DERIVATIVES AND THERAPEUTIC USES THEREOF

**Preliminary Class**

## PROTECTING YOUR INVENTION OUTSIDE THE UNITED STATES

Since the rights granted by a U.S. patent extend only throughout the territory of the United States and have no effect in a foreign country, an inventor who wishes patent protection in another country must apply for a patent in a specific country or in regional patent offices. Applicants may wish to consider the filing of an international application under the Patent Cooperation Treaty (PCT). An international (PCT) application generally has the same effect as a regular national patent application in each PCT-member country. The PCT process **simplifies** the filing of patent applications on the same invention in member countries, but **does not result** in a grant of "an international patent" and does not eliminate the need of applicants to file additional documents and fees in countries where patent protection is desired.

Almost every country has its own patent law, and a person desiring a patent in a particular country must make an application for patent in that country in accordance with its particular laws. Since the laws of many countries differ in various respects from the patent law of the United States, applicants are advised to seek guidance from specific foreign countries to ensure that patent rights are not lost prematurely.

Applicants also are advised that in the case of inventions made in the United States, the Director of the USPTO must issue a license before applicants can apply for a patent in a foreign country. The filing of a U.S. patent application serves as a request for a foreign filing license. The application's filing receipt contains further information and guidance as to the status of applicant's license for foreign filing.

Applicants may wish to consult the USPTO booklet, "General Information Concerning Patents" (specifically, the section entitled "Treaties and Foreign Patents") for more information on timeframes and deadlines for filing foreign patent applications. The guide is available either by contacting the USPTO Contact Center at 800-786-9199, or it can be viewed on the USPTO website at http://www.uspto.gov/web/offices/pac/doc/general/index.html.

For information on preventing theft of your intellectual property (patents, trademarks and copyrights), you may wish to consult the U.S. Government website, http://www.stopfakes.gov. Part of a Department of Commerce initiative, this website includes self-help "toolkits" giving innovators guidance on how to protect intellectual property in specific countries such as China, Korea and Mexico. For questions regarding patent enforcement issues, applicants may call the U.S. Government hotline at 1-866-999-HALT (1-866-999-4158).

## LICENSE FOR FOREIGN FILING UNDER

## Title 35, United States Code, Section 184

## Title 37, Code of Federal Regulations, 5.11 & 5.15

**GRANTED**

The applicant has been granted a license under 35 U.S.C. 184, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" followed by a date appears on this form. Such licenses are issued in all applications where

the conditions for issuance of a license have been met, regardless of whether or not a license may be required as set forth in 37 CFR 5.15. The scope and limitations of this license are set forth in 37 CFR 5.15(a) unless an earlier license has been issued under 37 CFR 5.15(b). The license is subject to revocation upon written notification. The date indicated is the effective date of the license, unless an earlier license of similar scope has been granted under 37 CFR 5.13 or 5.14.

This license is to be retained by the licensee and may be used at any time on or after the effective date thereof unless it is revoked. This license is automatically transferred to any related applications(s) filed under 37 CFR 1.53(d). This license is not retroactive.

The grant of a license does not in any way lessen the responsibility of a licensee for the security of the subject matter as imposed by any Government contract or the provisions of existing laws relating to espionage and the national security or the export of technical data. Licensees should apprise themselves of current regulations especially with respect to certain countries, of other agencies, particularly the Office of Defense Trade Controls, Department of State (with respect to Arms, Munitions and Implements of War (22 CFR 121-128)); the Bureau of Industry and Security, Department of Commerce (15 CFR parts 730-774); the Office of Foreign AssetsControl, Department of Treasury (31 CFR Parts 500+) and the Department of Energy.

**NOT GRANTED**

No license under 35 U.S.C. 184 has been granted at this time, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" DOES NOT appear on this form. Applicant may still petition for a license under 37 CFR 5.12, if a license is desired before the expiration of 6 months from the filing date of the application. If 6 months has lapsed from the filing date of this application and the licensee has not received any indication of a secrecy order under 35 U.S.C. 181, the licensee may foreign file the application pursuant to 37 CFR 5.15(b).