

**DERIVADOS DE ACIDO BORONICO Y OXABOROLES COMO INHIBIDORES DE
BETALACTAMASAS**

Campo de la Invención

5 **[0001]** La presente solicitud se relaciona a los campos de química y medicina. De manera más particular, la presente solicitud se refiere a compuestos antimicrobianos de ácido borónico, a composiciones, a su preparación y a su uso como agentes terapéuticos.

10 **Antecedentes de la Invención**

15 **[0002]** Los antibióticos han sido herramientas efectivas en el tratamiento de enfermedades infecciosas durante el último medio siglo. Desde el desarrollo de la terapia de antibióticos a finales de 1980, casi hubo control completo sobre las infecciones bacterianas en los países desarrollados. Sin embargo, en respuesta a la presión del uso de antibióticos, se han llegado a extender múltiples mecanismos de resistencia y están amenazando la utilidad clínica de la terapia antibacteriana. El incremento en las cepas resistentes a antibióticos ha sido particularmente común en los principales hospitales y centros de cuidado. Las consecuencias del incremento en las cepas resistentes incluyen mayor morbilidad y mortalidad, hospitalización más prolongada de pacientes y un incremento en los costos de tratamiento.

20

25 **[0003]** Varias bacterias tienen enzimas evolucionadas, desactivadoras de β -lactama, específicamente las β -lactamasas, que contrarrestan la eficiencia de los varios antibióticos de β -lactama. Las β -lactamasas se pueden agrupar en 4 clases con base a sus secuencias de aminoácidos, específicamente, clases Ambler A, B, C y D. Las enzimas en la clase A, C y D incluyen serina- β -lactamasas de sitio activo y las enzimas de la clase B, que se encuentran de manera menos frecuente, son dependientes de Zn. Estas enzimas catalizan la degradación

química de los antibióticos de β -lactama, volviéndolos inactivos. Algunas β -lactamasas se pueden transferir dentro y entre varias cepas y especies bacterianas. La propagación rápida de la resistencia bacteriana y la evolución de las cepas multirresistentes limitan severamente las opciones disponibles del tratamiento con β -lactama.

[0004] El incremento de las cepas bacterianas que expresan β -lactamasa clase D, tal como *Acinetobacter baumannii*, ha llegado a ser una amenaza emergente de resistencia a múltiples fármacos. La cepa de *A. baumannii* expresan β -lactamasas de clase A, C y D. Las β -lactamasas de clase D, tal como las familias OXA, son particularmente efectivas en la destrucción de antibióticos de β -lactama tipo carbapenem, por ejemplo, imipenem, el componente de carbapenems activo de Merck's Primaxin® (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. y col., J. Antimicrob. Agents Chemother. 2000, 44, 1556). Esto ha impuesto una amenaza apremiante al uso efectivo de fármacos en esta categoría para tratar e impedir infecciones bacterianas. En realidad, el número de β -lactamasas basadas en serina, catalogadas, ha ido en aumento desde menos de diez en 1970 a más de 300 variantes. Estas cuestiones fomentaron el desarrollo de cinco "generaciones" de cefalosporinas. Cuando inicialmente se liberaron en la práctica clínica, las cefalosporinas de espectro extendido resistieron la hidrólisis por las β -lactamasas de clase A prevalentes, TEM-1 y SHV-1. Sin embargo, el desarrollo de cepas resistentes por la evolución de sustituciones individuales de aminoácido en TEM-1 y SHV-1 dio por resultado la emergencia del fenotipo de β -lactamasa de espectro extendido (ESBL).

[0005] Las nuevas β -lactamasas han evolucionado recientemente de modo que hidrolizan la clase de carbapenem de

antimicrobianos, incluyendo imipenem, biapenem, doripenem, meropenem y ertapenem, así como otros antibióticos de β -lactama. Estas carbapenemasas corresponden a las clases moleculares A, B y D. Las carbapenemasas de clase A del tipo KPC predominantemente en *Klebsiella pneumoniae* pero ahora también reportadas en otras *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. La carbapenemasa KPC se describió primero en 1996 en Carolina del Norte, pero desde entonces se ha diseminado ampliamente en los Estados Unidos de América. Ha sido particularmente problemática en el área citadina de Nueva York, donde se han reportado varios reportes de propagación dentro de los principales hospitales y morbilidad de pacientes. Estas enzimas también se han reportado recientemente en Francia, Grecia, Suecia, Reino Unido y una epidemia en Alemania se ha reportado recientemente. El tratamiento de cepas resistentes con carbapenems se asociado con pobres resultados.

[0006] Las metalo- β -lactamasas de clase B dependientes de zinc se presentan principalmente por los tipos VIM, IMP y NDM. La *K. pneumonia* productora de IMP y VIM se observó primera en 1990 en Japón y en 2001 en el sur de Europa, respectivamente. La cepa positiva IMP permanece frecuente en Japón y también han provocado epidemias hospitalarias en China y Australia. Sin embargo, las diseminaciones de *Enterobacteriaceae* productora de IMP en el resto del mundo parecen estar algo limitadas. Las enterobacterias productoras de VIM se pueden aislar con frecuencia en los países mediterráneos, alcanzando proporciones epidémicas en Grecia. El aislamiento de cepas productoras de VIM permanece bajo en el norte de Europa y en los Estados Unidos. En contraste abrupto, una característica de los aislados de *K. pneumonia* productores de NDM ha sido su rápida diseminación desde su epicentro, el subcontinente Indio, a Europa Occidental, Norteamérica, Australia y el Lejano Oriente. Además, los genes de NDM se han propagado rápidamente a varias especies diferente de *K. pneumonia*.

[0007] Las carbapenemasas de clase D expresadas en plásmido corresponden al tipo OXA-48. *K. pneumonia* productora de OXA-48 se detectó primero en Turquía, en 2001. África Occidental Media y Norte de África retienen los principales centros de infección. Sin embargo, el aislamiento reciente de organismos productores del tipo OXA-48 en India, Senegal y Argentina sugiere la posibilidad de una expansión global. El aislamiento de OXA-48 en bacterias diferentes de *K. pneumonia* subraya el potencial propagador de OXA-48.

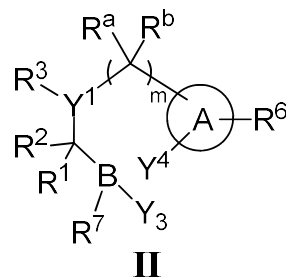
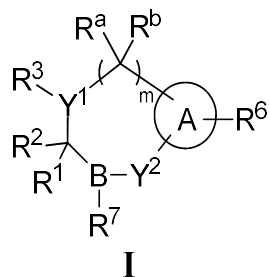
[0008] El tratamiento de cepas productoras de cualquiera de estas carbapenemasas con carbapenems se puede asociar con pobres resultados.

[0009] Otro mecanismo de resistencia mediada por β -lactamasa a carbapenems comprende la combinación de la permeabilidad o mecanismos de flujo combinados con hiperproducción de betalactamasas. Un ejemplo es la pérdida de una porina combinada en hiperproducción de beta-lactamasa ampC que da por resultado resistencia al imipenem en *Pseudomonas aeruginosa*. La bomba de efluvo sobre la sobreexpresión combinada con hiperproducción de la β -lactamasa ampC también puede dar por resultado resistencia a carbapenem tal como meropenem.

[00010] De esta manera, existe la necesidad de inhibidores mejorados de β -lactamasa (BLI).

Breve Descripción de la Invención

[00011] Algunas modalidades descritas en la presente se refieren a compuestos que tienen la estructura de la fórmula I o II, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



5

en donde

Y^1 es N o CR^4 ;

m es un número entero de 0 o 1;

(a)

10

R^2 y R^3 conjuntamente con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo fusionado o sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste de C_{3-7} carbociclilo, heterociclilo de 3-10 miembros, C_{6-10} arilo, y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R^5 , y

15

cada uno de R^1 , R^4 , R^a , y R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, amino, halógeno, ciano, hidroxilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-6} haloalquilo opcionalmente sustituido, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido, C_{1-6} haloalcoxi opcionalmente sustituido, $(C_{1-6} \text{ alcoxi})C_{1-6}$ alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-10} alquenilo opcionalmente sustituido, C_{2-10} alquinilo opcionalmente sustituido, C_{3-7} carbociclilo opcionalmente sustituido, de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido, $(C_{3-7} \text{ carbociclilo})C_{1-6}$ alquilo opcionalmente sustituido, $(\text{heterociclilo de 3-10 miembros})C_{1-6}$ alquilo opcionalmente sustituido, $(C_{6-10} \text{ aril})C_{1-6}$ alquilo opcionalmente sustituido, $(C_{6-10} \text{ aril})C_{1-6}$ alcoxi, $(\text{heteroarilo de 5-10 miembros})C_{1-6}$ alquilo opcionalmente sustituido, acilo, C-carboxi, O-carboxi, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, $-SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$, $-NR^fC(O)NR^fR^g$, $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$, $-C(=NR^e)R^c$, $-C(=NR^e)NR^fR^g$, $-NR^fCR^c(=NR^e)$, $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$, $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$, y $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$; o

25

(b)

R^3 y R^4 conjuntamente con los átomos a los cuales están unidos

forman un anillo espirocíclico o sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste de C₃₋₇carbociclilo y heterociclilo de 3-10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R⁵, y

- 5 cada uno de R¹, R², R^a, y R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, amino, halógeno, ciano, hidroxilo, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆ haloalquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆ alcoxi opcionalmente sustituido, C₁₋₆ haloalcoxi opcionalmente sustituido, (C₁₋₆ alcoxi)C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₂₋₁₀alquenilo opcionalmente sustituido, C₂₋₁₀alquinilo opcionalmente sustituido, C₃₋₇ carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido, (C₃₋₇carbociclilo)C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido, (heterociclilo de 3-10 miembros)C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido, (C₆₋₁₀aril)C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido, (C₆₋₁₀aril)C₁₋₆alcoxi, (heteroarilo de 5-10 miembros)C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido, acilo, C-carboxi, O-carboxi, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, -SR^c, -C(O)(CH₂)₀₋₃SR^c, -C(O)(CH₂)₁₋₃R^d, -NR^fC(O)NR^fR^g, -NR^fS(O)₂NR^fR^g, -C(=NR^e)R^c, -C(=NR^e)NR^fR^g, -NR^fCR^c(=NR^e), -NR^fC(=NR^e)NR^fR^g, -S(O)(CH₂)₁₋₃R^c, y -NR^fS(O)₂NR^fOR^d; o
- 10 (c)
- 15
- 20

- 25 R¹ y R² conjuntamente con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo espirocíclico o sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste de C₃₋₇carbociclilo y heterociclilo de 3-10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R⁵, y

cada uno de R³, R⁴, R^a, y R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, amino, halógeno, ciano, hidroxilo, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆ haloalquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆ alcoxi opcionalmente sustituido, C₁₋₆ haloalcoxi opcionalmente sustituido, (C₁₋₆ alcoxi)C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₂₋₁₀alquenilo opcionalmente

sustituido, C₂₋₁₀alquinilo opcionalmente sustituido, C₃₋₇ carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido, (C₃₋₇carbociclíil)C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido, (heterociclilo de 3-10 miembros)C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido, (C₆₋₁₀aril)C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido, (C₆₋₁₀aril)C₁₋₆alcoxi, (heteroarilo de 5-10 miembros)C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido, acilo, C-carboxi, O-carboxi, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, -SR^c, -C(O)(CH₂)₀₋₃SR^c, -C(O)(CH₂)₁₋₃R^d, -NR^fC(O)NR^fR^g, -NR^fS(O)₂NR^fR^g, -C(=NR^e)R^c, -C(=NR^e)NR^fR^g, -NR^fCR^c(=NR^e), -NR^fC(=NR^e)NR^fR^g, -S(O)(CH₂)₁₋₃R^c, y -NR^fS(O)₂NR^fOR^d; o

(d)

R^a y R^b conjuntamente con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo espirocíclico o sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste de C₃₋₇ carbociclilo y heterociclilo de 3-10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R⁵, y

cada uno de R¹, R², R³, y R⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, amino, halógeno, ciano, hidroxil, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆ haloalquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆ alcoxi opcionalmente sustituido, C₁₋₆ haloalcoxi opcionalmente sustituido, (C₁₋₆ alcoxi)C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₂₋₁₀alquenilo opcionalmente sustituido, C₂₋₁₀alquinilo opcionalmente sustituido, C₃₋₇ carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido, (C₃₋₇carbociclíil)C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido, (heterociclilo de 3-10 miembros)C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido, (C₆₋₁₀aril)C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido, (C₆₋₁₀aril)C₁₋₆alcoxi, (heteroarilo de 5-10 miembros)C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido, acilo, C-carboxi, O-carboxi, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, -SR^c, -C(O)(CH₂)₀₋₃SR^c, -C(O)(CH₂)₁₋₃R^d, -NR^fC(O)NR^fR^g, -

$\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{C}(=\text{NR}^e)\text{R}^c$, $-\text{C}(=\text{NR}^e)\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{NR}^f\text{CR}^c(=\text{NR}^e)$, $-\text{NR}^f\text{C}(=\text{NR}^e)\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{S}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-3}\text{R}^c$, y $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{OR}^d$; o
 (e)

5 R^a y R^4 conjuntamente con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo fusionado o sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste de C_{3-7} carbociclilo, heterociclilo de 3-10 miembros, C_{6-10} arilo, y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R^5 , y

10 cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , y R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, amino, halógeno, ciano, hidroxilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-6} haloalquilo opcionalmente sustituido, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido, C_{1-6} haloalcoxi opcionalmente sustituido, $(\text{C}_{1-6}\text{ alcoxi})\text{C}_{1-6}$ alquilo
 15 opcionalmente sustituido, C_{2-10} alqueno opcionalmente sustituido, C_{2-10} alquino opcionalmente sustituido, C_{3-7} carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros
 20 opcionalmente sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido, $(\text{C}_{3-7}\text{ carbociclilo})\text{C}_{1-6}$ alquilo opcionalmente sustituido, $(\text{heterociclilo de 3-10 miembros})\text{C}_{1-6}$ alquilo
 25 opcionalmente sustituido, $(\text{C}_{6-10}\text{ arilo})\text{C}_{1-6}$ alquilo opcionalmente sustituido, $(\text{C}_{6-10}\text{ arilo})\text{C}_{1-6}$ alcoxi, $(\text{heteroarilo de 5-10 miembros})\text{C}_{1-6}$ alquilo opcionalmente sustituido, acilo, C-carboxi, O-carboxi, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, $-\text{SR}^c$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-3}\text{SR}^c$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-3}\text{R}^d$, $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{C}(=\text{NR}^e)\text{R}^c$, $-\text{C}(=\text{NR}^e)\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{NR}^f\text{CR}^c(=\text{NR}^e)$, $-\text{NR}^f\text{C}(=\text{NR}^e)\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{S}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-3}\text{R}^c$, y $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{OR}^d$;

25 R^5 es $-\text{Y}^5-(\text{CH}_2)_t-\text{G}$;

t es un número entero de 0 o 1;

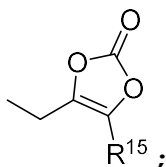
G se selecciona del grupo que consiste de H, amino, halógeno, ciano, hidroxilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-6} haloalquilo opcionalmente sustituido, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido, C_{1-6} haloalcoxi opcionalmente sustituido, $(\text{C}_{1-6}$

alcoxi)C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₂₋₁₀alquenilo
 opcionalmente sustituido, C₂₋₁₀alquinilo opcionalmente
 sustituido, C₃₋₇ carbociclilo opcionalmente sustituido,
 heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀
 arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros
 5 opcionalmente sustituido, (C₃₋₇carbociclílo)C₁₋₆alquilo
 opcionalmente sustituido, (heterociclilo de 3-10 miembros)C₁₋₆
 alquilo opcionalmente sustituido, (C₆₋₁₀aril)C₁₋₆alquilo
 opcionalmente sustituido, (C₆₋₁₀aril)C₁₋₆alcoxi, (heteroarilo de
 5-10 miembros)C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido, acilo, C-
 carboxi, O-carboxi, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-
 10 sulfonamido, -SR^c, -C(O)(CH₂)₀₋₃SR^c, -C(O)(CH₂)₁₋₃R^d, -
 NR^fC(O)NR^fR^g, -NR^fS(O)₂NR^fR^g, -C(=NR^e)R^c, -C(=NR^e)NR^fR^g, -
 NR^fCR^c(=NR^e), -NR^fC(=NR^e)NR^fR^g, -S(O)(CH₂)₁₋₃R^c, y -NR^fS(O)₂NR^fOR^d;

A se selecciona del grupo que consiste de C₃₋₇ carbociclilo,
 heterociclilo de 3-10 miembros, C₆₋₁₀arilo, y heteroarilo de 5-
 15 10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más
 R¹²;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste de H, halógeno, C₁₋₆
 alquilo opcionalmente sustituido, OH, -C(O)OR, C₁₋₆ alcoxi
 opcionalmente sustituido, amino, -N(OR⁸)R⁹, C₁₋₆ alquiltiol
 opcionalmente sustituido, C-amido, S-sulfonamido, CN,
 20 sulfinilo, sulfonilo, y un isómero de ácido carboxílico;

R se selecciona del grupo que consiste de H, C₁₋₉ alquilo,
 -CR¹⁰R¹¹OC(O)C₁₋₉alquilo, -CR¹⁰R¹¹OC(O)C₃₋₇carbociclilo,
 -CR¹⁰R¹¹OC(O)(heterociclilo de 3 a 7 miembros), -CR¹⁰R¹¹OC(O)C₂₋₈
 alcoxialquilo, -CR¹⁰R¹¹OC(O)OC₁₋₉alquilo, -CR¹⁰R¹¹OC(O)OC₃₋₇
 25 carbociclilo, -CR¹⁰R¹¹OC(O)O(heterociclilo de 3 a 7 miembros),
 -CR¹⁰R¹¹OC(O)OC₂₋₈alcoxialquilo, -CR¹⁰R¹¹OC(O)C₆₋₁₀arilo, -
 CR¹⁰R¹¹OC(O)OC₆₋₁₀arilo, -CR¹⁰R¹¹C(O)NR¹³R¹⁴, -CR¹⁰R¹¹OC(O)O(CH₂)₁₋₃
 C(O)NR¹³R¹⁴, -CR¹⁰R¹¹OC(O)O(CH₂)₂₋₃OC(O)C₁₋₄ alquilo,
 -CR¹⁰R¹¹OC(O)O(CH₂)₁₋₃C(O)OC₁₋₄ alquilo, -CR¹⁰R¹¹OC(O)(CH₂)₁₋



$3OC(O)C_{1-4}$ alquilo, y

R⁷ se selecciona del grupo que consiste de -OH, C₁₋₆ alcoxi
5 opcionalmente sustituido, amino, y -N(OR⁸)R⁹;

10 cada R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente del grupo que
consiste de H, halógeno, C₁₋₄alquilo opcionalmente sustituido,
C₃₋₇ carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-
10 miembros opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀arilo opcionalmente
sustituido, y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente
sustituido;

15 cada R¹⁰ y R¹¹ se selecciona independientemente del grupo que
consiste de H, C₁₋₄alquilo opcionalmente sustituido, C₃₋₇
carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-10
miembros opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀arilo opcionalmente
sustituido, y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente
sustituido;

20 R¹² se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, amino,
halógeno, ciano, hidroxilo, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido,
C₁₋₆ haloalquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆ alcoxi
opcionalmente sustituido, C₁₋₆ haloalcoxi opcionalmente
sustituido, (C₁₋₆ alcoxi)C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido,
C₂₋₁₀alquenilo opcionalmente sustituido, C₂₋₁₀alquinilo
opcionalmente sustituido, C₃₋₇ carbociclilo opcionalmente
sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente
sustituido, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de
25 5-10 miembros opcionalmente sustituido, (C₃₋₇carbociclílo)C₁₋₆
alquilo opcionalmente sustituido, (heterociclilo de 3-10
miembros)C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido, (C₆₋₁₀aril)C₁₋₆
alquilo opcionalmente sustituido, (C₆₋₁₀aril)C₁₋₆alcoxi,
(heteroarilo de 5-10 miembros)C₁₋₆alquilo opcionalmente
sustituido, acilo, C-carboxi, O-carboxi, C-amido, N-amido, S-
sulfonamido, N-sulfonamido, sulfhidrilo, -C(O)(CH₂)₀₋₃SR^c, -
C(O)(CH₂)₁₋₃R^d, -NR^fC(O)NR^fR^g, -NR^fS(O)₂NR^fR^g, -C(=NR^e)R^c, -

$C(=NR^e)NR^fR^g$, $-NR^fCR^c(=NR^e)$, $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$, $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$, $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$, y $-(CH_2)_p-Y^6-(CH_2)_qK$;

5 cada R^{13} y R^{14} se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{3-7} carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros, opcionalmente sustituido C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo de y 5-10 miembros opcionalmente sustituido;

R^{15} es C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido;

10 Y^2 se selecciona del grupo que consiste de $-O-$, $-S-$, y $-NR^9-$;

Y^3 se selecciona del grupo que consiste de $-OH$, $-SH$, y $-NHR^9$;

Y^4 se selecciona del grupo que consiste de $-OH$, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido, amino, y $-N(OR^8)R^9$; y

15

Y^5 se selecciona del grupo que consiste de $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-O-$, $-CR^fR^g-$, y $-NR^g-$, o Y^5 está ausente;

Y^6 se selecciona del grupo que consiste de $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-O-$, $-CR^fR^g-$, y $-NR^f-$;

20

K se selecciona del grupo que consiste de C-amido; N-amido; S-sulfonamido; N-sulfonamido; $-NR^fC(O)NR^fR^g$; $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$; $-C(=NR^e)R^c$; $-C(=NR^e)NR^fR^g$; $-NR^fCR^c(=NR^e)$; $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$; C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de C_{1-4} alcoxi, amino, halógeno, C-amido, y N-amido; C_{6-10} arilo opcionalmente

25

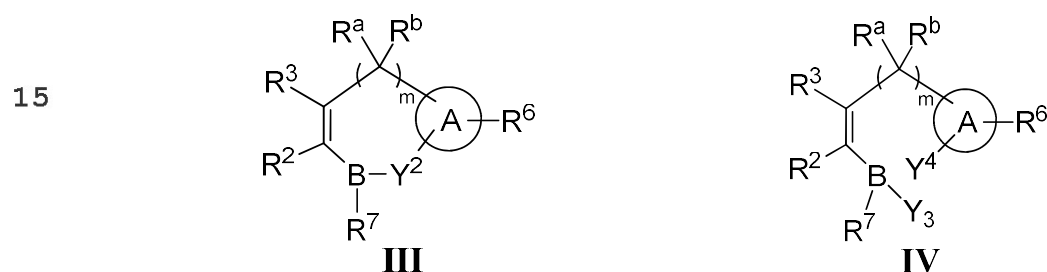
sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, amino, halógeno, C-amido, y N-amido; C_{3-7} carbociclilo opcionalmente sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, amino, halógeno, C-amido, y N-amido; heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, amino, halógeno, C-amido, y N-amido; y

heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi, amino, halógeno, C-amido, y N-amido;

5 cada R^c, R^d, R^e, R^f, y R^g se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, C₁₋₄alquilo opcionalmente sustituido, C₃₋₇ carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido; y

10 cada p y q es independientemente 0 o 1.

[00012] Algunas modalidades descritas en la presente se refieren a compuestos que tienen la estructura de la fórmula III o IV, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



en donde

(a)

20 cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, amino, halógeno, ciano, hidroxilo, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆ haloalquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆ alcoxi opcionalmente sustituido, C₁₋₆ haloalcoxi opcionalmente sustituido, (C₁₋₆ alcoxi)C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₂₋₁₀alquenoilino opcionalmente sustituido, C₂₋₁₀alquinilo

25 opcionalmente sustituido, C₃₋₇ carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido, (C₃₋₇carbocicli)C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido, (heterociclilo de 3-10 miembros)C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido, (C₆₋₁₀aril)C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido, (C₆₋

₁₀aril)_{C1-6}alcoxi, (heteroarilo de 5-10 miembros)_{C1-6}alquilo
 opcionalmente sustituido, acilo, C-carboxi, O-carboxi, C-amido,
 N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, -SR^c, -C(O)(CH₂)₀₋₃SR^c, -
 C(O)(CH₂)₁₋₃R^d, -NR^fC(O)NR^fR^g, -NR^fS(O)₂NR^fR^g, -C(=NR^e)R^c, -
 C(=NR^e)NR^fR^g, -NR^fCR^c(=NR^e), -NR^fC(=NR^e)NR^fR^g, -S(O)(CH₂)₁₋₃R^c, y -
 5 NR^fS(O)₂NR^fOR^d, o R² y R³ conjuntamente con los átomos a los
 cuales están unidos forman un anillo fusionado o sistema de
 anillo seleccionado del grupo que consiste de C₃₋₇carbociclilo,
 heterociclilo de 3-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo, y heteroarilo de 5-
 10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más
 R⁵;

10

m es un número entero de 0 o 1; y

15

cada R^a y R^b se selecciona independientemente del grupo que
 consiste de H, amino, halógeno, ciano, hidroxilo, C₁₋₆ alquilo
 opcionalmente sustituido, C₁₋₆ haloalquilo opcionalmente
 sustituido, C₁₋₆ alcoxi opcionalmente sustituido, C₁₋₆ haloalcoxi
 opcionalmente sustituido, (C₁₋₆ alcoxi)_{C1-6} alquilo opcionalmente
 sustituido, C₂₋₁₀alquenilo opcionalmente sustituido, C₂₋₁₀
 alquinilo opcionalmente sustituido, C₃₋₇ carbociclilo
 opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros
 opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido,
 heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido, (C₃₋₇
 20 carbocicli)C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido,
 (heterociclilo de 3-10 miembros)_{C1-6}alquilo opcionalmente
 sustituido, (C₆₋₁₀aril)_{C1-6}alquilo opcionalmente sustituido, (C₆₋₁₀
 aril)_{C1-6}alcoxi, (heteroarilo de 5-10 miembros)_{C1-6}alquilo
 opcionalmente sustituido, acilo, C-carboxi, O-carboxi, C-amido,
 N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, -SR^c, -C(O)(CH₂)₀₋₃SR^c, -
 25 C(O)(CH₂)₁₋₃R^d, -NR^fC(O)NR^fR^g, -NR^fS(O)₂NR^fR^g, -C(=NR^e)R^c, -
 C(=NR^e)NR^fR^g, -NR^fCR^c(=NR^e), -NR^fC(=NR^e)NR^fR^g, -S(O)(CH₂)₁₋₃R^c, y -
 NR^fS(O)₂NR^fOR^d, o R^a y R^b conjuntamente con los átomos a los
 cuales están unidos forman un anillo espiro o sistema de anillo
 seleccionado del grupo que consiste de C₃₋₇carbociclilo y
 heterociclilo de 3-10 miembros, cada uno opcionalmente
 sustituido con uno o más R⁵; o

25

(b)

m es 1;

R^a y R^3 conjuntamente con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo fusionado o sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste de C_{3-7} carbociclilo y heterociclilo de 3-10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R^5 ; y

cada R^2 y R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, amino, halógeno, ciano, hidroxilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-6} haloalquilo opcionalmente sustituido, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido, C_{1-6} haloalcoxi opcionalmente sustituido, $(C_{1-6} \text{ alcoxi})C_{1-6}$ alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-10} alquenoilo opcionalmente sustituido, C_{2-10} alquinoilo opcionalmente sustituido, C_{3-7} carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido, $(C_{3-7}$ carbocicli)l) C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, (heterociclilo de 3-10 miembros) C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, $(C_{6-10}$ aril) C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, $(C_{6-10}$ aril) C_{1-6} alcoxi, (heteroarilo de 5-10 miembros) C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, acilo, C-carboxi, O-carboxi, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, $-SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$, $-NR^fC(O)NR^fR^g$, $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$, $-C(=NR^e)R^c$, $-C(=NR^e)NR^fR^g$, $-NR^fCR^c(=NR^e)$, $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$, $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$, y $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$;

R^5 es $-Y^5-(CH_2)_t-G$;

t es un número entero de 0 o 1;

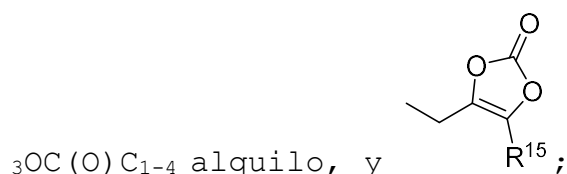
G se selecciona del grupo que consiste de H, amino, halógeno, ciano, hidroxilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-6} haloalquilo opcionalmente sustituido, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido, C_{1-6} haloalcoxi opcionalmente sustituido, $(C_{1-6} \text{ alcoxi})C_{1-6}$ alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-10} alquenoilo opcionalmente sustituido, C_{2-10} alquinoilo opcionalmente sustituido, C_{3-7} carbociclilo opcionalmente sustituido,

heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido, (C₃₋₇carbociclil)C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido, (heterociclilo de 3-10 miembros)C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido, (C₆₋₁₀aril)C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido, (C₆₋₁₀aril)C₁₋₆alcoxi, (heteroarilo de 5-10 miembros)C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido, acilo, C-carboxi, O-carboxi, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, -SR^c, -C(O)(CH₂)₀₋₃SR^c, -C(O)(CH₂)₁₋₃R^d, -NR^fC(O)NR^fR^g, -NR^fS(O)₂NR^fR^g, -C(=NR^e)R^c, -C(=NR^e)NR^fR^g, -NR^fCR^c(=NR^e), -NR^fC(=NR^e)NR^fR^g, -S(O)(CH₂)₁₋₃R^c, y -NR^fS(O)₂NR^fOR^d;

A es un sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste de C₃₋₇ carbociclilo, heterociclilo de 3-10 miembros, C₆₋₁₀arilo, y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R¹²;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste de H, halógeno, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido, OH, -C(O)OR, C₁₋₆alcoxi opcionalmente sustituido, amino, -N(OR⁸)R⁹, C₁₋₆alquiltiol opcionalmente sustituido, C-amido, S-sulfonamido, CN, sulfinilo, sulfonilo, y un isómero de ácido carboxílico;

R se selecciona del grupo que consiste de H, C₁₋₉alquilo, -CR¹⁰R¹¹OC(O)C₁₋₉alquilo, -CR¹⁰R¹¹OC(O)C₃₋₇carbociclilo, -CR¹⁰R¹¹OC(O)(heterociclilo de 3 a 7 miembros), -CR¹⁰R¹¹OC(O)C₂₋₈alcoxialquilo, -CR¹⁰R¹¹OC(O)OC₁₋₉alquilo, -CR¹⁰R¹¹OC(O)OC₃₋₇carbociclilo, -CR¹⁰R¹¹OC(O)O(heterociclilo de 3 a 7 miembros), -CR¹⁰R¹¹OC(O)OC₂₋₈alcoxialquilo, -CR¹⁰R¹¹OC(O)C₆₋₁₀arilo, -CR¹⁰R¹¹OC(O)OC₆₋₁₀arilo, -CR¹⁰R¹¹C(O)NR¹³R¹⁴, -CR¹⁰R¹¹OC(O)O(CH₂)₁₋₃C(O)NR¹³R¹⁴, -CR¹⁰R¹¹OC(O)O(CH₂)₂₋₃OC(O)C₁₋₄alquilo, -CR¹⁰R¹¹OC(O)O(CH₂)₁₋₃C(O)OC₁₋₄alquilo, -CR¹⁰R¹¹OC(O)(CH₂)₁₋



R⁷ se selecciona del grupo que consiste de -OH, C₁₋₆alcoxi

opcionalmente sustituido, amino, y $-N(OR^8)R^9$;

5 cada R^8 y R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido, C_{3-7} carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido;

10 cada R^{10} y R^{11} se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido, C_{3-7} carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido;

15 R^{12} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, amino, halógeno, ciano, hidroxilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-6} haloalquilo opcionalmente sustituido, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido, C_{1-6} haloalcoxi opcionalmente sustituido, C_{1-6} alquiltiol opcionalmente sustituido, $(C_{1-6}$ alcoxi) C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-10} alquenilo opcionalmente sustituido, C_{2-10} alquinilo opcionalmente sustituido, C_{3-7} carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido, $(C_{3-7}$ carbociclílo) C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, (heterociclilo de 3-10 miembros) C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, $(C_{6-10}$ aril) C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, $(C_{6-10}$ aril) C_{1-6} alcoxi, (heteroarilo de 5-10 miembros) C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, acilo, C-carboxi, O-carboxi, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, sulfhidrilo, $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$, $-NR^fC(O)NR^fR^g$, $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$, $-C(=NR^e)R^c$, $-C(=NR^e)NR^fR^g$, $-NR^fCR^c(=NR^e)$, $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$, $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$, $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$, y $-(CH_2)_p-Y^6-(CH_2)_qK$;

25 cada R^{13} y R^{14} se selecciona independientemente del grupo que

consiste de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido, C₃₋₇ carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido;

5

R¹⁵ es C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido;

Y² se selecciona del grupo que consiste de -O-, -S-, y -NR⁹-;

Y³ se selecciona del grupo que consiste de -OH, -SH, y -NHR⁹;

10

Y⁴ se selecciona del grupo que consiste de -OH, C₁₋₆ alcoxi opcionalmente sustituido, amino, y -N(OR⁸)R⁹;

Y⁵ se selecciona del grupo que consiste de -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -O-, -CR^fR^g-, y -NR^g-, o Y⁵ está ausente;

15

Y⁶ se selecciona del grupo que consiste de -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -O-, -CR^fR^g-, y -NR^f-;

K se selecciona del grupo que consiste de C-amido; N-amido; S-sulfonamido; N-sulfonamido; -NR^fC(O)NR^fR^g; -NR^fS(O)₂NR^fR^g; -C(=NR^e)R^c; -C(=NR^e)NR^fR^g; -NR^fCR^c(=NR^e); -NR^fC(=NR^e)NR^fR^g; C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de C₁₋₄ alcoxi, amino, halógeno, C-amido, y N-amido; C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi, amino, halógeno, C-amido, y N-amido; C₃₋₇ carbociclilo opcionalmente sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi, amino, halógeno, C-amido, y N-amido; heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi, amino, halógeno, C-amido, y N-amido; y heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi, amino, halógeno, C-amido, y N-amido; cada R^c, R^d, R^e, R^f, y R^g se seleccionan independientemente del

20

25

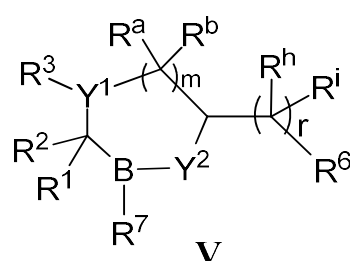
grupo que consiste de H, halógeno, C₁₋₄alquilo opcionalmente sustituido, C₃₋₇ carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido; y

5

cada p y q es independientemente 0 o 1.

[00013] Algunas modalidades adicionales descritas en la presente se refieren a compuestos que tienen la estructura de la fórmula V, o sales farmacéuticamente aceptables de los

10



15 en donde

Y¹ es N o CR⁴;

m es un número entero de 0 o 1;

20

r es un número entero de 0 o 1;

(a)

R² y R³ conjuntamente con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo fusionado o sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste de C₃₋₇carbociclilo, heterociclilo de 3-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo, y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno

25

opcionalmente sustituido con uno o más R⁵, y

cada uno de R¹, R⁴, R^a, y R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, amino, halógeno, ciano, hidroxí, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆ haloalquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆ alcoxi opcionalmente sustituido, C₁₋₆ haloalcoxi opcionalmente sustituido, (C₁₋₆ alcoxi)C₁₋₆ alquilo

opcionalmente sustituido, C₂₋₁₀alquenilo opcionalmente
 sustituido, C₂₋₁₀alquinilo opcionalmente sustituido, C₃₋₇
 carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-10
 miembros opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀arilo opcionalmente
 sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente
 sustituido, (C₃₋₇carbociclíl)C₁₋₆alquilo opcionalmente
 sustituido, (heterociclilo de 3-10 miembros)C₁₋₆alquilo
 opcionalmente sustituido, (C₆₋₁₀aril)C₁₋₆alquilo opcionalmente
 sustituido, (C₆₋₁₀aril)C₁₋₆alcoxi, (heteroarilo de 5-10
 miembros)C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido, acilo, C-carboxi,
 O-carboxi, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, -
 SR^c, -C(O)(CH₂)₀₋₃SR^c, -C(O)(CH₂)₁₋₃R^d, -NR^fC(O)NR^fR^g, -
 NR^fS(O)₂NR^fR^g, -C(=NR^e)R^c, -C(=NR^e)NR^fR^g, -NR^fCR^c(=NR^e), -
 NR^fC(=NR^e)NR^fR^g, -S(O)(CH₂)₁₋₃R^c, y -NR^fS(O)₂NR^fOR^d; o
 (b)

R³ y R⁴ conjuntamente con los átomos a los cuales están unidos
 forman un anillo espirocíclico o sistema de anillo seleccionado
 del grupo que consiste de C₃₋₇carbociclilo y heterociclilo de 3-
 10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más
 R⁵, y

cada uno de R¹, R², R^a, y R^b se selecciona independientemente
 del grupo que consiste de H, amino, halógeno, ciano, hidroxí,
 C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆ haloalquilo
 opcionalmente sustituido, C₁₋₆ alcoxi opcionalmente sustituido,
 C₁₋₆ haloalcoxi opcionalmente sustituido, (C₁₋₆ alcoxi)C₁₋₆ alquilo
 opcionalmente sustituido, C₂₋₁₀alquenilo opcionalmente
 sustituido, C₂₋₁₀alquinilo opcionalmente sustituido, C₃₋₇
 carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-10
 miembros opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀arilo opcionalmente
 sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente
 sustituido, (C₃₋₇carbociclíl)C₁₋₆alquilo opcionalmente
 sustituido, (heterociclilo de 3-10 miembros)C₁₋₆alquilo
 opcionalmente sustituido, (C₆₋₁₀aril)C₁₋₆alquilo opcionalmente
 sustituido, (C₆₋₁₀aril)C₁₋₆alcoxi, (heteroarilo de 5-10
 miembros)C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido, acilo, C-carboxi,
 O-carboxi, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, -

SR^c , $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$, $-NR^fC(O)NR^fR^g$, $-$
 $NR^fS(O)_2NR^fR^g$, $-C(=NR^e)R^c$, $-C(=NR^e)NR^fR^g$, $-NR^fCR^c(=NR^e)$, $-$
 $NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$, $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$, y $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$; o
 (c)

- 5 R^1 y R^2 conjuntamente con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo espirocíclico o sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste de C_{3-7} carbociclilo y heterociclilo de 3-10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R^5 , y
- 10 cada uno de R^3 , R^4 , R^a , y R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, amino, halógeno, ciano, hidroxilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-6} haloalquilo opcionalmente sustituido, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido, C_{1-6} haloalcoxi opcionalmente sustituido, $(C_{1-6} \text{ alcoxi})C_{1-6}$ alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-10} alqueno opcionalmente sustituido, C_{2-10} alquino opcionalmente sustituido, C_{3-7}
- 15 carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido, $(C_{3-7}$ carbociclilo) C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, (heterociclilo de 3-10 miembros) C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, $(C_{6-10}$ aril) C_{1-6} alquilo, $(C_{6-10}$ aril) C_{1-6}
- 20 $alcoxi$ opcionalmente sustituido, (heteroarilo de 5-10 miembros) C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, acilo, C-carboxi, O-carboxi, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, $-SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$, $-NR^fC(O)NR^fR^g$, $-$
 $NR^fS(O)_2NR^fR^g$, $-C(=NR^e)R^c$, $-C(=NR^e)NR^fR^g$, $-NR^fCR^c(=NR^e)$, $-$
 $NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$, $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$, y $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$; o
- 25 (d)

R^a y R^b conjuntamente con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo espirocíclico o sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste de C_{3-7} carbociclilo y heterociclilo de 3-10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R^5 , y

cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, amino, halógeno, ciano, hidroxilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-6} haloalquilo opcionalmente sustituido, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido, C_{1-6} haloalcoxi opcionalmente sustituido, $(C_{1-6} \text{ alcoxi})C_{1-6}$ alquilo
 5 opcionalmente sustituido, C_{2-10} alqueno opcionalmente sustituido, C_{2-10} alquino opcionalmente sustituido, C_{3-7} carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido, $(C_{3-7} \text{ carbociclico})C_{1-6}$ alquilo
 10 sustituido, $(\text{heterociclilo de 3-10 miembros})C_{1-6}$ alquilo opcionalmente sustituido, $(C_{6-10} \text{ aril})C_{1-6}$ alquilo opcionalmente sustituido, $(C_{6-10} \text{ aril})C_{1-6}$ alcoxi, $(\text{heteroarilo de 5-10 miembros})C_{1-6}$ alquilo opcionalmente sustituido, acilo, C-carboxi, O-carboxi, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, - SR^c , $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$, $-NR^fC(O)NR^fR^g$, -
 15 $NR^fS(O)_2NR^fR^g$, $-C(=NR^e)R^c$, $-C(=NR^e)NR^fR^g$, $-NR^fCR^c(=NR^e)$, -
 $NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$, $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$, y $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$; o
 (e)

R^a y R^4 conjuntamente con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo fusionado o sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste de C_{3-7} carbociclilo, heterociclilo de 3-10
 20 miembros, C_{6-10} arilo, y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R^5 , y

cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , y R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, amino, halógeno, ciano, hidroxilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-6} haloalquilo
 25 opcionalmente sustituido, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido, C_{1-6} haloalcoxi opcionalmente sustituido, $(C_{1-6} \text{ alcoxi})C_{1-6}$ alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-10} alqueno opcionalmente sustituido, C_{2-10} alquino opcionalmente sustituido, C_{3-7} carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido, $(C_{3-7} \text{ carbociclico})C_{1-6}$ alquilo
 opcionalmente

sustituido, (heterociclilo de 3-10 miembros)C₁₋₆alquilo
 opcionalmente sustituido, (C₆₋₁₀aril)C₁₋₆alquilo, (C₆₋₁₀aril)C₁₋₆
 alcoxi opcionalmente sustituido, (heteroarilo de 5-10
 miembros)C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido, acilo, C-carboxi,
 O-carboxi, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, -
 5 SR^c, -C(O)(CH₂)₀₋₃SR^c, -C(O)(CH₂)₁₋₃R^d, -NR^fC(O)NR^fR^g, -
 NR^fS(O)₂NR^fR^g, -C(=NR^e)R^c, -C(=NR^e)NR^fR^g, -NR^fCR^c(=NR^e), -
 NR^fC(=NR^e)NR^fR^g, -S(O)(CH₂)₁₋₃R^c, y -NR^fS(O)₂NR^fOR^d;

R⁵ es -Y⁵-(CH₂)_t-G;

10 t es un número entero de 0 o 1;

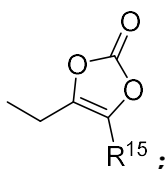
G se selecciona del grupo que consiste de H, amino, halógeno,
 ciano, hidroxilo, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆
 haloalquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆ alcoxi opcionalmente
 sustituido, C₁₋₆ haloalcoxi opcionalmente sustituido, (C₁₋₆
 15 alcoxi)C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₂₋₁₀alquenilo
 opcionalmente sustituido, C₂₋₁₀alquinilo opcionalmente
 sustituido, C₃₋₇ carbociclilo opcionalmente sustituido,
 heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀
 arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros
 opcionalmente sustituido, (C₃₋₇carbociclílo)C₁₋₆alquilo
 opcionalmente sustituido, (heterociclilo de 3-10 miembros)C₁₋₆
 20 alquilo opcionalmente sustituido, (C₆₋₁₀aril)C₁₋₆alquilo
 opcionalmente sustituido, (C₆₋₁₀aril)C₁₋₆alcoxi, (heteroarilo de
 5-10 miembros)C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido, acilo, C-
 carboxi, O-carboxi, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-
 sulfonamido, -SR^c, -C(O)(CH₂)₀₋₃SR^c, -C(O)(CH₂)₁₋₃R^d, -
 NR^fC(O)NR^fR^g, -NR^fS(O)₂NR^fR^g, -C(=NR^e)R^c, -C(=NR^e)NR^fR^g, -
 25 NR^fCR^c(=NR^e), -NR^fC(=NR^e)NR^fR^g, -S(O)(CH₂)₁₋₃R^c, y -NR^fS(O)₂NR^fOR^d;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste de -(CH₂)_nC(O)OR
 opcionalmente sustituido y un isómero de ácido carboxílico;

n es un número entero seleccionado de 0 a 6;

R se selecciona del grupo que consiste de H, C₁₋₉ alquilo,

$-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-9}\text{alquilo},$ $-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}\text{OC}(\text{O})\text{C}_{3-7}\text{carbociclilo},$
 $-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}\text{OC}(\text{O})(\text{heterociclilo de 3 a 7 miembros}),$ $-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}\text{OC}(\text{O})\text{C}_{2-8}\text{alcoxialquilo},$ $-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}\text{OC}(\text{O})\text{OC}_{1-9}\text{alquilo},$ $-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}\text{OC}(\text{O})\text{OC}_{3-7}\text{carbociclilo},$ $-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}\text{OC}(\text{O})\text{O}(\text{heterociclilo de 3 a 7 miembros}),$
 $-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}\text{OC}(\text{O})\text{OC}_{2-8}\text{alcoxialquilo},$ $-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}\text{OC}(\text{O})\text{C}_{6-10}\text{arilo},$ $-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}\text{OC}(\text{O})\text{OC}_{6-10}\text{arilo},$ $-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14},$ $-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}\text{OC}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14},$
 $-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}\text{OC}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-4}\text{alquilo},$
 $-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}\text{OC}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4}\text{alquilo},$ $-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}\text{OC}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4}\text{alquilo},$



$-\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-4}\text{alquilo},$ y

R^7 se selecciona del grupo que consiste de $-\text{OH}$, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido, amino, y $-\text{N}(\text{OR}^8)\text{R}^9$;

cada R^8 y R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido, C_{3-7} carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido;

cada R^{10} y R^{11} se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido, C_{3-7} carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido;

cada R^{13} y R^{14} se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{3-7} carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido;

R^{15} es C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido;

Y^2 se selecciona del grupo que consiste de $-O-$, $-S-$, y $-NR^9-$;

Y^5 se selecciona del grupo que consiste de $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-O-$, $-CR^fR^g-$, y $-NR^g-$, o Y^5 está ausente;

5

cada R^c , R^d , R^e , R^f , y R^g se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido, C_{3-7} carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido; y

10

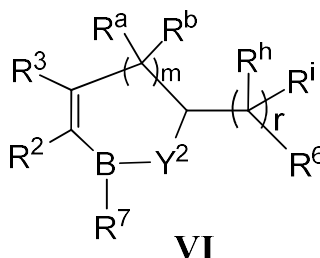
cada R^h y R^i se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, ciano, amino, C-amido, N-amido, C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido, C_{3-7} carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido; o R^h y R^i conjuntamente con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo espirocíclico o sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste de C_{3-7} carbociclilo, heterociclilo de 3-10 miembros, C_{6-10} arilo, y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R^5 .

15

20

[00014] Algunas modalidades descritas en la presente se refieren a compuestos que tienen la estructura de la fórmula VI, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

25



en donde r es un número entero de 0 o 1;

(a)

cada uno de R^2 y R^3 se selecciona independientemente del grupo

que consiste de H, amino, halógeno, ciano, hidroxí, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆ haloalquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆ alcoxi opcionalmente sustituido, C₁₋₆ haloalcoxi opcionalmente sustituido, (C₁₋₆ alcoxi)C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₂₋₁₀alquenilo opcionalmente sustituido, C₂₋₁₀alquinilo opcionalmente sustituido, C₃₋₇ carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido, (C₃₋₇carbociclí)C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido, (heterociclilo de 3-10 miembros)C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido, (C₆₋₁₀aril)C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido, (C₆₋₁₀aril)C₁₋₆alcoxi, (heteroarilo de 5-10 miembros)C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido, acilo, C-carboxi, O-carboxi, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, -SR^c, -C(O)(CH₂)₀₋₃SR^c, -C(O)(CH₂)₁₋₃R^d, -NR^fC(O)NR^fR^g, -NR^fS(O)₂NR^fR^g, -C(=NR^e)R^c, -C(=NR^e)NR^fR^g, -NR^fCR^c(=NR^e), -NR^fC(=NR^e)NR^fR^g, -S(O)(CH₂)₁₋₃R^c, y -NR^fS(O)₂NR^fOR^d, o R² y R³ conjuntamente con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo fusionado o sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste de C₃₋₇carbociclilo y heterociclilo de 3-10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R⁵;

m es un número entero de 0 o 1;

cada R^a y R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, amino, halógeno, ciano, hidroxí, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆ haloalquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆ alcoxi opcionalmente sustituido, C₁₋₆ haloalcoxi opcionalmente sustituido, (C₁₋₆ alcoxi)C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₂₋₁₀alquenilo opcionalmente sustituido, C₂₋₁₀alquinilo opcionalmente sustituido, C₃₋₇ carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido, (C₃₋₇carbociclí)C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido, (heterociclilo de 3-10 miembros)C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido, (C₆₋₁₀aril)C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido, (C₆₋₁₀aril)C₁₋₆alcoxi, (heteroarilo de 5-10 miembros)C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido, acilo, C-carboxi, O-carboxi, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, -SR^c, -C(O)(CH₂)₀₋₃SR^c, -C(O)(CH₂)₁₋₃R^d, -NR^fC(O)NR^fR^g, -NR^fS(O)₂NR^fR^g, -C(=NR^e)R^c, -C(=NR^e)NR^fR^g, -NR^fCR^c(=NR^e), -NR^fC(=NR^e)NR^fR^g, -S(O)(CH₂)₁₋₃R^c, y -NR^fS(O)₂NR^fOR^d, o R² y R³ conjuntamente con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo fusionado o sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste de C₃₋₇carbociclilo y heterociclilo de 3-10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R⁵;

$_{10}$ aril) C_{1-6} alcoxi, (heteroarilo de 5-10 miembros) C_{1-6} alquilo
 opcionalmente sustituido, acilo, C-carboxi, O-carboxi, C-amido,
 N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, $-SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$, $-$
 $C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$, $-NR^fC(O)NR^fR^g$, $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$, $-C(=NR^e)R^c$, $-$
 $C(=NR^e)NR^fR^g$, $-NR^fCR^c(=NR^e)$, $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$, $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$, y $-$
 $NR^fS(O)_2NR^fOR^d$, o R^a y R^b conjuntamente con los átomos a los
 cuales están unidos forman un anillo o sistema de anillo
 seleccionado del grupo que consiste de C_{3-7} carbociclilo, y
 heterociclilo de 3-10 miembros, cada uno opcionalmente
 sustituido con uno o más R^5 ; o

(b)

m es 1;

R^a y R^3 conjuntamente con los átomos a los cuales están unidos
 forman un anillo o sistema de anillo seleccionado del grupo que
 consiste de C_{3-7} carbociclilo, y heterociclilo de 3-10 miembros,
 cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R^5 ; y

cada R^2 y R^b se selecciona independientemente del grupo que
 consiste de H, amino, halógeno, ciano, hidroxilo, C_{1-6} alquilo
 opcionalmente sustituido, C_{1-6} haloalquilo opcionalmente
 sustituido, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido, C_{1-6} haloalcoxi
 opcionalmente sustituido, (C_{1-6} alcoxi) C_{1-6} alquilo opcionalmente
 sustituido, C_{2-10} alquenilo opcionalmente sustituido, C_{2-}
 $_{10}$ alquinilo opcionalmente sustituido, C_{3-7} carbociclilo
 opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros
 opcionalmente sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido,
 heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido, (C_{3-}
 $_{7}$ carbocicli)l) C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido,
 (heterociclilo de 3-10 miembros) C_{1-6} alquilo opcionalmente
 sustituido, (C_{6-10} aril) C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, (C_{6-}
 $_{10}$ aril) C_{1-6} alcoxi, (heteroarilo de 5-10 miembros) C_{1-6} alquilo
 opcionalmente sustituido, acilo, C-carboxi, O-carboxi, C-amido,
 N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, $-SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$, $-$
 $C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$, $-NR^fC(O)NR^fR^g$, $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$, $-C(=NR^e)R^c$, $-$
 $C(=NR^e)NR^fR^g$, $-NR^fCR^c(=NR^e)$, $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$, $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$, y $-$
 $NR^fS(O)_2NR^fOR^d$;

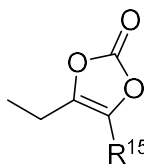
R^5 es $-Y^5-(CH_2)_t-G$;

t es un número entero de 0 o 1;

- 5 G se selecciona del grupo que consiste de H, amino, halógeno, ciano, hidroxilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-6} haloalquilo opcionalmente sustituido, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido, C_{1-6} haloalcoxi opcionalmente sustituido, $(C_{1-6}$ alcoxi) C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-10} alquenoilino opcionalmente sustituido, C_{2-10} alquinoilino opcionalmente sustituido, C_{3-7} carbociclico opcionalmente sustituido, heterociclico de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido, $(C_{3-7}$ carbociclico) C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, (heterociclico de 3-10 miembros) C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, $(C_{6-10}$ aril) C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, $(C_{6-10}$ aril) C_{1-6} alcoxi, (heteroarilo de 5-10 miembros) C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, acilo, C-carboxi, O-carboxi, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, $-SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$, $-NR^fC(O)NR^fR^g$, $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$, $-C(=NR^e)R^c$, $-C(=NR^e)NR^fR^g$, $-NR^fCR^c(=NR^e)$, $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$, $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$, y $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$;
- 10
- 15
- 20 R^6 se selecciona del grupo que consiste de $-(CH_2)_nC(O)OR$ opcionalmente sustituido y un isómero de ácido carboxílico;

n es un número entero seleccionado de 0 a 6;

- 25 R se selecciona del grupo que consiste de H, C_{1-9} alquilo, $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{1-9}$ alquilo, $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{3-7}$ carbociclico, $-CR^{10}R^{11}OC(O)$ (heterociclico de 3 a 7 miembros), $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{2-8}$ alcoxialquilo, $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{1-9}$ alquilo, $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{3-7}$ carbociclico, $-CR^{10}R^{11}OC(O)O$ (heterociclico de 3 a 7 miembros), $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{2-8}$ alcoxialquilo, $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{6-10}$ arilo, $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{6-10}$ arilo, $-CR^{10}R^{11}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{1-3}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{2-3}OC(O)C_{1-4}$ alquilo, $-CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{1-3}C(O)OC_{1-4}$ alquilo, $-CR^{10}R^{11}OC(O)(CH_2)_{1-3}OC(O)C_{1-4}$ alquilo,



4 alquilo, y

R^{15} ;

- 5 R^7 se selecciona del grupo que consiste de -OH, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido, amino, y $-N(OR^8)R^9$;

10 cada R^8 y R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido, C_{3-7} carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido;

15 cada R^{10} y R^{11} se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido, C_{3-7} carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido;

20 cada R^{13} y R^{14} se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{3-7} carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido;

R^{15} es C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido;

25 Y^2 se selecciona del grupo que consiste de -O-, -S-, y $-NR^9$ -;

Y^5 se selecciona del grupo que consiste de -S-, $-S(O)$ -, $-S(O)_2$ -, -O-, $-CR^fR^g$ -, y $-NR^g$ -, o Y^5 está ausente;

cada R^c , R^d , R^e , R^f , y R^g se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, C_{1-4} alquilo opcionalmente

sustituido, C₃₋₇ carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido; y

5 cada R^h y Rⁱ se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, ciano, amino, C-amido, N-amido, C₁₋₄alquilo opcionalmente sustituido, C₃₋₇ carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido; o R^h y Rⁱ
 10 conjuntamente con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo espirocíclico o sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste de C₃₋₇ carbociclilo, heterociclilo de 3-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo, y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R⁵.

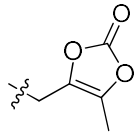
15 **[00015]** Algunas modalidades adicionales descritas en la presente se refieren a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I, II, III, IV, V o VI, como se describe en la presente, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la
 20 composición farmacéutica puede comprender adicionalmente un medicamento adicional.

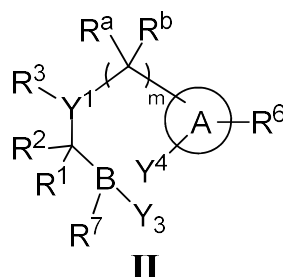
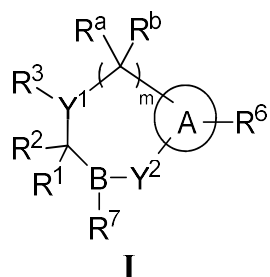
[00016] Algunas modalidades adicionales descritas en la presente se refieren a métodos para tratar una infección bacteriana que comprende administrar un compuesto que tiene la
 25 estructura de la fórmula I, II, III, IV, V o VI como se describe en la presente, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo a un sujeto en necesidad de lo mismo. En algunas modalidades, el método comprende además administrar al sujeto un medicamento adicional, por ejemplo, el medicamento adicional se puede seleccionar de un agente antibacteriano, un agente antifúngico, un agente antiviral, un agente anti-inflamatorio, o un agente antialérgico.

Descripción Detallada de la Invención

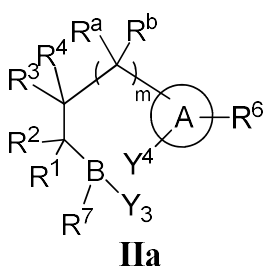
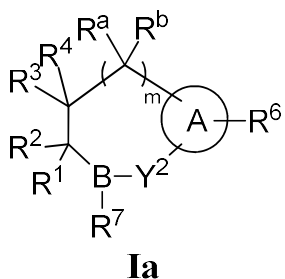
Compuestos de la fórmula I o II

[00017] En algunas modalidades, se proporcionan compuestos que contienen una porción de ácido borónico que actúan como agentes antimicrobianos y/o como potenciadores de agentes antimicrobianos. Varias modalidades de estos compuestos incluyen compuestos que tienen las estructuras de la fórmula I o II como se describe anteriormente o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas modalidades de los compuestos de la fórmula I o II, R se selecciona de H, C₁₋₉ alquilo, -CR¹⁰R¹¹OC(O)C₁₋₉alquilo, -CR¹⁰R¹¹OC(O)OC₁₋₉alquilo,

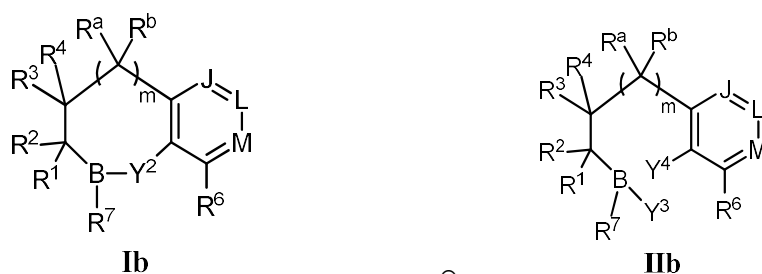
-CR¹⁰R¹¹OC(O)C₆₋₁₀arilo, -CR¹⁰R¹¹OC(O)-OC₆₋₁₀arilo y .



[00018] En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula I o II también se representan por la estructura de la fórmula Ia o IIa, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

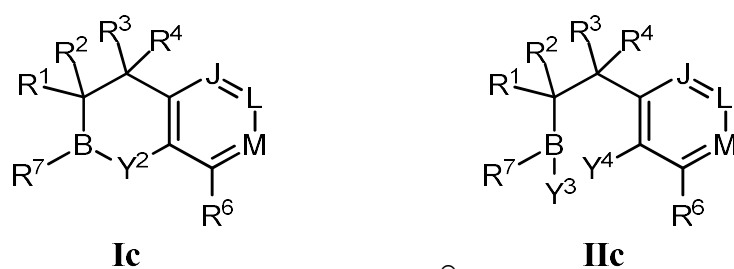


[00019] En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula Ia o IIa también se representan por la estructura de la fórmula Ib o IIb, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

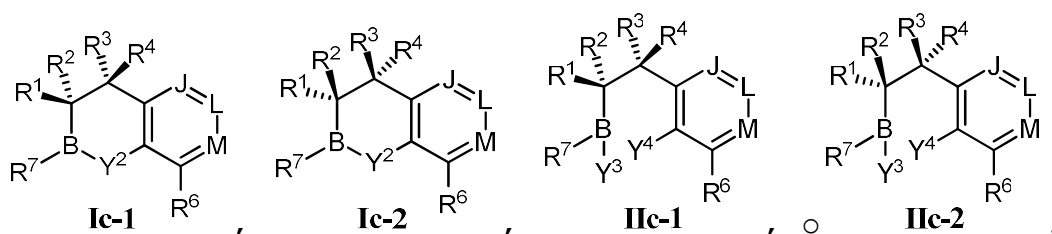


5 , en donde cada J, L, M se seleccionan independientemente de CR¹² o N (nitrógeno).

10 [00020] En algunas modalidades, m es 0 y los compuestos de la fórmula Ib o IIb también se representan por la estructura de la fórmula Ic o IIc, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

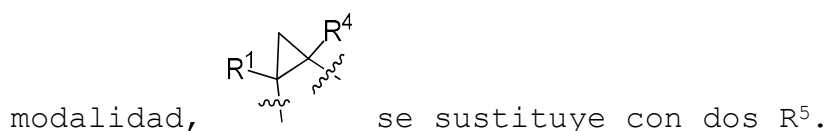
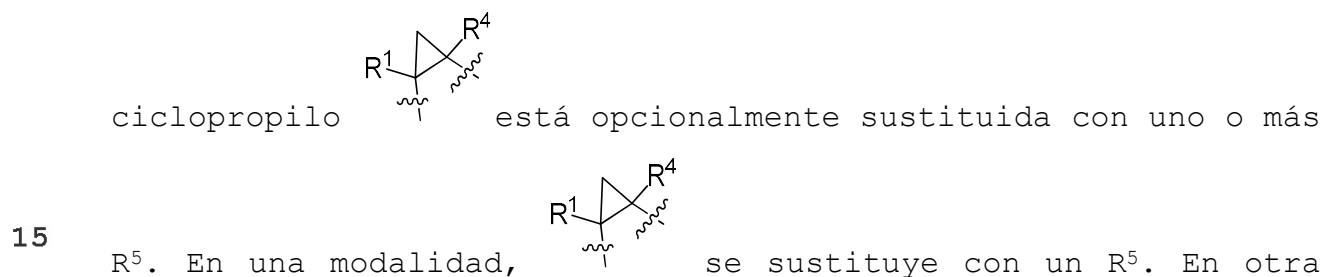
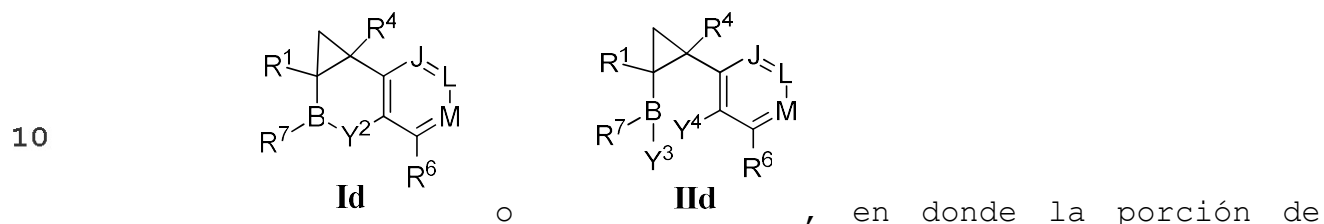


15 [00021] En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula Ic o IIc están en varias formas estereoisoméricas, que incluyen aquellas representadas por la estructura de la fórmula Ic-1, Ic-2, IIc-1 o IIc-2, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

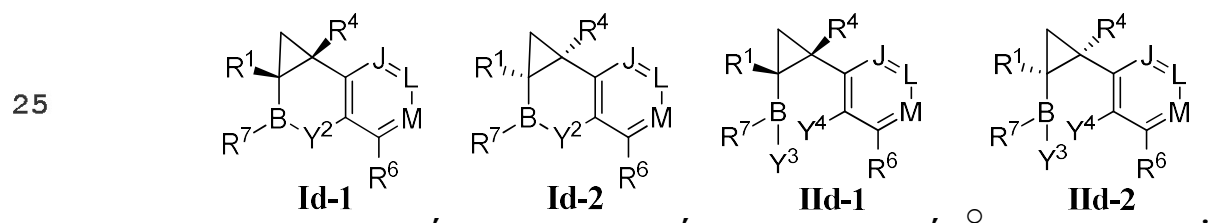


25 [00022] En algunas modalidades de los compuestos de las fórmulas I, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, o IIc, R² y R³ conjuntamente con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo o sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste de C₃₋₇carbociclilo, heterociclilo de 3-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo, y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R⁵. En algunas de estas modalidades, R² y R³ conjuntamente con los átomos a los cuales

están unidos forman C₃₋₇carbocicclilo opcionalmente sustituido con uno o más R⁵. En algunas modalidades adicionales, en donde R² y R³ conjuntamente con los átomos a los cuales están unidos forman ciclopropilo, biciclo[2.2.1]-heptilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, tetrahidrofuranilo, o dihidrofuranilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R⁵. En algunas modalidades particulares, el compuesto de la fórmula Ic o IIc también se representa por la estructura de la fórmula Id o IID, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo:



20 **[00023]** En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula Id o IID están en varias formas estereoisoméricas, que incluyen aquellas representadas por la estructura de la fórmula Id-1, Id-2, IID-1 o IID-2, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



[00024] En algunas modalidades de los compuestos de las fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Id, II, IIa, IIb, IIc o IID como se describe en la presente, R¹ es hidrógeno. En otra modalidad, R¹ es un C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, C₁₋₆

hidroxialquilo.

[00025] En algunas modalidades de los compuestos de las fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Id, II, IIa, IIb, IIc o IId como se describe en la presente, R^4 es hidrógeno.

5

[00026] En algunas otras modalidades de los compuestos de las fórmulas I, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, o IIc, R^3 y R^4 conjuntamente con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo espiro o sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste de C_{3-7} carbociclilo, y heterociclilo de 3-10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R^5 . En algunas de estas modalidades, R^3 y R^4 conjuntamente con los átomos a los cuales están unidos forman C_{3-7} carbociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R^5 . En una modalidad, R^3 y R^4 conjuntamente con los átomos a los cuales están unidos forman ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno o más R^5 . En algunas otras modalidades, R^3 y R^4 conjuntamente con los átomos a los cuales están unidos forman heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^5 , por ejemplo, heterociclilo de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno o azufre. En algunas de estas modalidades, R^1 es hidrógeno. En algunas de estas modalidades, R^2 es hidrógeno.

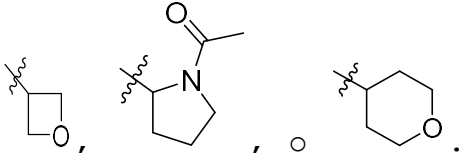
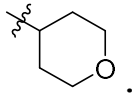
10

15

20

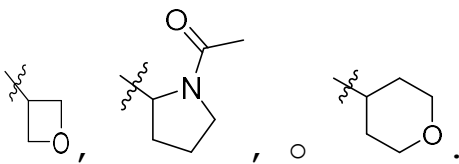
[00027] En algunas modalidades de los compuestos de las fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Id, II, IIa, IIb, IIc o IId como se describe en la presente, R^6 es $-C(O)OR$. En algunas de estas modalidades, R es H o C_{1-9} alquilo. En algunas otras modalidades, R es $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{1-9}$ alquilo, $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{3-7}$ carbociclilo, $-CR^{10}R^{11}OC(O)$ (heterociclilo de 3 a 7 miembros), o $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{2-8}$ alcoxialquilo. En algunas de estas modalidades,

25

el heterociclilo de 3 a 7 miembros es , o . En algunas modalidades adicionales, R es $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{1-9}$

alquilo, $-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}\text{OC}(\text{O})\text{OC}_{3-7}\text{carbociclilo}$,
 $-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}\text{OC}(\text{O})\text{O}(\text{heterociclilo de 3 a 7 miembros})$, o
 $-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}\text{OC}(\text{O})\text{OC}_{2-8}\text{alcoxialquilo}$. En algunas de estas modalidades,

5

el heterociclilo de 3 a 7 miembros es .

En aun algunas modalidades adicionales, R es $\text{CR}^{10}\text{R}^{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$.
 En algunas de estas modalidades, cada uno de R^{13} y R^{14} es
 independientemente H o C_{1-6} alquilo. En aun algunas modalidades
 adicionales, R es $-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}\text{OC}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,

10

$-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}\text{OC}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-4}\text{alquilo}$, $-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-3}\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-4}\text{alquilo}$, o $-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}\text{OC}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4}\text{alquilo}$. En algunas
 modalidades, cada R^{10} y R^{11} es independientemente hidrógeno o C_{1-6}
 alquilo.

15

[00028] En algunas modalidades de los compuestos de las
 fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Id, II, IIa, IIb, IIc o IID como se
 describe en la presente, R^7 es $-\text{OH}$.

[00029] En algunas modalidades de los compuestos de las
 fórmulas I, Ia, Ib, Ic, o Id como se describe en la presente,
 Y^2 es $-\text{O}-$.

20

[00030] En algunas modalidades de los compuestos de las
 fórmulas II, IIa, IIb, IIc o IID como se describe en la
 presente, Y^3 es $-\text{OH}$. En algunas modalidades, Y^4 es $-\text{OH}$.

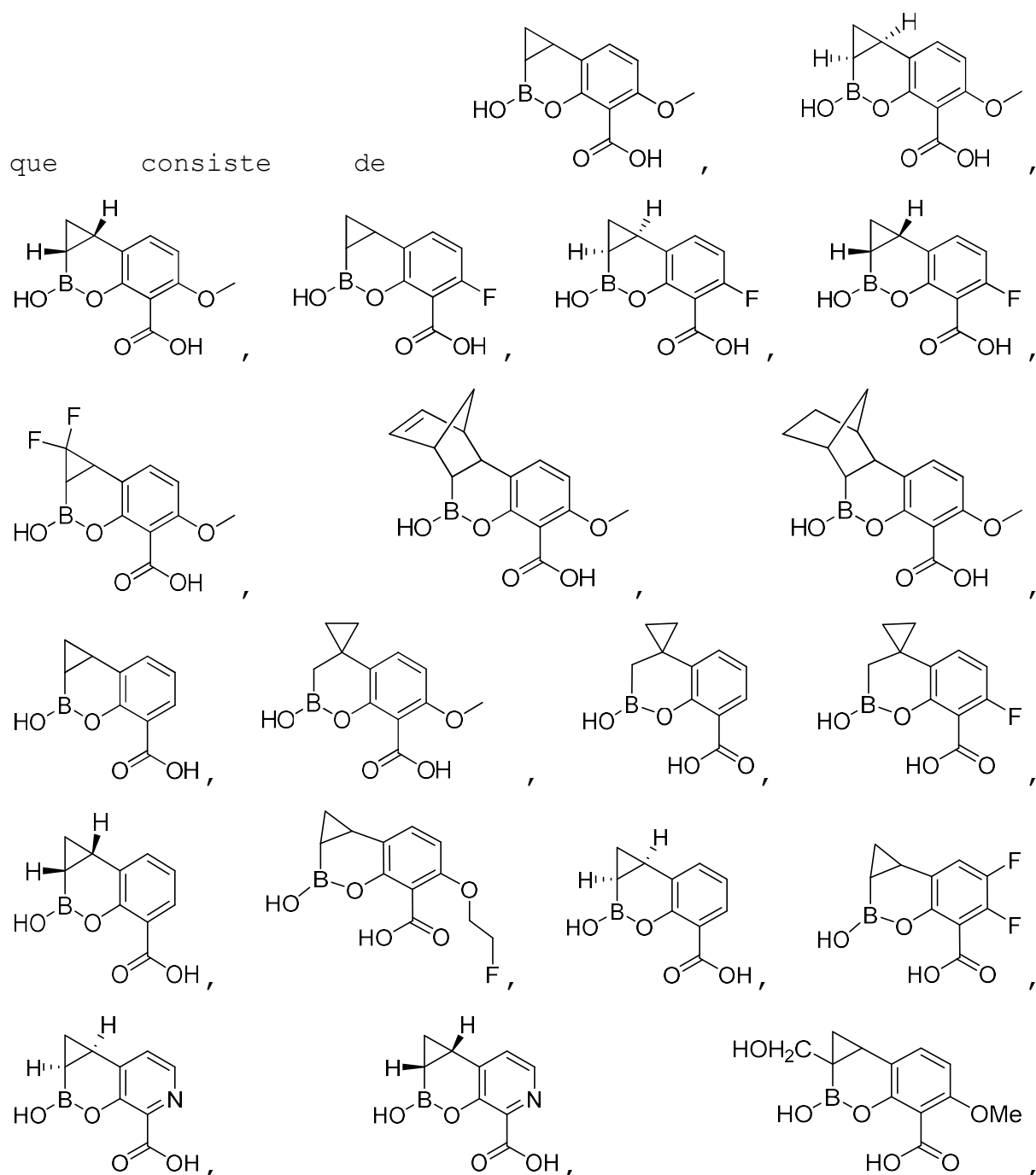
25

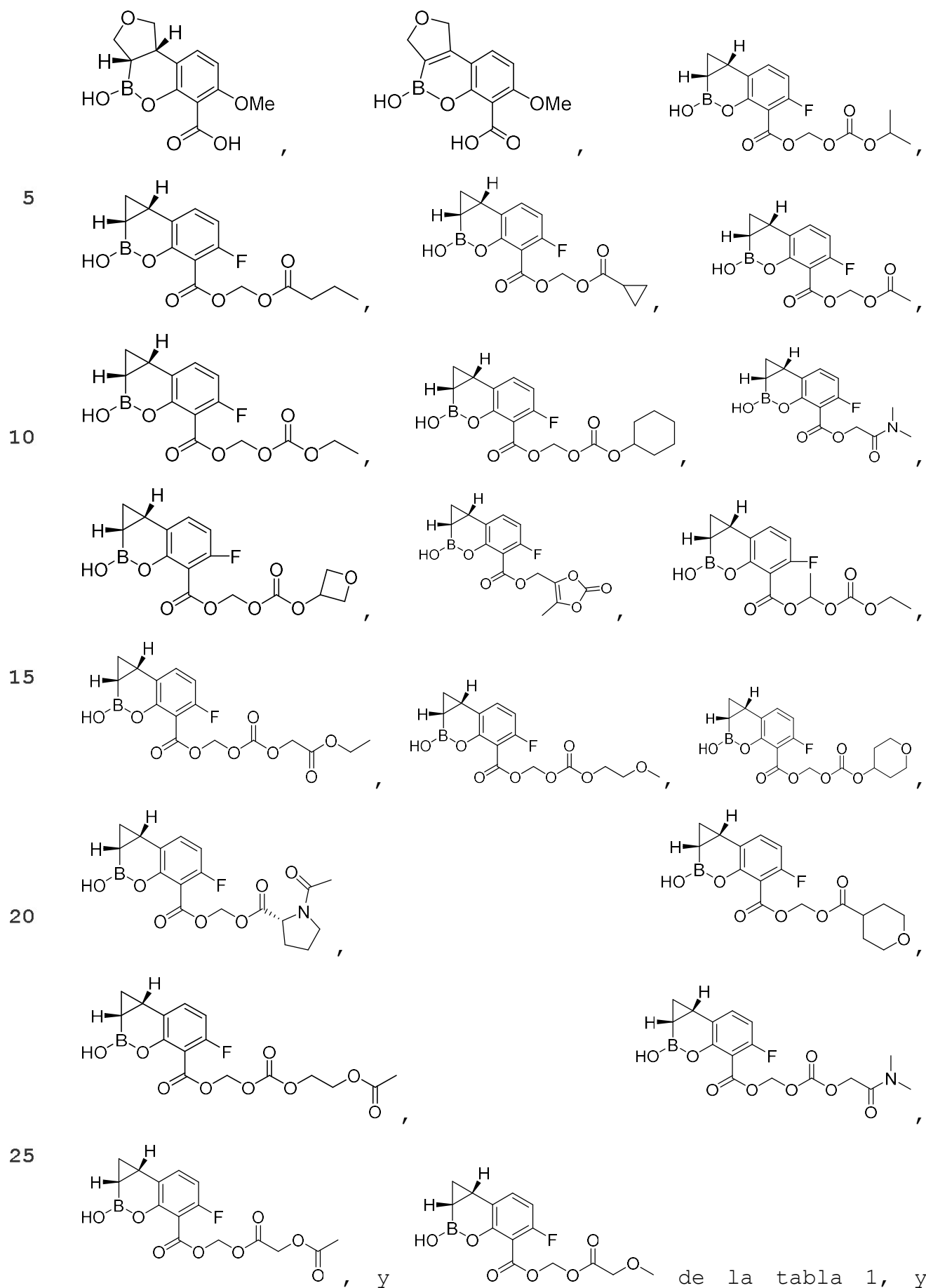
[00031] En algunas modalidades de los compuestos de las
 fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Id, II, IIa, IIb, IIc o IID como se
 describe en la presente, Y^5 está ausente y t es 0, y R^5 se
 selecciona del grupo que consiste de amino, halógeno, ciano,
 hidroxilo, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido, acilo, C-carboxi,
 C-amido, N-amido, N-sulfonamido, $-\text{SR}^c$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-3}\text{SR}^c$,
 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-3}\text{R}^d$, $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{C}(=\text{NR}^e)\text{R}^c$,
 $-\text{C}(=\text{NR}^e)\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{NR}^f\text{CR}^c(=\text{NR}^e)$, $-\text{NR}^f\text{C}(=\text{NR}^e)\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{S}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-3}\text{R}^c$, y
 $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{OR}^d$. En una modalidad, R^5 es halógeno.

[00032] En algunas modalidades de los compuestos de la fórmula Ib, Ic, Id, IIb, IIc, o IID como se describe en la presente, cada J, L y M es CR¹². En algunas de estas modalidades, R¹² es hidrógeno, halógeno, C₁₋₆ alcoxi, o C₁₋₆ haloalcoxi. En algunas otras modalidades, al menos uno de J, L y M de las fórmulas Ib, Ic, Id, IIb, IIc, o IID es N (nitrógeno). En una de esta

5 modalidad, M es nitrógeno.

[00033] En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula I o II como se describe en la presente se seleccionan del grupo



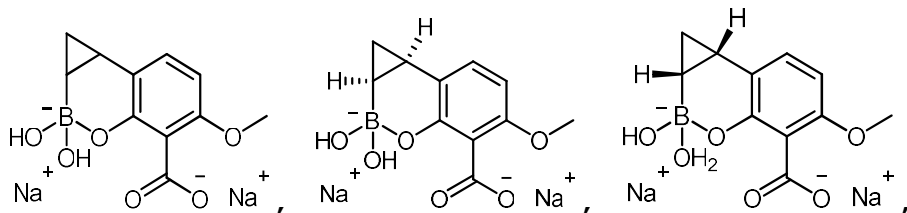


de la tabla 1, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

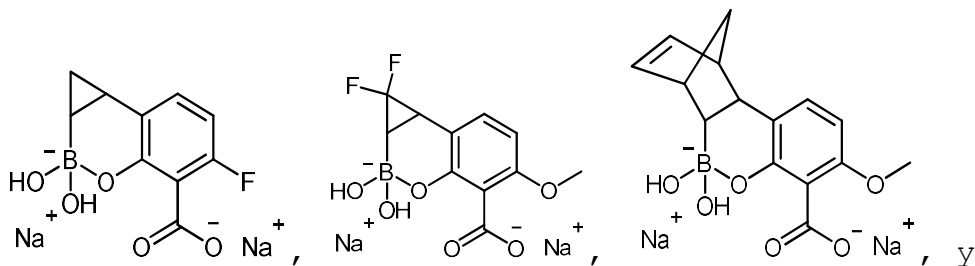
[00034] En algunas modalidades, las sales farmacéuticamente

aceptables se seleccionan de sales de metal alcalino o sales de amonio. En una modalidad, las sales farmacéuticamente aceptables son sales de sodio y las estructuras seleccionadas del grupo que consiste de:

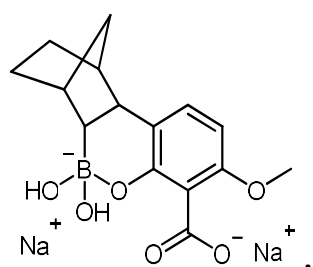
5



10



15

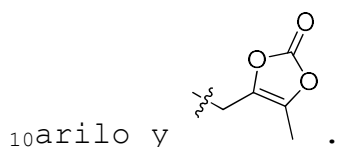


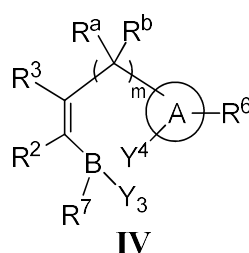
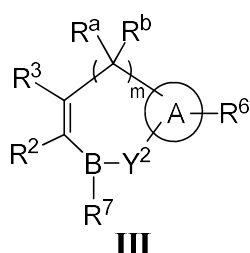
Compuestos de la fórmula III o IV

20

[00035] En algunas modalidades, se proporcionan compuestos que contienen una porción de ácido borónico que actúa como agentes antimicrobianos y/o como potenciadores de agentes antimicrobianos. Varias modalidades de estos compuestos incluyen compuestos que tienen las estructuras de la fórmula III o IV como se describe anteriormente o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas modalidades de los compuestos de la fórmula III o IV, R se selecciona de H, C₁₋₉ alquilo, -CR¹⁰R¹¹OC(O)C₁₋₉alquilo, -CR¹⁰R¹¹OC(O)OC₁₋₉alquilo, -CR¹⁰R¹¹OC(O)C₆₋₁₀arilo, -CR¹⁰R¹¹OC-(O)OC₆₋

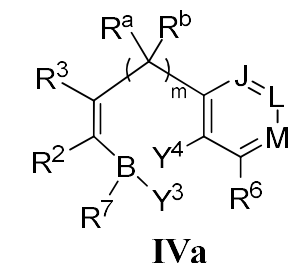
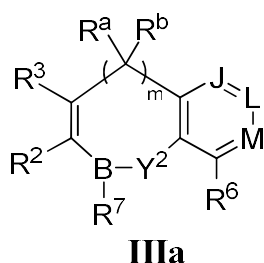
25





5

[00036] En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula III o IV también se representan por la estructura de la fórmula IIIa o IVa, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



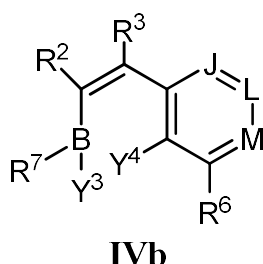
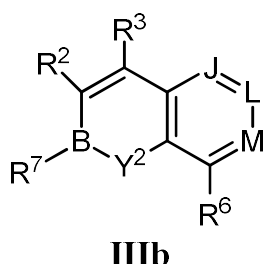
10

o , en donde

cada J, L, M se selecciona independientemente de CR¹² o N (nitrógeno).

15

[00037] En algunas modalidades, m es 0 y los compuestos de la fórmula IIIa o IVa también se representan por la estructura de la fórmula IIIb o IVb, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



20

o

[00038] En algunas modalidades de los compuestos de las fórmulas III, IIIa, IIIb, IV, IVa, o IVb como se describe en la presente, R² se selecciona de H, halógeno, o C₁₋₆ alquilo.

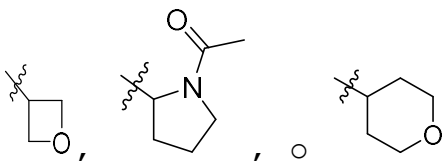
25

[00039] En algunas modalidades de los compuestos de las fórmulas III, IIIa, IIIb, IV, IVa, o IVb como se describe en la presente, R³ es hidrógeno.

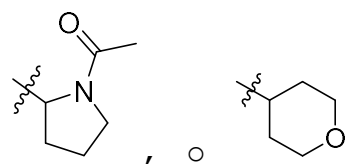
[00040] En algunas otras modalidades de los compuestos de las fórmulas III, IIIa, IIIb, IV, IVa, o IVb como se describe en la presente, R² y R³ conjuntamente con los átomos a los cuales

están unidos forman un anillo fusionado o sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste de C₃₋₇carbociclilo, heterociclilo de 3-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo, and heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R⁵. En algunas de estas modalidades, R² y R³ conjuntamente con los átomos a los cuales están unidos forman C₃₋₇carbociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R⁵. En una modalidad, R² y R³ conjuntamente con los átomos a los cuales están unidos forman ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno o más R⁵.

[00041] En algunas modalidades de los compuestos de las fórmulas III, IIIa, IIIb, IV, IVa, o IVb como se describe en la presente, R⁶ es -C(O)OR. En algunas de estas modalidades, R es H o C₁₋₉ alquilo. En algunas otras modalidades, R es -CR¹⁰R¹¹OC(O)C₁₋₉alquilo, -CR¹⁰R¹¹OC(O)C₃₋₇carbociclilo, -CR¹⁰R¹¹OC(O)(heterociclilo de 3 a 7 miembros), o -CR¹⁰R¹¹OC(O)C₂₋₈alcoxialquilo. En algunas de estas modalidades, el

heterociclilo de 3 a 7 miembros es . En algunas modalidades adicionales, R es -CR¹⁰R¹¹OC(O)OC₁₋₉alquilo, -CR¹⁰R¹¹OC(O)OC₃₋₇carbociclilo, -CR¹⁰R¹¹OC(O)O-(heterociclilo de 3 a 7 miembros), o -CR¹⁰R¹¹OC(O)OC₂₋₈alcoxialquilo. En algunas de

estas modalidades, el heterociclilo de 3 a 7 miembros es ,



En aun algunas modalidades adicionales, R es CR¹⁰R¹¹C(O)NR¹³R¹⁴. En algunas de estas modalidades, cada uno de R¹³ y R¹⁴ es independientemente H o C₁₋₆ alquilo. En aun algunas modalidades adicionales, R es -CR¹⁰R¹¹OC(O)O(CH₂)₁₋₃C(O)NR¹³R¹⁴, -CR¹⁰R¹¹OC(O)O(CH₂)₂₋₃OC(O)C₁₋₄ alquilo, -CR¹⁰R¹¹OC(O)(CH₂)₁₋₃OC(O)C₁₋₄ alquilo, o -CR¹⁰R¹¹OC(O)O(CH₂)₁₋₃C(O)OC₁₋₄ alquilo. En algunas modalidades, cada R¹⁰ y R¹¹ es independientemente hidrógeno o C₁₋₆ alquilo.

[00042] En algunas modalidades de los compuestos de las

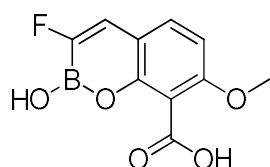
fórmulas III, IIIa, IIIb, IV, IVa, o IVb como se describe en la presente, R^7 es -OH.

[00043] En algunas modalidades de los compuestos de las fórmulas III, IIIa, o IIIb como se describe en la presente, Y^2 es -O-.

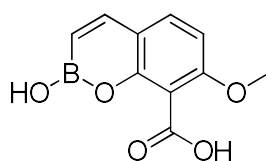
[00044] En algunas modalidades de los compuestos de las fórmulas IV, IVa, o IVb como se describe en la presente, Y^3 es -OH. En algunas modalidades, Y^4 es -OH.

[00045] En algunas modalidades de los compuestos de las fórmulas IIIa, IIIb, IVa, o IVb como se describe en la presente, cada J, L y M es CR^{12} . En algunas de estas modalidades, R^{12} se selecciona de hidrógeno, halógeno o C_{1-6} alcoxi. En algunas otras modalidades, al menos uno de J, L y M es N (nitrógeno). En una modalidad, M es N.

[00046] En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula III o IV se seleccionan del grupo que consiste de



y



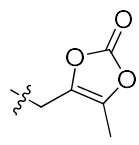
de la tabla 1, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

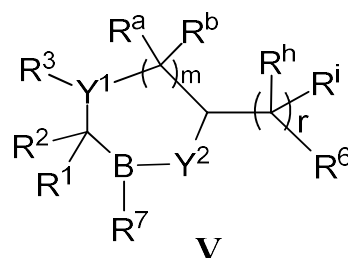
[00047] En algunas modalidades, las sales farmacéuticamente aceptables se seleccionan de sales de metal alcalino o sales de amonio. En una modalidad, las sales farmacéuticamente aceptables son sales de sodio.

Compuestos de la fórmula V

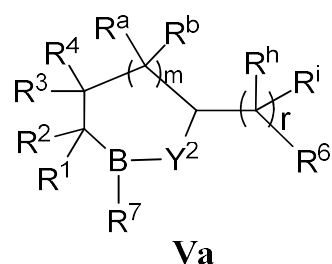
[00048] En algunas modalidades, se proporcionan compuestos que contienen una porción de ácido borónico que actúan como agentes antimicrobianos y/o como potenciadores de agentes antimicrobianos. Varias modalidades de estos compuestos incluyen compuestos que tienen las estructuras de la fórmula V

como se describe anteriormente o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas modalidades de los compuestos de la fórmula V, R se selecciona de H, C₁₋₉ alquilo, -CR¹⁰R¹¹OC(O)C₁₋₉alquilo, -CR¹⁰R¹¹OC(O)OC₁₋₉alquilo, -CR¹⁰R¹¹OC(O)C₆₋

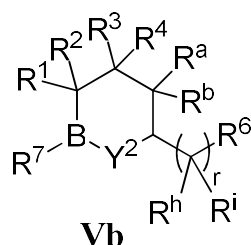
10arilo, -CR¹⁰R¹¹OC(O)OC₆₋₁₀arilo y .



[00049] En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula V también se representan por la estructura de la fórmula Va, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



[00050] En algunas modalidades, m es 1 y los compuestos de la fórmula Va también se representan por la estructura de la fórmula Vb, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



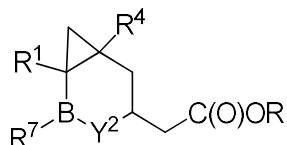
[00051] En algunas modalidades de los compuestos de las fórmulas V, Va o Vb, tanto R^a como R^b son H.

[00052] En algunas modalidades de los compuestos de las fórmulas V, Va o Vb como se describe en la presente, R² y R³ conjuntamente con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo fusionado o sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste de C₃₋₇ carbociclilo, heterociclilo de 3-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo, y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno

opcionalmente sustituido con uno o más R^5 . En algunas de estas modalidades, R^2 y R^3 conjuntamente con los átomos a los cuales están unidos forman C_{3-7} carbociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R^5 . En una modalidad, R^2 y R^3 conjuntamente con los átomos a los cuales están unidos forman ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno o más R^5 .

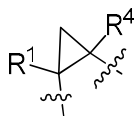
[00053] En algunas modalidades de los compuestos de las fórmulas V, Va o Vb como se describe en la presente, r es 1, y tanto R^h como R^i son H.

[00054] En algunas modalidades de los compuestos de las fórmulas V, Va o Vb como se describe en la presente, R^6 es $-(CH_2)_nC(O)OR$ y n es 0. En alguna de esta modalidad, el compuesto también se representa por la estructura de la fórmula Vc o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

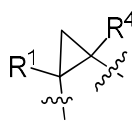


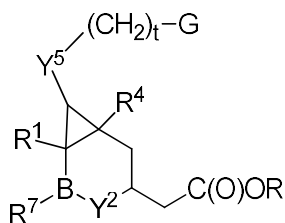
Vc

, en donde la porción ciclopropilo



está opcionalmente sustituida con uno o más R^5 . En un

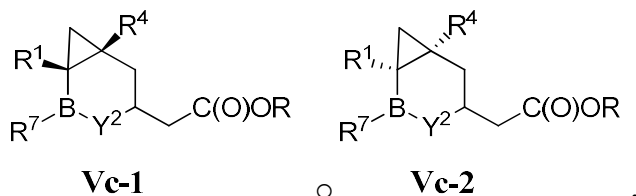
ejemplo,  se sustituye con un R^5 y el compuesto también se representa por la estructura de la fórmula Vd:



Vd

[00055] En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula Vc están en varias formas estereoisoméricas, que incluyen aquellas

representadas por la estructura de la fórmula Vc-1 o Vc-2, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



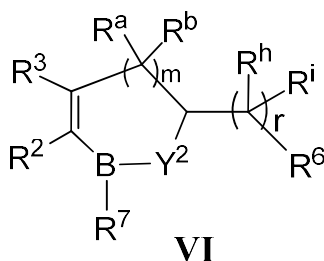
[00056] En algunas modalidades de los compuestos de las fórmulas V, Va, Vb o Vc como se describe en la presente, R⁷ es -OH.

[00057] En algunas modalidades de los compuestos de las fórmulas V, Va, Vb o Vc como se describe en la presente, Y² es -O-.

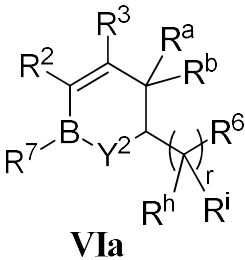
Compuestos de la fórmula VI

[00058] En algunas modalidades, se proporcionan compuestos que contienen una porción de ácido borónico que actúan como agentes antimicrobianos y/o como potenciadores de agentes antimicrobianos. Varias modalidades de estos compuestos incluyen compuestos que tienen las estructuras de la fórmula VI como se describe anteriormente o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas modalidades de los compuestos de la fórmula VI, R se selecciona de H, C₁₋₉ alquilo, -CR¹⁰R¹¹OC(O)C₁₋₉alquilo, -CR¹⁰R¹¹OC(O)OC₁₋₉alquilo, -CR¹⁰R¹¹OC(O)C₆₋

10arilo, -CR¹⁰R¹¹OC(O)OC₆₋₁₀arilo y .



[00059] En algunas modalidades, m es 1 y los compuestos de la fórmula VI también se representan por la estructura de la fórmula VIa, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



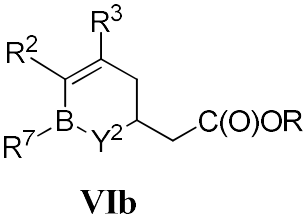
5

[00060] En algunas modalidades de los compuestos de la fórmula VI o VIa, tanto R^a como R^b son H.

[00061] En algunas modalidades de los compuestos de la fórmula VI o VIa, r es 1, y tanto R^h como Rⁱ son H.

10

[00062] En algunas modalidades de los compuestos de la fórmula VI o VIa como se describe en la presente, R⁶ es -(CH₂)_nC(O)OR y n es 0. En alguna de esta modalidad, el compuesto también se representa por la estructura de la fórmula VIb o sales farmacéuticamente aceptables del mismo:



15

[00063] En algunas modalidades de los compuestos de las fórmulas VI, VIa, o VIb como se describe en la presente, R⁷ es -OH.

20

[00064] En algunas modalidades de los compuestos de las fórmulas VI, VIa, o VIb como se describe en la presente, Y² es -O-.

25

[00065] Los compuestos ejemplares descritos en la presente se ilustran en la tabla 1 a continuación.

Tabla 1.			
Comp. #	Estructura	Comp. #	Estructura

5	1		2	
	3		4	
	5		6	
	7		8	
	9		10	
10	11		12	
	13		14	
	15		16	
	17		18	
	19			

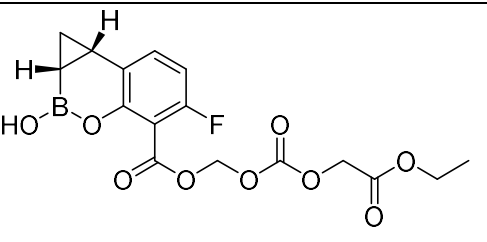
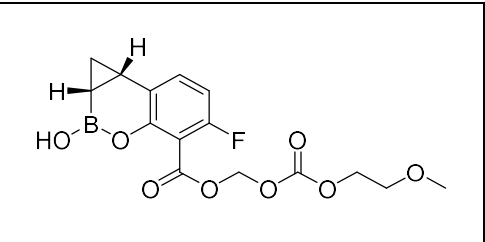
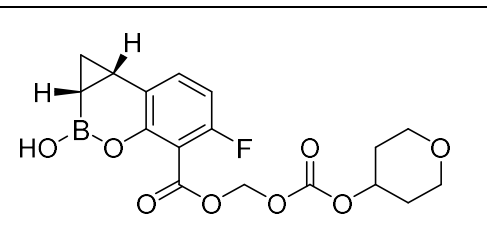
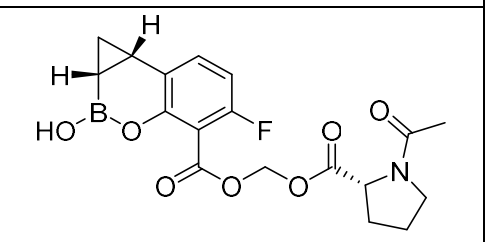
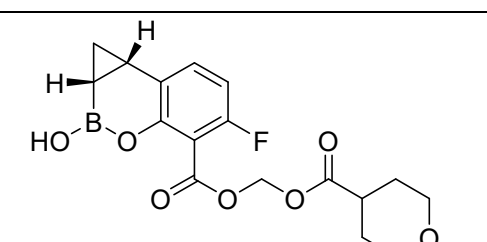
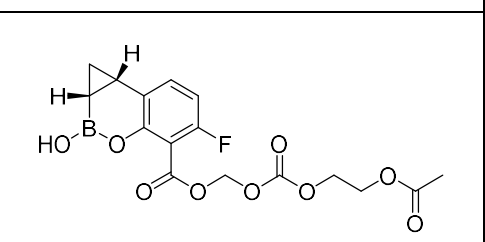
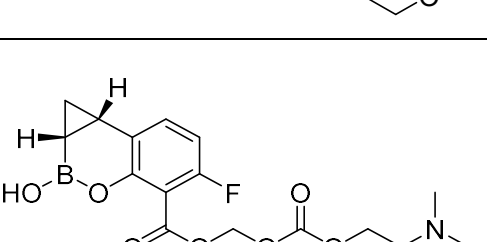
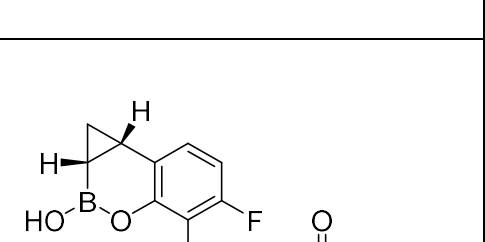
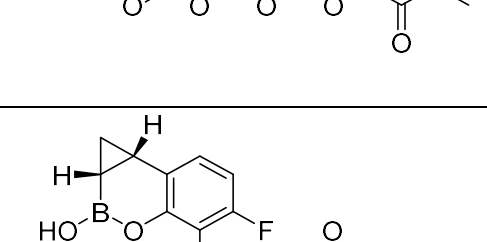
5	19		20	
	21		22	
	23		24	
10	25		26	
	27		28	
	29		30	
15	31		32	
	33		34	
	34			

5

10

15

20

35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43			

[00066] En algunas modalidades, las sales farmacéuticamente aceptables se seleccionan de sales de metales alcalinos o sales de amonio. En una modalidad, las sales farmacéuticamente aceptables son sales de sodio, incluyendo sales de disodio.

25

[00067] Donde los compuestos descritos en la presente tienen al menos un centro quiral, pueden existir como enantiómeros y diastereómeros individuales o como mezclas de estos isómeros, incluyendo racematos. La separación de los isómeros individuales o síntesis selectiva de los isómeros individuales se logra por aplicación de varios métodos que son bien conocidos para los practicantes en la técnica. A menos que se indique de otro modo, todos de estos isómeros y mezclas de esto

mismos se incluyen en el alcance de los compuestos descritos en la presente. Además, los compuestos descritos en la presente pueden existir en una o más formas cristalinas o amorfas. A menos que se indique de otro modo, todas estas formas se incluyen en el alcance de los compuestos descritos en la presente incluyendo cualquiera de las formas polimórficas. Además, algunos de los compuestos descritos en la presente pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o solventes orgánicos comunes. A menos que se indique de otro modo, estos solvatos se incluyen en el alcance de los compuestos descritos en la presente.

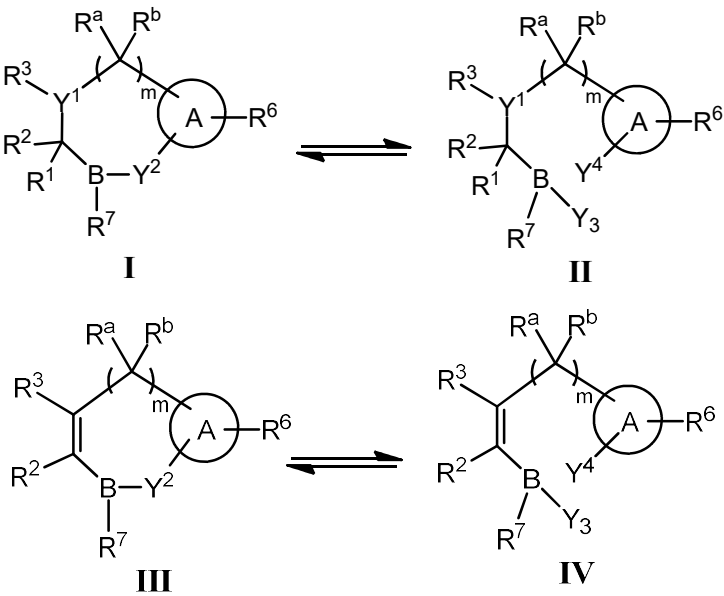
[00068] La persona experta reconocerá que algunas estructuras descritas en la presente pueden ser formas de resonancia o tautómeros de compuestos que se pueden representar claramente por otras estructuras químicas, aun cuando sean de manera cinética; el experto en la técnica reconocerá que estas estructuras solo pueden representar una porción muy pequeña de una muestra de estos compuestos. Estos compuestos se consideran dentro del alcance de las estructuras representadas, aunque estas formas de resonancia o tautómeros no se representan en la presente.

[00069] En algunas modalidades, debido al fácil intercambio de ésteres de boro, los compuestos descritos en la presente pueden convertir a o existir en equilibrio con formas alternantes. Por consiguiente, en algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente pueden existir en combinación con una o más de estas formas. Por ejemplo, como se muestra enseguida, los compuestos descritos en la presente pueden existir en monoésteres de boronato cíclico con la estructura de la fórmula I, Ia, Ib, Ic, y Id o en forma acíclica como ácidos borónicos con la estructura de la fórmula II, IIa, IIb, IIc, IId, o puede existir como una mezcla de las dos formas dependiendo del medio. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente pueden existir en forma cíclica como monoésteres de boronato cíclico con la estructura de la fórmula III, IIIa, y

IIIb o en forma acíclica como ácidos borónicos con la estructura de la fórmula IV, IVa y IVb, o puede existir como una mezcla de las dos formas dependiendo del medio. La ecuación de equilibrio de ejemplo entre los monoésteres de boronato cíclico y los ácidos borónicos de forma acíclica se demuestran enseguida:

5

10

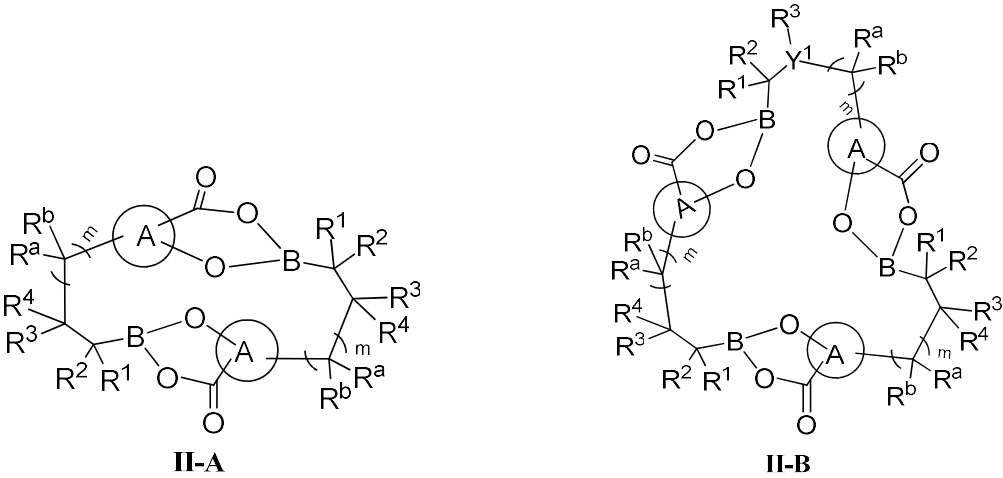


15

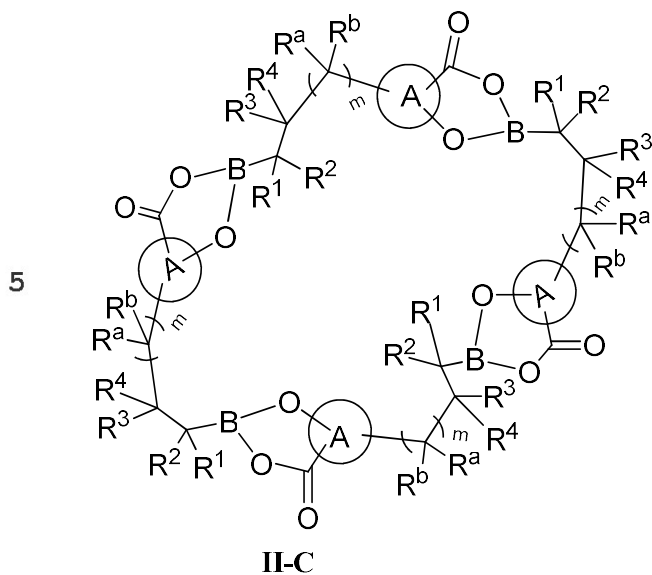
[00070] En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente pueden existir en forma dimérica cíclica, forma trimérica o forma tetramérica. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula II puede existir en forma dimérica (II-A), forma trimérica (II-B), o forma tetramérica (II-C):

20

25



o



10

Definiciones

15

20

25

[00071] A menos de que sea definido de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado como se entiende comúnmente por uno de habilidad ordinaria en la técnica. Todas las patentes, solicitudes, solicitudes publicadas y otras publicaciones referenciadas en la presente se incorporan como referencia en su totalidad a menos de que sea establecido de otro modo. En el evento que hay una pluralidad de definiciones para un término en la presente, aquellas en esta sección prevalecen a menos de que sea establecido de otro modo. Como se usa en la especificación y las reivindicaciones anexas, las formas singulares "un", "uno" y "el" incluyen referentes plurales a menos de que el contexto lo dicte claramente de otro modo. A menos que se indique de otro modo, se emplean métodos convencionales de espectroscopia de masa, RMN, HPLC, química de proteína, bioquímica, técnicas de ADN recombinante y farmacología. El uso de "o" o "y" significa "y/o" a menos de que sea establecido de otro modo. Adicionalmente, el uso del término "que incluye" así como otras formas, tal como "incluye", "incluyen", y "incluido", no es limitante. Como se usa en esta especificación, ya sea en una frase transicional o en el cuerpo de la reivindicación, los términos "comprende" y "que comprende" se van a interpretar como que tienen un significado abierto al público. Es decir, los términos se van a interpretar de manera sinónima con las frases "que tiene al

menos” o “que incluye al menos”. Cuando se usa en el contexto de un proceso, el término “que comprende” significa que el proceso incluye al menos los pasos citados, pero puede incluir pasos adicionales. Cuando se usa en el contexto de un compuesto, composición, o dispositivo, el término “que comprende” significa que el compuesto, composición, o dispositivo incluye al menos las características o componentes citados, pero también puede incluir características o componentes adicionales.

[00072] Los encabezados de sección usados en la presente son para propósitos organizacionales únicamente y no se van a considerar como que limitan la materia objeto descrita.

[00073] Como se usa en la presente, las abreviaciones orgánicas comunes se definen como sigue:

Ac	Acetilo
acu.	Acuoso
Bn	Bencilo
Bz	Benzoilo
BOC o Boc	ter-Butoxicarbonilo
°C	Temperatura en grados Centígrados
DCM	Diclorometano
DMF	N,N-dimetilformamida
EA	Acetato de etilo
ESBL	β-lactamasa de espectro extendido
Et	Etilo
g	Gramos
h o hr	Horas
HATU	Hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
iPr	Isopropilo
m o min	Minutos
MECN	Acetonitrilo
mL	Mililitros
RMN	Resonancia magnética nuclear

PE	Éter de petróleo
PG	Grupo protector
Ph	Fenilo
rt	Temperatura ambiente
TBDMSCl	Cloruro de ter-butildimetilsililo
TBS	ter-Butildimetilsiluli
Ter, t	terciario
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de capa delgada
μL	Microlitros

[00074] Como se usa en la presente, "C_a a C_b" o "C_{a-b}" en el cual "a" y "b" son números enteros se refieren al número de átomos de carbono en el grupo especificado. Es decir, el grupo puede contener de "a" a "b", inclusive, átomos de carbono. De esta manera, por ejemplo, un grupo "C₁ a C₄ alquilo" o "C₁₋₄ alquilo" se refiere a todos los grupos alquilo que tienen de 1 a 4 carbonos, es decir, CH₃-, CH₃CH₂-, CH₃CH₂CH₂-, (CH₃)₂CH-, CH₃CH₂CH₂CH₂-, CH₃CH₂CH(CH₃)- y (CH₃)₃C-.

[00075] El término "halógeno" o "halo", como se usa en la presente, significa cualquiera de los átomos radio-estables de la columna 7 de la Tabla Periódica de los Elementos, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, o yodo, con flúor y cloro que son preferidos.

[00076] Como se usa en la presente, "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo recta o ramificada que es completamente saturada (es decir, no contiene dobles o triples enlaces). El grupo alquilo puede tener 1 a 20 átomos de carbono (siempre que aparezca en la presente, un intervalo numérico tal como "1 a 20" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "1 a 20 átomos de carbono" significa que el grupo alquilo puede consistir de 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etcétera, hasta y que incluye 20 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubra

la ocurrencia del término "alquilo" donde no se designa intervalo numérico). El grupo alquilo también puede ser un alquilo de tamaño medio que tiene 1 a 9 átomos de carbono. El grupo alquilo podría ser también un alquilo inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono. El grupo alquilo se puede designar como "C₁₋₄ alquilo" o designaciones similares. A manera de ejemplo únicamente, "C₁₋₄ alquilo" indica que hay uno a cuatro átomos de carbono en la cadena de alquilo, es decir, la cadena de alquilo se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, y t-butilo. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero no se limitan de ninguna manera a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, hexilo, y similares.

[00077] Como se usa en la presente, "alcoxi" se refiere a la fórmula-OR en donde R es un alquilo como se define anteriormente, tal como "C₁₋₉ alcoxi", que incluye pero no limitado a metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletoxi (isopropoxi), n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, y ter-butoxi, y similares.

[00078] Como se usa en la presente, "alquiltio" se refiere a la fórmula-SR en donde R es un alquilo como se define anteriormente, tal como "C₁₋₉ alquiltio" y similares, que incluye pero no limitado a metilmercapto, etilmercapto, n-propilmercapto, 1-metiletilmercapto (isopropilmercapto), n-butilmercapto, iso-butilmercapto, sec-butilmercapto, ter-butilmercapto, y similares.

[00079] Como se usa en la presente, "alquenilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo recta o ramificada que contiene uno o más dobles enlaces. El grupo alquenilo puede tener 2 a 20 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la ocurrencia del término "alquenilo" donde no se designa intervalo numérico. El grupo alquenilo también puede ser un alquenilo de tamaño medio que tiene 2 a 9 átomos de carbono. El grupo alquenilo podría ser también un alquenilo inferior que

tiene 2 a 4 átomos de carbono. El grupo alquenilo se puede designar como "C₂₋₄ alquenilo" o designaciones similares. A manera de ejemplo únicamente, "C₂₋₄ alquenilo" indica que hay dos a cuatro átomos de carbono en la cadena de alquenilo, es decir, la cadena de alquenilo se selecciona del grupo que consiste de etenilo, propen-1-ilo, propen-2-ilo, propen-3-ilo, buten-1-ilo, buten-2-ilo, buten-3-ilo, buten-4-ilo, 1-metil-propen-1-ilo, 2-metil-propen-1-ilo, 1-etil-etén-1-ilo, 2-metil-propen-3-ilo, buta-1,3-dienilo, buta-1,2,-dienilo, y buta-1,2-dien-4-ilo. Los grupos alquenilo típicos incluyen, pero no se limitan de ninguna manera a, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, y hexenilo, y similares.

[00080] Como se usa en la presente, "alquinilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo recta o ramificada que contiene uno o más triples enlaces. El grupo alquinilo puede tener 2 a 20 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la ocurrencia del término "alquinilo" donde no se designa intervalo numérico. El grupo alquinilo puede ser también un alquinilo de tamaño medio que tiene 2 a 9 átomos de carbono. El grupo alquinilo podría ser también alquinilo inferior que tiene 2 a 4 átomos de carbono. El grupo alquinilo se puede designar como "C₂₋₄ alquinilo" o designaciones similares. A manera de ejemplo únicamente, "C₂₋₄ alquinilo" indica que hay dos a cuatro átomos de carbono en la cadena de alquinilo, es decir, la cadena de alquinilo se selecciona del grupo que consiste de etinilo, propin-1-ilo, propin-2-ilo, butin-1-ilo, butin-3-ilo, butin-4-ilo, y 2-butinilo. Los grupos alquinilo típicos incluyen, pero no se limitan de ninguna manera a, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, y hexinilo, y similares.

[00081] Como se usa en la presente, "heteroalquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo recta o ramificada que contiene uno o más heteroátomos, es decir, un elemento diferente de carbono, que incluye pero no limitado a, nitrógeno, oxígeno, azufre, en la cadena principal. El grupo heteroalquilo puede tener 1 a 20 átomos de carbono, aunque la presente definición

también cubre la ocurrencia del término "heteroalquilo" donde no se designa intervalo numérico. El grupo heteroalquilo también puede ser un heteroalquilo de tamaño medio que tiene 1 a 9 átomos de carbono. El grupo heteroalquilo podría ser también un heteroalquilo inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono. El grupo heteroalquilo se puede designar como "C₁₋₄ heteroalquilo" o designaciones similares. El grupo heteroalquilo puede contener uno o más heteroátomos. A manera de ejemplo únicamente, "C₁₋₄ heteroalquilo" indica que hay uno a cuatro átomos de carbono en la cadena de heteroalquilo y adicionalmente uno o más heteroátomos en la cadena principal de la cadena.

[00082] Como se usa en la presente, "alquilenos" significa un grupo químico di-radical de cadena ramificada, o recta completamente saturada que contiene solamente carbono e hidrógeno que se une al resto de la molécula mediante dos puntos de unión (es decir, un alcanodiilo). El grupo alquilenos puede tener 1 a 20 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la ocurrencia del término alquilenos donde no se designa intervalo numérico. El grupo alquilenos también puede ser un alquilenos de tamaño medio que tiene 1 a 9 átomos de carbono. El grupo alquilenos podría ser también un alquilenos inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono. El grupo alquilenos se puede designar como "C₁₋₄ alquilenos" o designaciones similares. A manera de ejemplo únicamente, "C₁₋₄ alquilenos" indica que hay uno a cuatro átomos de carbono en la cadena de alquilenos, es decir, la cadena de alquilenos se selecciona del grupo que consiste de metileno, etileno, etan-1,1-diilo, propileno, propan-1,1-diilo, propan-2,2-diilo, 1-metil-etileno, butileno, butan-1,1-diilo, butan-2,2-diilo, 2-metil-propan-1,1-diilo, 1-metil-propileno, 2-metil-propileno, 1,1-dimetil-etileno, 1,2-dimetil-etileno, y 1-etil-etileno.

[00083] Como se usa en la presente, "alquilenos" significa un grupo químico di-radical de cadena recta o ramificada que contiene solamente carbono e hidrógeno y que contiene al menos

un doble enlace de carbono-carbono que se une al resto de la molécula mediante dos puntos de unión. El grupo alquenileno puede tener 2 a 20 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la ocurrencia del término alquenileno donde no se designa intervalo numérico. El grupo alquenileno también puede ser un alquenileno de tamaño medio que tiene 2 a 9 átomos de carbono. El grupo alquenileno podría ser también un alquenileno inferior que tiene 2 a 4 átomos de carbono. El grupo alquenileno se puede designar como "C₂₋₄ alquenileno" o designaciones similares. A manera de ejemplo únicamente, "C₂₋₄ alquenileno" indica que hay dos a cuatro átomos de carbono en la cadena de alquenileno, es decir, la cadena de alquenileno se selecciona del grupo que consiste de etenileno, eten-1,1-diilo, propenileno, propen-1,1-diilo, prop-2-en-1,1-diilo, 1-metil-etetileno, but-1-enileno, but-2-enileno, but-1,3-dienileno, buten-1,1-diilo, but-1,3-dien-1,1-diilo, but-2-en-1,1-diilo, but-3-en-1,1-diilo, 1-metil-prop-2-en-1,1-diilo, 2-metil-prop-2-en-1,1-diilo, 1-etil-etetileno, 1,2-dimetil-etetileno, 1-metil-propenileno, 2-metil-propenileno, 3-metil-propenileno, 2-metil-propen-1,1-diilo, y 2,2-dimetil-eteten-1,1-diilo.

[00084] El término "aromático" se refiere a un anillo o sistema de anillo que tiene un sistema de electrones pi conjugado e incluye grupos tanto aromáticos carbocíclicos (por ejemplo, fenilo) como aromáticos heterocíclicos (por ejemplo, piridina). El término incluye grupos de anillo monocíclico o policíclico fusionado (es decir, anillos que comparten ares adyacentes de átomos) con la condición que el sistema de anillo completo es aromático.

[00085] Como se usa en la presente, "arilo" se refiere a un anillo aromático o sistema de anillo (es decir, dos o más anillos fusionados que comparten dos átomos de carbono adyacentes) que contienen solamente carbono en la cadena principal del anillo. Cuando el arilo es un sistema de anillo, cada anillo en el sistema es aromático. El grupo arilo puede tener 6 a 18 átomos de carbono, aunque la presente definición

también cubre la ocurrencia del término "arilo" donde no se designa intervalo numérico. En algunas modalidades, el grupo arilo tiene 6 a 10 átomos de carbono. El grupo arilo se puede designar como "C₆₋₁₀ arilo", "C₆ o C₁₀ arilo", o designaciones similares. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, azuleno, y antraceno.

[00086] Como se usa en la presente, "ariloxi" y "ariltio" se refiere a RO- y RS-, en que R es un arili como se define anteriormente, tal como "C₆₋₁₀ ariloxi" o "C₆₋₁₀ ariltio" y similares, que incluye pero no limitado a feniloxi.

[00087] Un "aralquilo" o "arilalquilo" es un grupo arilo conectado, como un sustituyente, mediante un grupo alquileo, tal como "C₇₋₁₄ aralquilo" y similares, que incluye pero no limitado a bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, y naftilalquilo. En algunos casos, el grupo alquileo es un grupo alquileo inferior (es decir, un grupo C₁₋₄ alquileo).

[00088] Como se usa en la presente, "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático o sistema de anillo (es decir, dos o más anillos fusionados que comparten dos átomos adyacentes) que contienen uno o más heteroátomos, es decir, un elemento diferentes de carbono, que incluye pero no limitado a, nitrógeno, oxígeno y azufre, en la cadena principal del anillo. Cuando el heteroarilo es un sistema de anillo, cada anillo en el sistema es aromático. El grupo heteroarilo puede tener 5-18 miembros de anillo (es decir, el número de átomos constituyen la cadena principal de anillo, que incluye átomos de carbono y heteroátomos), aunque la presente definición también cubre la ocurrencia del término "heteroarilo" donde no se designa intervalo numérico. En algunas modalidades, el grupo heteroarilo tiene 5 a 10 miembros de anillo o 5 a 7 miembros de anillo. El grupo heteroarilo se puede designar como "heteroarilo de 5-7 miembros", "heteroarilo de 5-10 miembros", o designaciones similares. Los ejemplos de anillos de heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, furilo, tienilo, ftalazinilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo,

pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo,
 tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo,
 pirazinilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinlinilo,
 bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, indolilo,
 isoindolilo, y benzotienilo.

5

[00089] Un "heteroaralquilo" o "heteroarilalquilo" es un grupo heteroarilo conectado, como un sustituyente, mediante un grupo alquilenos. Los ejemplos incluyen pero no se limitan a 2-tienilmetilo, 3-tienilmetilo, furilmetilo, tieniletilo, pirrolulalquilo, puridulalquilo, isoxazolulalquilo, y
 10 imidazolilalquilo. En algunos casos, el grupo alquilenos es un grupo alquilenos inferior (es decir, un grupo C₁₋₄ alquilenos).

[00090] Como se usa en la presente, "carbociclilo" significa un anillo cíclico no aromático o sistema de anillo que contiene solamente átomos de carbono en la cadena principal del sistema
 15 de anillo. Cuando el carbociclilo es un sistema de anillo, dos o más anillos se pueden unir conjuntamente de una manera fusionada, en puente o espiro-conectada. Los carbociclicos pueden tener cualquier grado de saturación con la condición que al menos un anillo en un sistema de anillo no es aromático. De esta manera, los carbociclicos incluyen cicloalquilos, cicloalquenos, y cicloalquinos. El grupo carbociclilo puede
 20 tener 3 a 20 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la ocurrencia del término "carbociclilo" donde no se designa intervalo numérico. El grupo carbociclilo puede ser también un carbociclilo de tamaño medio que tiene 3 a 10 átomos de carbono. El grupo carbociclilo podría ser también un carbociclilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono. El grupo
 25 carbociclilo se puede designar como "C₃₋₆ carbociclilo" o designaciones similares. Los ejemplos de anillos de carbociclilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 2,3-dihidro-indeno, biciclo[2.2.2]octanilo, adamantilo, y espiro[4.4]nonanilo.

[00091] Un “(carbociclílico)alquilo” es un grupo carbociclílico conectado, como un sustituyente, mediante un grupo alquileno, tal como “C₄₋₁₀ (carbociclílico)alquilo” y similares, que incluye pero no limitado a, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopropilbutilo, ciclobutiletilo, ciclopropilisopropilo, ciclopentilmetilo, ciclopentiletilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, cicloheptilmetilo, y similares. En algunos casos, el grupo alquileno es un grupo alquileno inferior.

[00092] Como se usa en la presente, “cicloalquilo” significa un anillo de carbociclílico completamente saturado o sistema de anillo. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

[00093] Como se usa en la presente, “cicloalqueno” significa un anillo de carbociclílico o sistema de anillo que tiene al menos un doble enlace, en donde ningún anillo en el sistema de anillo es aromático. Un ejemplo es ciclohexeno.

[00094] Como se usa en la presente, “heterociclílico” significa un anillo cíclico no aromático o sistema de anillo que contiene al menos un heteroátomo en la cadena principal de anillo. Los heterociclílicos se pueden unir conjuntamente de manera fusionada, en puente o espiro-conectada. Los heterociclílicos pueden tener cualquier grado de saturación con la condición que al menos un anillo en el sistema de anillo no es aromático. Los heteroátomos se pueden presentar en ya sea un anillo no aromático o aromático en el sistema de anillo. El grupo heterociclílico puede tener 3 a 20 miembros de anillo (es decir, el número de átomos que constituyen la cadena principal de anillo, que incluye átomos de carbono y heteroátomos), aunque la presente definición también cubre la ocurrencia del término “heterociclílico” donde no se designa intervalo numérico. El grupo heterociclílico también puede ser un heterociclílico de tamaño medio que tiene 3 a 10 miembros de anillo. El grupo heterociclílico podría ser también un heterociclílico que tiene 3 a

6 miembros de anillo. El grupo heterocicclilo se puede designar como "heterocicclilo de 3-6 miembros" o designaciones similares. En heterocicclilos monocíclicos de seis miembros preferidos, los heteroátomos se seleccionan de uno hasta tres de O, N o S, y en heterocicclilos monocíclicos de cinco miembros preferidos, los heteroátomos se seleccionan de uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N, o S. Los ejemplos de anillos de heterocicclilo incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, acridinilo, carbazolilo, cinolinilo, dioxolanilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, morfolinilo, oxiranilo, oxepanilo, tiepanilo, piperidinilo, piperazinilo, dioxopiperazinilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, pirrolidionilo, 4-piperidonilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, 1,3-dioxinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxinilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-oxatianilo, 1,4-oxatiinilo, 1,4-oxatianilo, 2H-1,2-oxazinilo, trioxanilo, hexahidro-1,3,5-triazinilo, 1,3-dioxolilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-ditiolilo, 1,3-ditiolanilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, oxazolidinonilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, 1,3-oxatiolanilo, indolinilo, isoindolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidro-1,4-tiazinilo, tiamorfolinilo, dihidrobenzofuranilo, bencimidazolidinilo, y tetrahidroquinolina.

[00095] Un "(heterocicclil)alquilo" es un grupo heterocicclilo conectado, como un sustituyente, mediante un grupo alquilenos. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, imidazolinilmetilo y indoliniletilo.

[00096] Como se usa en la presente, "acilo" se refiere a -C(=O)R, en donde R se selecciona de hidrógeno, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, halógeno, C₂₋₆ alquenilo opcionalmente sustituido, C₂₋₆ alquinilo opcionalmente sustituido, C₃₋₇ carbocicclilo opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido, y heterocicclilo de 3-10 miembros opcionalmente

sustituido, como se define en la presente. Los ejemplos no limitantes incluyen formilo, acetilo, propanoilo, benzoilo, y acrilo.

5 **[00097]** Un grupo "O-carboxi" se refiere a un grupo " -OC(=O)R " en el cual R se selecciona de hidrógeno, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, halógeno, C_{2-6} alquenoiló opcionalmente sustituido, C_{2-6} alquiniiló opcionalmente sustituido, C_{3-7} carbocicliiló opcionalmente sustituido, C_{6-10} ariló opcionalmente sustituido, heteroariló de 5-10 miembros opcionalmente sustituido, y heterocicliiló de 3-10 miembros opcionalmente
10 sustituido, como se define en la presente.

[00098] Un grupo "C-carboxi" se refiere a un grupo " -C(=O)OR " en el cual R se selecciona de hidrógeno, halógeno, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-6} alquenoiló opcionalmente sustituido, C_{2-6} alquiniiló opcionalmente sustituido, C_{3-7} carbocicliiló opcionalmente sustituido, C_{6-10} ariló opcionalmente
15 sustituido, heteroariló de 5-10 miembros opcionalmente sustituido, y heterocicliiló de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, como se define en la presente. Un ejemplo no limitante incluye carboxiló (es decir, -C(=O)OH).

20 **[00099]** Un grupo "ciano" se refiere a un grupo " -CN ".

[000100] Un grupo "cianato" se refiere a un grupo " -OCN ".

[000101] Un grupo "isocianato" se refiere a un grupo " -NCO ".

25 **[000102]** Un grupo "tiocianato" se refiere a un grupo " -SCN ".

[000103] Un grupo "isotiocianato" se refiere a un grupo " -NCS ".

[000104] Un grupo "sulfiniló" se refiere a un grupo " -S(=O)R " en el cual R se selecciona de hidrógeno, C_{1-6} alquilo

opcionalmente sustituido, C₂₋₆ alqueno opcionalmente sustituido, C₂₋₆ alquino opcionalmente sustituido, C₃₋₇ carbociclilo opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido, y heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, como se define en la presente.

[000105] Un grupo "sulfonilo" se refiere a un grupo "-SO₂R" en el cual R se selecciona de hidrógeno, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₂₋₆ alqueno opcionalmente sustituido, C₂₋₆ alquino opcionalmente sustituido, C₃₋₇ carbociclilo opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido, y heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, como se define en la presente.

[000106] Un grupo "S-sulfonamido" se refiere a un grupo "-SO₂NR_AR_B" en el cual R_A y R_B se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆ alcoxi opcionalmente sustituido, C₂₋₆ alqueno opcionalmente sustituido, C₂₋₆ alquino opcionalmente sustituido, C₃₋₇ carbociclilo opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido, y heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, como se define en la presente.

[000107] Un grupo "N-sulfonamido" se refiere a un grupo "-N(R_A)SO₂R_B" en el cual R_A y R_B se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₂₋₆ alqueno opcionalmente sustituido, C₂₋₆ alquino opcionalmente sustituido, C₃₋₇ carbociclilo opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido, y heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, como se define en la presente.

[000108] Un grupo "C-amido" se refiere a un grupo " $-C(=O)NR_AR_B$ " en el cual R_A y R_B se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido, C_{2-6} alquenilo opcionalmente sustituido, C_{2-6} alquinilo opcionalmente sustituido, C_{3-7} carbociclilo opcionalmente sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido, y heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, como se define en la presente.

[000109] Un grupo "N-amido" se refiere a un grupo " $-N(R_A)C(=O)R_B$ " en el cual R_A y R_B se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido, C_{2-6} alquenilo opcionalmente sustituido, C_{2-6} alquinilo opcionalmente sustituido, C_{3-7} carbociclilo opcionalmente sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido, y heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, como se define en la presente.

[000110] Un grupo "O-carbamilo" se refiere a un grupo " $-OC(=O)NR_AR_B$ " en el cual R_A y R_B se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} carbociclilo, C_{6-10} arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y heterociclilo de 5-10 miembros, como se define en la presente.

[000111] Un grupo "N-carbamilo" se refiere a un grupo " $-N(R_A)OC(=O)R_B$ " en el cual R_A y R_B se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} carbociclilo, C_{6-10} arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y heterociclilo de 5-10 miembros, como se define en la presente.

[000112] Un grupo "O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo
 "-OC(=S)NR_AR_B" en el cual R_A y R_B se seleccionan cada uno
 independientemente de hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆
 alquinilo, C₃₋₇ carbociclilo, aC₆₋₁₀ rilo, heteroarilo de 5-10
 miembros, y heterociclilo de 5-10 miembros, como se define en
 la presente.

[000113] Un grupo "N-tiocarbamilo" se refiere a un grupo "-
 N(R_A)OC(=S)R_B" en el cual R_A y R_B se seleccionan cada uno
 independientemente de hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆
 alquinilo, C₃₋₇ carbociclilo, C₆₋₁₀ arilo, heteroarilo de 5-10
 miembros, y heterociclilo de 5-10 miembros, como se define en
 la presente.

[000114] Un grupo "amino" se refiere a un grupo "-NR_AR_B" en el
 cual R_A y R_B se seleccionan cada uno independientemente de
 hidrógeno, halógeno, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₂₋₆
 alquenoilo opcionalmente sustituido, C₂₋₆ alquinilo opcionalmente
 sustituido, C₃₋₇ carbociclilo opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀
 arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros
 opcionalmente sustituido, y heterociclilo de 3-10 miembros
 opcionalmente sustituido, como se define en la presente. Un
 ejemplo no limitante incluye amino libre (es decir, -NH₂).

[000115] Un grupo "aminoalquilo" se refiere a un grupo amino
 conectado mediante un grupo alquilenos.

[000116] Un grupo "alcoxialquilo" se refiere a un grupo
 alcoxi conectado mediante un grupo alquilenos, tal como un "C₂₋₈
 alcoxialquilo" y similares.

[000117] Como se usa en la presente, un grupo sustituido se
 deriva del grupo de origen insustituido en el cual ha habido un
 intercambio de uno o más átomos de hidrógeno para otro átomo o
 grupo. A menos que se indique de otro modo, cuando un grupo se

considera que es "sustituido", se propone que el grupo se
 sustituye con uno o más sustituyentes independientemente
 seleccionados de C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alquenilo, C₁-C₆ alquinilo,
 C₁-C₆ heteroalquilo, C₃-C₇ carbociclilo (opcionalmente
 sustituido con halo, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆
 5 haloalquilo, y C₁-C₆ haloalcoxi), C₃-C₇-carbociclíl-C₁-C₆-alquilo
 (opcionalmente sustituido con halo, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi,
 C₁-C₆ haloalquilo, y C₁-C₆ haloalcoxi), heterociclilo de 3-10
 miembros (opcionalmente sustituido con halo, C₁-C₆ alquilo, C₁-
 C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalquilo, y C₁-C₆ haloalcoxi), heterociclíl-
 C₁-C₆-alquilo de 3-10 miembros (opcionalmente sustituido con
 10 halo, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalquilo, y C₁-C₆
 haloalcoxi), arilo (opcionalmente sustituido con halo, C₁-C₆
 alquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalquilo, y C₁-C₆ haloalcoxi),
 aril(C₁-C₆)alquilo (opcionalmente sustituido con halo, C₁-C₆
 alquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalquilo, y C₁-C₆ haloalcoxi),
 heteroarilo de 5-10 miembros (opcionalmente sustituido con
 15 halo, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalquilo, y C₁-C₆
 haloalcoxi), heteroaril(C₁-C₆)alquilo de 5-10 miembros
 (opcionalmente sustituido con halo, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi,
 C₁-C₆ haloalquilo, y C₁-C₆ haloalcoxi), halo, ciano, hidroxilo,
 C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ alcoxi(C₁-C₆)alquilo (es decir, éter),
 ariloxi, sulfhidrilo (mercapto), halo(C₁-C₆)alquilo (por
 ejemplo, -CF₃), halo(C₁-C₆)alcoxi (por ejemplo, -OCF₃), C₁-C₆
 20 alquiltio, ariltio, amino, amino(C₁-C₆)alquilo, nitro, O-
 carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-
 amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, O-
 carboxi, acilo, cianato, isocianato, tiocianato, isotiocianato,
 sulfinilo, sulfonilo, y oxo (=O). Donde quiera un grupo se
 describe como "opcionalmente sustituido" ese grupo puede ser
 25 sustituido con los sustituyentes anteriores.

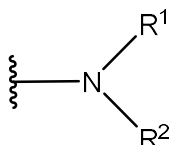
[000118] Se va a entender que ciertas convenciones de
 renombramiento radical pueden incluir ya sea un mono-radical o
 un di-radical, dependiendo de contexto. Por ejemplo, donde un
 sustituyente requiere dos puntos de unión al resto de la
 molécula, se entiende que el sustituyente es un di-radical. Por
 ejemplo, un sustituyente identificado como alquilo que requiere

dos puntos de unión incluye di-radicales tal como $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, y similares. Otras convenciones de renombramiento radical claramente indican que el radical es un di-radical tal como "alquileno" o "alquenileno".

5

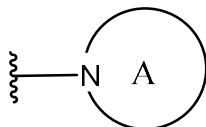
[000119] Cuando dos grupos R se dice que forman un anillo (por ejemplo, un anillo de carbociclilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo) "conjuntamente con el átomo al cual están unidos", se propone que la unidad colectiva del átomo y los dos grupos R son el anillo citado. El anillo no se limita de otra manera por la definición de cada grupo R cuando se toman individualmente. Por ejemplo, cuando la siguiente subestructura se presenta:

10



y R¹ y R² se definen como se seleccionan del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo, o R¹ y R² conjuntamente con el nitrógeno a los cuales están unidos forman un heterociclilo, se propone que R¹ y R² se pueden seleccionar de hidrógeno o alquilo, o de manera alternativa, la subestructura tiene la estructura:

15

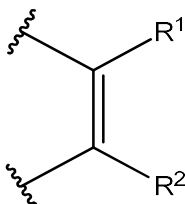


20

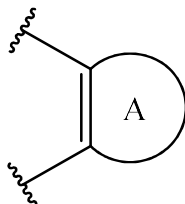
donde el anillo A es un anillo de heteroarilo que contiene el nitrógeno representado.

[000120] De manera similar, cuando dos grupos R "adyacentes" se dice que forman un anillo "conjuntamente con el átomo al cual están unidos", se propone que la unidad colectiva de los átomos, enlaces de intervención, y los dos grupos R son el anillo citado. Por ejemplo, cuando la siguiente subestructura se presenta:

25

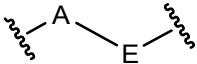


y R^1 y R^2 se definen como se seleccionan del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo, o R^1 y R^2 conjuntamente con los átomos a los cuales están unidos forman un arilo o carbocililo, se propone que R^1 y R^2 se pueden seleccionar de hidrógeno o alquilo, o de manera alternativa, la subestructura tiene la estructura:



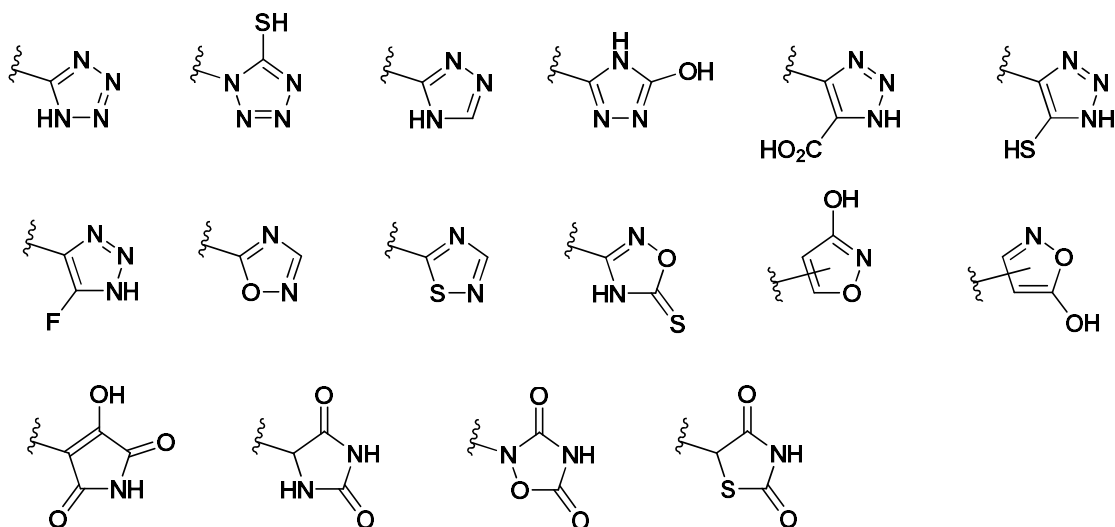
donde A es un anillo de arilo o un carbocililo que contiene el doble enlace representado.

[000121] Dondequiera un sustituyente se representa como un di-radical (es decir, tiene dos puntos de unión al resto de la molécula), se va a entender que el sustituyente se puede unir en cualquier configuración direccional a menos que se indique de otro modo. De esta manera, por ejemplo, un sustituyente

representado como -AE- o  incluye el sustituyente que se orienta tal que el A se une al punto de unión más a la izquierda de la molécula así como el caso en el cual A se une al punto de unión más a la derecha de la molécula.

[000122] Como se usa en la presente, "isósteros" de un grupo químico son otros grupos químicos que exhiben las mismas o similares propiedades. Por ejemplo, tetrazol es un isósteros de ácido carboxílico debido a que imita las propiedades de ácido carboxílico aunque ambos tienen fórmulas moleculares muy diferentes. El tetrazol es uno de muchos reemplazos isostéricos posibles para ácido carboxílico. Otros isósteros de ácido carboxílico contemplados incluyen $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{HNR}$, $-\text{PO}_2(\text{R})_2$, $-\text{PO}_3(\text{R})_2$, $-\text{CONHNHSO}_2\text{R}$, $-\text{COHNSO}_2\text{R}$, y $-\text{CONRCN}$, donde R se selecciona de hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{3-7} carbociclilo, C_{6-10} arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y heterociclilo de 3-10 miembros, como se define en la presente. Además, los isósteros de ácido carboxílico pueden incluir carbociclos o heterociclos de 5-7 miembros que

contienen cualquier combinación de CH₂, O, S, o N en cualquier estado de oxidación químicamente estable, donde cualquiera de los átomos de la estructura de anillo es opcionalmente sustituido 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 opcionalmente sustituida en una o más posiciones con R como se define anteriormente.



[000123] También se contempla que cuando se adicionan sustituyentes químicos a un isóster carboxílico, el compuesto retiene las propiedades de un isóster carboxílico. Se contempla que cuando un isóster carboxílico es opcionalmente sustituido con una o más porciones seleccionadas de R como se define anteriormente, entonces la sustitución y posición de sustitución se seleccionan tal que no elimina las propiedades isostéricas del ácido carboxílico del compuesto. De manera similar, también se contempla que el reemplazo de uno o más sustituyentes R en un isóster de ácido carboxílico carbocíclico o heterocíclico no es una sustitución en uno o más átomos que mantienen o son integrales a las propiedades isostéricas del ácido carboxílico del compuesto, si estos sustituyentes destruirían las propiedades isostéricas del ácido carboxílico del compuesto.

[000124] Otros isósteros de ácido carboxílico no específicamente ejemplificados en esta especificación también se contemplan.

[000125] "Sujeto" como se usa en la presente, 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.

[000126] El término "mamífero" se usa en su sentido biológico usual. De esta manera, específicamente incluye, pero no se limita a, primates, incluyendo simios (chimpancés, simios, monos) y humanos, ganado vacuno, caballos, ovejas, cabras, cerdos, conejos, perros, gatos, roedores, ratas, ratones, conejillos de indias, o similares.

[000127] El término "portador farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifungales, agentes isotónicos y retardadores de absorción y similares. El uso de estos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, su uso en las composiciones terapéuticas se contempla. Además, varios adyuvantes tal como se usan comúnmente en la técnica se pueden incluir. Se describen consideraciones para la inclusión de varios componentes en composiciones farmacéuticas, por ejemplo, en Gilman et al. (Eds.) (1990); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8ª Edición, Pergamon Press.

[000128] Un efecto terapéutico alivia, en algún grado, uno o más de los síntomas de una enfermedad o condición, e incluye curar una enfermedad o condición. "Curar" significa que los síntomas de una enfermedad o condición sean eliminados; sin embargo, ciertos efectos a largo plazo o permanentes pueden existir aun después de que se obtiene una cura (tal como daño de tejido extensivo).

[000129] "Tratar", "tratamiento", o "tratado", como se usa en la presente se refiere a administrar un compuesto o composición farmacéutica a un sujeto para propósitos profilácticos y/o terapéuticos. El término "tratamiento profiláctico" se refiere a tratar un sujeto quien todavía no exhibe síntomas de una enfermedad o condición, pero quien es susceptible a, o de otra manera está en riesgo de, una enfermedad o condición particular, mediante lo cual el tratamiento reduce la probabilidad que el paciente desarrollará la enfermedad o condición. El término "tratamiento terapéutico" se refiere a administrar tratamiento a un sujeto que ya sufre de una enfermedad o condición.

[000130] Donde los compuestos descritos en la presente tienen al menos un centro quiral, pueden existir como enantiómeros y diastereómeros individuales o como mezclas de estos isómeros, que incluyen racematos. La separación de los isómeros individuales o síntesis selectiva de los isómeros individuales se realiza por aplicación de varios métodos que son bien conocidos por los practicantes en la técnica. A menos que se indique de otro modo, todos estos isómeros y mezclas de los mismos se incluyen en el alcance de los compuestos descritos en la presente. Adicionalmente, los compuestos descritos en la presente pueden existir en una o más formas cristalinas o amorfas. A menos que se indique de otro modo, todas estas formas se incluyen en el alcance de los compuestos descritos en la presente que incluyen cualquiera de las formas polimórficas. Además, algunos de los compuestos descritos en la presente pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o solventes orgánicos comunes. A menos que se indique de otro modo, estos solvatos se incluyen en el alcance de los compuestos descritos en la presente.

[000131] La persona experta reconocerá que algunas estructuras descritas en la presente pueden ser formas de resonancia o tautómeros de compuestos que se pueden presentar

completamente por otras estructuras químicas, aun cuando sean cinéticamente; la persona reconoce que estas estructuras pueden representar solamente una porción muy pequeña de una muestra de estos compuestos. Estos compuestos se consideran dentro del alcance de las estructuras representadas, aunque estas formas de resonancia o tautómeros no se presentan en la presente.

[000132] Los isótopos se pueden presentar en los compuestos descritos. Cada elemento químico como se representa en una estructura de compuesto puede incluir cualquier isótopo del elemento. Por ejemplo, en una estructura de compuesto un átomo de hidrógeno se puede describir o entender explícitamente que se presenta en el compuesto. En cualquier posición del compuesto que un átomo de hidrógeno se puede presentar, el átomo de hidrógeno puede ser cualquier isótopo de hidrógeno, que incluye pero no limitado a hidrógeno-1 (protio) e hidrógeno-2 (deuterio). De esta manera, la referencia en la presente a un compuesto abarca todas las formas isotópicas potenciales a menos de que el contexto claramente lo dicte de otro modo.

[000133] Un "profármaco" se refiere a un agente que se convierte en el fármaco de origen *in vivo*. Los profármacos son frecuentemente útiles debido a que, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el fármaco de origen. Por ejemplo, pueden ser biodisponibles por administración oral en tanto que el de origen no lo es. El profármaco también puede tener solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas sobre el fármaco de origen. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco sería un compuesto el cual se administra como un éster (el "profármaco") para facilitar transmisión a través de una membrana celular donde la solubilidad en agua es perjudicial a la movilidad pero la igual luego se hidroliza metabólicamente al ácido carboxílico, la entidad activa, una vez dentro de la célula donde la solubilidad en agua es benéfica. Un ejemplo adicional de un profármaco podría ser un péptido corto (poliaminoácido) enlazado a un grupo ácido donde el péptido se metaboliza para revelar la porción activa. Se

describen procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados, por ejemplo, en *Design of Prodrugs*, (ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985), la cual se incorpora por la presente como referencia en su totalidad.

5

[000134] El término "éster de pro-fármaco" se refiere a derivados de los compuestos descritos en la presente formados por la adición de cualquiera de varios grupos que forman éster que se hidrolizan bajo condiciones fisiológicas. Los ejemplos de grupos de éster de pro-fármaco incluyen pivoiloximetilo, acetoximetilo, ftalidilo, indanilo y metoximetilo, así como otros de estos grupos conocidos en la técnica, que incluyen un grupo (5-R-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo. Otros ejemplos de grupos de éster de pro-fármaco se pueden encontrar en, por ejemplo, T. Higuchi y V. Stella, en "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14, A.C.S. Symposium Series, American Chemical Society (1975); y "Bioreversible Carriers in Drug Design: Theory and Application", editado por E. B. Roche, Pergamon Press: New York, 14-21 (1987) (que proporcionan ejemplos de ésteres útiles como profármacos para compuestos que contienen grupos carboxilo). Cada una de las referencias mencionadas anteriormente se incorpora en la presente como referencia en su totalidad.

20

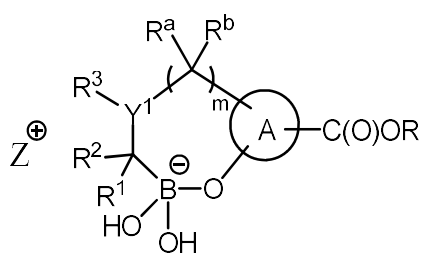
[000135] Los "metabolitos" de los compuestos descritos en la presente incluyen especies activas que se producen en introducción de los compuestos en el medio biológico.

25

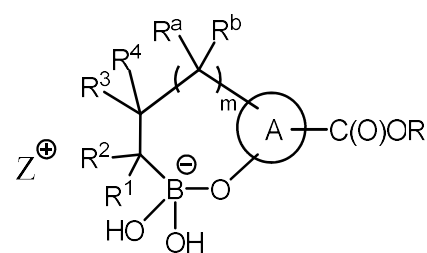
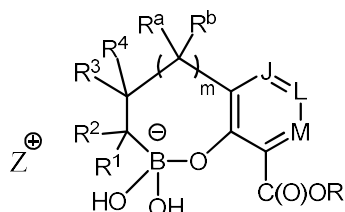
[000136] El "solvato" se refiere al compuesto formado por la interacción de un solvente y un compuesto descrito en la presente, un metabolito, o sal del mismo. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables que incluyen hidratos.

[000137] El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales que retienen la efectividad biológica y

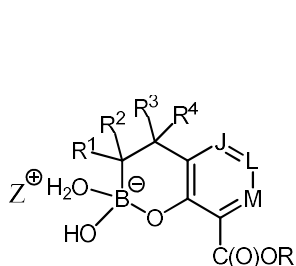
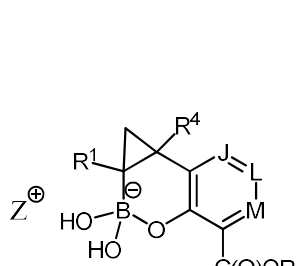
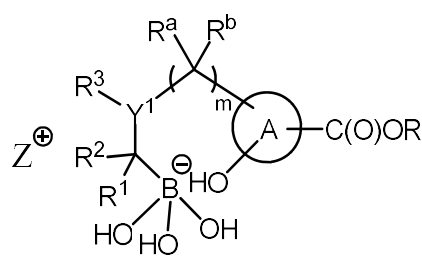
propiedades de un compuesto, que no son biológicamente o de otra manera indeseables para el uso en un farmacéutico. En muchos casos, los compuestos en la presente son capaces de formar sales de ácido y/o base en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a estos. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales las sales se pueden derivar incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Los ácidos orgánicos a partir de los cuales las se pueden derivar incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, y similares. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas a partir de las cuales las sales se pueden derivar incluyen, por ejemplo, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio, y similares; particularmente preferidas son las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las bases orgánicas a partir de las cuales las sales se pueden derivar incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas que ocurren de manera natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas, y similares, específicamente tal 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 el 11 de Septiembre de 1987 (incorporada por referencia en la presente en su totalidad). Algunos ejemplos de sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente tienen la estructura de la fórmula I', Ia', Ib', Ic', Id', II', IIa', IIb', IIc' o IId':



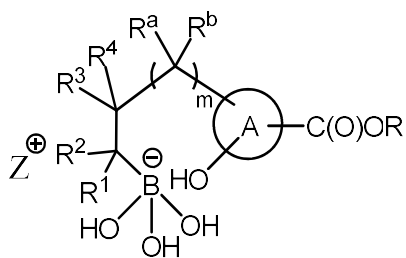
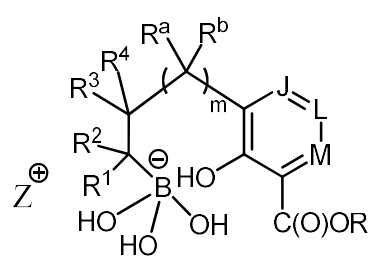
5

I'**Ia'****Ib'**

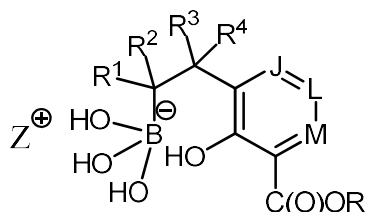
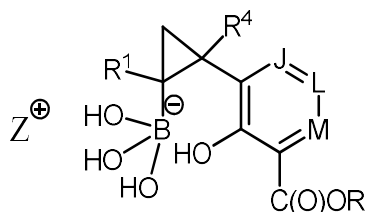
10

**Ic'****Id'****II'**

15

**IIa'****IIb'**

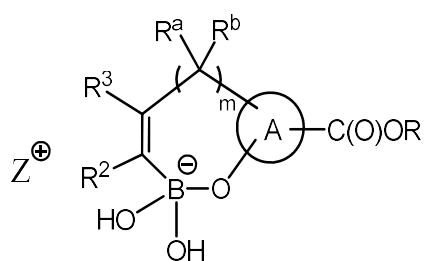
20

**IIc'****IId'**

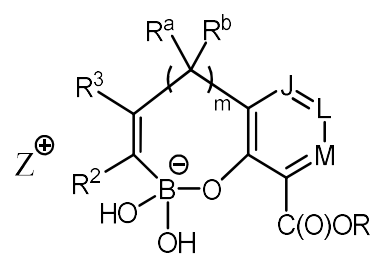
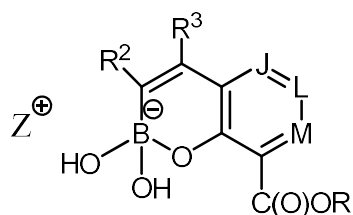
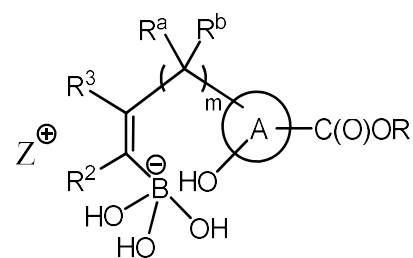
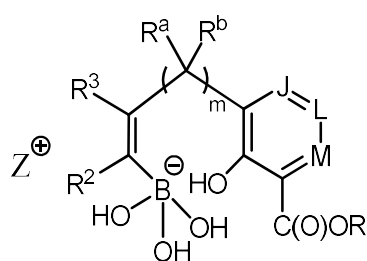
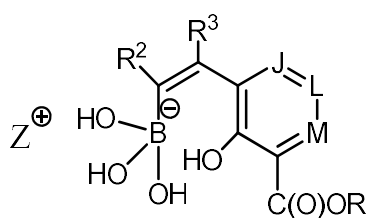
, en donde cada una de Z[⊕] y R se pueden seleccionar independientemente de un catión de metal alcalino o un catión de amonio (NH₄⁺).

25

[000138] Algunos otros ejemplos de sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente tienen la estructura de la fórmula III', IIIa', IIIb', IV', IVa', o IVb':



5

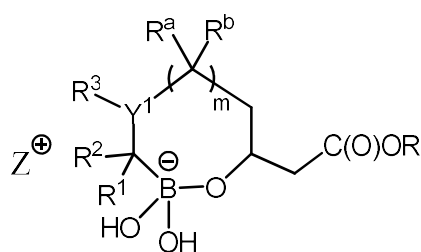
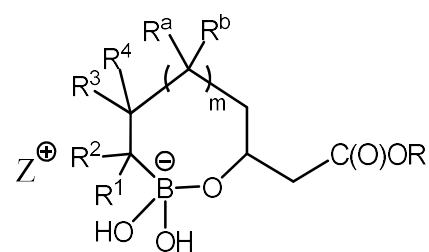
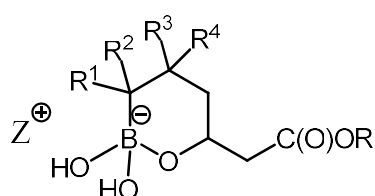
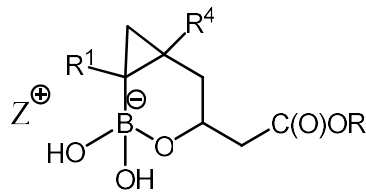
III'**IIIa'****IIIb'****IV'****IVa'****IVb'**

10

15

en donde cada uno de $Z^{\oplus}$ y R se pueden seleccionar independientemente de un catión de metal alcalino o un catión de amonio (NH_4^+).

[000139] Algunos otros ejemplos de las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente tienen la estructura de la fórmula V', Va', Vb' o Vc' :

**V'****Va'****Vb'****Vc'**

25

cada uno de $Z^{\oplus}$ y R pueden ser independientemente un catión de

metal alcalino o un catión de amonio (NH_4^+).

Métodos de Preparación

[000140] Los compuestos descritos en la presente se pueden sintetizar por los métodos descritos más adelante, o por modificación de estos métodos. Las maneras de modificar la metodología incluyen, entre otras, temperatura, solvente, reactivos, etcétera, conocidos por aquellos expertos en la técnica. En general, durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos descritos en la presente, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas referidas. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales, tal como aquellos descritos en *Protective Groups in Organic Chemistry* (ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973); y P.G.M. Green, T.W. Wutts, *Protecting Groups in Organic Synthesis* (3ª edición) Wiley, New York (1999), que se incorporan ambos de este modo en la presente como referencia en su totalidad. Los grupos protectores se pueden remover en una etapa subsiguiente conveniente usando métodos conocidos en la técnica. Las transformaciones químicas sintéticas útiles en la síntesis de compuestos aplicables se conocen en la técnica e incluyen por ejemplo, aquellas descritas en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, 1989, o L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1995, que se incorporan ambas en la presente como referencia en su totalidad. Las rutas mostradas y descritas en la presente son solo ilustrativas y no se proponen, ni se consideran, para limitar el alcance de las reivindicaciones en ninguna manera contemplada. Aquellos expertos en la técnica serán capaces de reconocer modificaciones de las síntesis descritas y para idear rutas alternativas con base a las descripciones de la presente; todas de estas modificaciones y rutas alternativas están dentro del alcance de las reivindicaciones.

[000141] En los siguientes esquemas de reacción, los grupos protectores para átomos de oxígeno se seleccionan por su

compatibilidad con los pasos sintéticos necesarios así como la compatibilidad de los pasos de introducción y desprotección con los esquemas sintéticos completos (P.G.M. Green, T.W. Wutts, Protecting Groups in Organic Synthesis (3ª edición) Wiley, New York (1999)). El manejo de los grupos protectores y/o esterodirectores específicos a derivados de ácido borónico se describen en la reciente revisión de química de ácidos borónicos: D.G. Hall (Ed.), Boronic Acids. Preparation and Application in Organic Synthesis and Medicine, Wiley VCH (2005) y en revisiones anteriores: Matteson, D. S. (1988). Asymmetric synthesis with boronic esters. Accounts of Chemical Research, 21(8), 294-300, y Matteson, D. S. (1989). Tetrahedron, 45(7), 1859-1885), todas de las cuales se incorporan en la presente como referencia en su totalidad. Este último artículo de revisión también describe metodología para la inserción estereoselectiva de funcionalidad de halometina junto al boronato que se emplea en los esquemas de síntesis posteriores.

[000142] Además de los métodos especiales de desprotección catalizada con ácido estándar, para remoción de grupos protectores y/o esterodirectores de ácido borónico, también se pueden emplear métodos que usan fluoruros (Yuen, A. K. L., & Hutton, C. A. (2005). Tetrahedron Letters, 46(46), 7899-7903, la cual se incorpora en la presente como referencia en su totalidad) u oxidación de peryodato (Coutts, S. J., et al. (1994). Tetrahedron Letters, 35(29), 5109-5112, la cual se incorpora en la presente como referencia en su totalidad) en las preparaciones de los compuestos descritos en la presente.

[000143] En estrategias que emplean pinanodiol u otros compuestos auxiliares quirales basados en diol para introducción estereoespecífica de nuevos centros quirales, las etapas tempranas de química en los compuestos de ácido borónico se puede realizar en ésteres de boronato quirales o alternativamente compuestos intermedios no quirales de borato/boronato se pueden usar en etapas tempranas seguido por transesterificación con dioles quirales antes del paso donde se

requiera estereoselección.

Esquemas de Síntesis de Ejemplo para la Preparación de los
Compuestos de las Fórmulas I, III y V

5

[000144] Los siguientes esquemas de reacción de ejemplo se proporcionan para la guía del lector, y representan colectivamente un método de ejemplo para elaborar los compuestos abarcados en la presente. Adicionalmente, otros métodos para preparar los compuestos descritos en la presente serán fácilmente evidentes para la persona de experta en la técnica en vista de los siguientes esquemas de reacción y ejemplos. A menos que se indique de otro modo, todas las variables son como se definen anteriormente.

10

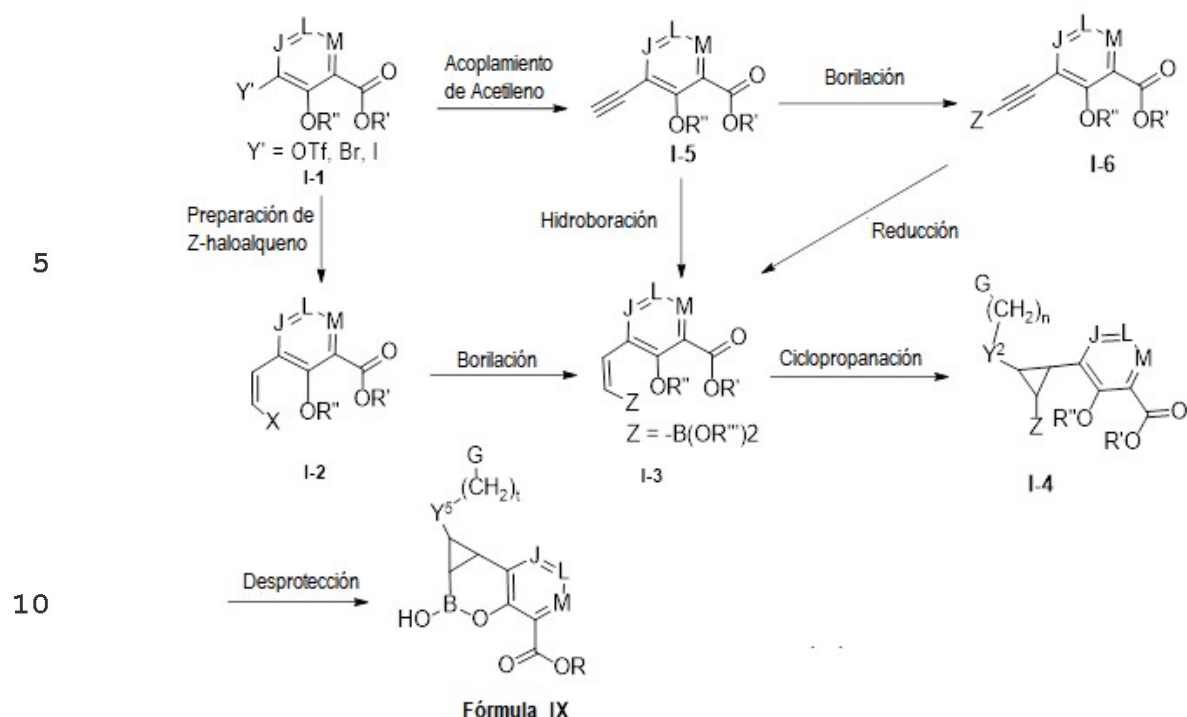
15

[000145] Los compuestos de la fórmula IX (modalidades del compuesto de la fórmula I) donde R es H se pueden preparar como se representan en los esquemas 1-4 de reacción a partir de compuestos intermedios claves I-3, II-5, III-3 y IV-1, que se pueden ensamblar por reacciones conocidas (Boronic Acids: Preparations and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Materials, D. G. Hall, ed., Wiley-VCH, Weinheim, 2011, que se incorpora en la presente como referencia en su totalidad).

20

Esquema 1 de reacción

25



[000146] Los compuestos de la fórmula IX se pueden elaborar iniciando de precursores de arilo o heteroarilo protegidos de la fórmula I-1 mediante boronato de Z-vinilo (I-3) seguido por ciclopropanación y desprotección. Los compuestos de la fórmula I-3 se pueden lograr a partir de I-2 (donde X es halógeno), que se puede elaborar por medio de métodos conocidos de formación de Z-haloalqueno (*Tetrahedron Lett.*, 2001, 42, 3893-3896) con grupos protectores convencionales para R', R'', y R''', tal como aquellos descritos en *Protective Groups in Organic Chemistry* (ed. J.F.W. McOmie, Plenum, 1973, que se incorpora en la presente como referencia en su totalidad); y *Protecting Groups in Organic Synthesis* P.G.M. Wutts, T.W. Green, Wiley, New York, 1999, que se incorpora en la presente como referencia en su totalidad). Los compuestos de arilo de la fórmula I-2 en la borilación por métodos disponibles bien conocidos (*Chem. Rev.* 2010, 110, 890-931, que se incorpora en la presente como referencia en su totalidad) y formación de éster de boronato con compuesto auxiliar quiral deseado da compuestos intermedios de la fórmula I-3. De manera alternativa, el derivado de boronato de vinilo I-3 también se puede elaborar mediante el derivado de acetileno de la fórmula I-5, que se puede elaborar de compuestos de la fórmula I-1 por acoplamiento de acetileno

tal como en la reacción de Sonogoshira. Los derivados de fenil-acetileno de la fórmula I-5 se pueden transformar en Z-vinilboronatos (I-3) por adición catalizada con complejo de pinza de hidruro de rutenio de pinacolborano a alquinos terminales. (*J. Am. Chem. Soc.*, 2012, 134, 14349-14352). Una

5 hidroboración Z-selectiva catalizada con Cu con 1,8-diaminonaftalenborano también se puede utilizar para elaborar los compuestos de la fórmula I-3 a partir de alquinos terminales (I-5) (*Org. Lett.*, 2016, 18, 1390-1393). Los acetilenos terminales de la fórmula I-5 se pueden transformar selectivamente bajo condiciones de hidroboración catalizada con

10 plata a compuestos de la fórmula I-6 (*Tetrahedron*, 2014, 70, 5815-5819). Estos boronatos de alquinilo de la fórmula I-6 se pueden reducir estereoselectivamente a los pinacolboronatos de *cis*-alquenilo (I-3) mediante hidroboración con díciclohexilborano (*J. Org. Chem.*, 2008, 73, 6841-6844).

15 **[000147]** La ciclopropanación de los compuestos de la fórmula I-3 a I-4 se pueden lograr por adiciones de carbeno mediadas por paladio o Zn (*J. Am. Chem. Soc.*, 2015, 137, 13176-13182). Estas transformaciones también se pueden elaborar para dar compuestos de I-4 en enantioselectividad alta (*Tetrahedron*, 2008, 64, 7041-7095; *Eur. J. Org. Chem.* 2000, 2557-2562). De

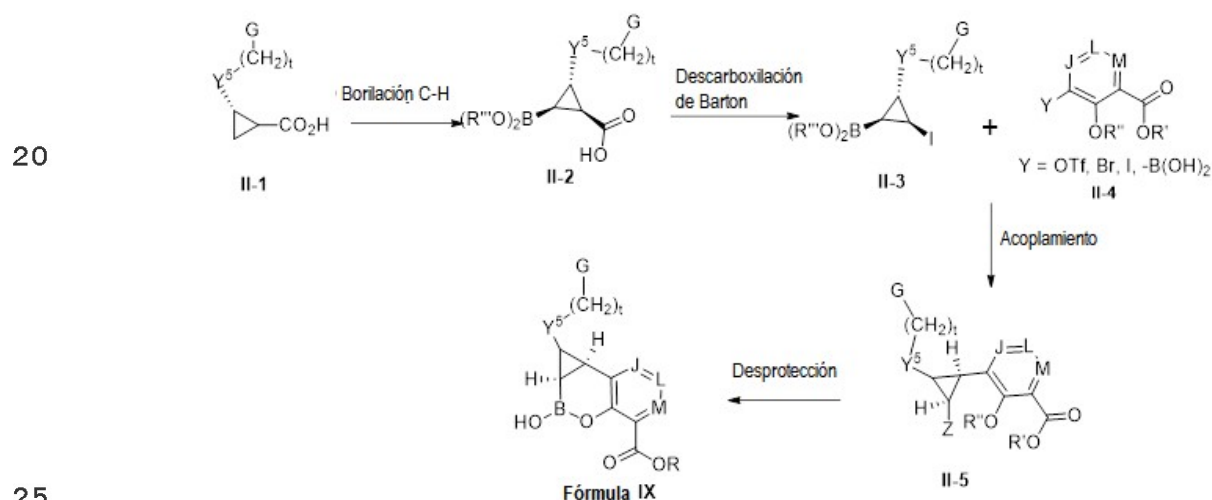
20 manera alternativa, el metiluro de dimetiloxosulfonio también reacciona con enonas para someter 1,4-adición seguido por encierro de anillo para dar un derivado de ciclopropano (*Tetrahedron Lett.*, 2003, 44, 3629-3630). Un carbenoide de fosfato (RO)₂P(O)OZnCH₂I (*J. Org. Chem.*, 2010, 75, 1244-1250; *Org. Process Res. Dev.*, 2016, 20, 786-798) que se puede almacenar se puede utilizar en estas ciclopropanaciones de I-3

25 a I-4. Los iluros de yodonio derivados de éster metílico de malonato también se pueden usar para reactividad más alta en la ciclopropanación catalizada con Rh (*Org. Lett.*, 2012, 14, 317-3173).

[000148] La desprotección simultánea grupos protectores de éster de pinano y ácido salicílico de compuestos de la fórmula

I-4 se pueden lograr al tratar con HCl diluyente o ácido trifluoroacético, que proporciona los compuestos deseados de la estructura IX. Esta transformación también se puede lograr por tratamiento con BCl₃ o BBr₃ como se describe en WO 2009/064414, la cual se incorpora en la presente como referencia en su totalidad. De manera alternativa, la desprotección se puede unir mediante trans-esterificación con ácido isobutil borónico en la presencia de ácido diluido (como se describe en WO 2009/064413, la cual se incorpora en la presente como referencia en su totalidad) o mediante otros métodos conocidos (*J. Org. Chem.* (2010), 75, 468-471, la cual se incorpora en la presente como referencia en su totalidad). Un procedimiento de dos etapas para desprotección de ésteres de alquilpinacolilboronato también se conoce mediante transesterificación con dietanolamina seguido por hidrólisis (*J. Org. Chem.*, 2011, 76, 3571-3575). Los compuestos de la fórmula I-4 donde Z es boramida protegida con DAN (1,8-diaminonaftaleno) se puede desproteger utilizando condiciones ácidas leves (*J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 758-759)

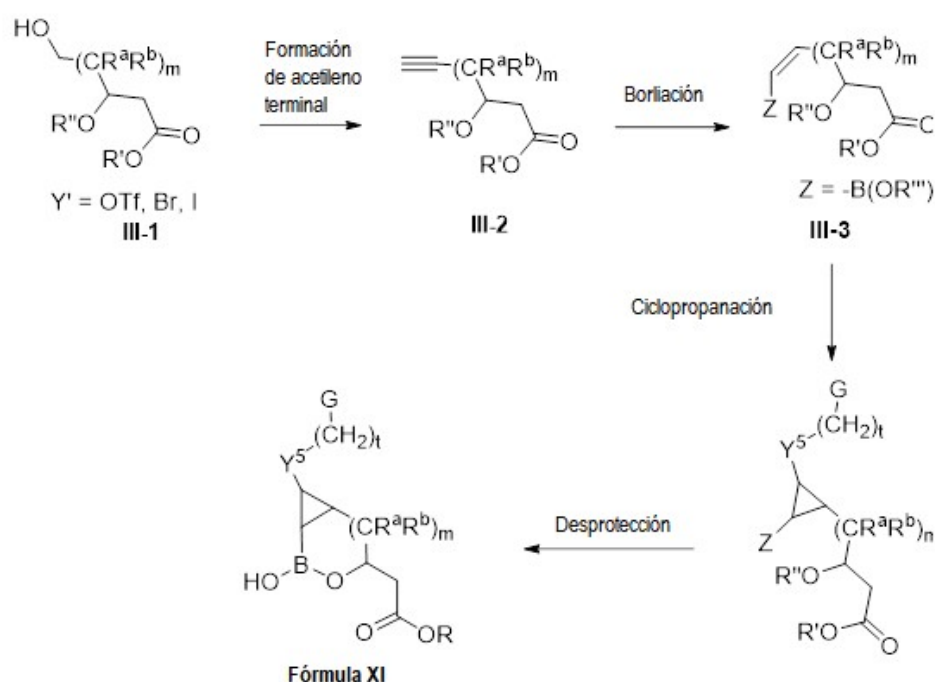
Esquema 2 de reacción



[000149] En una secuencia alternativa, los compuestos de la fórmula IX se pueden elaborar mediante un procedimiento convergente de compuestos intermedios II-3 y II-4 como se muestra en el Esquema 2 de reacción. Los derivados de ácido salicílico de la fórmula II-4 donde Y es un grupo saliente se somete a reacción de acoplamiento con reactivo de Reformatsky

de II-3 en condiciones de Negishi para dar compuestos intermedios de la fórmula II-5 (*Tetrahedron*, 2014, 1508-1515; *J. Org. Chem.*, 2013, 78, 8250-8266, cada una de las cuales se incorpora en la presente como referencia en su totalidad). Los compuestos intermedios de la fórmula II-4 donde Y es $-B(OH)_2$ se somete a acoplamiento cruzado tipo Suzuki mediado por paladio con II-3 (*J. Org. Chem.*, 1996, 61, 8718-8719) para dar compuestos de la fórmula II-5. Los compuestos intermedios de II-3 se pueden elaborar por descarboxilación de II-2 (la preparación de la cual se describe en WO 2011154953), la cual a su vez se puede elaborar del ácido carboxílico correspondiente mediante inserción C-H (*Angew. Chem. Int. Ed.*, 2016, 55, 785-789), o mediante reacción de Simmons-Smith de precursores de boronato de cis-vinilo (*Eur. J. Org. Chem.* 2000, 2557-2562). Los compuestos intermedios de la fórmula II-5 se pueden transformar adicionalmente al compuesto de la fórmula IX bajo las condiciones descritas en el esquema 1 de reacción.

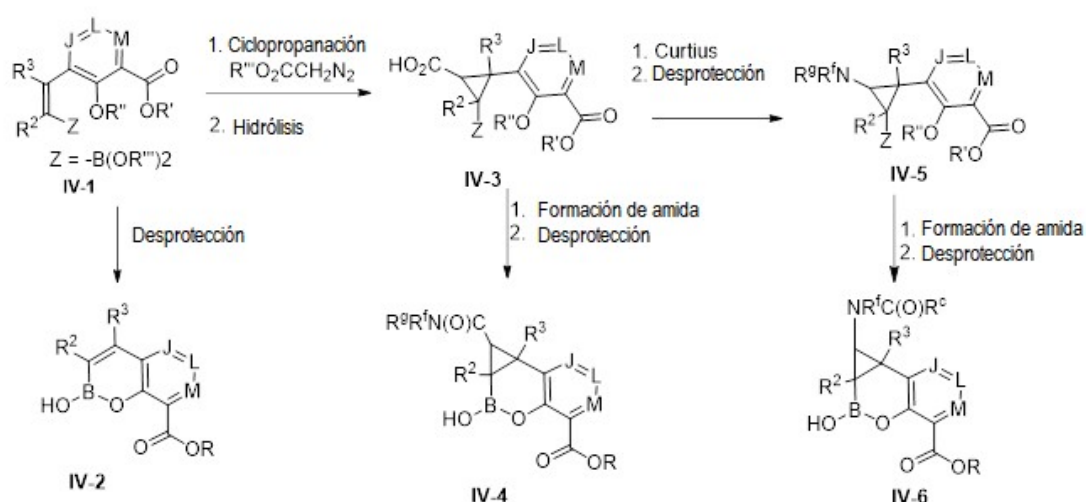
Esquema 3 de reacción



[000150] En otro ejemplo, los compuestos de la fórmula XI (modalidades del compuesto de la fórmula V) se pueden elaborar mediante borilación seguido por ciclopropanación del compuesto intermedio de acetileno III-2 como se muestra en el esquema 3 de reacción. Los alcoholes de la fórmula III-1 se pueden

elaborar por una variedad de maneras conocidas en la literatura en ambas formas quirales. Estos alcoholes protegidos de III-1 se pueden elaborar por reducción selectiva de dicetonas para dar compuestos intermedios de 3,5-dihidroxipentanoato ($m=1$) (*J. Org. Chem.*, 2000, 65, 7792-7799) o 3,6-dihidroxipentanoato ($m=2$) (*Org. Biomol. Chem.*, 2011, 9, 4823-4830). Los compuestos intermedios de acetileno de la fórmula III-2 se pueden elaborar de oxidación de los compuestos intermedios de III-1 seguido por el método Corey-Fuchs (*Org. Synth.* 2005, 81, 1). De manera alternativa, los aldehídos de III-1 también se pueden transformar a III-2 al tratar con dimetil-1-(1-diazo-2-oxopropil)fosfonato (*J. Am. Chem. Soc.*, 2003, 125, 3714-3715). Estos compuestos intermedios de acetileno de III-2 se pueden convertir adicionalmente a compuestos de XI mediante secuencia de borilación, ciclopropanación y desprotección como se describe anteriormente en el esquema 1 de reacción.

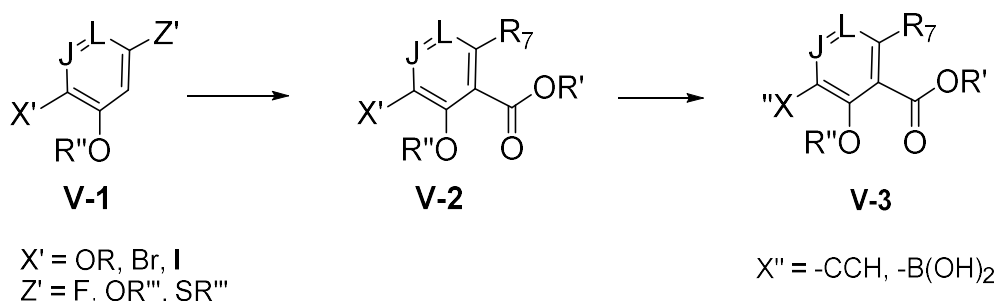
Esquema 4 de reacción



[000151] Los compuestos de la fórmula IV-2 (modalidades de compuestos de la fórmula III), IV-4 (modalidades de compuestos de la fórmula I), y IV-6 (modalidades de compuestos de la fórmula I), se pueden preparar de compuestos intermedios de boronato de vinilo apropiadamente protegidos de la fórmula IV-1 (preparados en el esquema 1 de reacción) como se muestran en el esquema 4 de reacción. Los derivados de la fórmula IV-1 se pueden transformar directamente a boronatos de vinilo de IV-2 por desprotección en las condiciones descritas anteriormente en

el esquema 1 de reacción. Los compuestos intermedios de la fórmula IV-1 se pueden tratar con diazoacetatos (*Tetrahedron*, 2008, 64, 7041-7095) para someter a ciclopropanación seguida por desprotección de éster selectivo de compuestos intermedios de ácido carboxílico de la fórmula IV-3. Estos ácidos carboxílicos se someten a formación de amida seguido por desprotección para dar análogos de amida de la fórmula IV-4 (*Org. Process Res. Dev.*, 2016, 20, 140-177). Los ácidos carboxílicos de IV-3 se pueden convertir a carbamatos (IV-5) mediante el rearrreglo de Curtius (*Chem. Rev.* 1988, 88, 297-368; *Org. Lett.*, **2005**, 4107-4110; *Eur. J. Org. Chem.* 2009, 5998-6008 la cual se incorpora en la presente como referencia en su totalidad). Los compuestos intermedios de IV-5 en hidrólisis selectiva de carbamato seguido por formación de amida apropiada dan compuestos de la fórmula IV-6. Los compuestos de la fórmula IV-5 también se pueden transformar a compuestos de la fórmula IX donde Y⁵ es -NHC(O)-O- mediante hidrólisis.

Esquema 5 de reacción



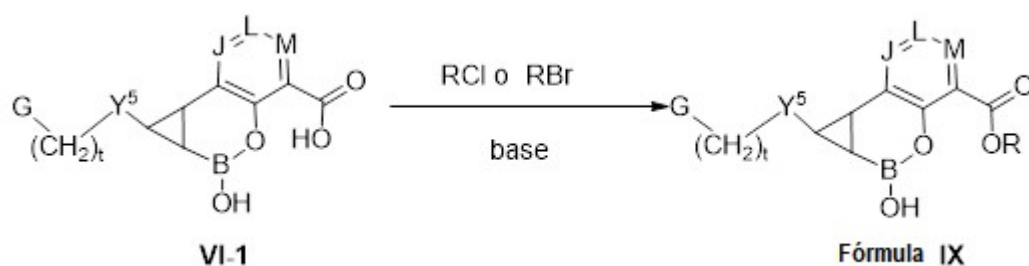
[000152] Los compuestos intermedios de la fórmula V-3 se pueden preparar como se muestra en el esquema 5 de reacción. V-3 se puede usar en la preparación del compuesto de la fórmula IX. Estos compuestos intermedios de la fórmula V-3 se pueden sintetizar de V-2 donde X' es un triflato o bromo o grupo yodo. La síntesis de boronatos de V-3 se puede lograr mediante la reacción de borilación de Miyaura por acoplamiento cruzado de bis(pinacolato)diboro (B₂pin₂) con haluros de arilo (*J. Org. Chem.*, 1995, 60, 7508-7510). El acoplamiento de haluros de arilo con acetilenos terminales catalizados por paladio y otros metales de transición se pueden lograr mediante reacción de

acoplamiento cruzado de Sonogashira para dar acetilenos de la fórmula V-3 (*Chem. Soc. Rev.*, 2011, 40, 5084-5121). Los compuestos donde X' se sustituye con grupos bromo o yodo se pueden lograr de derivados de ácido 2,5-hidroxibenzoico comerciales apropiadamente protegidos (*J. Med. Chem.*, 2003, 46, 3437-3440, la cual se incorpora en la presente como referencia en su totalidad). Los compuestos intermedios de V-2 también se pueden preparar mediante carboxilación de derivados de la fórmula V-1 donde Z' es un fluoro o OR' o SR' por el método descrito en WO 2012/106995, la cual se incorpora en la presente como referencia en su totalidad.

Síntesis de Pro fármacos

[000153] Los compuestos de la fórmula IX donde el R es una porción de profármaco se puede sintetizar por una variedad de métodos conocidos de diferentes profármacos de ácido carboxílico (*Prodrugs: Challenges y Rewards*, V. J. Stella, et al., ed., Springer, New York, 2007, la cual se incorpora en la presente como referencia en su totalidad). Estos profármacos incluyen pero no se limitan a ésteres de alquilo sustituidos o no sustituidos, (aciloxi)alquilo (*Synthesis* 2012, 44, 207, la cual se incorpora en la presente como referencia en su totalidad), ésteres de [(alcoxicarbonil)-oxi]metilo (WO10097675, la cual se incorpora en la presente como referencia en su totalidad), o ésteres de (oxodioxolil)metilo (*J. Med. Chem.* 1996, 39, 323-338, la cual se incorpora en la presente como referencia en su totalidad). Estos profármacos se pueden elaborar de compuestos de la fórmula VI-1 donde R = H por tratamiento con ácido o en condiciones neutrales (por ejemplo, acoplamiento de carbodiimida) en la presencia de alcoholes (ROH) o mediante esterificación promovida de base con RX donde X es un grupo saliente en la presencia de una base apropiada.

Esquema 6 de reacción

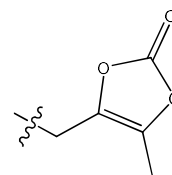


5

[000154] Un ejemplo pero esquema sintético general no limitante para preparar profármacos se muestra en el esquema 6 de reacción. El ácido borónico de la fórmula VI-1 donde R es hidrógeno puede reaccionar con una porción de profármaco sustituida con cloro/bromo para formar un profármaco de la fórmula IX donde R es una porción de profármaco. Los ejemplos de la porción de profármaco R pueden ser -C₁₋₉alquilo,

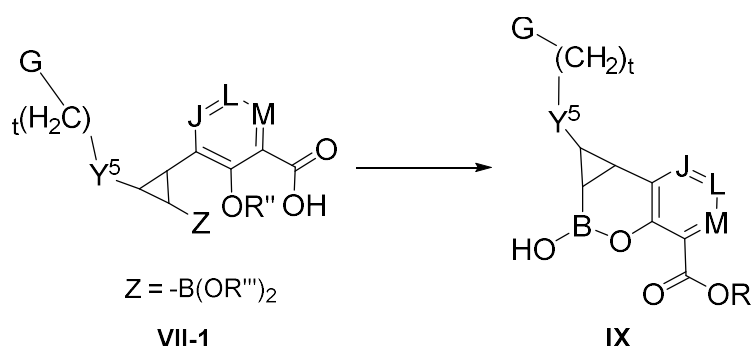
10

-CR¹⁰R¹¹OC(O)C₁₋₉alquilo, -CR¹⁰R¹¹OC(O)OC₁₋₉alquilo, y



15

Esquema 7 de reacción



20

[000155] De manera alternativa, los derivados de boronato de la fórmula VII-1 donde Z es un éster de boronato de pinacol o pinanodiol o boramida de 1,8-diaminonaftaleno (*J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129, 758) o tetrafluoroboratos correspondientes (*Chem. Rev.* 2008, 108, 288-325), la cual se incorpora en la presente como referencia en su totalidad) también se pueden usar para la introducción de profármacos y convertirlos a profármacos finales como se muestra en el esquema 7 de reacción. Estos ácidos carboxílicos (VII-1) se pueden elaborar de compuestos de la fórmula I-4 por desprotección selectiva de OR'. El grupo de profármaco también se puede introducir anteriormente en la secuencia en los compuestos de la fórmula

25

I-1 donde R' es R. Esta secuencia donde el profármaco se introduce en compuestos intermedios anteriores es solamente factible cuando el éster es estable bajo las condiciones de desprotección final para remover el grupo protector de fenol y grupo de éster de boronato.

5

Administración y Composiciones Farmacéuticas

[000156] Los compuestos se administran en una dosis terapéuticamente efectiva. En tanto que los niveles de dosis humana todavía han sido optimizados para los compuestos descritos en la presente, en general, una dosis diaria puede ser de aproximadamente 0.25 mg/kg a aproximadamente 120 mg/kg o más de peso corporal, de aproximadamente 0.5 mg/kg o menos a aproximadamente 70 mg/kg, de aproximadamente 1.0 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, o de aproximadamente 1.5 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal. De esta manera, para la administración a una persona de 70 kg, el intervalo de dosificación sería de aproximadamente 17 mg por día a aproximadamente 8000 mg por día, de aproximadamente 35 mg por día o menos a 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 a aproximadamente 5000 mg por día, o de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 3000 mg por día. La cantidad del compuesto activo administrado sería, por supuesto, dependiente del sujeto y estado de enfermedad que es tratado, la severidad de la aflicción, la manera y programa de administración y el juicio del médico que prescribe.

10

15

20

25

[000157] La administración de los compuestos descritos en la presente o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden ser mediante cualquiera de los modos aceptados de administración para agentes que sirven utilidades similares que incluyen, pero no limitadas a, de manera oral, de manera subcutánea, intravenosamente, de manera intranasal, de manera tópica, de forma transdérmica, de forma intraperitoneal, de manera intramuscular, de forma intrapulmonar, de manera vaginal, de forma rectal o intraocularmente. Las

administraciones oral y parenteral son habituales en tratar las indicaciones que son el objeto de las modalidades preferidas.

[000158] Los compuestos útiles como se describen anteriormente se pueden formular en composiciones farmacéuticas para el uso en tratamiento de estas condiciones. Se usan técnicas de formulación farmacéutica normales, tal como aquellas descritas en Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21ª Edición, Lippincott Williams & Wilkins (2005), incorporada como referencia en su totalidad. Por consiguiente, algunas modalidades incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden: (a) una cantidad terapéuticamente efectiva y segura de un compuesto descrito en la presente (que incluye enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros, polimorfos, y solvatos de los mismos), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y (b) un portador, diluyente, excipiente farmacéuticamente aceptable o combinación de estos.

[000159] Además del compuesto seleccionado útil como se describe anteriormente, algunas modalidades incluyen composiciones que contienen un portador farmacéuticamente aceptable. El término "portador farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifungales, agentes isotónicos y retardadores de absorción y similares. El uso de estos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Excepto en la medida de cualquiera de los medios convencionales o agente es incompatible con el ingrediente activo, su uso en las composiciones terapéuticas se contempla. Además, varios adyuvantes tal como se usan comúnmente en la técnica se pueden incluir. Se describen consideraciones para la inclusión de varios componentes en las composición farmacéuticas, por ejemplo, en Gilman et al. (Eds.) (1990); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8ª Edición, Pergamon Press, la cual se incorpora en la presente como referencia en su totalidad.

[000160] Algunos ejemplos de sustancias, que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables o componentes de los mismos, son azúcares, tal como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tal como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tal como carboximetil-celulosa de sodio, etil-celulosa, y metil-celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; lubricantes sólidos, tal como ácido esteárico y estearato de magnesio; sulfato de calcio; aceites vegetales, tal como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de ajonjolí, aceite de olivo, aceite de maíz y aceite de teobroma; polioles tal como propilenglicol, glicerina, sorbitol, manitol, y polietilenglicol; ácido algínico; emulsificadores, tal como el TWEENS; agentes humectantes, tal como lauril sulfato de sodio; agentes colorantes; agentes saborizantes; agentes formadores de tabletas, estabilizadores; antioxidantes; conservadores; agua libre de pirógeno; solución salina isotónica; y soluciones amortiguadas con fosfato.

[000161] La elección de un portador farmacéuticamente aceptable que se utiliza en conjunción con el compuesto sujeto se determina básicamente por la manera del compuesto que se va a administrar.

[000162] Se proporcionan de manera preferente composiciones descritas en la presente en forma de dosificación unitaria. Como se usa en la presente, una "forma de dosificación unitaria" es una composición que contiene una cantidad de un compuesto que es adecuado para administración a un animal, de manera preferencia un sujeto mamífero, en una sola dosis, de acuerdo con la buen práctica médica. La preparación de una forma de dosificación individual o unitaria sin embargo, no implica que la forma de dosificación se administre una vez al día o una vez por el curso de la terapia. Estas formas de dosificación se contemplan que se administran una vez, dos veces, tres veces o más al día y se pueden administrar como infusión durante un período de tiempo (por ejemplo, de

aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 2-6 horas), o se administran como una infusión continua, y se pueden dar más de una vez durante un curso de terapia, aunque una administración individual no se excluye específicamente. La persona experta reconocerá que la formulación no contempla específicamente el curso completo de la terapia y estas decisiones se dejan para aquellos expertos en la técnica de tratamiento antes de la formulación.

[000163] Las composiciones útiles como se describen anteriormente pueden estar en cualquiera de una variedad de formas adecuadas para una variedad de rutas para administración, por ejemplo, para oral, nasal, rectal, tópica (incluyendo transdérmica), ocular, intracerebral, intracranial, intratecal, intra-arterial, intravenosa, intramuscular, u otras rutas parentales de administración. La persona experta apreciará que las composiciones oral y nasal comprenden composiciones que se administran mediante inhalación, y se hacen usando metodologías disponibles. Dependiendo de la ruta particular de administración deseada, se puede usar una variedad de portadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, rellenos sólidos o líquidos, diluyentes, hidrotropias, agentes activos en la superficie, y sustancias de encapsulación. Los materiales farmacéuticamente activos opcionales se pueden incluir, los cuales no interfieren sustancialmente con la actividad inhibitoria del compuesto. La cantidad de portador empleada en conjunción con el compuesto es suficiente para proporcionar una cantidad práctica de material para administración por dosis unitaria del compuesto. Las técnicas y composiciones para elaborar formas de dosificación útiles en los métodos descritos en la presente se describen en las siguientes referencias, todas incorporadas como referencia en la presente: Modern Pharmaceutics, 4ª Edición, Capítulos 9 y 10 (Banker & Rhodes, editors, 2002); Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1989); y Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 8ª Edición (2004).

[000164] Se pueden usar varias formas de dosificación oral, que incluyen estas formas sólidas como tabletas, cápsulas, gránulos y polvos a granel. Las tabletas se pueden comprimir, triturados de tableta, recubierta entérica, recubierta de azúcar, recubierta de película, o múltiples comprimidos, que contienen aglutinantes adecuados, lubricantes, diluyentes, agentes de desintegración, agentes colorantes, agentes saborizantes, agentes de inducción de flujo, y agentes de fusión. Las formas de dosificación líquida oral incluyen soluciones acuosas, emulsiones, suspensiones, soluciones y/o suspensiones reconstituidas de gránulos no efervescentes, y preparaciones efervescentes reconstituidas de gránulos efervescentes, que contienen solventes adecuados, conservadores, agentes de emulsificación, agentes de suspensión, diluyentes, edulcorantes, agentes de fusión, agentes colorantes y agentes saborizantes.

[000165] El portador farmacéuticamente aceptable adecuado para la preparación de formas de dosificación unitaria para administración oral es bien conocido en la técnica. Las tabletas típicamente comprenden adyuvantes farmacéuticamente compatibles convencionales como diluyentes inertes, tal como carbonato de calcio, carbonato de sodio, manitol, lactosa y celulosa; aglutinantes tal como almidón, gelatina y sacarosa; desintegrantes tal como almidón, ácido algínico y croscarmelosa; lubricantes tal como estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Los deslizantes tal como dióxido de silicio se pueden usar para mejorar las características de flujo de la mezcla de polvo. Los agentes colorantes, tal como los tintes FD&C, se pueden adicionar para apariencia. Los edulcorantes y agentes saborizantes, tal como aspartame, sacarina, mentol, hierbabuena, y sabores de fruta, son adyuvantes útiles para tabletas masticables. Las cápsulas típicamente comprenden uno o más diluyentes sólidos descritos anteriormente. La selección de componentes portadores depende de consideraciones secundarias similares a sabor, costo, y

estabilidad en anaquel, que no son críticas, y se pueden elaborar fácilmente por una persona experta en la técnica.

5 **[000166]** Las composiciones perorales también incluyen soluciones líquidas, emulsiones, suspensiones, y similares. Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de estas composiciones son bien conocidos en la técnica. Los componentes típicos de portadores para jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones incluyen etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, sacarosa líquida, sorbitol y agua. Para una suspensión, los agentes de suspensión típicos 10 incluyen metil-celulosa, carboximetil-celulosa de sodio, AVICEL RC-591, tragacanto y alginato de sodio; los agentes humectantes típicos incluyen lecitina y polysorbate 80; y los conservadores típicos incluyen metil-parabeno y benzoato de sodio. Las composiciones líquidas perorales también pueden contener uno o más componentes tal como edulcorantes, agentes saborizantes y 15 colorantes descritos anteriormente.

[000167] Estas composiciones también se pueden recubrir por métodos convencionales, típicamente con pH o recubrimiento dependientes del tiempo, tal que el compuesto sujeto se libera en el tracto gastrointestinal en la vecindad de la aplicación 20 tópica deseada, o en varios tiempos al grado de la acción deseada. Estas formas de dosificación típicamente incluyen, pero no se limitan a, uno o más de acetato-ftalato de celulosa, ftalato de polivinilacetato, ftalato de hidroxipropil-metil-celulosa, etil-celulosa, recubrimientos de Eudragit, ceras y laca.

25 **[000168]** Las composiciones descritas en la presente pueden incluir opcionalmente otros activos de fármaco.

[000169] Otras composiciones útiles para lograr suministro sistémico de los compuestos objeto incluyen formas de dosificación sublingual, bucal y nasal. Estas composiciones típicamente comprenden uno o más de las sustancias rellenos

solubles tal como sacarosa, sorbitol y manitol; y aglutinantes tal como acacia, celulosa microcristalina, carboximetil-celulosa y hidroxipropil-metil-celulosa. También se pueden incluir deslizantes, lubricantes, edulcorantes, colorantes, antioxidantes y agentes saborizantes descritos anteriormente.

5

[000170] Una composición líquida, la cual se formula para uso oftálmico tópico, se formula tal que se puede administrar de manera tópica al ojo. La comodidad se debe maximizar tanto como sea posible, aunque algunas veces las consideraciones de la formulación (por ejemplo estabilidad de fármaco) pueden necesitar menos que la comodidad óptima. En el caso que la comodidad no se pueda maximizar, el líquido se debe formular tal que el líquido es tolerable para el paciente para uso oftálmico típico. Adicionalmente, un líquido oftálmicamente aceptable debe ser ya sea empaquetado para uso individual, o contener un conservador para prevenir la contaminación sobre múltiples usos.

10

15

[000171] Para aplicación oftálmica, se preparan frecuentemente soluciones o medicamentos usando una solución salina fisiológica como un vehículo principal. Las soluciones oftálmicas de manera preferente se deben mantener a un pH cómodo con un sistema amortiguador apropiado. Las formulaciones también pueden contener conservadores, estabilizadores y agentes tensioactivos farmacéuticamente aceptables, convencionales.

20

[000172] Los conservadores que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas descritas en la presente incluyen, pero no se limitan a, cloruro de benzalconio, PHMB, clorobutanol, timerosal, fenilmercúrico, acetato y nitrato de fenilmercúrico. Un agentes tensioactivo útil es, por ejemplo, Tween 80. De igual manera, se pueden usar varios vehículos útiles en las preparaciones oftálmicas descritas en la presente. Estos vehículos incluyen, pero no se limitan a, alcohol polivinílico, povidona, hidroxipropil-metil-celulosa, poloxámeros, carboximetil-celulosa, hidroxietil-celulosa y agua

25

purificada.

5 **[000173]** Los ajustadores de tonicidad se pueden adicionar como sea necesario o conveniente. Incluyen, pero no se limitan a, sales, particularmente cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol y glicerina, o cualquiera de otro ajustador de tonicidad oftálmicamente aceptable adecuado.

10 **[000174]** Varios amortiguadores y medios para ajustar el pH se pueden usar de modo que la preparación resultante es oftálmicamente aceptable. Para muchas composiciones, el pH estará entre 4 y 9. Por consiguiente, los amortiguadores incluyen amortiguadores de acetato, amortiguadores de citrato, amortiguadores de fosfato y amortiguadores de borato. Los ácidos o bases se pueden usar para ajustar el pH de estas formulaciones como sea necesario.

15 **[000175]** En una vena similar, un antioxidante oftálmicamente aceptable incluye, pero no se limita a, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, acetilcisteína, hidroxianisol butilado y hidroxitolueno butilado.

20 **[000176]** Otros componentes de excipiente, que se pueden incluir en las preparaciones oftálmicas, son agentes quelantes. Un agente quelante útil es edetato disódico, aunque otros agentes quelantes también se pueden usar en lugar de o en conjunción con éstos.

25 **[000177]** Para uso tópico, se emplean cremas, ungüentos, geles, soluciones o suspensiones, etcétera, que contienen el compuesto descrito en la presente. Las formulaciones tópicas pueden estar comprendidas en general d un portador farmacéutico, co-solvente, emulsificador, aumentador de penetración, sistema conservador, y emoliente.

[000178] Para administración intravenosa, los compuestos y

composiciones descritas en la presente se pueden disolver o dispersar en un diluyente farmacéuticamente aceptable, tal como una solución salina o solución de dextrosa. Los excipientes adecuados se pueden incluir para lograr el pH deseado, que incluye pero no limitado a NaOH, carbonato de sodio, acetato de sodio, HCl, y ácido cítrico. En varias modalidades, el pH de la composición final varía de 2 a 8, o de manera preferente de 4 a 7. Los excipientes antioxidantes pueden incluir bisulfito de sodio, bisulfito de acetona-sodio, formaldehído de sodio, sulfoxilato, tiourea, y EDTA. Otros ejemplos no limitantes de excipientes adecuados encontrados en la composición intravenosa final puede incluir fosfatos de sodio o potasio, ácido cítrico, ácido tartárico, gelatina, y carbohidratos tal como dextrosa, manitol, y dextrano. Los excipientes aceptables adicionales son descritos 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, ambas de las cuales se incorporan en la presente como referencia en su totalidad. Los agentes antimicrobianos también se pueden incluir para lograr una solución bacteriostática o fungistática, que incluye pero no limitado un nitrato de fenilmercúrico, timerosal, cloruro de benzetonio, cloruro debenzalconio, fenol, cresol, y clorobutanol.

[000179] Las composiciones para administración intravenosa se pueden proporcionar a los cuidadores en la forma de uno o más sólidos que son reconstituidos con un diluyente adecuado tal como agua estéril, solución salina o dextrosa en agua poco antes de la administración. En otras modalidades, las composiciones se proporcionan en solución lista para administrar de manera parenteral. En aun otras modalidades, las composiciones se proporcionan en una solución que se diluye adicionalmente antes de la administración. En modalidades que incluyen administrar una combinación de un compuesto descrito en la presente y otro agente, la combinación se puede proporcionar a los cuidadores como una mezcla, o los cuidadores

pueden mezclar los dos agentes antes de la administración, o los dos agentes se pueden administrar de manera separada.

5 **[000180]** La dosis actual de los compuestos activos descritos en la presente depende del compuesto específico, y en la condición que se tratada; la selección de la dosis apropiada está bien dentro del conocimiento de la persona experta.

Métodos de Tratamiento

10 **[000181]** Algunas modalidades de la presente invención incluyen métodos para tratar infecciones bacterianas con los compuestos y composiciones que comprenden los compuestos descritos en la presente. Algunos métodos incluyen administrar un compuesto, composición, composición farmacéutica descrita en la presente a un sujeto en necesidad de lo mismo. En algunas modalidades, un sujeto puede ser un animal, por ejemplo, un mamífero (que incluye un humano). En algunas modalidades, la
15 infección bacteriana comprende una bacteria descrita en la presente. Como será apreciado a partir de lo anterior, los métodos para tratar una infección bacteriana incluyen métodos para prevenir la infección bacteriana en un sujeto en riesgo del mismo.

20 **[000182]** En algunas modalidades, el sujeto es un humano.

[000183] Las modalidades adicionales incluyen administrar una combinación de compuestos a un sujeto en necesidad de lo mismo. Una combinación puede incluir un compuesto, composición, composición farmacéutica descrita en la presente con un medicamento adicional.

25

[000184] Algunas modalidades incluyen co-administrar un compuesto, composición, y/o composición farmacéutica descrita en la presente, con un medicamento adicional. Por "co-administración", se propone que los dos o más agentes se puedan encontrar en el torrente sanguíneo del paciente al mismo tiempo, con respecto a cuando o como se administran

actualmente. En una modalidad, los agentes se administran de manera simultánea. En una modalidad, la administración en combinación se realiza al combinar los agentes en una sola forma de dosificación. En otra modalidad, los agentes se administran de manera secuencial. En una modalidad los agentes se administran a través de la misma ruta, tal como de manera oral. En otra modalidad, los agentes se administran a través de diferentes rutas, tal como uno que se administra de manera oral y otro que se administra de manera intravenosa (i.v.).

[000185] Los ejemplos de medicamentos adicionales incluyen un agente antibacteriano, agente antifúngico, un agente antiviral, un agente anti-inflamatorio y un agente anti-alérgico.

[000186] Las modalidades preferidas incluyen combinaciones de un compuesto, composición o composición farmacéutica descrita en la presente con un agente antibacteriano tal como una β -lactama. Los ejemplos de estas β -lactamas incluyen Amoxicilina, Ampicilina (por ejemplo, Pivampicilina, Hetacilina, Bacampicilina, Metampicilina, Talampicilina), Epicilina, Carbenicilina (Carindacilina), Ticarcilina, Temocilina, Azlocilina, Piperacilina, Mezlocilina, Mecilinam (Pivmecilinam), Sulbenicilin, Bencilpenicilina (G), Clometocilina, Benzatina-bencilpenicilina, Procaína-bencilpenicilina, Azidocilina, Penamecilina, Fenoximetilpenicilina (V), Propicilina, Benzatína-fenoximetilpenicilina, Feneticilina, Cloxacilina (por ejemplo, Dicloxacilina, Flucloxacilina), Oxacilina, Meticilina, Nafcilina, Faropenem, Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem, Panipenem, Cefazolina, Cefacetriilo, Cefadroxilo, Cefalexin, Cefaloglicina, Cefalonio, Cefaloridina, Cefalotina, Cefapirin, Cefatrizina, Cefazedona, Cefazaflur, Cefradina, Cefroxadina, Ceftezol, Cefaclor, Cefamandol, Cefminox, Cefonicid, Ceforanida, Cefotiam, Cefprozilo, Cefbuperazona, Cefuroxima, Cefuzonam, Cefoxitin, Cefotetan, Cefmetazol, Loracarbef, Cefixima, Ceftazidima, Ceftriaxona, Cefcapeno, Cefdaloxima, Cefdinir, Cefditoren, Cefetamet, Cefmenoxima,

Cefodizima, Cefoperazona, Cefotaxima, Cefpimizol, Cefpiramida, Cefpodoxima, Cefsulodin, Cefteram, Ceftibuten, Ceftioleno, Ceftizoxima, Flomoxef, Latamoxef, Cefepima, Cefozopran, Cefpiroma, Cefquinoma, Ceftobiprol, Ceftarolina, Ceftiofur, Cefquinoma, Cefovecin, Aztreonam, Tigemonam y Carumonam.

5

[000187] Las modalidades preferidas incluyen β -lactamas tal como Ceftazidima, Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem, Tebipenem, Tebipenem pivoxilo, Apapenem, y Panipenem.

10

[000188] Las modalidades preferidas adicionales incluyen β -lactamas tal como Aztreonam, Tigemonam, y Carumonam.

15

[000189] Algunas modalidades incluyen una combinación de los compuestos, composiciones y/o composiciones farmacéuticas como se describen en la presente con un agente adicional, en donde el agente adicional comprende una monobactama. Los ejemplos de monobactamas incluyen aztreonam, tigemonam, nocardicina A, carumonam, y tabtoxina. En algunas de estas modalidades, el compuesto, composición y/o composición farmacéutica comprende un inhibidor beta-lactamasa de clase A, C, o D. Algunas modalidades incluyen co-administrar el compuesto, composición o composición farmacéutica descrita en la presente con uno o más agentes adicionales.

20

25

[000190] Algunas modalidades incluyen una combinación de los compuestos, composiciones y/o composiciones farmacéuticas como se describe en la presente con un agente adicional, en donde el agente adicional comprende un inhibidor de beta lactamasa de clase B. Un ejemplo de un inhibidor de beta lactamasa de clase B incluye ME1071 (Yoshikazu Ishii *et al*, "In Vitro Potentiation of Carbapenems with ME1071, a Novel Metallo- β -Lactamase Inhibitor, against Metallo- β -lactamase Producing *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolates." Antimicrob. Agents Chemother. doi:10.1128/AAC.01397-09 (Julio de 2010)). Algunas modalidades incluyen co-administrar el compuesto, composición o composición

farmacéutica descrita en la presente con uno o más agentes adicionales.

[000191] Algunas modalidades incluyen una combinación de los compuestos, composiciones y/o composición farmacéutica como se describe en la presente con un agente adicional, en donde el agente adicional comprende uno o más agentes que incluyen un inhibidor de beta lactamasa de clase class A, B, C, o D. Algunas modalidades incluyen co-administrar el compuesto, composición o composición farmacéutica descrita en la presente con el uno o más agentes adicionales.

Indicaciones

[000192] Los compuestos y composiciones que comprenden los compuestos descritos en la presente se pueden usar para tratar infecciones bacterianas. Las infecciones bacterianas que se pueden tratar con los compuestos, composiciones y métodos descritos en la presente pueden comprender un amplio espectro de bacterias. Los organismos de ejemplo incluyen bacterias gram-positivas, bacterias gram-negativas, bacterias aeróbicas y anaeróbicas, tal 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 other organisms.

[000193] 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 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*,
5 *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*,
10 *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*,
15 *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*,
20 *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus hyicus* subsp. *hyicus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, o *Staphylococcus saccharolyticus*.

25 **[000194]** Para ilustra adicionalmente esta invención, se incluyen los siguientes ejemplos. Los ejemplos, por supuesto, no se deben considerar como que limitan específicamente la invención. Las variaciones de estos ejemplos dentro del alcance de las reivindicaciones están dentro del alcance de un experto en la técnica y se consideran que caen dentro del alcance de la invención como es descrita, y reclamada en la presente. El rector reconocerá que la persona experta, armado con la presente descripción, y experto en la técnica es capaz de

preparar y usar la invención sin ejemplos exhaustivos. Los siguientes ejemplos describirán adicionalmente la presente invención, y se usan para los propósitos de ilustración únicamente, y no se van a considerar como limitantes.

5 Ejemplos

Procedimientos generales

10 **[000195]** Los materiales usados en la preparación de los derivados de éster de ácido borónico cíclicos descritos en la presente se pueden elaborar por métodos conocidos o están comercialmente disponibles. Será evidente para la persona experta que los métodos para preparar precursores y funcionalidad relacionada a los compuestos reclamados en la presente se describen en general en la literatura que incluye, por ejemplo, procedimientos descritos en US7271186 y WO2009064414, cada una de las cuales se incorpora como referencia en su totalidad. En estas reacciones, también es posible hacer uso de variantes que son por sí mismas conocidas por aquellos de habilidad ordinaria en esta técnica, pero no se mencionan en mayor detalle. La persona experta dada la literatura y esta descripción está bien equipada para preparar cualquiera de los compuestos.

20 **[000196]** Se reconoce que la persona experta en la técnica de química orgánica puede llevar a cabo fácilmente manipulaciones sin instrucción adicional, es decir, está bien dentro del alcance y la práctica de la persona experta para llevar a cabo estas manipulaciones. Estas incluyen reducción de los compuestos carbonilo a sus alcoholes correspondientes, oxidaciones, acilaciones, sustituciones aromáticas, tanto
25 electrofílicas como nucleofílicas, eterificaciones, esterificación y saponificación y similares. Estas manipulaciones se analizan en textos normales tal como March Advanced Organic Chemistry (Wiley), Carey y Sundberg, Advanced Organic Chemistry (incorporada en la presente como referencia en su totalidad) y similares.

[000197] La persona experta fácilmente apreciará que ciertas reacciones se llevan mejor a cabo cuando otra funcionalidad se enmascara o protege en la molécula, evitando de esta manera cualquiera de las reacciones secundarias indeseables y/o incrementando el rendimiento de la reacción. Frecuentemente la persona experta utiliza grupos protectores para lograr estos rendimientos incrementados o para evitar las reacciones indeseadas. Estas reacciones se encuentran en la literatura y también están bien dentro del alcance de la persona experta. Los ejemplos de muchas de estas manipulaciones se pueden encontrar por ejemplo en T. Greene y P. Wuts Protecting Groups in Organic Synthesis, 4ª Edición, John Wiley & Sons (2007), incorporada en la presente como referencia en su totalidad.

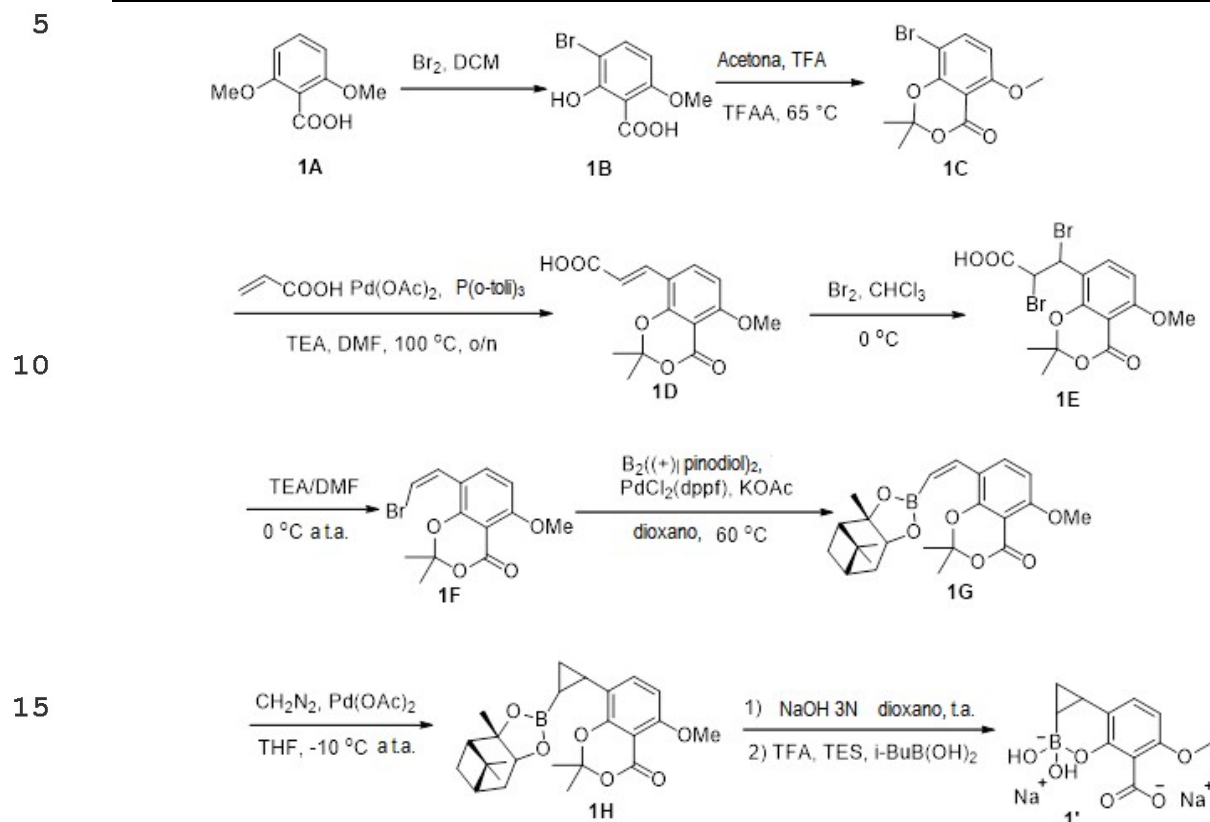
[000198] Los siguientes esquemas de reacción de ejemplo se proporcionan para la guía del lector, y representan métodos preferidos para elaborar los compuestos ejemplificados en la presente. Estos métodos no son limitantes, y serán evidentes que otras rutas se pueden emplear para preparar estos compuestos. Estos métodos específicamente incluyen químicas a base de fase sólida, que incluyen química combinatoria. La persona experta está equipada completamente para preparar estos compuestos por aquellos métodos que dan la literatura y esta descripción. Las numeraciones del compuesto usado en los esquemas sintéticos representados enseguida se proponen para aquellos esquemas de reacción específicos únicamente, y no se deben considerar como o confundidos con las mismas numeraciones en otras secciones de la solicitud.

[000199] Las marcas comerciales usadas en la presente son ejemplos únicamente y reflejan materiales ilustrativos usados en el tiempo de la invención. La persona experta reconocerá que variaciones en lote, procesos de fabricación, y similares, se esperan. Por consiguiente los ejemplos, y las marcas comerciales usadas en los artículos no son limitantes, y no se proponen que sean limitantes, pero son meramente una ilustración de como una persona experta puede elegir para

realizar una o más de las modalidades de la invención.

Ejemplo 1

Sal disódica del ácido 2-hidroxi-5-metoxi-1a,7b-dihidro-1H-ciclopropa[c][1,2]benzoxaborinina-4-carboxílico (Compuesto 1')



Etapas 1: Síntesis de 1B

20

25

[000200] Una solución de bromo (14.06 mL, 274 mmol, 1 eq.) en CH₂Cl₂ (20 mL) se adicionó lentamente durante 8 h a una suspensión de ácido 2,6-dimetoxibenzoico (1A) (50 g, 274 mmol) en CH₂Cl₂ (200 mL). Después de la agitación a temperatura ambiente durante la noche, la suspensión espesa naranja clara se calentó y una porción del solvente (bromuro de metilo, bromuro de hidrógeno y CH₂Cl₂) se removió por destilación a presión atmosférica (volumen total destilado 100 mL). Se adicionó etanol (150 mL) y el CH₂Cl₂ restante se destiló a presión atmosférica, lentamente incrementa la temperatura del baño a 90 °C. En el término de la destilación (1 h), la mezcla heterogénea se enfrió a temperatura ambiente. Después de la agitación 1 h a temperatura ambiente, la suspensión espesa se enfrió a 0 °C. Después de la agitación a 0 °C durante 2 h, los sólidos se colectaron por filtración. El filtrado se recirculó

para enjuagar el matraz y la barra agitadora. Los sólidos se enjuagaron con etanol a 0°C (2 x 50 mL), se secaron con aire, entonces se secaron bajo alto vacío para dar 1B como agujas blancas finas (58.23 g, 85.9%).

5 Etapas 2: Síntesis de 1C

10 [000201] Una jeringa de 10-mL rellena con anhídrido trifluoroacético (11.25 mL, 81 mmol, 2 eq) y una jeringa de 20-mL rellena con acetona (17 mL, 232 mmol, 5.7 eq) se adicionaron simultáneamente mediante bombeo de jeringa durante 24 horas a una solución clara de 1B (10 g, 40 mmol) en TFA (10 mL) a 70°C. Después de 1 hora, el material de inicio empezó a cristalizar. Se adicionó TFA (5 mL), que proporciona una solución clara. Después de otra hora a 70°C la solución llegó a ser ligeramente heterogénea. En el término de la adición, el producto de HPLC mostró 89:11 para el material de inicio. Después de la agitación a 70°C durante la noche, la relación fue 92:8. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (15 mL), se filtró sobre celita, y la almohadilla y matraz se enjuagaron con acetato de etilo (2 x 10 mL). El filtrado negro claro se concentró a sequedad. Los sólidos se tomaron en acetato de etilo (50 mL) y CH₂Cl₂ (10 mL, para mejorar la solubilidad del producto) y se lavó dos veces con una solución saturada de NaHCO₃ (50 y 30 mL). La solución café/negra se concentró a sequedad. El residuo se tomó en acetato de etilo (10 mL) y la mezcla se calentó a reflujo. Se adicionó heptano (3 x 10 mL) y la mezcla se llevó a reflujo (después de la última adición de heptano, el producto inició la cristalización). La mezcla heterogénea se calentó a reflujo durante 15 min y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después de la agitación a temperatura ambiente durante 2 horas y 0°C durante 2 horas, los sólidos se colectaron por filtración. El filtrado se recirculó para enjuagar el matraz. Los sólidos se enjuagaron con heptano/acetato de etilo 3:1 a 0°C (2 x 10 mL), se secaron con aire, entonces se secaron bajo alto vacío para dar 1C con un polvo marrón claro (8.83 g, 76%).

Etapa 3: Síntesis de compuesto 1D

[000202] A la solución del compuesto 1C (8.61g, 30 mmol, 1.0 eq) en DMF (30 mL) se adicionaron ácido acrílico (3.1 mL, 45 mmol, 1.5 eq), TEA (12.5 mL, 90 mmol, 3 eq), Pd(OAc)₂ (337 mg, 1.5 mmol, 0.05 eq) y tri(o-tolil)fosfina (913 mg, 3.0 mmol, 0.1 eq). La mezcla de reacción se calentó a reflujo con nitrógeno y se agitó a 100°C durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el sólido se lavó con HCl 0.2N y DCM para el compuesto 1D (5.3 g, 64%) como sólido blanquecino, que es suficientemente puro. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ7.70-7.64 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.65 (s, 6H).

Etapa 4: Síntesis de compuesto 1E

[000203] A la suspensión del compuesto 1D (5.2 g, 18.7 mmol, 1.0 eq) en cloroformo (200 mL) se adicionó líquido de bromo (1.1 mL, 21.5 mmol, 1.15 eq) gota a gota en 5 minutos a 0°C. La solución de reacción se agitó a 0°C durante 2 horas antes de esto se concentró bajo presión reducida. El sólido amarillo obtenido es el compuesto crudo 1E (8.2 g, 99%), que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 5: Síntesis de compuesto 1F

[000204] A la solución del compuesto 1E (8.2 g, 18.7 mmol, 1.0 eq) en DMF (24 mL) se adicionó trietilamina (5.2 mL, 37.4 mmol, 2.0 eq) gota a gota en 2 minutos a 0°C. La mezcla de reacción resultante se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 8 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 0.1N y agua. Después del secado sobre Na₂SO₄, la capa orgánica se concentró y se cromatografió (hexanos/EtOAc = 3/1 a 1/1) para el compuesto 1F (3.2 g) como sólido blanquecino. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ8.23 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.72 (s, 6H).

Etapa 6: Síntesis de compuesto 1G

[000205] La mezcla de compuesto 1F (626 mg, 2.0 mmol, 1.0

eq), bis((+)pinanodiolato)diboro (1.1 g, 3.0 mmol, 1.5 eq), PdCl₂(dppf) (163 mg, 0.2 mmol, 0.1 eq) y KOAc (400 mg, 4.0 mmol, 2.0 eq) en dioxano (15 mL) se agitó a 60°C durante 2 horas bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 0.1N y agua. Después del
 5 secado sobre Na₂SO₄, la capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna (hexanos/EtOAc = 3/1 a 1/1) para el compuesto 1G (605 mg, 73%) como sólido amarillo. ESI-MS: [M+H]⁺: 413

Etapas 7: Síntesis de compuesto 1H

10 **[000206]** A la solución del compuesto 1G (98 mg, 0.24 mmol, 1.0 eq) y Pd(OAc)₂ (2.7 mg, 0.012 mmol, 0.05 eq) en THF (3 mL) se adicionó lentamente diazometano (5 mL, recientemente hecho, aproximadamente 0.2 a 0.3 M en éter) a -10°C en 15 minutos. La
 15 solución se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas antes de esto se concentró a sequedad. El residuo obtenido fue y se purificó por cromatografía en columna (hexanos/EtOAc = 3/1 a 1/1) para el compuesto 1H (70 mg, 70%) como aceite amarillo. ESI-MS: [M+H]⁺: 427

Etapas 8: Síntesis de compuesto 1'

20 **[000207]** La mezcla de compuesto 1H (95 mg, 0.22 mmol, 1.0 eq) en dioxano (1.5 mL) y NaOH 3N (1.5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, LCMS que indica la desaparición del material de inicio. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se
 25 adicionaron en secuencia TES (200 mg), TFA (5 mL) y i-BuB(OH)₂ (80 mg). La solución clara amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de esto se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en agua/MeCN y se purificó por HPLC preparativa (C18, acetonitrilo y agua como fases móviles, HCOOH al 0.1%). El sólido obtenido (26 mg) se disolvió en MeCN/agua y se ajustó a pH = 9.5 con NaOH 1N (0.22 mL). Después de la liofilización, la sal de sodio cruda obtenida del compuesto 1 se disolvió en 0.6 mL de agua y se adicionó acetona (1.1 mL) gota a gota. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con 10% de agua en acetona dos veces para dar

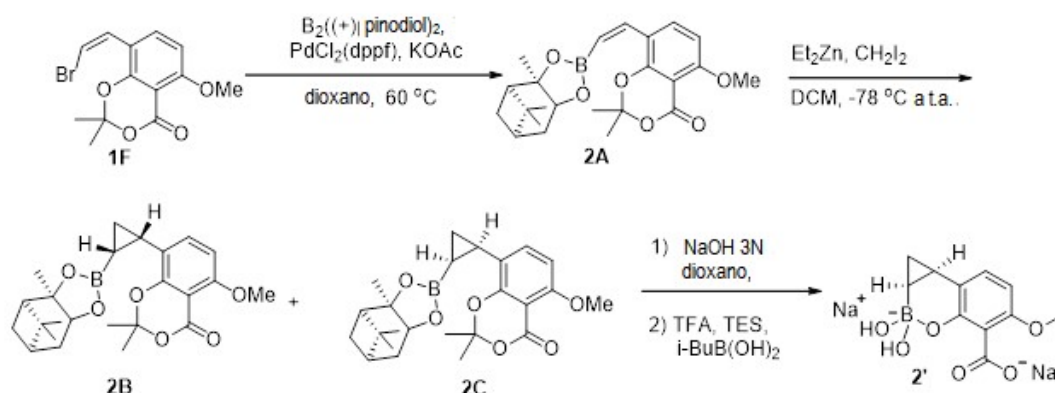
sal de sodio del compuesto 1 (24 mg) como un sólido blanco. RMN ^1H (D_2O , 300 MHz): δ 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 1.60–1.48 (m, 1H), 0.60–0.46 (m, 1H), 0.06–0.10 (m, 2H). ESI-MS: $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$: 217

Ejemplo 2

5

Sal disódica del ácido (1a*S*,7b*R*)-2-hidroxi-5-metoxi-1a,7b-dihidro-1H-ciclopropa[*c*][1,2]benzoxaborinina-4-carboxílico
(Compuesto 2')

10



15

Etapas 1: Síntesis de compuesto 2A

20

[000208] La mezcla de compuesto 1F (940 mg, 3.0 mmol, 1.0 eq), bis((-)-pinanodiolato)diboro (1.4 g, 3.9 mmol, 1.3 eq), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (245 mg, 0.3 mmol, 0.1 eq) y KOAc (600 mg, 6.0 mmol, 2.0 eq) en dioxano (15 mL) se agitó a 60 °C durante 2 horas bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 0.1N y agua. Después del secado sobre Na_2SO_4 , la capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna (hexanos/EtOAc = 3/1 a 1/1) para el compuesto 2A (560 mg, 45%) como un sólido amarillo. ESI-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 413

25

Etapas 2: Síntesis de compuesto 2C

[000209] A la solución de Et_2Zn (11.0 mL, 1M en hexanos, 11.0 mmol, 8.0 eq) en DCM (8 mL) se adicionó diyodometano (1.44 mL, 16.0 mmol, 12 eq) gota a gota en 3 minutos a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla blanca resultante se agitó a -78 °C durante 10 minutos antes de que se adicionara el compuesto 2A (560 mg, 1.36 mmol, 1.0 eq) en DCM (6 mL) gota a gota en 5 minutos. La solución se calentó lentamente hasta

temperatura ambiente en 6 horas y se agitó durante 30 horas. La mezcla de reacción se extinguió con solución de cloruro de amonio acuosa saturada, se extrajo con EtOAc (2x). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y entonces se concentró a sequedad. El residuo se purificó brevemente por cromatografía en columna (hexanos/EtOAc = 3/1 a 1/1) para dar una mezcla de dos isómeros (2B y 2C) (510 mg, RMN/HPLC mostró relación ~ 1:3 de dos isómeros) como aceite amarillo. La mezcla se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (C18, acetonitrilo y agua como fases móviles, HCOOH al 0.1%) para dar 3C como un sólido blanco (154 mg). ESI-MS: [M+H]⁺: 427.

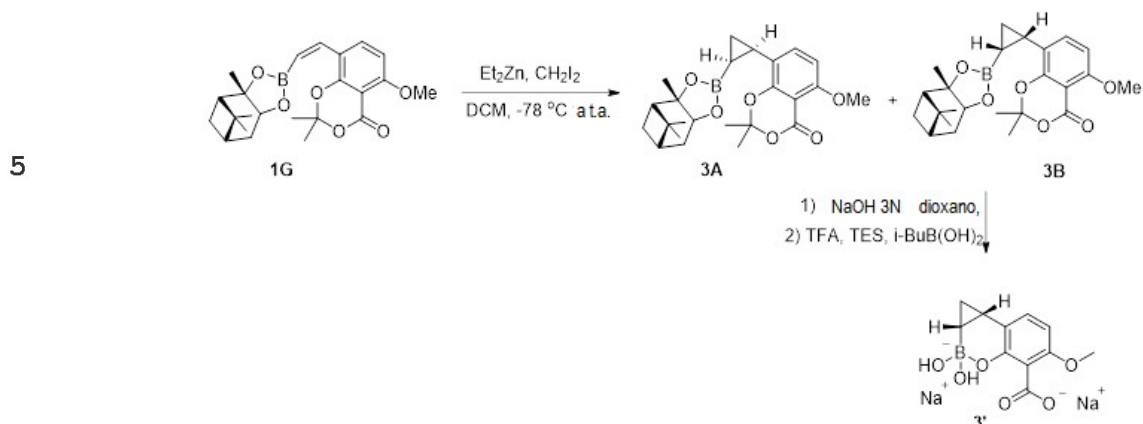
Etapas 3: Síntesis de compuesto 2'

[000210] La mezcla de compuesto 2C (217 mg, 0.51 mmol, 1.0 eq) en dioxano (3.0 mL) y NaOH 3N (3.0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, LCMS que indica la desaparición del material de inicio. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se adicionaron en secuencia TES (300 mg), TFA (5 mL) e i-BuB(OH)₂ (150 mg). La solución clara amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de esto se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en agua/MeCN y se purificó por HPLC preparativa (C18, acetonitrilo y agua como fases móviles, HCOOH al 0.1%) para dar el compuesto del ácido libre 2 (74 mg) como un sólido blanco. El sólido obtenido (74 mg) se disolvió en MeCN/agua y se ajustó a pH = 9.5 con NaOH 1N (0.58 mL). Después de la liofilización, la sal de sodio cruda obtenida del compuesto 2 se disolvió en 1.5 mL de agua y se adicionó acetona (4.5 mL) gota a gota. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con 10% de agua en acetona dos veces para dar el compuesto 2' (82 mg) como un sólido blanco. RMN ¹H (D₂O, 300 MHz): δ6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 1.62–1.55 (m, 1H), 0.64–0.55 (m, 1H), 0.12–0.050 (m, 2H). ESI-MS: [M–H₂O+H]⁺: 217.

Ejemplo 3

Sal disódica del ácido (1aR,7bS)-2-hidroxi-5-metoxi-1a,7b-

dihidro-1H-ciclopropa[c][1,2]benzoxaborinina-4-carboxílico
(Compuesto 3')



10

Etapla 1: Síntesis de compuesto 3B

15

[000211] A la solución de Et₂Zn (13.6 mL, 1M en hexanos, 13.6 mmol, 8.0 eq) en DCM (8 mL) se adicionó diyodometano (1.69 mL, 21 mmol, 12 eq) gota a gota en 3 minutos a -78°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla blanca resultante se agitó a -78°C durante 10 minutos antes de que se adicionara el compuesto 1G (700 mg, 1.7 mmol, 1.0 eq) en DCM (8 mL) gota a gota en 5 minutos. La solución se calentó lentamente hasta temperatura ambiente en 6 horas y se agitó durante 30 horas. La mezcla de reacción se extinguió con solución de cloruro de amonio acuosa saturada se extrajo con EtOAc (2x). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y entonces se concentró a sequedad. El residuo se purificó brevemente por cromatografía en columna (hexanos/EtOAc = 3/1 a 1/1) para dar una mezcla de dos isómeros del compuesto 3A y 3B (670 mg, RMN/HPLC mostró relación ~ 1:3 de dos isómeros) como aceite amarillo. La mezcla se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (C18, acetonitrilo y agua como fases móviles, HCOOH al 0.1%) para dar 330 mg 3B puro como un sólido blanco. ESI-MS: [M+H]⁺: 427. La configuración absoluta de 3B se definió por análisis de rayos X de cristal individual.

25

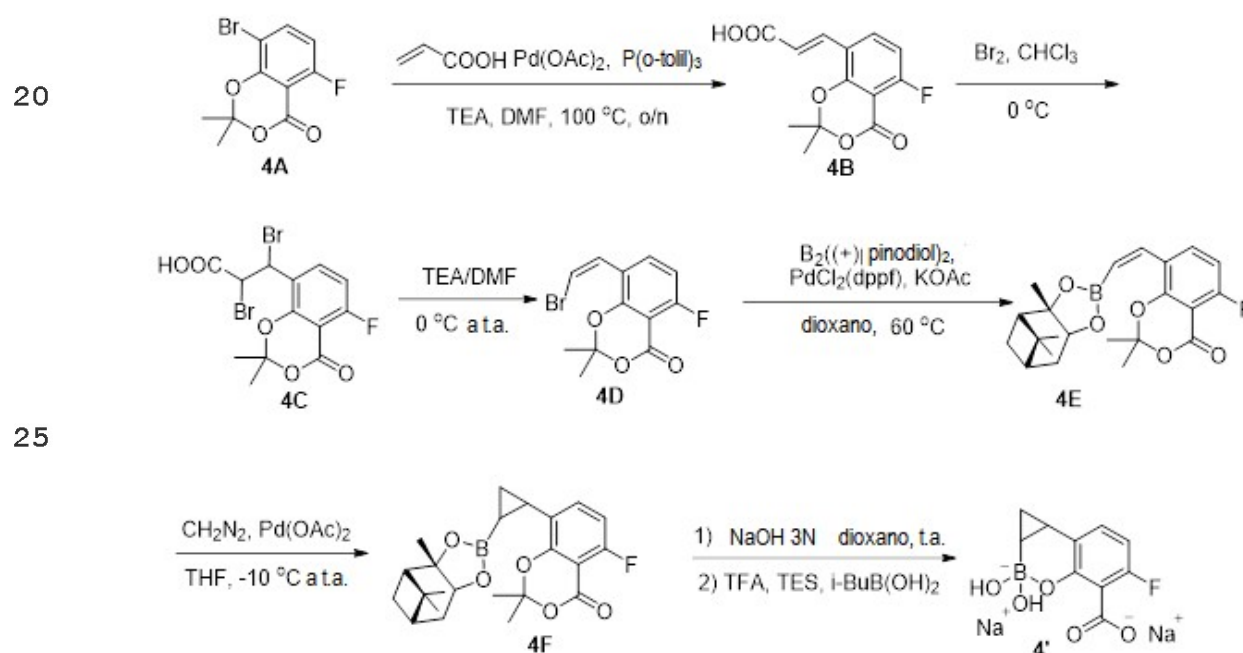
Etapla 2: Síntesis de compuesto 3'

[000212] La mezcla de compuesto 3B (245 mg, 0.58 mmol, 1.0 eq) en dioxano (4.0 mL) y NaOH 3N (4.0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, LCMS que indica la

desaparición del material de inicio. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se adicionaron en secuencia TES (300 mg), TFA (5 mL) e *i*-BuB(OH)₂ (180 mg). La solución clara amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de esto se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en agua/MeCN y se purificó por HPLC preparativa (C18, acetonitrilo y agua como fases móviles, HCOOH al 0.1%) para dar el compuesto del ácido libre 3 (80 mg) como un sólido blanco. El sólido obtenido (80 mg) se disolvió en MeCN/agua y se ajustó a pH = 9.5 con NaOH 1N (0.62 mL). Después de la liofilización, la sal de sodio cruda obtenida del compuesto 3 se disolvió en 1.5 mL de agua y se adicionó acetona (4.5 mL) gota a gota. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con 10% de agua en acetona dos veces para dar el compuesto 3' (84 mg) como un sólido blanco. RMN ¹H (D₂O, 300 MHz): δ6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 1.64–1.55 (m, 1H), 0.64–0.55 (m, 1H), 0.13–0.05 (m, 2H). ESI-MS: [M-H₂O+H]⁺: 217.

Ejemplo 4

Sal disódica del ácido 5-fluoro-2-hidroxi-1a,7b-dihidro-1H-ciclopropa[c][1,2]benzoxaborinina-4-carboxílico (Compuesto 4')



Etapas 1: Síntesis de compuesto 4A

[000213] El compuesto 4A se preparó del compuesto intermedio

de éster Boc-t-butilico (previamente descrito en WO 2015/179308) por desprotección de TFA seguido por protección de isopropilideno como se describe en la etapa 2 del ejemplo 1.

Etapas 2: Síntesis de compuesto 4B

5 **[000214]** Una la solución del compuesto 4A (16.0 g, 58 mmol, 1.0 eq) en DMF (50 mL) se adicionaron ácido acrílico (6.0 mL, 87 mmol, 1.5 eq), TEA (24 mL, 175 mmol, 3 eq), Pd(OAc)₂ (651 mg, 2.9 mmol, 0.05 eq) y tri(o-tolil)fosfina (1.77 g, 5.8 mmol, 0.1 eq). La mezcla de reacción se calentó a reflujo con nitrógeno y se agitó a 100°C durante 14 horas. La mezcla de
10 reacción se concentró a sequedad y el sólido se lavó con HCl 0.2N y DCM para dar un sólido amarillo. El sólido se re-cristalizó en EtOAc y hexanos para el compuesto 4B (8.2 g, 53%) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ8.01 (dd, 1H), 7.78 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.57 (d, J=16.0 Hz, 1H), 1.80 (s, 6H).

15

Etapas 3: Síntesis de compuesto 4C

[000215] A la suspensión del compuesto 4B (8.2 g, 30.8 mmol, 1.0 eq) en cloroformo (300 mL) se adicionó líquido de bromo (1.8 mL, 35.4 mmol, 1.15 eq) gota a gota en 5 minutos a 0°C. La solución de reacción se agitó a 0°C durante 2 horas antes de
20 esto se concentró bajo presión reducida. El sólido amarillo obtenido es el compuesto crudo 4C (14.7 g), que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación.

Etapas 4: Síntesis de compuesto 4D

[000216] A la solución del compuesto 4C (14.7 g, 30.8 mmol, 1.0 eq) en DMF (35 mL) se adicionó trietilamina (8.6 mL, 61.6
25 mmol, 2.0 eq) gota a gota en 2 minutos a 0°C. La mezcla de reacción resultante se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 8 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 0.1N y agua. Después del secado sobre Na₂SO₄, la capa orgánica se concentró y se cromatografió (hexanos/EtOAc = 3/1 a 1/1) para el compuesto 4D (5.5 g) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz):

δ8.20 (dd, 1H), 7.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.88 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 1.75 (s, 6H).

Etapas 5: Síntesis de compuesto 4E

[000217] La mezcla de compuesto 4D (700 mg, 2.3 mmol, 1.0 eq), bis((+)-pinanodiolato)diboro (1.24 g, 3.5 mmol, 1.5 eq), PdCl₂(dppf) (188 mg, 0.23 mmol, 0.1 eq) y KOAc (450 mg, 4.6 mmol, 2.0 eq) en dioxano (15 mL) se agitó a 60°C durante 2 horas bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 0.1N y agua. Después del secado sobre Na₂SO₄, la capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna (hexanos/EtOAc = 3/1 a 1/1) para el compuesto 4E (240 mg, 26%) como un sólido amarillo. ESI-MS: [M+H]⁺: 401.

Etapas 6: Síntesis de compuesto 4F

[000218] A la solución del compuesto 4E (240 mg, 0.6 mmol, 1.0 eq) y Pd(OAc)₂ (6.8 mg, 0.03 mmol, 0.05 eq) en THF (3 mL) se adicionó lentamente diazometano (6 mL, recientemente hecho, aproximadamente 0.2 a 0.3 M en éter) a -10°C en 15 minutos. La solución se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas antes de esto se concentró a sequedad. El residuo obtenido fue y se purificó por cromatografía en columna (hexanos/EtOAc = 3/1 a 1/1) para el compuesto 4F (240 mg, 99%) como aceite amarillo. ESI-MS: [M+H]⁺: 415.

Etapas 7: Síntesis de compuesto 4'

[000219] La mezcla de compuesto 4F (140 mg, 0.34 mmol, 1.0 eq) en dioxano (1.5 mL) y NaOH 3N (1.5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, LCMS que indica la desaparición del material de inicio. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se adicionaron en secuencia TES (250 mg), TFA (5 mL) e i-BuB(OH)₂ (100 mg). La solución clara amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de esto se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en agua/MeCN y se purificó por HPLC preparativa (C18, acetonitrilo y agua como fases móviles, TFA al 0.1%). El sólido obtenido (28 mg) se disolvió en MeCN/agua y se ajustó a pH =

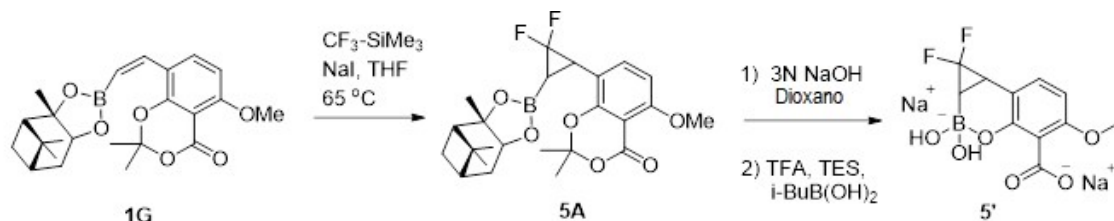
9.5 con NaOH 1N (0.27 mL). Después de la liofilización, la sal de sodio cruda del compuesto 4 se disolvió en 1.0 mL de agua y se adicionó acetona (8.0 mL) gota a gota. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con 10% de agua en acetona dos veces para dar el compuesto 4' (26 mg) como un sólido blanquecino. RMN ^1H (D₂O, 300 MHz): δ 6.87 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 1.65–1.56 (m, 1H), 0.67–0.57 (m, 1H), 0.14–0.03 (m, 2H). RMN F NMR(D₂O, 300 MHz): δ -124.9. ESI-MS: $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$: 205.

10

Ejemplo 5

Sal disódica del ácido 1,1-difluoro-2-hidroxi-5-metoxi-1a,7b-dihidrociclopropa[c][1,2]benzoxaborinina-4-carboxílico (Compuesto 5')

15



Etapla 1: Síntesis de compuesto 5A

20

[000220] A la suspensión del compuesto 1G (180 mg, 0.44 mmol, 1.0 eq) y yoduro de sodio (52 mg, 0.35 mmol, 0.8 eq) en THF (6 mL) se adicionó lentamente TMS-CF₃ (0.65 mL, 4.4 mmol, 10 eq) a 65°C en 6 horas. Después de otras 12 horas, la mezcla de reacción se enfrió y concentró a sequedad. El residuo obtenido fue y se purificó por cromatografía en columna (hexanos/EtOAc = 4/1 a 1/1) para el compuesto 5A (40 mg, 20%) como aceite amarillo. ESI-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 463.

25

Etapla 2: Síntesis de compuesto 5'

[000221] La mezcla de compuesto 5A (40 mg, 0.09 mmol, 1.0 eq) en dioxano (0.7 mL) y NaOH 3N (0.7 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, LCMS que indica la desaparición del material de inicio. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se adicionaron en secuencia TES (80 mg), TFA (1.5 mL) y i-BuB(OH)₂ (30 mg). La solución clara amarilla resultante se agitó a

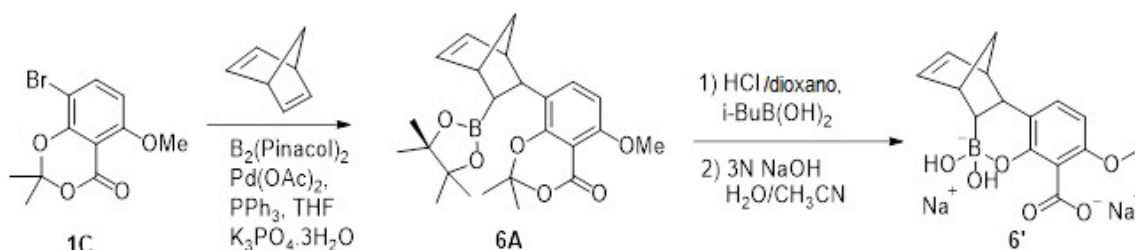
temperatura ambiente durante 2 horas antes de esto se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en agua/MeCN y se purificó por HPLC preparativa (C18, acetonitrilo y agua como fases móviles, HCOOH al 0.1%). El sólido obtenido (10 mg) se disolvió en MeCN/agua y se ajustó a pH = 9.5 con NaOH 1N. Después de la liofilización, se obtuvo el compuesto 5' como una sal de sodio (11 mg) como un sólido amarillo. RMN ¹H (D₂O, 300 MHz): δ6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.37 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 1.05-0.92 (m, 1H). ESI-MS: [M-H₂O+H]⁺: 253.

10

Ejemplo 6

Sal disódica del ácido (7R,10R)-6-hidroxi-3-metoxi-6a,7,10,10a-tetrahidro-6H-7,10-metanodibenzo[c,e][1,2]-oxaborinina-4-carboxílico (Compuesto 6')

15



Etapas 1: Síntesis de compuesto 6A

20

[000222] A una mezcla de Pd(OAc)₂ (273 mg, 1.22 mmol, 0.1 eq) en THF (20 mL) se adicionaron PPh₃ (640 mg, 2.44 mmol, 0.2 eq) y K₃PO₄·3H₂O (8.1 g, 30.5 mmol, 2.5 eq) en un tubo sellado. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos bajo atmósfera de nitrógeno antes de que se adicionaran el compuesto 1C (3.5 g, 12.2 mmol, 1.0 eq), norbornadieno (2.25 g, 24.4 mmol, 2.0 eq) y bis(pinacolato)diboro (4.65 g, 18.3 mmol, 1.5 eq). La mezcla entonces se agitó a 100°C durante 16 horas antes de esto se filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía con evaporación instantánea en sílice (PE/EA = 20:1-8:1) para el compuesto 6A (800 mg, 17%) como un sólido blanco. ESI-MS: [M+H]⁺: 427.

25

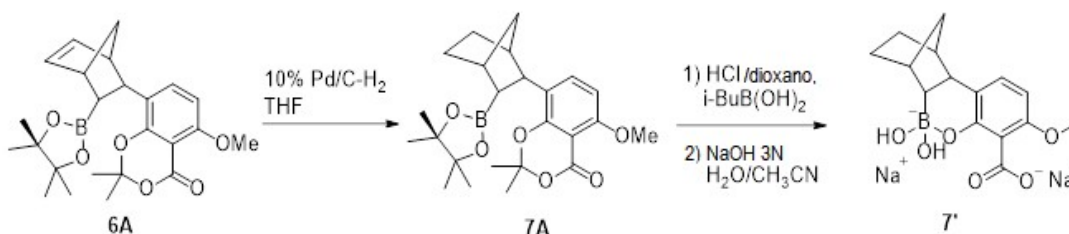
Etapas 2: Síntesis de compuesto 6'

[000223] A una mezcla de compuesto 6A (300 mg, 0.7 mmol, 1.0

eq) en dioxano (4 mL) y HCl concentrado (2 mL) se adicionó $i\text{-BuB(OH)}_2$ (144 mg, 1.4 mmol, 2.0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de esto se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (4 mL/4 mL) y se ajustó a $\text{pH} = 12$ con NaOH 2N. La reacción se monitoreó por LCMS hasta que todo el dímero se transfirió al monómero. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (C18, acetonitrilo y agua como fases móviles, condición neutra) para dar el compuesto 6' (13 mg, 6%) como un sólido blanco. ESI-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 287. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 6.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.82-3.74 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.62 (s, 1H), 2.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.47-1.43 (m, 1H), 1.36-1.24 (m, 1H), 0.91-0.89 (m, 1H).

Ejemplo 7

Sal disódica del ácido (7R,10S)-6-hidroxi-3-metoxi-6a,7,8,9,10,10a-hexahidro-6H-7,10-metanodibenzo[c,e][1,2]-oxaborinina-4-carboxílico (Compuesto 7')



Etapa 1: Síntesis de compuesto 7A

[000224] La mezcla de compuesto 6A (300 mg, 0.7 mmol, 1.0 eq) y Pd/C (30 mg, 10% en carbón) en THF (10 mL) se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 16 horas hasta que LC-MS indicó la desaparición del material de inicio. La mezcla se filtró y evaporó a sequedad para el compuesto 7A (560 mg, 54%) como un sólido blanco. ESI-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 429.

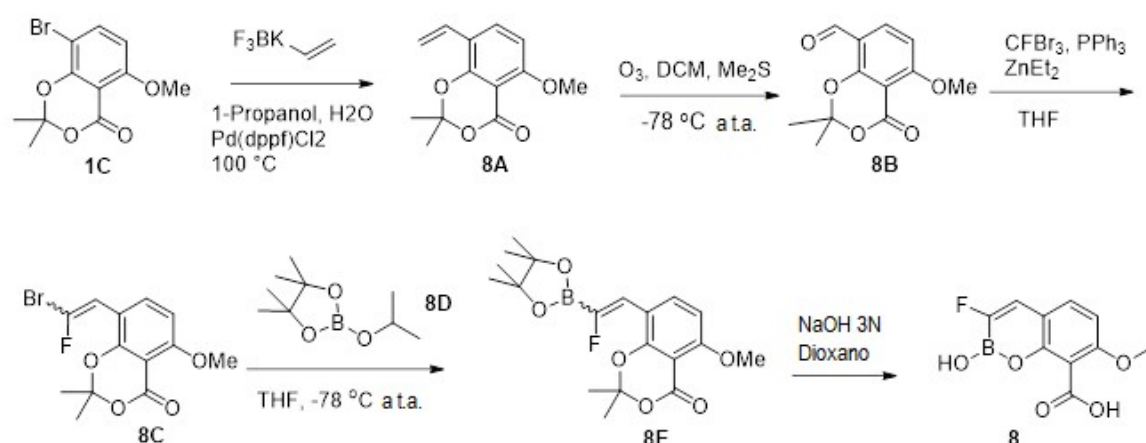
Etapa 2: Síntesis de compuesto 7'

[000225] A una mezcla de compuesto 7A (300 mg, 0.7 mmol, 1.0 eq) en dioxano (4 mL) y HCl concentrado (2 mL) se adicionó $i\text{-BuB(OH)}_2$ (143 mg, 1.4 mmol, 2.0 eq). La mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 1 hora antes se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en H₂O/CH₃CN (4 mL/4 mL) y se ajustó a pH = 12 con NaOH 2N. La reacción se monitoreó por LCMS hasta que todo el dímero se transfirió al monómero. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (C18, acetonitrilo y agua como fases móviles, condición neutra) para dar el compuesto 7' (32 mg, 15%) como un sólido blanco. ESI-MS: [M+H]⁺: 289. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 2, 8.4 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.71 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.12 (s, 1H), 1.95 (s, 1H), 1.41-1.38 (m, 2H), 1.34-1.31 (m, 1H), 1.30-1.26 (m, 2H), 0.76 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 0.68 (d, J = 10.0 Hz, 1H).

Ejemplo 8

Ácido 3-fluoro-2-hidroxi-7-metoxi-1,2-benzoxaborinina-8-carboxílico (Compuesto 8)



Etapa 1: Síntesis de 8^a

[000226] Una mezcla heterogénea de bromuro de arilo 1C (20 g, 70 mmol), trifluoroborato de vinilo (11.2 g, 84 mmol, 1.2 eq) y Pd(dppf)Cl₂ (204 mg, 0.4% en mol) en 7/3 de 1-propano/agua (100 mL) se desgasificó con argón a temperatura ambiente. Se adicionó Et₃N (14.6 mL, 104 mmol, 1.5 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C. La mezcla de reacción naranja heterogénea se volvió ámbar clara ligeramente turbia al alcanzar 70 °C. La mezcla de reacción naranja/ámbar se enfrió a 50 °C. Se adicionaron agua (60 mL) y EA (60 mL). La mezcla de reacción naranja bifásica se enfrió a temperatura ambiente y se filtró sobre celita 545 (2 g). El matraz y almohadilla se

enjuagaron con acetato de etilo (2 x 10 mL). El filtrado se dividió. La capa orgánica se lavó con agua (60 mL), entonces se concentró a sequedad. El sólido naranja se tomó en 3/7 de 1-propanol/agua (80 mL) y se calentó a 90°C. Se obtuvo una solución bifásica. Se adicionó propanol (6 mL) para conseguir una solución homogénea. En el enfriamiento, a 60°C, se obtuvo una mezcla bifásica. Se adicionaron semillas y la mezcla se dejó enfriar a 50°C; se obtuvo una mezcla heterogénea. Después de la agitación durante 1h a 50°C. La suspensión espesa se dejó enfriar a temperatura ambiente entonces se agitó a 0°C. Después de la agitación a 0°C durante 2h, los sólidos se colectaron por filtración. El filtrado se recirculó para enjuagar el matraz y la torta se enjuagó con 7/3 de propanol/agua fría (2 x 20 mL), se secó con aire entonces se secó bajo alto vacío para dar 8A como un sólido gris (12.30 g, 75.4% de rendimiento).

Etapas 2: Síntesis de 8B

[000227] A una solución del compuesto 8A en DCM se burbujeó con O₃ a -78°C hasta que la solución se volvió ligeramente azul. Se burbujeó el nitrógeno para remover el color. La solución incolora se adicionó dimetilsulfuro (3 mL) y se calentó lentamente hasta temperatura ambiente en 6 horas. El solvente se removi6 bajo presión reducida y el residuo se purific6 por cromatografía en columna para el compuesto 8B.

Etapas 3: Síntesis de compuesto 8C

[000228] A la solución de trifenilfosfina (1.33 g, 5.06 mmol, 1.3 eq) en THF (50 mL) se adicion6 fluorotri-bromometano (1.37 g, 5.06 mmol, 1.3 eq) a temperatura ambiente. Después de 5 minutos, se adicion6 el compuesto 8B (920 mg, 3.9 mmol, 1.0 eq). A la solución clara resultante se adicion6 lentamente solución de dietilzinc (5.0 mL, 1.0 M en hexanos, 5 mmol, 1.3 eq) gota a gota en 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas antes de esto se extingui6 con metanol (10 mL). La mezcla de reacción resultante se diluy6 con EtOAc y se lav6 con agua. Después del secado sobre Na₂SO₄, la capa orgánica se concentr6 y se purific6 por cromatografía en columna (hexanos/EtOAc = 3/1 a 1/1) para el

compuesto 8C (800 mg, 62%) como aceite ligeramente amarillo. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.83 (t, 1H), 6.65–6.58 (m, 1H + 1H de isómero 1), 6.15 (d, 1H de isómero 2), 3.95 (s, 3H).

Etapas 4: Síntesis de compuesto 8E

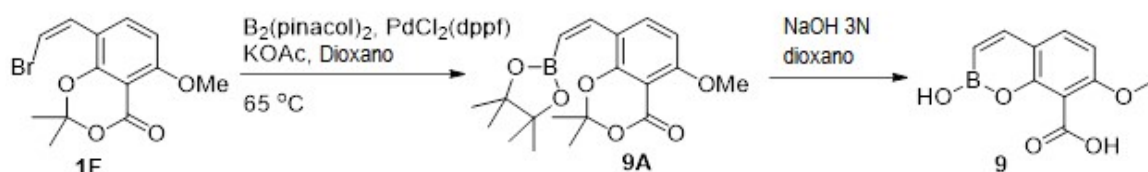
5 **[000229]** A la solución del compuesto 8C (800 mg, 2.4 mmol, 1 eq) y el compuesto 8D (0.59 mL, 2.9 mmol, 1.2 eq) en THF (20 mL) se adicionó solución de n-butil-litio (1.06 mL, 2.5 M en hexano, 2.7 mmol, 1.1 eq) gota a gota durante 5 minutos a -78°C bajo atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se calentó lentamente hasta temperatura ambiente en 3 horas antes de esto
10 se extinguió con solución de cloruro de amonio acuosa saturada. La mezcla se extrajo con EtOAc (2x10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y entonces se concentró a sequedad. El residuo se purificó brevemente por cromatografía en columna (diclorometano/EtOAc=5/1 a 1/1) para dar una mezcla de dos isómeros del compuesto 8E (520 mg, 57%) como sólido
15 amarillo. ESI-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 379.

Etapas 5: Síntesis de compuesto 8

[000230] La mezcla de compuesto 8E (460 mg, 1.2 mmol, 1.0 eq) en dioxano (6.0 mL) y NaOH 3N (6.0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, LCMS que indica la desaparición del
20 material de inicio. La mezcla se ajustó a pH = 3 con HCl 1N y se adicionó MeCN para elaborar una solución clara. La solución se purificó por HPLC preparativa (C18, acetonitrilo y agua como fases móviles, HCOOH al 0.1%) para dar el ácido libre del compuesto 8 (28 mg) como sólido blanquecino. RMN ^1H ($\text{D}_2\text{O}+\text{CD}_3\text{CN}$, 300 MHz): δ 7.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 20.1 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H). RMN ^{19}F (D_2O + CD_3CN ,
25 300 MHz): δ -135.47 (d). ESI-MS: $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$: 221.

Ejemplo 9

Ácido 2-hidroxí-7-metoxi-1,2-benzoxaborinina-8-carboxílico
(Compuesto 9)



5

Etapa 1: Síntesis de compuesto 9A

[000231] La mezcla de compuesto 1F (62 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq), bis(pinacolato)diboro (76 mg, 0.3 mmol, 1.5 eq), PdCl₂(dppf) (16 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq) y KOAc (40 mg, 0.4 mmol, 2.0 eq) en dioxano (2 mL) se agitó a 65°C durante 2 horas bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 0.1N y agua. Después del secado sobre Na₂SO₄, la capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna (hexanos/EtOAc = 3/1 a 1/1) para el compuesto 9A (29 mg, 40%) como un sólido amarillo. ESI-MS: [M+H]⁺: 361.

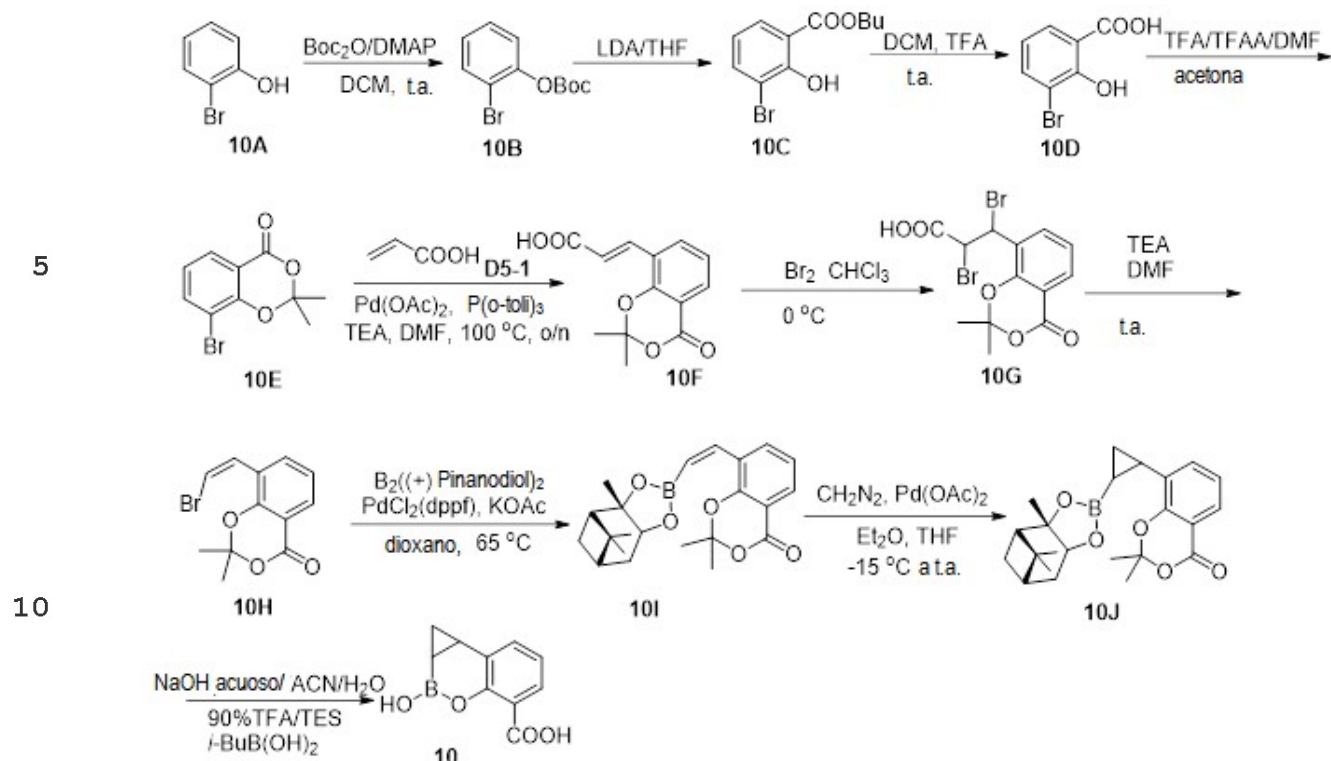
Etapa 2: Síntesis de compuesto 9

[000232] La mezcla de compuesto 9A (29 mg, 0.08 mmol, 1.0 eq) en dioxano (0.5 mL) y NaOH 3N (0.5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, LCMS que indica la desaparición del material de inicio. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 3 y se disolvió en agua/MeCN. La solución se purificó por HPLC preparativa (C18, acetonitrilo y agua como fases móviles, HCOOH al 0.1%) para dar el ácido libre compuesto 9 (3.6 mg) como un sólido amarillo claro. RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ7.74 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.02 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H). ESI-MS: [M-H₂O+H]⁺: 203.

Ejemplo 10

25

Ácido 2-hidroxi-1a,7b-dihidro-1H-ciclopropa[c][1,2]benzo-xaborinina-4-carboxílico (Compuesto 10)



Etapas 1: Síntesis de 10B

15 **[000233]** Una mezcla de compuesto 10A (20 g, 116 mmol, 1.0 eq) y DMAP (4.2 g, 34 mmol, 0.3 eq) en DCM (200 mL) se adicionó Boc₂O (37.8 g, 173 mmol, 1.5 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se monitoreó por TLC. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía con evaporación instantánea en sílice (PE/EA = 50:1 a 20:1) para el compuesto 10B (31 g, 98%)

20 como aceite amarillo claro.

Etapas 2: Síntesis de 10C

25 **[000234]** A la solución del compuesto 10B (34 g, 125 mmol, 1.0 eq) en THF (350 mL) se adicionó LDA (75 mL, 150 mmol, 1.2 eq) gota a gota a -78°C. La solución resultante se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La reacción se monitoreó por TLC. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía con evaporación instantánea en sílice (PE/EA = 50:1 a 20:1) para el compuesto 10C (21.8 g, 64%) como aceite amarillo claro.

Etapa 3: Síntesis de 10D

[000235] A la solución del compuesto 10C (21.8 g, 79.8 mmol, 1.0 eq) en DCM (110 mL) se adicionó TFA (110 mL) a temperatura ambiente. Después de 16 horas a esta temperatura, la mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía con evaporación instantánea en sílice (PE/EA = 50:1 a 10:1) para el compuesto 10D (13.9 g, 80%) como un sólido blanco.

Etapa 4: Síntesis de 10E

[000236] A la solución del compuesto 10D (14.7 g, 68 mmol, 1.0 eq) en TFA (95 mL) se adicionó DMF (65 mL) a 0°C, seguido por adición lenta de acetona (50.6 mL) y TFAA (65 mL) al mismo tiempo. Después de 16 horas a 100°C bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía con evaporación instantánea en sílice (PE/EA = 50:1 a 10:1) para el compuesto 10E (7.7 g, 44%) como un sólido amarillo.

Etapa 5: Síntesis de 10F

[000237] La mezcla de compuesto 10E (7.54 g, 29.7 mmol, 1.0 eq), ácido acrílico (3.18 g, 44.2 mmol, 1.5 eq), Pd(OAc)₂ (662 mg, 2.95 mmol, 0.1 eq), P(o-toli)₃ (1.81 g, 5.9 mmol, 0.2 eq) y TEA (8.9 g, 88.4 mmol, 3.0 eq) en DMF (150 mL) se calentó a reflujo con N₂ (3x) y entonces se agitó a 100°C durante 16 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el sólido resultante se lavó con 20% de EA en hexanos para dar el compuesto crudo 10F (4.4 g, 60%) como un sólido café el cual se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 6: Síntesis de 10G

[000238] A la mezcla de compuesto 10F (4.4 g, 17.7 mmol, 1.0 eq) en CHCl₃ (200 mL) se adicionó Br₂ (3.4 g, 21.3 mmol, 1.2 eq) durante 10 min a 0°C y se agitó a esta temperatura durante 2 horas antes de esto se concentró a sequedad. El compuesto crudo resultante 10G (7.2 g, 99%) fue un sólido café el cual se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 7: Síntesis de 10H

[000239] A la solución del compuesto 10G (7.2 g, 17.7 mmol, 1.0 eq) en DMF (100 mL) se adicionó TEA (3.59 g, 35.5 mmol, 2.0 eq) gota a gota a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas antes de esto se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía con evaporación instantánea en sílice (PE/EA = 100:1 a 5:1) para el compuesto 10H (3.0 g, 60%) como un sólido amarillo claro.

Etapa 8: Síntesis de 10I

[000240] La mezcla de compuesto 10H (800 mg, 2.8 mmol, 1.0 eq), bis[(+)-pinanodiolato]diboro (1.5 g, 4.3 mmol, 1.5 eq), PdCl₂(dppf) (230 mg, 0.28 mmol, 0.1 eq) y KOAc (560 mg, 5.67 mmol, 2.0 eq) en dioxano (15 mL) se calentó a reflujo con N₂ (3x) y se calentó a 65°C durante 3 horas. La reacción se monitoreó por LCMS. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía con evaporación instantánea en sílice (PE/EA = 100:1 a 5:1) para el compuesto 10I (240 mg, 22%) como aceite amarillo claro. ESI-MS: [M+H]⁺: 383.

Etapa 9: Síntesis de 10J

[000241] A la mezcla de compuesto 10I (200 mg, 0.52 mmol, 1.0 eq) y Pd(OAc)₂ (5.9 mg, 0.026 mmol, 0.05 eq) en THF (5 mL) se adicionó CH₂N₂ (recientemente hecho, en 15 mL de Et₂O, aproximadamente 6 mmol) lentamente durante 1 hora a -15°C. La mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla se filtró y evaporó a sequedad para el compuesto 10J (200 mg, 96%) como aceite amarillo claro. ESI-MS: [M+H]⁺: 397.

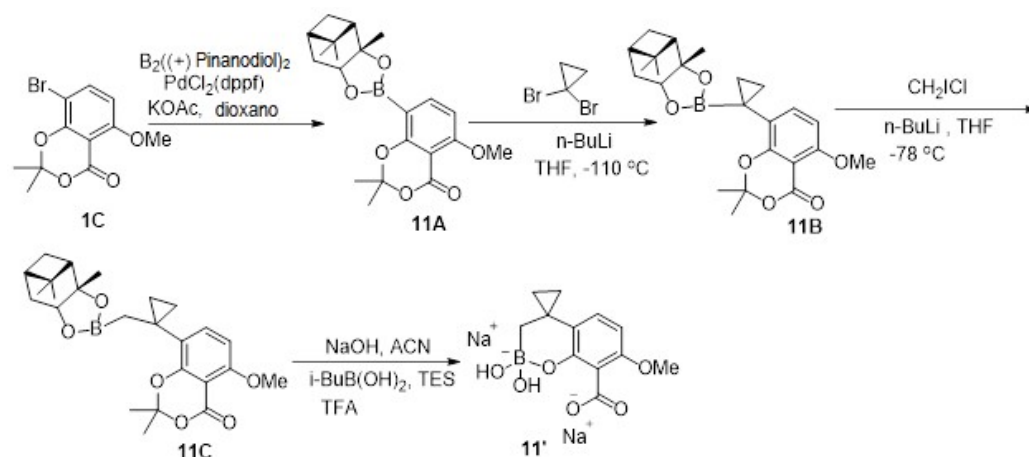
Etapa 10: Síntesis de 10

[000242] A la solución del compuesto 10J (200 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq) en ACN (5 mL) y agua (1 mL) se adicionó NaOH 3N (1.5 mL) a temperatura ambiente. Después de 3 horas a 30°C, a la mezcla resultante se adicionaron TES (2 mL), TFA (6 mL) y i-BuB(OH)₂ (77 mg, 0.76 mmol, 1.5 eq) y se agitaron a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se monitoreó por LC-MS.

La mezcla se concentró *in vacuo* y se purificó por HPLC preparativa (C18) para dar 10 (20 mg, 19%) como sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 7.62 (dd, $J = 1.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.89 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.33-2.27 (m, 1H), 1.23-1.17 (m, 1H), 0.68 - 0.54 (m, 2H). ESI-MS: [M+MeCN+H] $^+$: 246.

Ejemplo 11

Sal disódica del ácido 2-hidroxi-7-metoxi-spiro[3H-1,2-benzoxaborinina-4,1'-ciclopropano]-8-carboxílico (Compuesto 11')



Etapas 1: Síntesis de 11A

[000243] Una mezcla de compuesto 1C (10.0 g, 34.8 mmol, 1.0 eq), bis[(+)-pinanodiolato]diboro (18.7 g, 52.2 mmol, 1.5 eq), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (1.42 g, 1.74 mmol, 0.05 eq) y KOAc (10.2 g, 105 mmol, 3.0 eq) en dioxano (80 mL) se agitó a 85°C durante 16 h bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó por TLC. La mezcla se enfrió, se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con evaporación instantánea en sílice (PE/EA = 100:0 a 5:1) para el compuesto 11A (8.07 g, 60%) como un sólido ligeramente claro. ESI-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 387.

Etapas 2: Síntesis de 11B

[000244] A la solución del compuesto 1,1-dibromociclopropano (4.4 g, 22.1 mmol, 2.1 eq) en THF (15 mL) se adicionó $n\text{-BuLi}$ (6.2 mL, 15.5 mmol, 1.5 eq) lentamente durante 30 min a -110°C

y se agitó durante una hora a esta temperatura. Entonces el compuesto 11A (4 g, 10.36 mmol, 1.0 eq) en THF (25 mL) se adicionó a la mezcla de reacción durante 20 min. Después de 2 horas a -110°C , la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla se extinguió con NH_4Cl acuosa saturada (4 mL) y se extrajo con EA (3 x 20 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 antes de esto se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con evaporación instantánea en sílice (PE/EA = 100:0 a 10:1) para el compuesto 11B (2.0 g, 45%) como un sólido ligeramente amarillo. ESI-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 427.

Etapas 3: Síntesis de 11C

[000245] A la solución del compuesto 11B (1 g, 2.3 mmol, 1.0 eq) y CH_2ICl (2.07 g, 11.8 mmol, 5.1 eq) en THF (50 mL) se adicionó $n\text{-BuLi}$ (1.8 mL, 4.6 mmol, 2.0 eq) a -78°C . Después de 2 horas a -78°C , la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla se extinguió con NH_4Cl acuosa saturada (4 mL) y se extrajo con EA (3 x 20 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 antes de esto se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con evaporación instantánea en sílice (PE/EA = 100:0 a 10:1) para el compuesto 11C (380 mg, 37%) como un sólido blanco. ESI-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 441.

Etapas 4: Síntesis de compuesto 11'

[000246] A la solución del compuesto 11C (190 mg, 0.432 mmol, 1.0 eq) en ACN (3 mL) se adicionó NaOH 3N (3 mL) a temperatura ambiente. Después de dos horas, a la mezcla resultante se adicionaron TES (2 mL), TFA (5 mL) y $i\text{-BuB}(\text{OH})_2$ (88 mg, 0.86 mmol, 2.0 eq) y se agitaron a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se monitoreó por LC-MS. La mezcla se concentró *in vacuo*, se re-disolvió en MeCN/agua y se ajustó a pH = 12 con NaOH 3N. La solución resultante se purificó por HPLC preparativa (C18, neutral) para dar el compuesto de sal disódica 11' (40 mg, 37%) como un sólido blanco. RMN ^1H (400

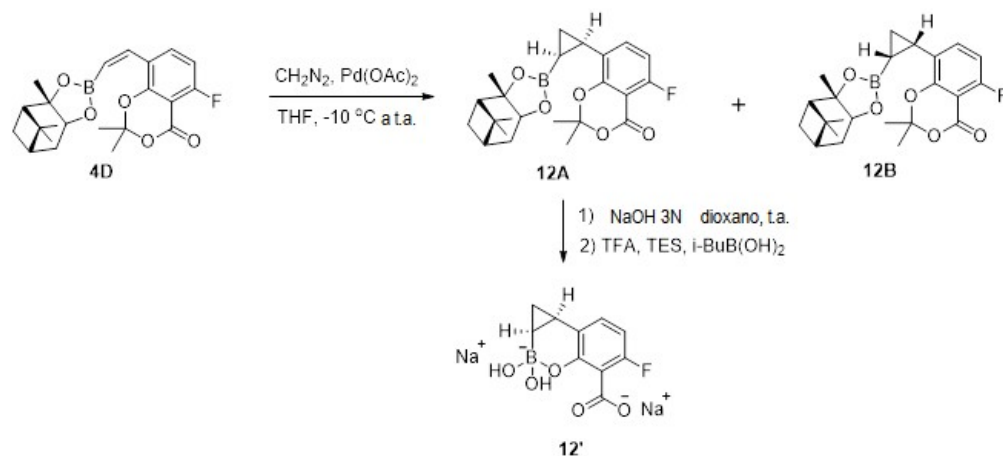
MHz, CD₃OD): δ 6.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 0.68 (t, 2H), 0.56 (t, 2H), 0.45 (s, 2H).
ESI-MS: [M+H]⁺: 249.

Ejemplo 12

5

Sal disódica del ácido (1aS,7bR)-5-fluoro-2-hidroxi-1a,7b-dihidro-1H-ciclopropa[c][1,2]benzoxaborinina-4-carboxílico
(Compuesto 12')

10



15

Etapas 1: Síntesis de 12A y 12B

20

[000247] A una solución del compuesto 4D (2.0 g, 5.0 mmol, 1.0 eq) y Pd(OAc)₂ (56 mg, 0.25 mmol, 0.05 eq) en THF (30 mL) se adicionó lentamente diazometano (200 mL, recientemente hecho, aproximadamente 0.2 M en éter, 10 eq) a -20 °C en 2 horas. La solución se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas antes de esto se concentró a sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexanos/EtOAc= 3/1 a 1/1) para dar una mezcla de compuesto 12A y 12B (1.96 g, 99%) como aceite amarillo. Los dos isómeros se purificaron adicionalmente por HPLC preparativa (C18, acetonitrilo y agua como fases móviles, HCOOH al 0.1%) para dar 12A (650 mg, 31%) y 12B (750 mg, 36%) como sólido blanco.

25

[000248] RMN ¹H(CDCl₃, 400 MHz) para 12A: δ 7.37-7.33 (m, 1H), 6.73 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 1.6, 1.6 Hz, 1H), 2.27-2.24 (m, 1H), 2.15-2.08 (m, 1H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.87 (t, J

= 5.2 Hz, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.29-1.21 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.17-1.13 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 0.69 (s, 3H), 0.56-0.53 (m, 1H), 0.52-0.49 (m, 1H). ESI-MS: [M+H]⁺: 415.

5

[000249] RMN ¹H(CDCl₃, 400 MHz) para 12B: δ 7.32-7.25 (m, 1H), 6.72 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.00 (dd, *J* = 1.6, 1.6 Hz, 1H), 2.28-2.24 (m, 1H), 2.17-2.14 (m, 1H), 1.86-1.81 (m, 2H), 1.75 (s, 8H), 1.62 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 1.21-1.19 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.16-1.13 (m, 1H), 0.72 (s, 3H), 0.53-0.47 (m, 2H). ESI-MS: [M+H]⁺: 415.

10

Etapas 2: Síntesis de 12'

15

[000250] La mezcla de compuesto 12A (650 mg, 1.6 mmol, 1.0 eq) en dioxano (4 mL) y NaOH 3N (1.05 mL, 2 eq) se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 hora, LC-MS que indica la desaparición del material de inicio. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se adicionaron en secuencia TES (1 mL), TFA (5 mL) e *i*-BuB(OH)₂ (320 mg, 3.14 mmol, 2 eq). La solución clara amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas antes de esto se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en agua/MeCN y se purificó por HPLC preparativa (C18, acetonitrilo y agua como fases móviles, TFA al 0.1%) para dar el ácido libre del compuesto 12 (132 mg) como un sólido blanco después de la liofilización. Se disolvió en MeCN/agua y se ajustó a pH=9.5 con NaOH 1 N (1.02 mL). Después de la liofilización, la sal de sodio cruda se disolvió en 2.0 mL de agua y se adicionó lentamente acetona (50 mL). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con acetona dos veces para dar el compuesto de sal disódica 12' (146 mg) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (D₂O, 300 MHz): δ 6.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 1.65 - 1.56 (m, 1H), 0.67 - 0.57 (m, 1H), 0.14 (m, 2H). RMN ¹⁹F (D₂O, 300 MHz): δ -124.9. ESI-MS: [M-H₂O+H]⁺: 205.

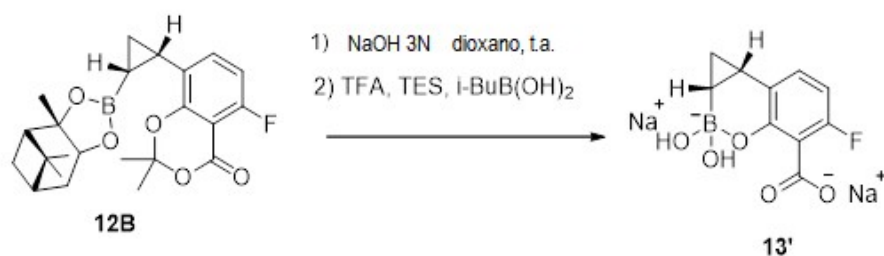
20

25

Ejemplo 13

Sal disódica del ácido (1aR,7bS)-5-fluoro-2-hidroxi-1a,7b-dihidro-1H-ciclopropa[c][1,2]benzoxaborinina-4-carboxílico
(Compuesto 13')

5

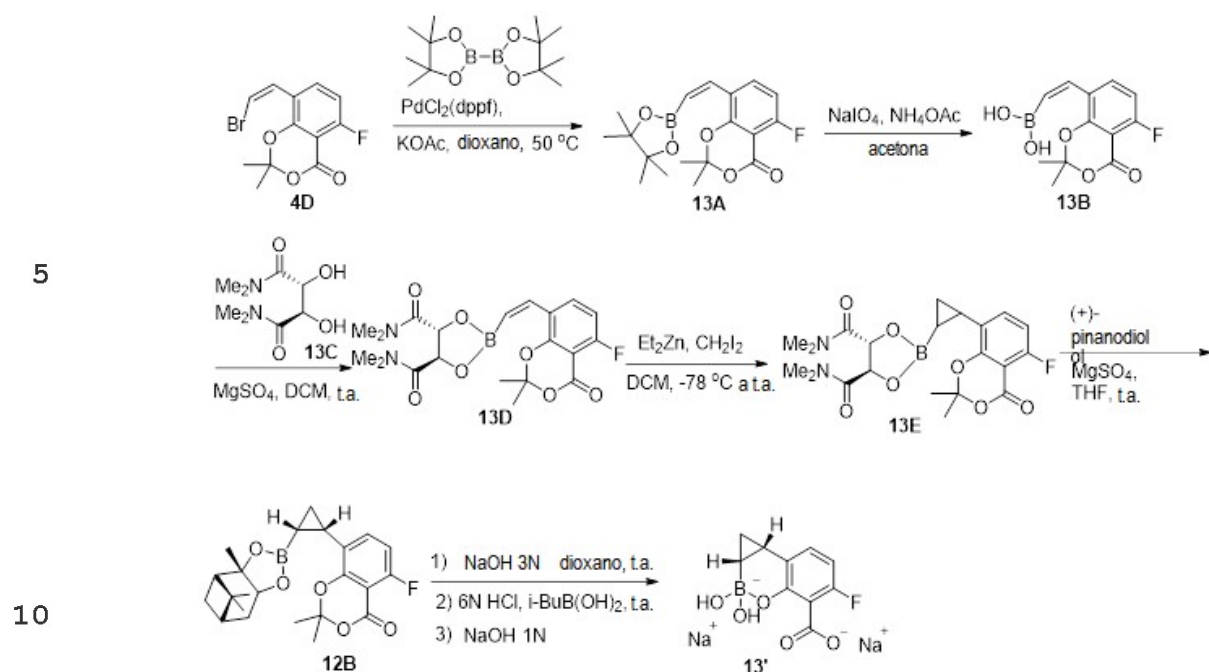


10

[000251] La mezcla de compuesto 12B (750 mg, 1.8 mmol, 1.0 eq) en dioxano (4 mL) y NaOH 3 N (1.2 mL, 2 eq) se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas, LCMS indicó la desaparición del material de inicio. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se adicionaron en secuencia TES (1 mL), TFA (5 mL) e i-BuB(OH)₂ (369 mg, 3.6 mmol, 2 eq). La solución clara amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas antes de esto se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en agua/MeCN y se purificó por HPLC preparativa (C18, acetonitrilo y agua como fases móviles, TFA al 0.1%) para dar el ácido libre del compuesto 13 (160 mg) como un sólido blanco después de la liofilización. Se disolvió en MeCN/agua y se ajustó a pH = 9.5 con NaOH 1 N (1.38 mL). Después de la liofilización, la sal de sodio cruda se disolvió en 2.0 mL de agua y se adicionó lentamente acetona (50 mL). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con acetona dos veces para dar el compuesto de sal de disodio 13' (145 mg) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (D₂O, 300 MHz): δ6.87 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 1.65 – 1.56 (m, 1H), 0.67 – 0.57 (m, 1H), 0.14 (m, 2H). RNM ¹⁹F (D₂O, 300 MHz): δ-124.9. ESI-MS: [M-H₂O+H]⁺: 205.

25

[000252] De manera alternativa, el compuesto 13' se puede sintetizar utilizando el método de ciclopropanación enantioselectiva como se muestra en el siguiente esquema de reacción:



Etapas 1: Síntesis de 13A

[000253] El compuesto intermedio 13A se preparó de 4D usando el método descrito en la etapa 1 del ejemplo 9.

Etapas 2: Síntesis de 13B

[000254] A la solución del compuesto 13A (23.5 g, 67.5 mmol, 1.0 eq) en acetona (675 mL) y agua (41 mL) se adicionó solución acuosa de acetato de amonio (304 mL, 1M en agua, 4.5 eq), seguido por peryodato de sodio (43.4 g, 203 mmol, 3.0 eq) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se calentó hasta 40°C y se agitó a esta temperatura hasta que la RMN NMR y LCMS mostró desaparición de 13A (normalmente toma 24 horas). La mezcla de reacción se filtró con celita y se lavó con acetona. El filtrado se concentró a aproximadamente 250 mL y se extrajo con diclorometano (300 mL) y acetato de etilo (300 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ antes de esto se concentraron bajo presión reducida. El compuesto crudo 13B (12.0 g) se obtuvo como sólido amarillo, el cual se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación. ESI-MS: [M+H]⁺: 267.

Etapas 3: Síntesis de 13D

[000255] A una solución del compuesto crudo 13B (12.0 g, ~ 45 mmol, 1.0 eq) en diclorometano (150 mL) se adicionaron 13C

(11.0 g, 54 mmol, 1.2 eq) y MgSO_4 (12 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas antes de esto se filtró bajo atmósfera de nitrógeno. El filtrado se adicionó más 13C (4.6 g, 23 mmol, 0.5 eq). La solución resultante de 13D se usó directamente para siguiente etapa sin purificación adicional.

ESI-MS: $[\text{M}-\text{S}_4+\text{H}]^+$: 267.

Etapas 4: Síntesis de 13E

[000256] La solución de dietilzinc (360 mL, solución 1.0 M en hexanos, 8.0 eq) se adicionó en diclorometano (600 mL) a -78°C , seguido por diiodometano (44 mL, 12 eq) gota a gota. La mezcla blanca resultante se agitó a -78°C durante 30 minutos antes se adicionó la solución de 13D (~45 mmol, solución de diclorometano de la etapa previa, se pre-enfrió a -78°C) mediante cánula bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a -78°C durante 3 horas y se calentó lentamente hasta temperatura ambiente durante un período de 4 horas. La reacción se extinguió con cloruro de amonio acuoso saturado (~1 L) y se extrajo con diclorometano (500 mL) y acetato de etilo (500 mL). Después del secado sobre Na_2SO_4 , la capa orgánica se concentró para dar el compuesto crudo 13E como sólido amarillo, el cual se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación. ESI-MS: $[\text{M}-\text{S}_4+\text{H}]^+$: 281.

Etapas 5: Síntesis de 12B

[000257] A una solución del compuesto crudo 13E (~ 45 mmol, 1.0 eq) en THF (~ 150 mL) se adicionaron (+)-pinanodiol (23.0 g, 135 mmol, 3.0 eq) y MgSO_4 (20 g). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas antes de esto se filtró y concentró a sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexanos/ EtOAc = 5/1 a 3/1) para el compuesto 12B (12.1 g, ~ 90% de pureza y ~ 93%) como sólido amarillo. El producto se purificó adicionalmente por re-cristalización en 10% de acetato de etilo en hexanos para dar 6.8 g de 12B puro (>99% de pureza y >99%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) para 12B: δ 7.32-7.25 (m, 1H),

6.72 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.00 (dd, $J = 1.6, 1.6$ Hz, 1H), 2.28-2.24 (m, 1H), 2.17-2.14 (m, 1H), 1.86-1.81 (m, 2H), 1.75 (s, 8H), 1.62 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 1.21-1.19 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.16-1.13 (m, 1H), 0.72 (s, 3H), 0.53-0.47 (m, 2H).

5

Etapas 6: Síntesis de compuesto 13'

[000258] La mezcla de compuesto 12B (830 mg, 2 mmol, 1.0 eq) en dioxano (8 mL) y NaOH 3N (4 mL, 6 eq) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, LC-MS que indica la desaparición del material de inicio. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 2 con HCl 6 N e i -BuB(OH)₂ (815 mg, 8 mmol, 4 eq) se adicionaron en secuencia. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y entonces se purificó directamente por HPLC preparativa (C18, acetonitrilo y agua como fases móviles, HCOOH al 0.1%) para el ácido libre del compuesto 13 (310 mg) como sólido blanco después de la liofilización. Se disolvió en MeCN/agua y se ajustó a pH = 9.5 con NaOH 1 N. Después de la liofilización, la sal de sodio cruda se disolvió en 0.5mL de agua y se adicionó lentamente acetona (25 mL). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con acetona dos veces para dar 13' (146 mg) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (D₂O, 300 MHz): δ 6.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 1.65 - 1.56 (m, 1H), 0.67 - 0.57 (m, 1H), 0.14 (m, 2H). RMN ¹⁹F (D₂O, 300 MHz): δ -124.9. ESI-MS: [M-H₂O+H]⁺: 205.

10

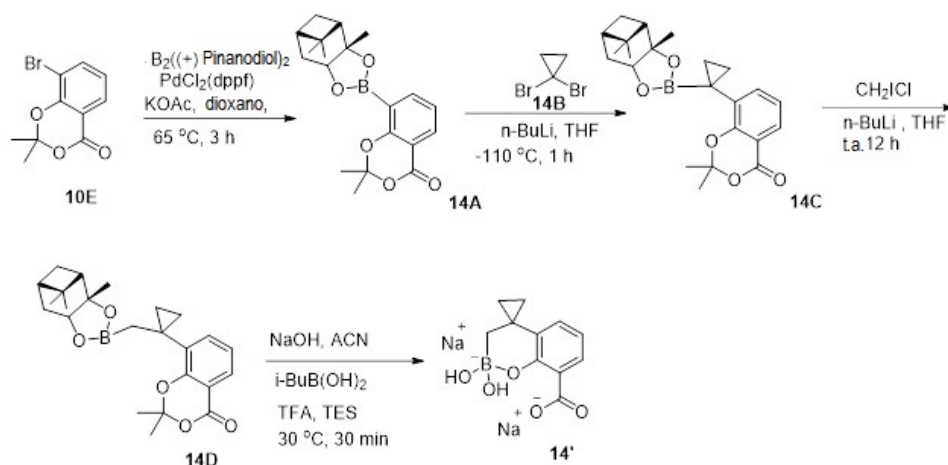
15

20

Ejemplo 14

Sal disódica del ácido 4,4-dihidroxispiro[5-oxa-4-borano]dibiciclo[4.4.0]deca-1(6),7,9-trieno-2,1'-ciclopropano]-7-carboxílico (Compuesto 14')

25



Etapa 1: Síntesis de 14A

[000259] A una solución del compuesto 10E (10 g, 35.46 mmol, 1.0 eq), bis[(+)-pinanodiolato]diboro (15.2 g, 42.55 mmol, 1.2 eq) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (2.9 g, 3.546 mmol, 0.1 eq) en dioxano (250 mL) se adicionó KOAc (7.0 g, 71 mmol, 2.0 eq). La mezcla se agitó a 65°C durante 3 h bajo atmósfera de nitrógeno. Entonces la mezcla se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (PE/EA, 100:1~10:1) para el compuesto 14A (2.9 g, 21%).

Etapa 2: Síntesis de 14C

[000260] Una solución del compuesto 14B (2.8 g, 14.04 mmol, 2.0 eq) en THF (25 mL) se enfrió a -110°C , entonces se adicionó lentamente *n*-BuLi (4.2 mL, 10.53 mmol, 1.5 eq) y se agitó a -110°C durante 30 min. Entonces una solución del compuesto 14A (2.5 g, 7.02 mmol, 1.0 eq) en THF (25 mL) se adicionó. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min bajo atmósfera de nitrógeno. Después de que la reacción se completó, la mezcla se vertió en NH_4Cl acuoso, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró, y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (PE/EA, 5:1~10:1) para el compuesto 14C (880 mg, 35%).

Etapa 3: Síntesis de 14D

[000261] A una solución del compuesto 14C (880 mg, 2.22 mmol, 1.0 eq) en THF (15 mL) se adicionó CH_2ICl (2.0 g, 11.11 mmol,

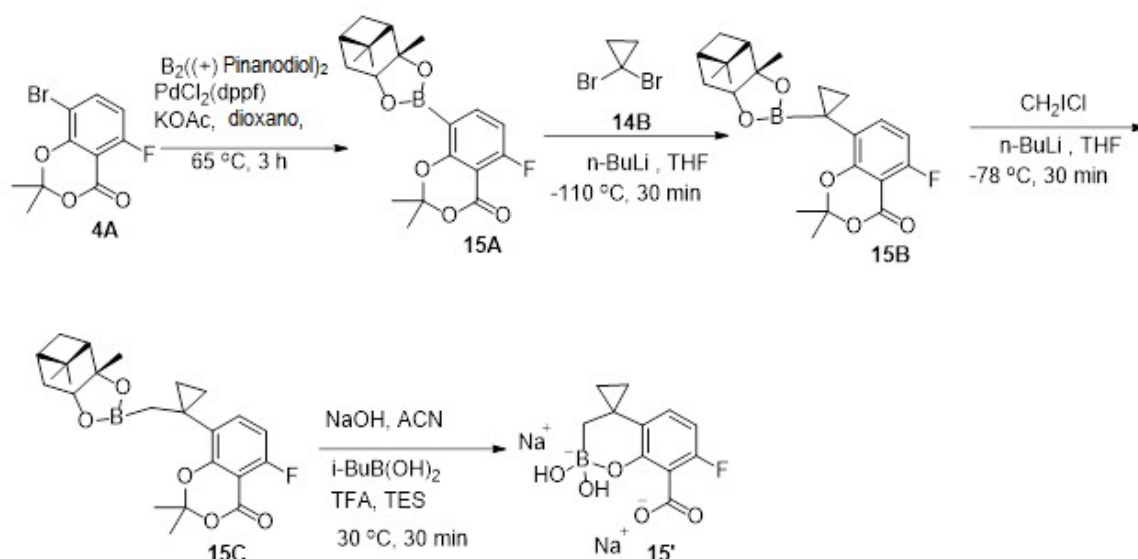
5.0 eq), se enfrió a -78°C . A la solución se adicionó lentamente *n*-BuLi (2.7 mL, 6.66 mmol, 3.0 eq) y se agitó a -78°C durante 30 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h bajo atmósfera de nitrógeno. Después de que la reacción se completó, la mezcla se vertió en NH_4Cl acuoso, se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró, se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (PE/EA, 5:1~10:1) para el compuesto 14D (110 mg, 25%).

Etapas 4: Síntesis de compuesto 14'

[000262] A una mezcla de compuesto 14D (100 mg, 0.24 mmol, 1.0 eq) en $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (0.5 mL/3 mL) se adicionó NaOH 2 N (0.24 mL, 0.48 mmol, 2.0 eq). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla se adicionaron TFA/TES (4 mL/1 mL) e *i*-BuB(OH)₂ (48.9 mg, 0.48 mmol, 2.0 eq). La mezcla se agitó a 30°C durante 30 min. Ajustar la solución con NaOH 1 N a pH~10. El residuo se purificó por HPLC preparativa para el compuesto 14' (4 mg, 15%). LC-MS: 260 [M+ACN+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.41-6.24 (m, 1H), 0.85-0.76 (m, 2H), 0.69-0.64 (m, 2H), 0.56-0.51 (m, 2H).

Ejemplo 15

Sal disódica del ácido 8-fluoro-4,4-dihidroxi-espiro[5-oxa-4-borano]dibiciclo[4.4.0]deca-1(6),7,9-trieno-2,1'-ciclopropano]-7-carboxílico (Compuesto 15')



Etapa 1: Síntesis de compuesto 15A

[000263] Una mezcla de compuesto 4A (7.0 g, 25.44 mmol, 1.0 eq), bis[(+)-pinanodiolato]diboro (10.9 g, 30.52 mmol, 1.2 eq) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (2.08 g, 2.544 mmol, 0.1 eq) y KOAc (5.0 g, 50.88 mmol, 2.0 eq) en dioxano (200 mL) se agitaron a 65°C durante 3 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (PE/EA, 100:1~10:1) para el compuesto 15A (3.0 g, 31%).

Etapa 2: Síntesis de compuesto 15B

[000264] A una solución del compuesto 15A (3.19 g, 16.02 mmol, 2.0 eq) en THF (25 mL) a -110°C se adicionó *n*-BuLi (2.5 M, 4.8 mL, 12.01 mmol, 1.5 eq) lentamente y se agitó a -110°C durante 30 min. Entonces una solución del compuesto 14B (3.0 g, 8.01 mmol, 1.0 eq) en THF (25 mL) se adicionó. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min bajo atmósfera de nitrógeno. Después de que la reacción se completó, la mezcla se vertió en NH_4Cl acuoso, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró para el compuesto 15B (1.0 g, 30%).

Etapa 3: Síntesis de compuesto 15C

[000265] A una solución del compuesto 15B (800 mg, 1.93 mmol, 1.0 eq) y CH_2ICl (1.73 g, 9.65 mmol, 5.0 eq) en THF (15 mL) a -

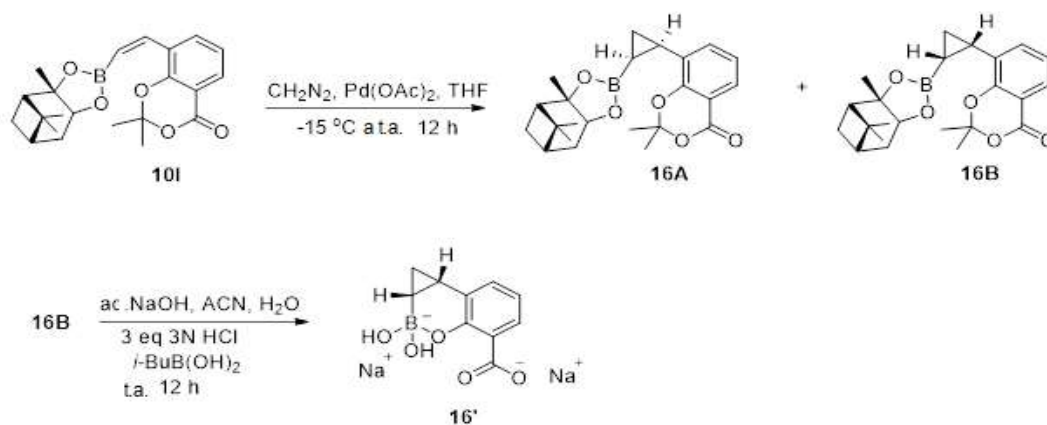
78°C se adicionó lentamente *n*-BuLi (2.3 mL, 5.79 mmol, 3.0 eq), y se agitó a -78°C durante 30 min. La mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se vertió en NH₄Cl acuoso, y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró para el compuesto 15C (100 mg, 12%).

Etapas 4: Síntesis de compuesto 15'

[000266] A una mezcla de compuesto 15C (100 mg, 0.23 mmol, 1.0 eq) en H₂O/CH₃CN (0.5 mL/3 mL) se adicionó NaOH 2 N (0.23 mL, 0.46 mmol, 2.0 eq) y se agitó a temperatura ambiente for 1 h. Entonces a la mezcla se adicionaron TFA/TES (4 mL / 1 mL) e *i*-BuB(OH)₂ (46.8 mg, 0.46 mmol, 2.0 eq). La mezcla se agitó a 30°C durante 30 min. A la mezcla se adicionó NaOH 1 N para ajustar la mezcla a pH ~10, y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para el compuesto 15' (6 mg, 11%). LC-MS: 278 [M+ACN+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 6.75 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 0.75-0.79 (m, 2H), 0.64-0.69 (m, 2H), 0.61-0.55 (m, 2H).

Ejemplo 16

Sal disódica del ácido (1aR,7bS)-2,2-dihidroxi-1a,7b-dihidro-1H-ciclopropa[c][1,2]benzoxaborinina-4-carboxílico (Compuesto 16')



Etapas 1: Síntesis de compuestos 16A y 16B

[000267] A una mezcla de compuesto 10I (2.9 g, 7.59 mmol, 1.0 eq) y Pd(OAc)₂ (85 mg, 0.37mmol, 0.05 eq) en THF (50 mL) a -

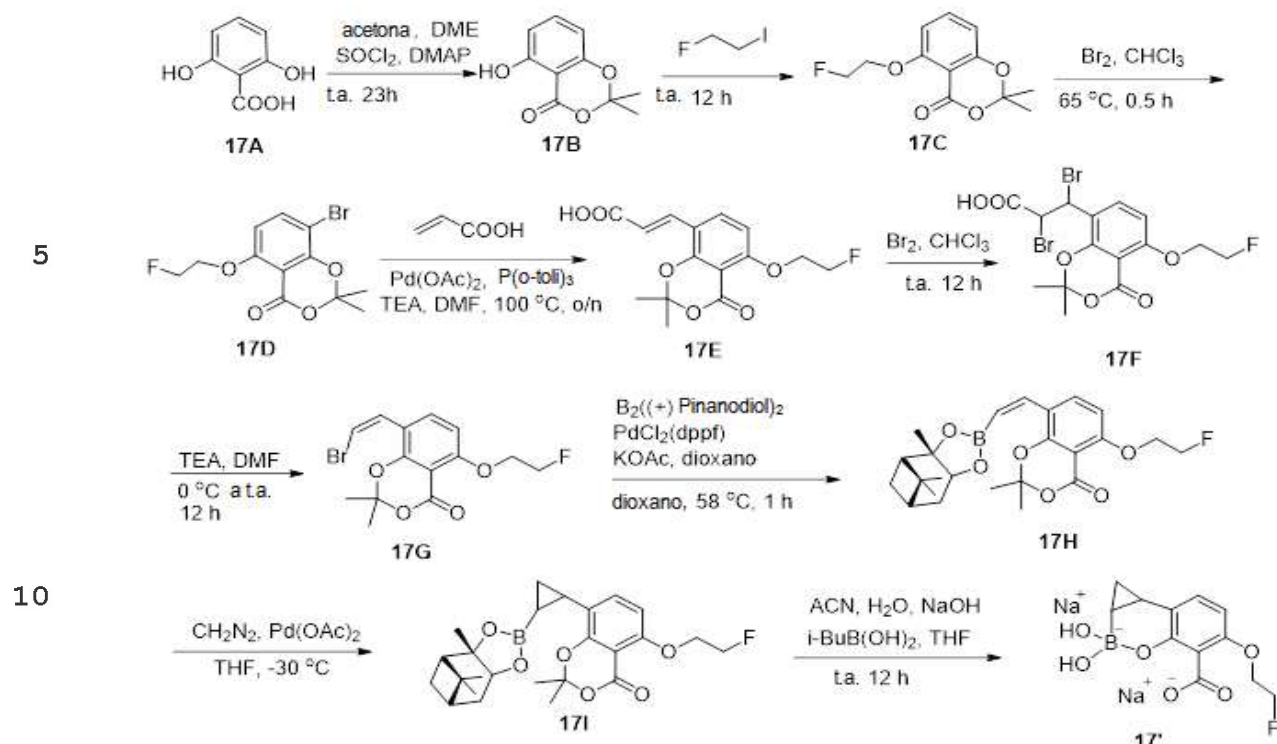
15°C se adicionó diazometano (200 mL) gota a gota. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y entonces se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para el compuesto 16A (860 mg, 28%) y el compuesto 16B (950 mg, 31%).

Etapas 2: Síntesis de compuesto 16

[000268] A una solución del compuesto 16B (950 mg, 2.3 mmol, 1.0 eq) en ACN/H₂O (6 mL/6 mL) se adicionó NaOH 0.5N para ajustar a pH 12. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla se adicionó *i*-BuB(OH)₂ (480 mg, 4.6 mol, 2.0 eq) y ajustó a pH~2 usando HCl 3N. La mezcla se purificó por HPLC preparativa y se liofilizó para dar un ácido libre, el cual se disolvió en ACN/agua. La solución se ajustó a pH 9 usando NaOH 0.5N. A la mezcla se adicionó acetona/agua (50 mL/2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El sólido se filtró y se lavó con agua, y se secó para dar 16' (344 mg, 63%). LC-MS: 246 [M+ ACN +H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.23 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.53-6.47 (m, 1H), 1.78-1.70 (m, 1H), 0.86-0.78 (m, 1H), 0.41-0.36 (m, 1H), 0.34-0.28 (m, 1H).

Ejemplo 17

Sal disódica del ácido 5-(2-fluoroetoxi)-2,2-dihidroxi-1a,7b-dihidro-1H-ciclopropa[c][1,2]benzoxaborinina-4-carboxílico (compuesto 17')



Etapa 1: Síntesis de compuesto 17B

15 **[000269]** A una mezcla de compuesto 17A (8.0 g, 51.9 mmol, 1.0 eq), acetona (4.9 mL, 67.47 mmol, 1.3 eq), y DMAP (316 mg, 2.595 mmol, 0.05 eq) en DME (30 mL) a 0°C se adicionó cloruro de tionilo (4.85 mL, 67.47 mmol, 1.3 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y se agitó a temperatura ambiente durante 23 h bajo atmósfera de nitrógeno. Entonces la mezcla se

20 extinguió por NaHCO₃ acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna en un gel de sílice (PE/EA, 30:1) para el compuesto 17B (7.1 g, 70%).

Etapa 2: Síntesis de compuesto 17C

25 **[000270]** Una mezcla de compuesto 17B (3.1 g, 15.97 mmol, 1.0 eq), 2-fluoro-1-yodo-etano (2.69 g, 15.5 mmol, 1.5 eq) y K₂CO₃ (4.27 g, 31 mmol, 2.0 eq) en DMF (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h bajo atmósfera de nitrógeno. Entonces se adicionó agua y se extrajo con PE:EA = 2:1. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y concentró *in vacuo* para dar el compuesto crudo 17C (3.9 g, 100%).

Etapa 3: Síntesis de compuesto 17D

[000271] A una solución del compuesto 17C (3.9 g, 16 mmol, 1.0 eq) en CHCl_3 (20 mL) se adicionó bromo (0.92 mL, 17.9 mmol, 1.1 eq). La reacción se agitó a 65°C durante 0.5 h. Entonces la reacción se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (PE/EA, 5:1) para el compuesto 17D (4.6 g, 89%).

Etapa 4: Síntesis de compuesto 17E

[000272] Una solución del compuesto 17D (4.1 g, 11.6 mmol, 1.0 eq), ácido acrílico (1.68 g, 23.3 mmol, 2.0 eq), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (285 mg, 1.16 mmol, 0.1 eq), $\text{P}(\text{O-toli})_3$ (532 mg, 1.75 mmol, 0.15 eq) y trietilamina (4.87 mL, 3.49 mmol, 3.0 eq) en DMF (30 mL) se agitó a 100°C durante 12 h bajo atmósfera de nitrógeno. Después de ser enfriada a temperatura ambiente, la mezcla se filtró. El filtrado se lavó con DCM/MeOH (10:1), se ajustó a pH 4~5 usando HCl 0.2 N. La mezcla se filtró para recolectar el sólido, el cual se secó para el compuesto 17E (3.1 g, 77%).

Etapa 5: Síntesis de compuesto 17F

[000273] A una solución del compuesto 17E (3.0 g, 9.7 mmol, 1.0 eq) en cloroformo (30 mL) se adicionó bromo (0.54 mL, 10.6 mmol, 1.1 eq), y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se concentró para dar el compuesto crudo 17F (5.0 g).

Etapa 6: Síntesis de compuesto 17G

[000274] A una solución del compuesto 17F (5.0 g, 9.7 mmol, 1.0 eq) en DMF (40 mL) a 0°C se adicionó trietilamina (2.7 mL, 19.4 mmol, 2.0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se adicionó agua, y la mezcla se extrajo con PE:EA = 1:1. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (PE/EA, 30:1 - 7:1) para el compuesto 17G (2.36 g, 64%).

Etapa 7: Síntesis de compuesto 17H

[000275] Una mezcla de compuesto 17G (2.46 g, 7.15 mmol, 1.0

eq) en dioxano (30 mL) se desgasificó con N₂. Entonces a la mezcla se adicionaron bis[(+)-pinanodiolato]diboro (3.0 g, 8.58 mmol, 1.2 eq), PdCl₂(dppf) (583 mg, 0.715 mmol, 1.0 eq) y acetato de potasio (2.1 g, 2.14 mmol, 3.0 eq). La mezcla resultante se agitó a 58°C durante 1 h, y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para el compuesto 17H (370 mg, 12%).

Etapas 8: Síntesis de compuesto 17I

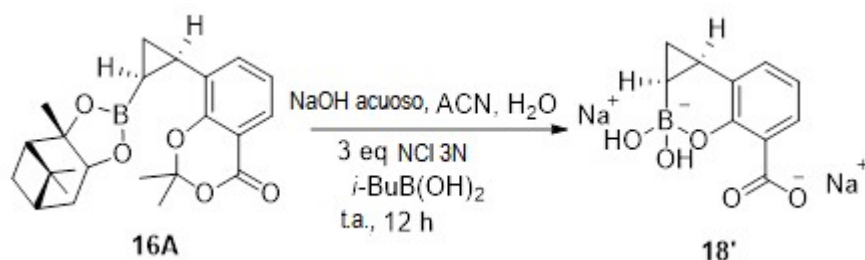
[000276] A una solución del compuesto 17H (370 mg, 0.833 mmol, 1.0 eq) en THF seco (2 mL) a -30°C se adicionaron diazometano (10 mL, 3.332 mmol, 4.0 eq) y Pd(OAc)₂ (10.2 mg, 0.042 mmol, 0.05 eq). La mezcla se agitó a -30°C durante 2 h, se filtró. El filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (PE/EA, 1:1) para el compuesto 17I (340 mg, 89%).

Etapas 9: Síntesis de compuesto 17'

[000277] A una solución del compuesto 17I (340 mg, 0.74 mmol, 1.0 eq) en ACN/H₂O (1.5 mL /1.5 mL) se adicionó NaOH 2 N (0.74 mL, 1.48 mmol, 2.0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla se adicionaron *i*-BuB(OH)₂ (151 mg, 1.48 mmol, 2.0 eq) y ACN/THF (2 mL /2 mL). La solución se ajustó a pH 2~3 (3 N HCl), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró *in vacuo*, se ajustó a pH~10 (NaOH 1 N). La mezcla se purificó por HPLC preparativa (condiciones neutras) para dar 17' (94 mg, 47%). LC-MS: 267[M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.75-4.55 (m, 2H), 4.22-4.13 (m, 2H), 1.85-1.76 (m, 1H), 0.91-0.80 (m, 1H), 0.37-0.28 (m, 2H).

Ejemplo 18

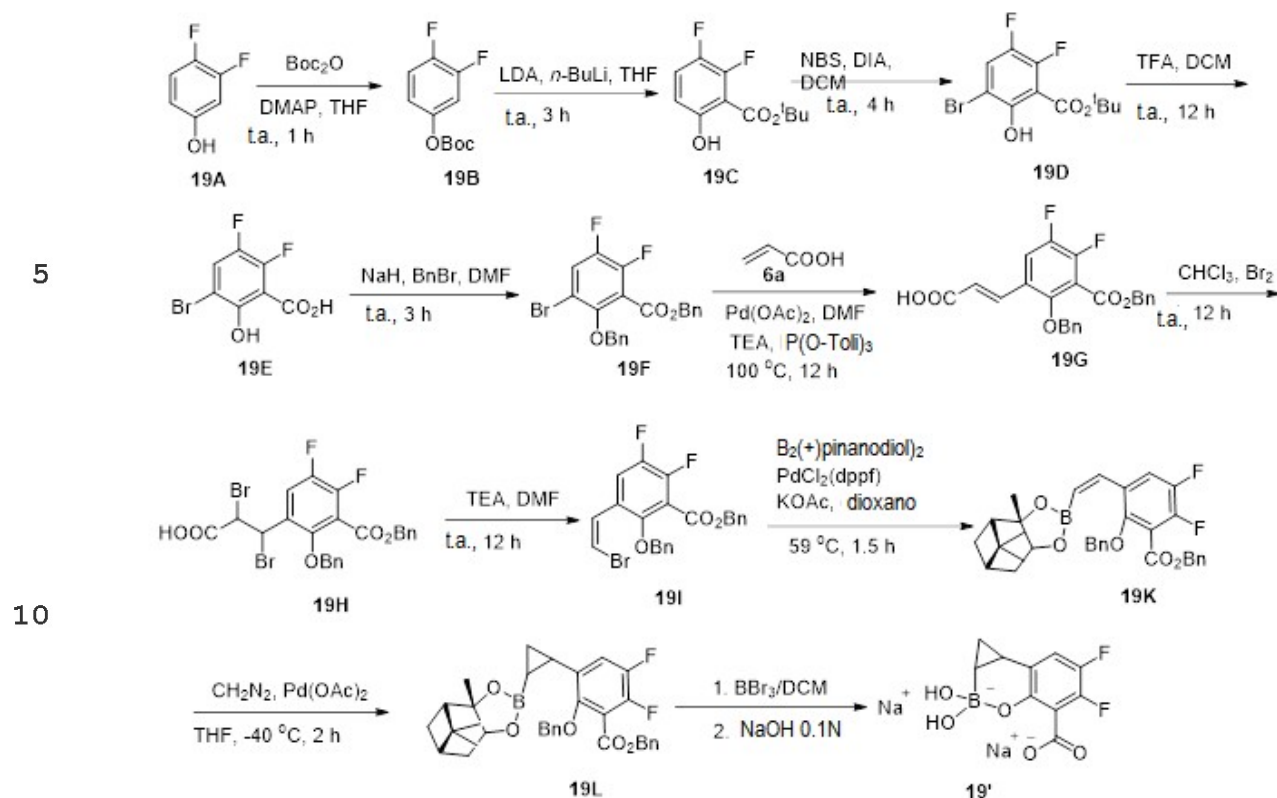
Sal disódica del ácido (1aS,7bR)-2,2-dihidroxi-1a,7b-dihidro-1H-ciclopropa[c][1,2]benzoxaborinina-4-carboxílico (Compuesto 18')



[000278] A una solución del compuesto 16A (860 mg, 2.1 mmol, 1.0 eq) en ACN/H₂O (6 mL/6 mL) se adicionó NaOH 0.5 N para ajustar a pH 12. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla se adicionó *i*-BuB(OH)₂ (480 mg, 4.6 mol, 2.2 eq). Usando HCl 3.0 N la solución se ajustó a pH~2, se purificó por HPLC preparativa y se liofilizó para dar un ácido libre. El ácido se disolvió en ACN/agua, y se adicionó NaOH 0.5 N a la solución para ajustar a pH 9. A la mezcla se adicionó acetona/H₂O (50 mL/2 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El sólido se recolectó, y se secó para el compuesto 18' (340 mg, 69%). LC-MS: 246 [M+ACN+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.22 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.52-6.48 (m, 1H), 1.79-1.71 (m, 1H), 0.86-0.79 (m, 1H), 0.42-0.35 (m, 1H), 0.33-0.26 (m, 1H).

Ejemplo 19

Sal disódica del ácido 5,6-difluoro-2,2-dihidrox-1a,7b-dihidro-1H-ciclopropa[c][1,2]benzoxaborinina-4-carboxílico (Compuesto 19')



Etapas 1: Síntesis de compuesto 19B

[000279] A una mezcla de compuesto 19A (20 g, 154 mmol, 1.0 eq) en THF (200 mL) se adicionaron Boc_2O (40.2 g, 185 mmol, 1.2 eq) y DMAP (940 mg, 7.69 mmol, 0.05 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h bajo atmósfera de nitrógeno, y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (PE/EA, 1:0 -10:1) para el compuesto 19B (28 g, 79%).

Etapas 2: Síntesis de compuesto 19C

[000280] A una mezcla de compuesto 19B (8.4 g, 36.5 mmol, 1.0 eq) en THF (20 mL) se adicionó LDA preparado de la diisopropilamina (4.1 g, 40 mmol, 1.1 eq) y *n*-BuLi (2.5 M, 17.5 mL, 44 mmol, 1.2 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h bajo atmósfera de nitrógeno, y se extinguió con NH_4Cl acuoso, se extrajo con EA, se separó y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (PE/EA, 100:0 - 100:1) para el compuesto 19C (5.3 g, 63%).

Etapa 3: Síntesis de compuesto 19D

[000281] A una solución del compuesto 19C (5.3 g, 23 mmol, 1.0 eq) en DCM (20 mL) se adicionaron NBS (4.3 g, 24 mmol, 1.05 eq) y diisopropilamina (460 mg, 4.6 mmol, 0.2 eq), se agitaron a temperatura ambiente durante 4 h. Entonces la reacción se concentró para dar un residuo, el cual se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (PE) para el compuesto 19D (5.0 g, 71%).

Etapa 4: Síntesis de compuesto 19E

[000282] A una solución del compuesto 19D (4.0 g, 12.9 mmol, 1.0 eq) en DCM (1 mL) se adicionó TFA (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Entonces la mezcla se filtró y el filtrado se concentró, y se purificó para el compuesto 19E (745 mg, 23%).

Etapa 5: Síntesis de compuesto 19F

[000283] A una solución del compuesto 19E (200 mg, 0.79 mmol, 1.0 eq) en DMF (2 mL) a 0°C se adicionó hidruro de sodio (133 mg, 60%, 1.98 mmol, 2.5 eq). La mezcla se agitó a 0°C durante 15 min y entonces se adicionó cloruro de bencilo (299 mg, 1.75 mmol, 2.2 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, y se extinguió con solución de cloruro de amonio (1 mL). La mezcla se extrajo con PE:EA = 1:1. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por TLC preparativa para el compuesto 19F (100 mg, 29%).

Etapa 6: Síntesis de compuesto 19G

[000284] A una solución del compuesto 19F (500 mg, 1.4 mmol, 1.0 eq) en DMF seco (4 mL) se adicionaron ácido acrílico (0.19 mL, 2.8 mmol, 2.0 eq), Pd(OAc)₂ (34.7 mg, 0.142 mmol, 0.1 eq), P(O-toli)₃ (65 mg, 0.21 mmol, 0.15 eq) y trietilamina (0.59 mL, 4.26 mmol, 3.0 eq). La mezcla se agitó a 100°C durante 12 h. La mezcla se filtró, y se extrajo con EA. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró *in vacuo* para el compuesto 19G (369 mg, 75%).

Etapas 7: Síntesis de compuesto 19H

[000285] Una mezcla de compuesto 19G (2.33 g, 5.49 mmol, 1.0 eq) en cloroformo (20 mL) a 0°C se adicionó bromo (0.31 mL, 6.04 mmol, 1.1 eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, y se concentró para dar el compuesto crudo 19H (2.33 g, 73%).

Etapas 8: Síntesis de compuesto 19I

[000286] A una solución del compuesto 19H (2.33 g, 5.49 mmol, 1.0 eq) en DMF (15 mL) a 0°C se adicionó trietilamina (1.11 g, 11.0 mmol, 2.0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (PE/EA, 3:1) para el compuesto 19I (1.73 g, 94%).

Etapas 9: Síntesis de compuesto 19J

[000287] Una mezcla de compuesto 19I (1.68 g, 3.67 mmol, 1.0 eq) en dioxano (20 mL) se adicionaron bis[(+)-pinanodiolato]diboro (1.57 g, 4.4 mmol, 1.2 eq), PdCl₂(dppf) (299 mg, 0.37 mmol, 0.1 eq) y KOAc (1.08 g, 11 mmol, 3.0 eq). La mezcla resultante se agitó a 59°C durante 1.5 h, y entonces se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa para el compuesto 19J (408 mg, 22%).

Etapas 10: Síntesis de compuesto 19K

[000288] A una solución del compuesto 19J (408 mg, 0.731 mmol, 1.0 eq) y Pd(OAc)₂ (9 mg, 0.036 mmol, 0.05 eq) en THF seco (2 mL) -40°C se adicionó diazometano (20 mL, 2.92 mmol, 4.0 eq) y se agitó a -40°C durante 2 h, y se filtró. El filtrado se concentró *in vacuo* para el compuesto 19K (379 mg, 90%).

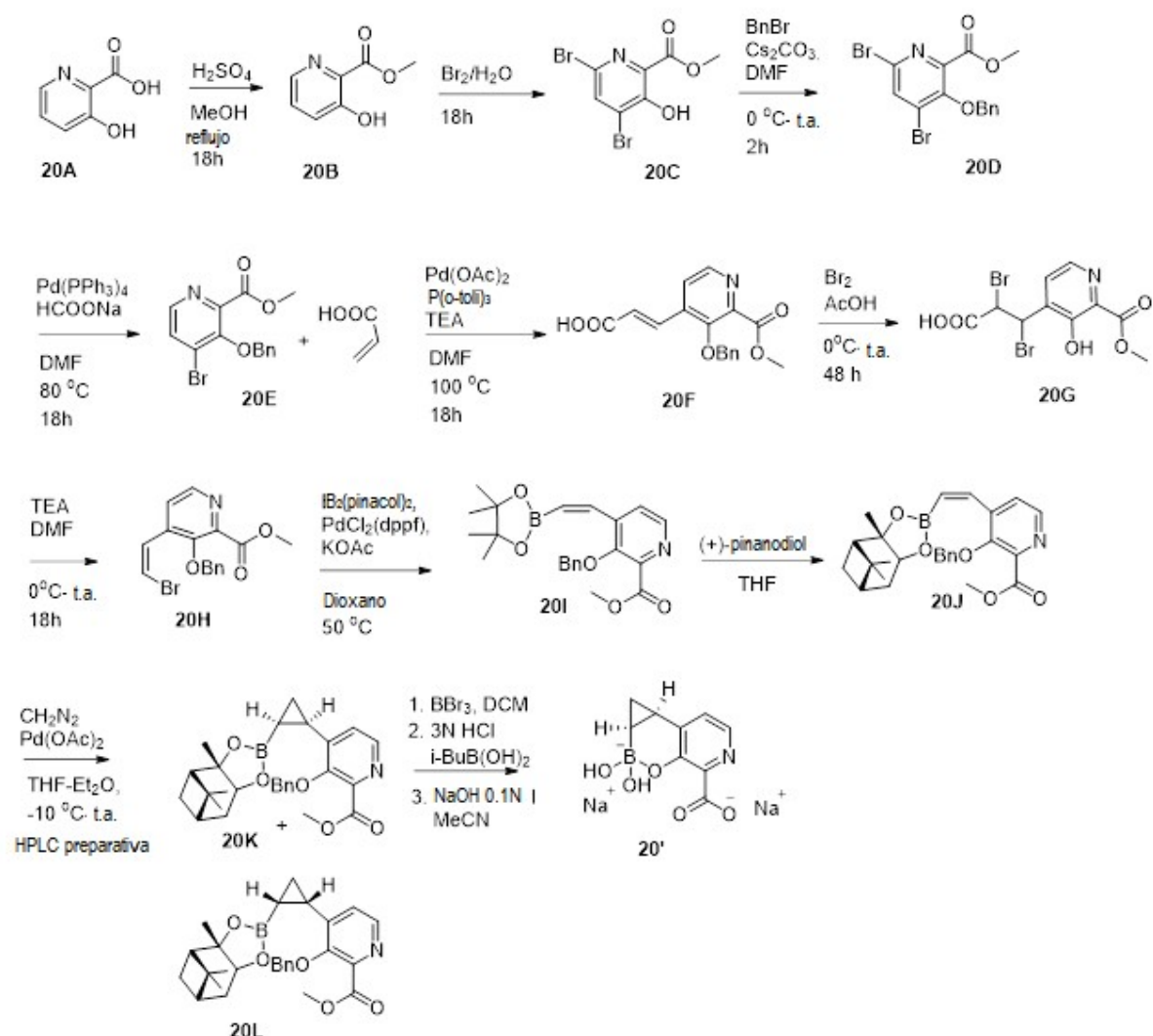
Etapas 11: Síntesis de compuesto 19'

[000289] A una solución del compuesto 19K (375 mg, 0.66 mmol, 1.0 eq) en DCM (1 mL) se adicionó solución de tribromoborano en DCM (1 M, 6.6 mL, 6.6 mmol, 10 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró, se disolvió en acetonitrilo y agua (1mL/1 mL), y se purificó por

HPLC preparativa para dar un ácido libre (28.7 mg), el cual se trató con NaOH 0.1N (2.0 eq) en MeCN/H₂O a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se purificó por HPLC preparativa nuevamente para dar 19' (28.2 mg, 18%) como un sólido blanco. LC-MS: 282 [M+MeCN+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.05-6.93 (m, 1H), 1.85-1.76 (m, 1H), 0.91-0.83 (m, 1H), 0.48-0.31 (m, 2H).

Ejemplo 20

Sal disódica del ácido (1aS,7bR)-2-hidroxi-1a,7b-dihidro-1H-ciclopropa[6,7]oxaborinino[2,3-c]piridina-4-carboxílico (Compuesto 20')



Etapas 1: Síntesis de compuesto 20B

[000290] A una solución del compuesto 20A (100.0 g, 0.719 mol, 1.0 eq) en metanol (1.5 L) se adicionó ácido sulfúrico concentrado (120 mL, 2.157 mol, 3.0 eq) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo (83 °C) durante la noche. El solvent se

removió *in vacuo*, y el residuo se diluyó con agua (1.5 L), y se ajustó a pH 8.5 con K₂CO₃ sólido, entonces se extrajo con DCM (3 x 1 L). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para el compuesto 20B (94 g, 85%) como un sólido ligeramente azul. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

5 δ 10.61 (s, 1H), 8.28 (dd, *J* = 4.1, 1.4 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H)

Etapas 2: Síntesis de compuesto 20C

[000291] A una solución del compuesto 20B (114 g, 0.745 mol, 1.0 eq) en agua (8 L) a 10°C se adicionó bromo (114.6 mL, 2.235 mol, 3.0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (2 x 8 L). La fase orgánica se separó, y se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró para dar el compuesto crudo 20C (186 g, 81%) como un sólido ligeramente amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11.35 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.06 (s, 3H).

Etapas 3: Síntesis de compuesto 20D

[000292] A una solución del compuesto 20C (186 g, 0.631 mol, 1.0 eq) y carbonato de cesio (514.3 g, 1.578 mol, 2.5 eq) en DMF (2 L) a 0°C se adicionó bromuro de bencilo (89.1 mL, 0.757 mol, 1.2 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un residuo, el cual se purificó por cromatografía en columna con evaporación instantánea en sílice (PE/EA = 20:1) para el compuesto 20D (199 g, 83%) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (s, 1H), 7.52 - 7.50 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 7.43 - 7.37 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 5.13 (s, 2H), 3.92 (s, 3H).

Etapas 4: Síntesis de compuesto 20E

[000293] Una solución del compuesto 20D (199 g, 0.499 mol, 1.0 eq), Pd(PPh₃)₄ (28.8 g, 0.025 mol, 0.05 eq) y formiato de sodio (37.3 g, 0.549 mol, 1.1 eq) en DMF (2 L) bajo nitrógeno se calentó a 80°C y se agitó durante la noche. Después de ser

filtrada a través de una almohadilla de celita, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituroó con MeOH/DCM/EA/PE (1:3:3:3, 2 x 2L), el líquido madre se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía con evaporación instantánea en sílice (PE/EA = 10:1) para el compuesto 20E (78 g, 49%) como un sólido ligeramente amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.25 -8.20 (m, 1H), 7.68 -7.65 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.37 -7.30 (m, 2H), 7.22 -7.20 (m, 3.0 Hz, 1H), 5.16 - 4.99 (m, 2H), 3.89 -3.88 (m, 3.0 Hz, 3H).

10 Etapa 5: Síntesis de compuesto 20F

[000294] A una solución del compuesto 20E (78 g, 0.243 mol, 1.0 eq) en DMF seco (800 mL) se adicionó el ácido crílico del compuesto (26.3 g, 0.364 mol, 1.5 eq), Pd(OAc)₂ (3.27 g, 14.6 mmol, 0.04 eq), P(o-toli)₃ (4.44 g, 29.2 mmol, 0.08 eq) y trietilamina (152 mL, 1.09 mol, 3.0 eq). La mezcla de reacción bajo N₂ se agitó a 100°C durante la noche. La reacción se monitoreó por TLC. La mezcla se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El sólido se lavó con PE:EA:MeOH = 3:3:1 (2x), y se filtró. El sólido se secó para el compuesto 20F (60.2 g, 79%) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.40 -7.37 (m, 5H), 6.77 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.85 (s, 3H).

Etapa 6: Síntesis de compuesto 20G

[000295] A una solución del compuesto 20F (60.2 g, 0.192 mol, 1.0 eq) en ácido acético (1.0 L) a 5°C se adicionó bromo (19.7 mL, 0.384 mol, 2.0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos días. La reacción se monitoreó por LCMS. Entonces el solvente se removió bajo presión reducida para dar el compuesto crudo 20G (87 g), el cual se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 7: Síntesis de compuesto 20H

[000296] A una solución del compuesto crudo 20G (87 g, 0.184 mmol, 1.0 eq) en DMF (1.0 L) a 0°C se adicionó trietilamina (76.8 mL, 0.552 mol, 3.0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se monitoreó por LC-MS. Entonces la mezcla se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía con evaporación instantánea en sílice (PE/EA = 30:1-15:1-7:1) para el compuesto 20H (13.2 g, 19% sobre dos etapas) como sólido café. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.43 -7.37 (m, 5H), 7.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.96 (s, 3H).

Etapa 8: Síntesis de compuesto 20I

[000297] Una mezcla de bromuro 20H (14.8 g, 42.6 mmol, 1.0 eq), bis(pinacolato)diboro (16.3 g, 64 mmol, 1.5 eq), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (5.2g, 6.4 mmol, 0.15 eq), acetato de potasio (8.4 g, 85.0 mmol, 2.0 eq) en dioxano (150 mL) se desgasificó y se rellenó con nitrógeno tres veces, y se calentó a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de celita, se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y se purificó con cromatografía en columna con evaporación instantánea (acetato de etilo:hexano = 1:2 a 2:1 y DCM:MeOH, 10:1) para dar el éster borónico 20I (14.6 g, 87%) como aceite café.

Etapa 9: Síntesis de compuesto 20J

[000298] Una mezcla de 20I (4.75 g, 12.0 mmol, 1.0 eq) y (+)-pinanodiol (4.08 g, 24.0 mmol, 2.0 eq) en THF (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna con evaporación instantánea (acetato de etilo : hexano = 1:3 a 1:2) para el compuesto 20J (4.0 g, 75%) como aceite amarillo claro.

Etapla 10: Síntesis de compuestos 20K and 20L

5 **[000299]** A una mezcla de compuesto 20J (4.0 g, 8.95 mmol, 1.0 eq) y acetato de paladio (60 mg, 0.268 mmol, 0.03 eq) en THF (50 mL) a -10°C (baño de sal con agua con hielo) se adicionó solución de diazometano (0.30 M en éter, 150 mL, 45 mmol, 5.0 eq) gota a gota durante 30 min. La solución clara café se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita, y se lavó con DCM. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna con evaporación instantánea (acetato de etilo:hexano = 1:3 a 1:2) para dar la 10 mezcla isomérica ciclopropanulada (3.37 g, 82%) como aceite amarillo. Parte de la mezcla de diastereoisómero se purificó con HPLC preparativa (C18, 250x21 mm, ácido fórmico al 0.1% en tanto acetonitrilo como agua) para dar el isómero 20K e isómero puro 20L.

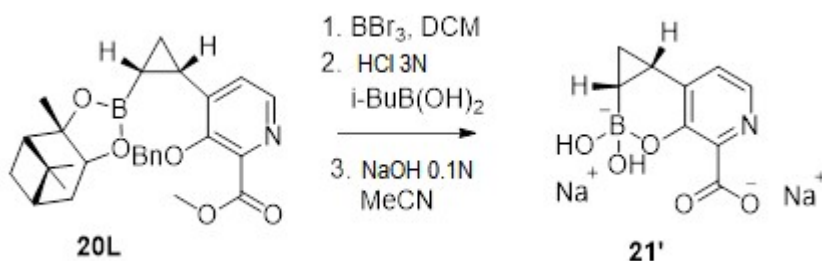
15 Etapla 11: Síntesis de compuesto 20'

20 **[000300]** A una solución de 20K (150 mg, 0.28 mmol, 1.0 eq) en diclorometano (6 mL) a -78°C se adicionó tribromuro de boro (0.08 mL, 0.84 mmol, 3.0 eq). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1h. La mezcla se concentró para dar un residuo sólido, el cual se disolvió en acetonitrilo (5 mL). A la solución a temperatura ambiente se adicionaron HCl 3N (1.5 mL) y ácido isobutilborónico (114 mg, 1.12 mmol, 4.0 eq). Después de ser agitada a temperatura ambiente durante 4 h, la mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (C18, 250 x 21 mm, ácido fórmico al 0.1% en tanto acetonitrilo como agua) para dar el compuesto de ácido libre 20 (34 mg, 94%). El producto ácido 25 (34 mg, 0.16 mmol) en acetonitrilo/agua (1:2, 5 mL) se trató con NaOH 0.1 N (3.5 mL), y se agitó durante 4h, y se liofilizó para dar el compuesto de sal de sodio 20' (50.6 mg) como un sólido blanquecino. LC-MS: 206 [M+1]⁺. RMN ¹H (300 MHz, D₂O) δ 7.54 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 1.82 - 1.75 (m, 1H), 0.96 - 0.87 (m, 1H), 0.45-0.28 (m, 2H).

Ejemplo 21

Sal disódica del ácido (1aR,7bS)-2-hidroxi-1a,7b-dihidro-1H-ciclopropa[6,7]oxaborinino[2,3-c]piridina-4-carboxílico
(Compuesto 21')

5



10

[000301] A una solución del compuesto 20L (420 mg, 0.91 mmol, 1.0 eq) en diclorometano (20 mL) a -78°C se adicionó tribromuro de boro (0.264 mL, 2.74 mmol, 3.0 eq). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2h. La mezcla se concentró para dar un residuo, el cual se disolvió en acetonitrilo (10 mL). A la solución a temperatura ambiente se adicionaron HCl 3N (3 mL) y ácido isobutilborónico (200 mg, 2.0 eq). Después de ser agitada a temperatura ambiente durante 4 h, la mezcla de reacción se concentró, y se disolvió en acetonitrilo y agua, y se liofilizó para obtener el producto crudo como sólido amarillo-café. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (C18, 250 x 21 mm, ácido fórmico al 0.1% en tanto acetonitrilo como agua) para dar el compuesto de ácido libre 21 (175 mg, 94%). El producto ácido (175 mg, 0.85 mmol) en acetonitrilo/agua (1:2, 15mL) se trató con NaOH 1 N (0.85 mL), y se agitó durante 2h, y se liofilizó para dar una sal de sodio cruda como un sólido amarillo claro. El sólido amarillo se disolvió en agua (2.2 mL). A la solución se adicionó acetona (20 mL). La solución de acetona se decantó, y el sólido se lavó con acetona (3x). El proceso de lavado con agua/acetona se repitió para dar el compuesto de sal de sodio del producto puro 21' (150 mg, 78%) después del secado *in vacuo*. LC-MS: 206 $[\text{M}+1]^+$. RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 7.46 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 1.75 – 1.65 (m, 1H), 0.88 – 0.78 (m, 1H), 0.36–0.18 (m, 2H).

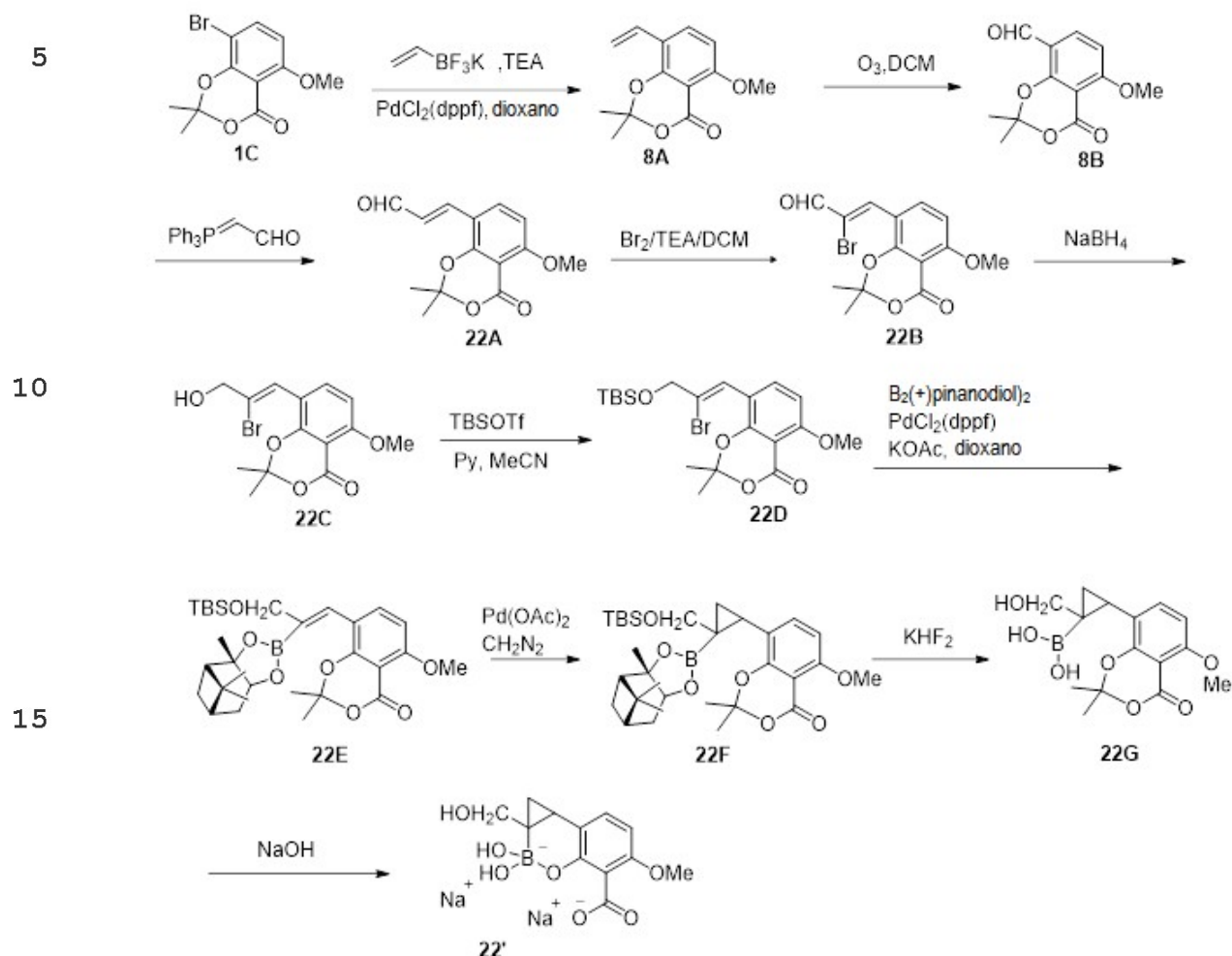
15

20

25

Ejemplo 22

Sal disódica del ácido 2,2-dihidroxi-1a-(hidroximetil)-5-metoxi-1,7b-dihidrociclopropa[c][1,2]benzoxaborinina-4-carboxílico (Compuesto 22')



Etapa 1: Síntesis de compuesto 8A

[000302] Una mezcla de compuesto 1C (60.0 g, 0.210 mol, 1.0 eq), viniltrifluoroborato de potasio (42.2 g, 0.315 mol, 1.5 eq), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (17.0 g, 0.021 mol, 0.1 eq), y trietilamina (87.7 mL, 0.629 mol, 3.0 eq) en dioxano (600 mL) bajo nitrógeno se calentó a 95°C durante la noche. La TLC no mostró 1C izquierda. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un residuo, el cual se purificó por cromatografía en columna con evaporación instantánea en sílice (PE/EA/DCM = 2:1:1) para el compuesto 8A (43 g, 87%) como un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 17.6, 11.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.8 Hz,

1H), 5.66 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 5.41 – 5.11 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.71 (d, $J = 8.9$ Hz, 6H).

Etapas 2: Síntesis de compuesto 8B

[000303] A una solución del compuesto 8A (23 g, 0.098 mol, 1.0 eq) en DCM (200 mL) a -78°C se burbujeó con ozono hasta que el color de la solución se volvió azul. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h. La TLC no mostró 8A izquierda. La mezcla de reacción se adicionó PPh_3 (15 g, 0.057 mol, 0.6 eq), se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 0.5 h. la reacción se monitoreó por TLC. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo, el cual se purificó por cromatografía en columna con evaporación instantánea en sílice (PE/EA/DCM = 3:1:1) para el compuesto 8B (15 g, 64%) como un sólido amarillo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10.22 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 1.79 (s, 6H).

Etapas 3: Síntesis de compuesto 22A

[000304] A una solución del compuesto 8B (15 g, 0.064 mol, 1.0 eq) en THF seco (200 mL) se adicionó 2-(trifenilfosforanilideno)acetaldehído (35 g, 0.115 mol, 1.8 eq) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo, el cual se purificó por cromatografía en columna con evaporación instantánea en sílice (DCM/MeOH = 100:1) para el compuesto 22A (6.0 g, 36%) como un sólido amarillo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9.73 – 9.61 (m, 1H), 7.83 – 7.72 (m, 1H), 7.64 – 7.54 (m, 1H), 6.78 – 6.62 (m, 2H), 4.09 – 3.96 (m, 3H), 1.86 – 1.72 (m, 6H).

Etapas 4: Síntesis de compuesto 22B

[000305] A una solución del compuesto 22A (6.0 g, 0.023 mol, 1.0 eq) en DCM seco (120 mL) a -78°C bajo nitrógeno se adicionó bromo (1.17 mL, 0.023 mol, 1.0 eq). La solución se agitó durante 0.5 h. Se adicionó trietilamina (3.8 mL, 0.027 mol, 1.2 eq). La solución se calentó a temperatura ambiente, y se agitó

durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo, el cual se purificó por cromatografía en columna con evaporación instantánea en sílice (DCM/MeOH = 300:1) para el compuesto 22B (6.2 g, 80%) como un sólido amarillo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9.34 (s, 1H), 8.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.79 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 1.77 (d, J = 16.3 Hz, 6H).

Etapas 5: Síntesis de compuesto 22C

[000306] A una solución del compuesto 22B (6.2 g, 0.018 mol, 1.0 eq) en metanol (60 mL) se adicionó NaBH_4 (0.69 g, 0.018 mol, 1.0 eq) a 0°C bajo nitrógeno, la mezcla de reacción se agitó durante 0.5 h, la TLC no mostró 22B izquierda. La mezcla se concentró bajo presión reducida para dar un residuo, el cual se purificó por cromatografía en columna con evaporación instantánea en sílice (DCM/MeOH = 100:1) para el compuesto 22C (5.7 g, 92%) como un sólido de espuma blanca. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.68 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.98 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.72 (d, J = 1.8 Hz, 6H).

Etapas 6: Síntesis de compuesto 22D

[000307] A una solución del compuesto 22C (4.5 g, 0.013 mol, 1.0 eq) y piridina (2.1 mL, 0.026 mol, 2.0 eq) en ACN (45 mL) a 0°C se adicionó TBSOTf (3.6 mL, 0.016 mol, 1.2 eq) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La TLC no mostró 22C izquierda. Entonces el solvente se extinguió con NaHCO_3 saturado (20 mL), se extrajo con EA (3 x 100 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo, el cual se purificó por cromatografía en columna con evaporación instantánea en sílice (PE/EA = 7:1) para el compuesto 22D (5.6 g, 93%) como un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.67 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.71 (s, 6H), 0.96 (s, 9H), 0.14 (s, 6H).

Etapas 7: Síntesis de compuesto 22E

[000308] Una mezcla de compuesto 22D (5.6 g, 0.012 mol, 1.0 eq), Bis[(+)-pinanodiolato]diboro (6.6 g, 0.018 mol, 1.5 eq) y KOAc (3.6 g, 0.037 mol, 3.0 eq) y PdCl₂(dppf) (1.0 g, 0.001 mol, 0.1 eq) en dioxano seco (60 mL) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante la noche. La TLC no mostró 22D izquierda. Entonces la mezcla se filtró y el filtrado se extrajo con EA (3 x 150 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo, el cual se purificó por cromatografía en columna con evaporación instantánea en sílice (PE/EA = 10:1) para el compuesto 22E (5.5 g, 81%) como un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.28 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.28 (dd, *J* = 33.7, 22.5 Hz, 2H), 2.03 (s, 1H), 1.90 (s, 2H), 1.70 (s, 6H), 1.36 (s, 3H), 1.16 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 0.94 (s, 15H), 0.11 (s, 6H).

Etapas 8: Síntesis de compuesto 22F

[000309] A una solución del compuesto 22E (200 mg, 0.360 mmol, 1.0 eq) y Pd(OAc)₂ (4 mg, 0.018 mmol, 0.05 eq) en THF seco (3 mL) a -20°C bajo nitrógeno se adicionó CH₂N₂ (0.277 M en éter, 19.5 mL, 5.4 mmol, 15 eq). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 4 h. La reacción se monitoreó por LCMS. Entonces la mezcla se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un residuo, el cual se purificó por TLC preparativa (PE/EA = 3.5:1) para el compuesto 22F (90 mg, 43.9%) como un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.04 (t, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (s, 1H), 3.59 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 2.08 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.01 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 1.84 (s, 1H), 1.76 (s, 1H), 1.70 (s, 6H), 1.59 (s, 1H), 1.27 (dd, *J* = 10.9, 6.9 Hz, 3H), 1.16 (s, 1H), 1.14 (s, 1H), 0.89 (s, 12H), 0.70 (d, *J* = 4.3 Hz, 3H), 0.50 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 0.06 (d, *J* = 5.8 Hz, 6H).

Etapla 9: Síntesis de compuesto 22G

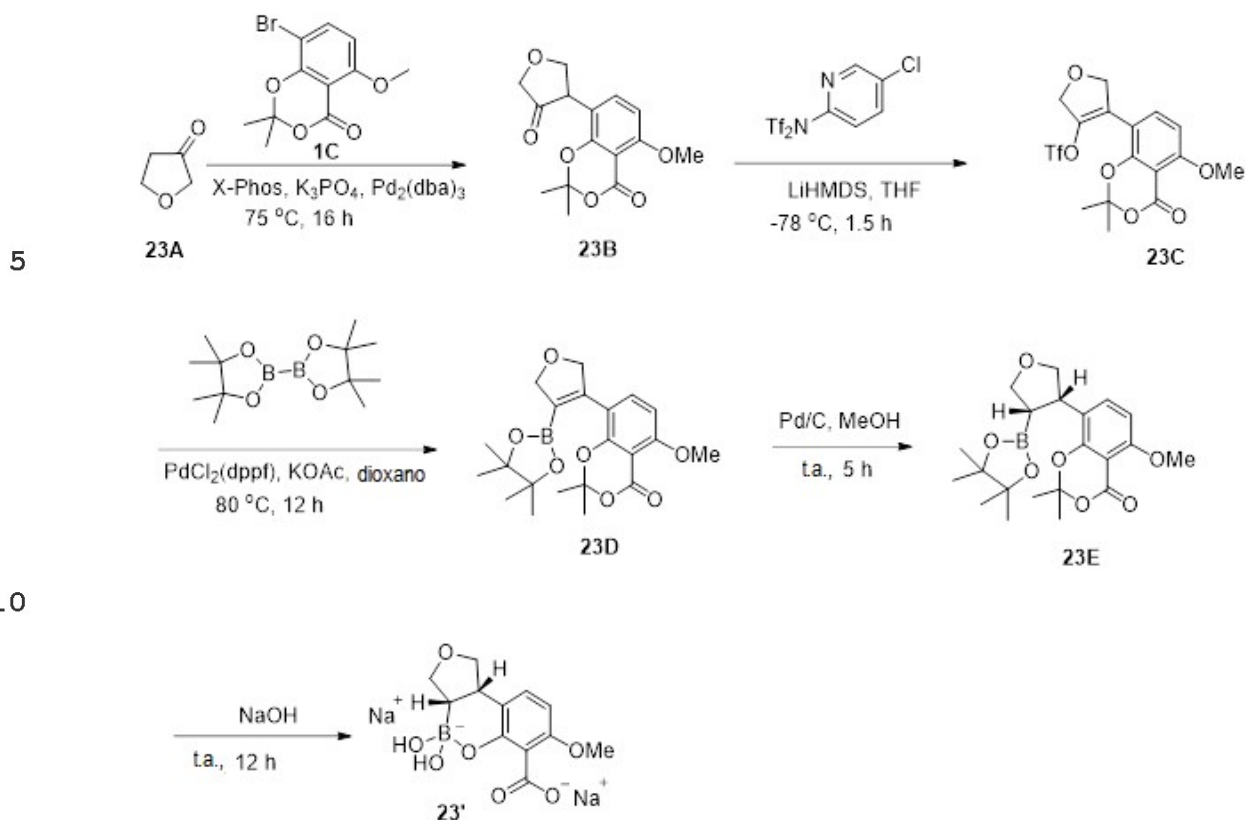
[000310] A una solución del compuesto 22F (85 mg, 0.149 mmol, 1.0 eq) en MeOH/H₂O (2 mL/0.4 mL) se adicionó KHF₂ (76 mg, 0.974 mmol, 7 eq), se agitó a 30°C durante 5 h, entonces se agitó a temperatura ambiente durante 1d. La reacción se monitoreó por LCMS. La reacción se purificó por HPLC preparativa (bajo condición neutra) para el compuesto 22G (30 mg, 62.5%) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.69 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.73 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.38 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 1.82 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.72 (s, 6H), 1.33 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 0.88 (dd, *J* = 8.1, 4.3 Hz, 1H).

Etapla 10: Síntesis de compuesto 22'

[000311] A una mezcla de compuesto 22G (30 mg, 0.093 mmol, 1.0 eq) en ACN/H₂O (0.5 mL/0.5 mL) se adicionó NaOH 3 M (0.06 mL, 0.186 mmol, 2.0 eq), se agitó durante 2 h. La reacción se monitoreó por LCMS. La reacción se purificó por HPLC preparativa (bajo condiciones neutras) para el compuesto 22' (9.5 mg, 39%) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 6.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.07 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 1.48 (dd, *J* = 7.7, 3.9 Hz, 1H), 0.53 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H).

Ejemplo 23

Sal disódica del ácido (3aS,9bS)-4,4-dihidroxi-7-metoxi-1,3,3a,9b-tetrahidrofuro[3,4-c][1,2]benzoxaborinina-6-carboxílico (Compuesto 23')



15 Etapas 1: Síntesis de compuesto 23B

[000312] Una mezcla de compuesto 23A (15.0 g, 174.8 mmol, 10.0 eq), 1C (5.0 g, 17.5 mmol, 1.0 eq), X-Phos (5.0 g, 10.49 mmol, 0.6 eq), K_3PO_4 (18.5 g, 87.4 mmol, 5.0 eq) y $Pd_2(dba)_3$ (3.2 g, 3.50 mmol, 0.2 eq) en THF (150 mL) se calentó a 75°C durante 16 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna en un gel de sílice (PE/EA, 5:1) para el compuesto 23B (1.1 g, 22%).

20

Etapas 2: Síntesis de compuesto 23C

[000313] A una solución del compuesto 23B (440 mg, 1.5 mmol, 1.0 eq) en THF seco (15 mL) a -78°C, se adicionó LiHMDS (1.8 mL, 1.8 mmol, 1.2 eq) gota a gota. La solución se agitó -78°C durante 30 min. A la mezcla se adicionó el compuesto *N*-(5-cloro-2-piridil)bis(trifluorometano-sulfonimida) (650 mg, 1.66 mmol, 1.1 eq) en THF seco (5 mL) y se agitó a -78°C durante 1.5h. Después de que la reacción se completó, la mezcla se vertió en agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa

25

orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en un gel de sílice (PE/EA, 1:1) para el compuesto 22C (367 mg, 57%).

5 Etapas 3: Síntesis de compuesto 23D

10 **[000314]** A una solución del compuesto 23C (400 mg, 1.06 mmol, 1.0 eq) en dioxano (20 mL) se adicionó el compuesto bis(pinacolato)diboro (323 mg, 1.27 mmol, 1.2 eq), PdCl₂(dppf) (26 mg, 0.032 mmol, 0.03 eq) y KOAc (312 mg, 3.18 mmol, 3.0 eq). La mezcla se agitó a 80°C durante la noche. A la reacción se adicionó agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (PE/EA, 1:1) para el compuesto 23D (310 mg, 81%).

15 Etapas 4: Síntesis de compuesto 23E

[000315] A una solución del compuesto 23D (90 mg, 0.22 mmol, 1.0 eq) en metanol (10 mL) se adicionó Pd/C (9 mg, 10% p/p). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, entonces se filtró y el filtrado se concentró para dar el compuesto crudo 23E (90 mg).

20 Etapas 5: Síntesis de compuesto 23'

25 **[000316]** A una mezcla de compuesto 23E (90 mg, 0.22 mmol, 1.0 eq) en CH₃CN/H₂O (1 mL /1 mL) se adicionó NaOH 3.0 N para ajustar la solución a pH 9~10. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, se purificó por HPLC preparativa para el compuesto 23' (17.1 mg, 29%). LC-MS: 265 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 6.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.01-3.94 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.61-3.52 (m, 1H), 3.41-3.28 (m, 1H), 1.55-1.42 (m, 1H).

Ejemplo 24

Sal disódica del 4,4-dihidroxí-7-metoxi-1,3-dihidrofuro-[3,4-c][1,2]benzoxaborinina-6-carboxílico (Compuesto 24')

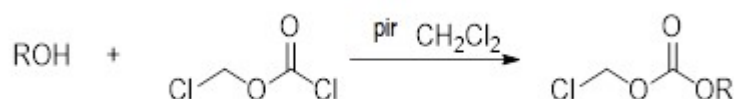
Etapa 1: Síntesis de compuesto 24A

10

15

25

Procedimientos General para la Preparación de Precursores de Profármaco de Clorometilcarbonato

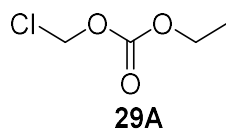


[000319] A una solución agitada de cloroformiato de clorometilo (5.0 mmol) y piridina (5.1 mmol) en diclorometano anhidro (30 mL) a 0°C (baño con hielo) lentamente se adicionó un alcohol (5.0 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se monitoreó por placa de TLC. Después de que se consumió completamente el material de inicio, los solventes se removieron para dar un residuo, el cual se purificó por cromatografía con evaporación instantánea en gel de sílice para proporcionar el precursor de profármaco de cloruro

correspondiente.

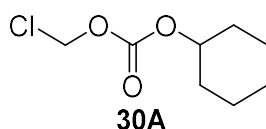
[000320] Los siguientes precursores de profármaco se sintetizaron usando el procedimiento general descrito anteriormente.

5



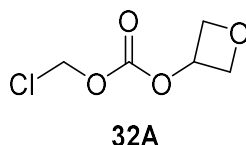
[000321] RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5.72 (s, 2H), 4.32 (q, J = 9.0 Hz, 2H), 1.14 (t, J = 9.0 Hz, 3H).

10



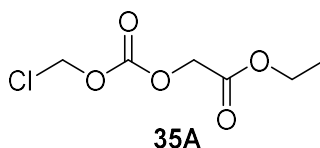
[000322] RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5.72 (s, 2H), 4.74-4.62 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.81-1.69 (m, 2H), 1.42-1.25 (m, 5H).

15



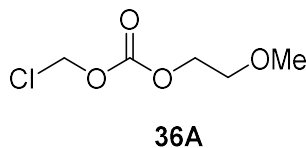
[000323] RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5.73 (s, 2H), 5.21-4.92 (m, 1H), 4.92-4.88 (m, 2H), 4.73-4.69 (m, 2H).

20

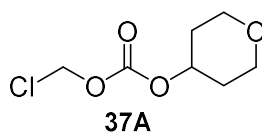


[000324] RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5.76 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.26 (dd, J = 15.0, and 6.0 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 9.0 Hz, 3H).

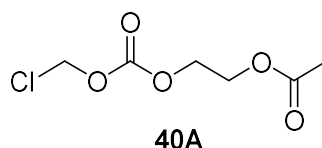
25



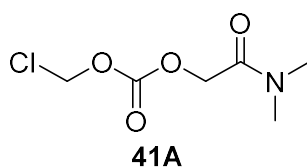
[000325] RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5.73 (s, 2H), 4.37 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H).



[000326] RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5.73 (s, 2H), 4.90–4.81 (m, 2H), 3.97–3.90 (m, 2H), 2.04–1.98 (m, 2H), 1.80–1.74 (m, 2H).

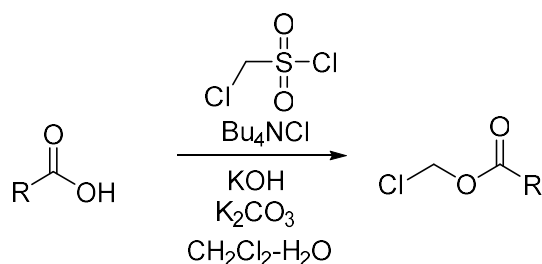


[000327] RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5.74 (s, 2H), 4.43 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.31 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H).



[000328] RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5.77 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.98 (s, 3H).

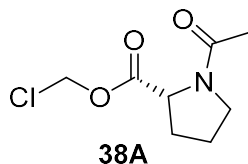
Procedimientos Generales para la Preparación de Precursores de Profármaco de ésteres de Clorometilaciloxi



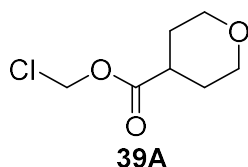
[000329] A una solución bien agitada un ácido (5.0 mmol) e hidróxido de potasio (5.1 mmol) sulfato de tetrabutilamonio-hidrógeno (0.5 mmol) y bicarbonato de potasio (50 mmol) en agua (2 mL) y DCM (4 mL) se adicionó cloruro de clorometanosulfonilo (5.0 mmol). La mezcla se monitoreó por placa de TLC. Cuando el material de inicio se consumió completamente, la mezcla se extrajo con DCM durante 3 veces. La solución DCM combinada se secó sobre sulfato de sodio. La solución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía con evaporación

instantánea en gel de sílice con eluyente de 10% de DCM en acetato de etilo para dar el producto.

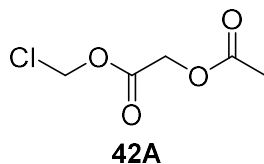
[000330] Los siguientes precursores de fármaco se sintetizaron usando el procedimiento general descrito anteriormente.



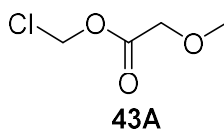
[000331] RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5.71 (s, 2H), 4.47-4.41 (m, 1H), 3.68-3.60 (m, 2H), 2.25-2.21 (m, 2H), 2.10 (s, 3H).



[000332] RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5.71 (s, 2H), 4.01-3.91 (m, 1H), 3.46-3.38 (m, 2H), 3.38-3.25 (m, 2H), 1.95-1.71 (m, 4H).

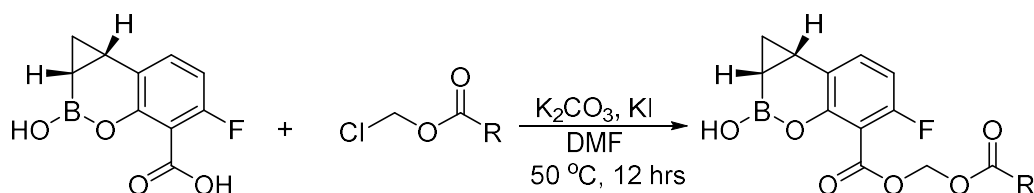


[000333] RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5.75 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 2.12 (s, 3H).



[000334] RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5.77 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.47 (s, 3H);

Procedimientos Generales para la Preparación de Profármacos del compuesto 13



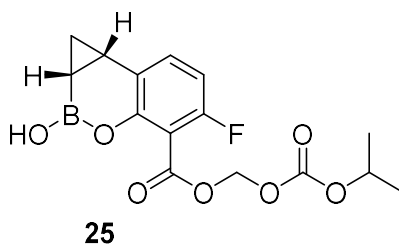
5 **[000335]** Un matraz de 10 mL se secó con flama bajo vacío, se
rellenó nuevamente con nitrógeno y se enfrió a temperatura
ambiente. El matraz se cargó con el compuesto 13 (100 mg, 0.45
mmol, 1 eq.), carbonato de potasio (186 mg, 1.35 mmol, 3 eq.),
y yoduro de potasio (224 mg, 1.35 mmol, 3 eq.). El matraz de
10 reacción se colocó bajo vacío y se relleno nuevamente con
nitrógeno tres veces. DMF anhidro (2 mL, 0.25 M) seguido por
cloruro recientemente preparado (0.90 mmol, 2 eq.) se
adicionaron mediante jeringa bajo nitrógeno. La mezcla
resultante se agitó a 50°C durante 12 hrs bajo un balón de
nitrógeno. La reacción se monitoreó por LCMS y HPLC. Después de
que se consumió el material de inicio, la mezcla se enfrió a
15 temperatura ambiente. Se adicionaron acetonitrilo (1 mL) y agua
(2 mL), y la solución clara se purificó por HPLC preparativa
para proporcionar el producto deseado después de la
liofilización.

[000336] Los siguientes profármacos se sintetizaron usando el
procedimiento general descrito anteriormente.

20

[000337] (1aR,7bS)-5-Fluoro-2-hidroxi-1a,7b-dihidro-1H-
ciclopropa[c][1,2]benzoxaborinina-4-carboxilato de
isopropoxycarboniloximetilo (Compuesto 25):

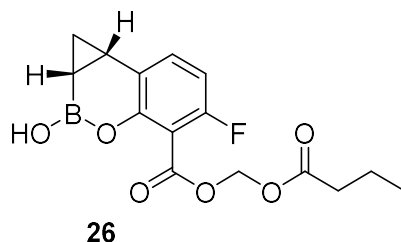
25



LCMS: 676.0 [2M+1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (dd, *J* = 8.4
y 6.3 Hz, 1H), 6.74 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 5.4 Hz,
1H), 5.86 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.98-4.92 (m, 1H), 2.28-2.21 (m,
1H), 1.37-1.30 (m, 8H), 0.69-0.61 (m, 1H), 0.48-0.43 (m, 1H);

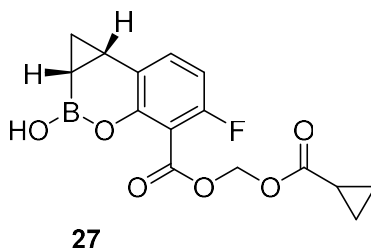
RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ -117.4.

[000338] (1aR,7bS)-5-Fluoro-2-hidroxi-1a,7b-dihidro-1H-ciclopropa[c][1,2]benzoxaborinina-4-carboxilato de butanoiloximetilo (Compuesto 26):



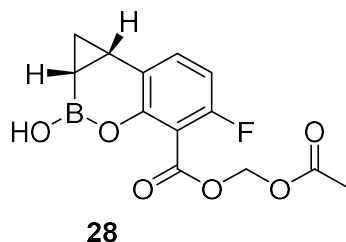
LCMS: 340.0 $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.67 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 2.41-2.36 (m, 2H), 2.30-2.17 (m, 1H), 1.73-1.61 (m, 2H), 1.30-1.25 (m, 1H), 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.67-0.57 (m, 1H), 0.46-0.38 (m, 1H); ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz) δ -117.6.

[000339] (1aR,7bS)-5-Fluoro-2-hidroxi-1a,7b-dihidro-1H-ciclopropa[c][1,2]benzoxaborinina-4-carboxilato de ciclopropoxycarboniloximetilo (Compuesto 27):



LCMS: 338.0 $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.14 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.53 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 2.30-2.17 (m, 1H), 1.78-1.60 (m, 1H), 1.16-1.00 (m, 2H), 1.00-0.85 (m, 2H), 0.58-0.60 (m, 1H), 0.48-0.42 (m, 1H); ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz) δ -117.6.

[000340] (1aR,7bS)-5-Fluoro-2-hidroxi-1a,7b-dihidro-1H-ciclopropa[c][1,2]benzoxaborinina-4-carboxilato de acetoximetilo (Compuesto 28):



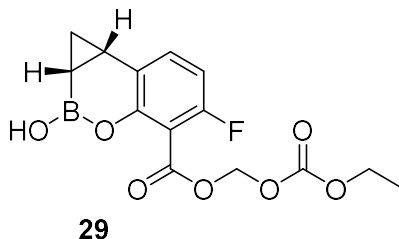
5

LCMS: 317.0 $[M+Na]^+$; RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.14 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.53 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 2.30-2.17 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.30-1.25 (m, 1H), 0.58-0.60 (m, 1H), 0.48-0.42 (m, 1H); RMN¹⁹ ($CDCl_3$, 282 MHz) δ -117.4.

10

[000341] (1aR,7bS)-5-Fluoro-2-hidroxi-1a,7b-dihidro-1H-ciclopropa[c][1,2]benzoxaborinina-4-carboxilato de etoxicarboniloximetilo (Compuesto 29):

15

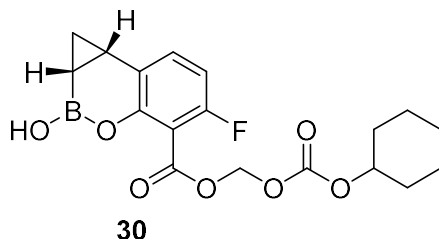


20

LCMS: 646.7 $[2M-H]^-$; RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.14 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.53 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.08 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.41 (t, J = 3.0 Hz, 3H), 1.20-1.12 (m, 1H), 0.51-0.41 (m, 1H), 0.27-0.21 (m, 1H); RMN ^{19}F ($CDCl_3$, 282 MHz) δ -117.2.

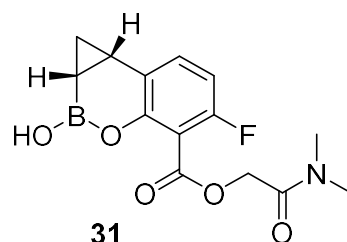
25

[000342] (1aR,7bS)-5-Fluoro-2-hidroxi-1a,7b-dihidro-1H-ciclopropa[c][1,2]benzoxaborinina-4-carboxilato de ciclohexoxicarboniloximetilo (Compuesto 30):



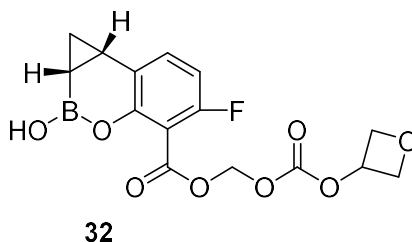
LCMS: 754.7 [2M-H]⁻; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (dd, J_1 = 15.0 Hz, J_2 = 8.7 Hz, 1H), 6.72 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.72-4.65 (m, 1H), 2.25-2.19 (m, 2H), 1.76-1.73 (m, 2H), 1.56-1.45 (m, 3H), 1.42-1.20 (m, 4H), 0.67-0.61 (m, 1H), 0.48-0.43 (m, 1H); RMN ¹⁹F (CDCl₃, 282 MHz) δ -117.6.

[000343] (1aR,7bS)-5-Fluoro-2-hidroxi-1a,7b-dihidro-1H-ciclopropa[c][1,2]benzoxaborinina-4-carboxilato de [2-(dimetilamino)-2-oxo-etilo] (Compuesto 31):



LCMS: 308.0 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (dd, J = 8.4 and 6.5 Hz, 1H), 6.71 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.21-2.15 (m, 1H), 1.37-1.30 (m, 1H), 0.69-0.61 (m, 1H), 0.48-0.43 (m, 1H); RMN ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃) δ -117.4.

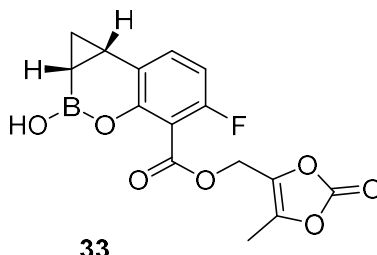
[000344] (1aR,7bS)-5-Fluoro-2-hidroxi-1a,7b-dihidro-1H-ciclopropa[c][1,2]benzoxaborinina-4-carboxilato de oxetan-3-ilocarboniloximetilo (Compuesto 32):



LCMS: 351.0 [M-H₂O]⁻; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (dd, J_1 = 15.0 Hz, J_2 = 8.7 Hz, 1H), 6.74 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.51-5.44 (m, 1H), 4.94-4.89 (m, 1H), 4.79-4.70 (m, 1H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.41 (t, J = 3.0 Hz, 3H), 1.20-1.12 (m, 1H), 0.51-0.41 (m, 1H), 0.27-0.21 (m, 1H); RMN ¹⁹F (CDCl₃, 282 MHz) δ -117.6.

[000345] (1aR,7bS)-5-Fluoro-2-hidroxi-1a,7b-dihidro-1H-ciclopropa[c][1,2]benzoxaborinina-4-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo (Compuesto 33):

5

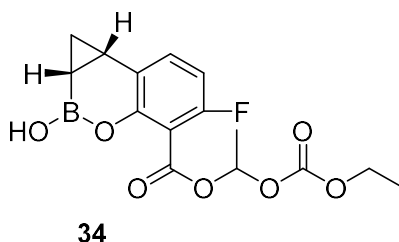


10

LCMS: 352.0 $[M+H_2O]^+$; RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.73 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.30-2.17 (m, 1H), 1.41-1.31 (m, 1H), 0.67-0.58 (m, 1H), 0.46-0.38 (m, 1H); RMN ^{19}F ($CDCl_3$, 282 MHz) δ -117.5.

[000346] (1aR,7bS)-5-Fluoro-2-hidroxi-1a,7b-dihidro-1H-ciclopropa[c][1,2]benzoxaborinina-4-carboxilato de 1-etoxicarboniloxietilo (Compuesto 34):

15

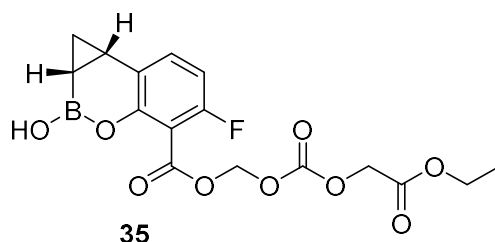


20

LCMS: 356.0 $[M+H_2O]^+$; RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.27 (m, 1H), 6.73-6.68 (m, 1H), 6.12-5.96 (m, 1H), 4.27-4.23 (m, 2H), 2.22-2.17 (m, 1H), 1.36 (t, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.41-1.31 (m, 1H), 0.67-0.58 (m, 1H), 0.46-0.38 (m, 1H); RMN ^{19}F ($CDCl_3$, 282 MHz) δ -117.6, -117.8.

[000347] (1aR,7bS)-5-Fluoro-2-hidroxi-1a,7b-dihidro-1H-ciclopropa[c][1,2]benzoxaborinina-4-carboxilato de (2-etoxi-2-oxo-etoxi)carboniloximetilo (Compuesto 35):

25



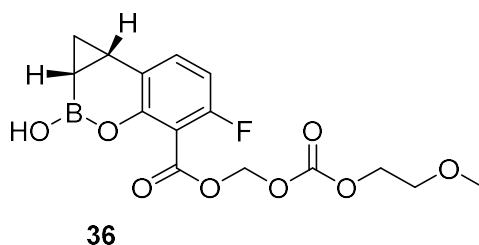
LC-MS: 382.8 $[M+H]^+$; RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (dd, $J_1 = 6.0$, $J_2 = 3.0$ Hz, 1H), 6.73 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.59 (d, $J =$

3.0 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.29-4.22 (m, 2H), 2.26-2.21 (m, 1H), 1.38-1.33 (m, 1H), 1.30 (t, J = 3.0 Hz, 3H), 0.68-0.63 (m, 1H), 0.49-0.45 (m, 1H); RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz) δ -117.8.

5

[000348] (1aR,7bS)-5-Fluoro-2-hidroxi-1a,7b-dihidro-1H-ciclopropa[c][1,2]benzoxaborinina-4-carboxilato de 2-metoxietoxicarboniloximetilo (Compuesto 36):

10

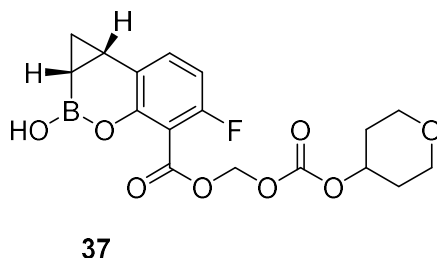


15

LCMS: 355.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (dd, J_1 = 6.0, J_2 = 3.0 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.39-4.36 (m, 2H), 3.66-3.64 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.40-1.33 (m, 1H), 0.66-0.60 (m, 1H), 0.47-0.43 (m, 1H); RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz) δ -116.6.

20

[000349] (1aR,7bS)-5-Fluoro-2-hidroxi-1a,7b-dihidro-1H-ciclopropa[c][1,2]benzoxaborinina-4-carboxilato de tetrahidropiran-4-iloxicarboniloximetilo (Compuesto 37):

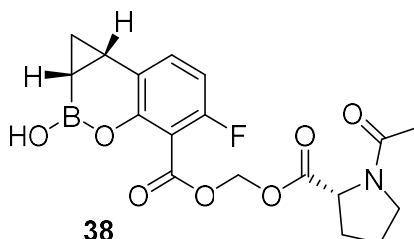


25

LCMS: 759.7 $[2\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (dd, J_1 = 15.0 Hz, J_2 = 8.7 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.91-4.86 (m, 1H), 3.98-3.89 (m, 2H), 3.58-3.51 (m, 2H), 2.25-2.19 (m, 1H), 2.03-1.97 (m, 2H), 1.83-1.71 (m, 2H), 1.40-1.33 (m, 1H), 0.68-0.62 (m, 1H), 0.47-0.44 (m, 1H); RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz) δ -117.6.

[000350] (2R)-1-Acetilpirrolidina-2-carboxilato de [(1aR,7bS)-5-fluoro-2-hidroxi-1a,7b-dihidro-1H-ciclopropa-[c][1,2]benzoxaborinina-4-carbonil]oximetilo (Compuesto 38):

5

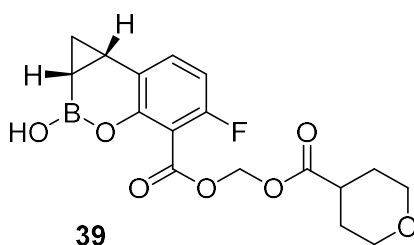


10

LCMS: 392.1 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.14 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.53 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.79 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.53-4.49 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.58-3.54 (m, 1H), 2.30-2.32 (m, 1H), 2.21-2.01 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 1.30-1.25 (m, 1H), 0.58-0.60 (m, 1H), 0.48-0.42 (m, 1H); RMN ¹⁹F (CDCl₃, 282 MHz) δ -119.3.

15

[000351] (1aR,7bS)-5-Fluoro-2-hidroxi-1a,7b-dihidro-1H-ciclopropa[c][1,2]benzoxaborinina-4-carboxilato de tetrahidropiran-4-carboniloximetilo (Compuesto 39):

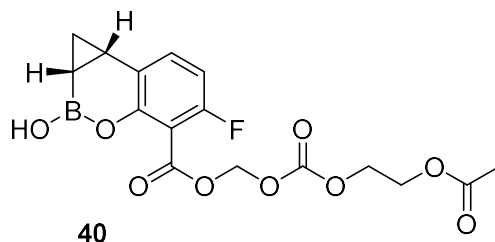


20

LCMS: 728.0 [2M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (dd, *J*₁ = 6.0, *J*₂ = 3.0 Hz, 1H), 6.73 (t, *J* = Hz, 1H), 5.59 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.53 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.95-3.91 (m, 2H), 3.46-3.37 (m, 2H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.26-2.21 (m, 1H), 1.72-1.60 (m, 4H), 1.38-1.33 (m, 1H), 0.67-0.58 (m, 1H), 0.46-0.38 (m, 1H); RMN ¹⁹F (CDCl₃, 282 MHz) δ -114.6.

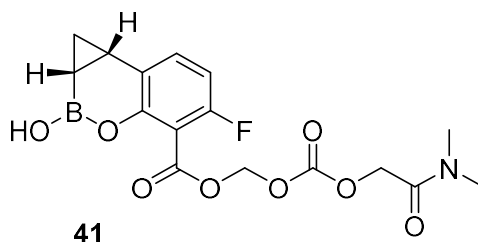
25

[000352] (1aR,7bS)-5-Fluoro-2-hidroxi-1a,7b-dihidro-1H-ciclopropa[c][1,2]benzoxaborinina-4-carboxilato de 2-acetoxietoxicarboniloximetilo (Compuesto 40):



5 LCMS: 763.90 [2M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.14 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.53 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.79 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.41 (t, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.32 (t, *J* = 3.9 Hz, 1H), 2.30-2.17 (m, 1H), 1.30-1.25 (m, 1H), 0.58-0.60 (m, 1H), 0.48-0.42 (m, 1H); RMN ¹⁹F (CDCl₃, 282 MHz) δ -116.9.

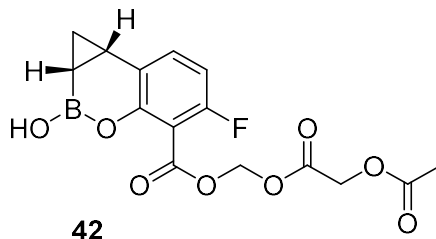
10 **[000353]** (1aR,7bS)-5-Fluoro-2-hidroxi-1a,7b-dihidro-1H-ciclopropa[c][1,2]benzoxaborinina-4-carboxilato de [2-(dimetilamino)-2-oxo-etoxi]carboniloximetilo (Compuesto 41):



15 LCMS: 399.05 [M+H₂O]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (dd, *J*₁ = 6.0, *J*₂ = 3.0 Hz, 1H), 6.71 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 5.94 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.23-2.17 (m, 1H), 1.40-1.33 (m, 1H), 0.66-0.60 (m, 1H), 0.47-0.43 (m, 1H); RMN ¹⁹F (CDCl₃, 282 MHz) δ -118.2.

20

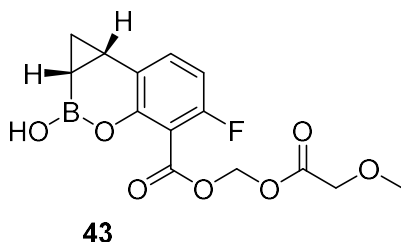
[000354] (1aR,7bS)-5-Fluoro-2-hidroxi-1a,7b-dihidro-1H-ciclopropa[c][1,2]benzoxaborinina-4-carboxilato de (2-acetoxiacetil)oximetilo (Compuesto 42)



25 LCMS: 703.90 [2M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.72 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.01 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.94 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.23-2.19

(m, 1H), 1.41-1.31 (m, 1H), 0.67-0.58 (m, 1H), 0.46-0.38 (m, 1H). RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz) δ -117.8.

[000355] (1aR,7bS)-5-Fluoro-2-hidroxi-1a,7b-dihidro-1H-ciclopropa[c][1,2]benzoxaborinina-4-carboxilato de (2-metoxiacetil)oximetilo (Compuesto 43):



LCMS: 647.7 $[2\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.72 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 2.30-2.17 (m, 1H), 1.35-1.34 (m, 2H), 0.67-0.58 (m, 1H), 0.46-0.38 (m, 1H); RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz) δ -116.9.

15 Ejemplo 26.- Potenciación de aztreonam

[000356] La potencia y espectro de los inhibidores de β -lactamasa (BLI) se determinó al valorar su su actividad de potenciación de aztreonam en un ensayo de potenciación por titulación de dosis usando cepas de varias bacterias que son resistentes a aztreonam debido a la expresión de varias β -lactamasas. El aztreonam es un antibiótico monobactam y se hidroliza por la mayoría de las beta-lactamasas que corresponden a la clase A o C (pero no a la clase B o D). El efecto de potenciación se observó como la capacidad de los compuestos BLI para inhibir el crecimiento en la presencia de concentraciones sub-inhibitoria de aztreonam. Las MIC de las cepas de prueba varió de 64 $\mu\text{g/mL}$ a >128 $\mu\text{g/mL}$. El aztreonam estuvo presente en el medio de prueba a 4 $\mu\text{g/mL}$. Los compuestos se probaron a concentraciones de hasta 40 $\mu\text{g/mL}$. En este ensayo, la potencia de los compuestos se reportó como la concentración mínima de BLI requerida para inhibir el crecimiento de bacterias en la presencia de 4 $\mu\text{g/mL}$ de aztreonam (MPC_{e4}). La tabla 2 resume la potencia de BLI de potenciación de aztreonam (MPC_{e4}) para varias cepas que

sobreexpresan la beta-lactamasas de la clase A (ESBL y KPC) y de la clase C. También se muestra MIC de aztreonam para cada cepa.

5 Tabla 2. Actividad de BLI para potenciar aztreonam contra cepas que expresan enzimas de clase A y clase C

Tabla 2								
MIC								
Aztreonam (µg/mL)	>128	>128	>128	64	128	>128	64	>128
10	Compuesto	AZT MPC4 CTX-M- 14 KP1005	AZT MPC4 CTX-M- 15 KP1009	AZT MPC4 SHV- 5 ec308	AZT MPC4 SHV-12 KP1010	AZT MPC4 TEM- 10 ec302	AZT MPC4 KPC-2 KP1004	AZT MPC4 ECL1002 AZT MPC4 CMY-6 EC1010
15	1	X	X	X	X	X	X	X
	2	X	X	X	X	X	X	X
	3	X	X	X	X	X	X	X
	4	X	X	X	X	X	X	X
	5	X	X	X	X	X	X	Y
20	6	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
	7	Z	Z	Z	Z	Z	Y	Z
	8	X	X	X	X	X	X	X
	9	Y	Y	Y	X	Y	X	Y
	10	X	X	X	X	X	X	X
25	11	X	X	X	X	X	X	X
	12	X	X	X	X	X	X	X
	13	X	X	X	X	X	X	X
	14	Z	Y	Y	X	Y	X	Y
	15	X	X	X	X	X	X	X
	16	X	X	X	X	X	X	X
	17	X	X	X	X	X	X	X
	18	X	X	X	X	X	X	Y
	19	X	X	X	X	X	X	X
	20	Y	Y	Y	X	X	X	Y
	21	X	X	X	X	X	X	X
	22	Y	Y	Y	X	X	X	X
	23	X	X	X	X	X	X	X
	24	Y	X	X	X	X	X	X

Tazobactam	Y	Y	Y	X	X	Z	Z	Y
Ácido Clavulánico	X	X	X	X	X	Z	Z	Z

X = MPC₄ ≤ 5 µg/mL
Y = 5 µg/mL < MPC₄ ≤ 20 µg/mL
5 Z = MPC₄ > 20 µg/mL

Ejemplo 27.- Potenciación de tigemonam.

10 [000357] También se probaron inhibidores seleccionados de β-lactamasa para su capacidad para potenciar la monobactam tigemonam. El efecto de potenciación se observó como la capacidad de los compuestos BLI para inhibir el crecimiento en la presencia de concentraciones sub-inhibitoria de tigemonam. Las CIM de las cepas de prueba variaron de 16 µg/mL a >64 µg/ml. Tigemonam estuvo presente en el medio de prueba a 4 µg/mL. Los compuestos se probaron a concentraciones de hasta 40 µg/mL. En este ensayo, la potencia de los compuestos se reportó

15 como la concentración mínima de BLI requerida para inhibir el crecimiento de bacterias en la presencia de 4 µg/mL de aztreonam (MPC₄). La tabla 3 resume la potencia de BLI de la potenciación de tigemonam (MPC₄) para varias cepas que sobreexpresan beta-lactamasas clase A (BLEE) y clase C. La MIC de tigemonam para cada cepa también se muestra.

20 Tabla 3. Actividad de BLI para potenciar tigemonam contra cepas que expresan enzimas de clase A y clase C

25

Tabla 3							
MIC Tigemonam (µg/mL)	>64	>64	>64	>64	>64	32	16
Compuesto	TIG MPC4 CTX-M-14 KP1005	TIG MPC4 CTX-M-15 KP1009	TIG MPC4 SHV-5 ec308	TIG MPC4 SHV-12 KP1010	TIG MPC4 TEM-10 ec302	TIG MPC4 ECL1002	TIG MPC4 CMY-6 EC1010
1	X	X	X	X	X	X	X
2	X	X	X	X	X	X	X
3	X	X	X	X	X	X	X

5	4	X	X	X	X	X	X
	5	X	X	X	X	X	X
	6	Z	Z	Z	Z	Z	Y
	7	Z	Z	Z	Z	Z	Z
	8	Y	X	X	X	Y	X
10	9	Z	Z	Z	Y	Z	X
	10	Y	X	X	X	X	X
	11	Y	X	X	X	Y	X
	12	X	X	X	X	X	X
	13	X	X	X	X	X	X
15	14	Z	Z	Z	Y	Z	X
	15	X	X	X	X	Y	X
	16	X	X	X	X	X	X
	17	Y	X	X	X	X	X
	18	Y	Y	Y	X	Y	X
20	19	X	X	X	X	X	X
	20	Z	Z	Z	Y	Z	X
	21	X	X	X	X	X	X
	22	Y	Y	Y	Y	Y	X
	23	Y	X	Y	X	Z	X
25	24	Y	X	X	X	Y	X
	Tazobactam	Y	Y	X	X	X	Y
	Ácido Clavulánico	X	X	X	X	X	Z

X = MPC₄ ≤ 5 µg/mL
Y = 5 µg/mL < MPC₄ ≤ 20 µg/mL
Z = MPC₄ > 20 µg/mL

Ejemplo 28. Potenciación de Biapenem.

[000358] También se probaron inhibidores de β-lactamasa para su capacidad para potenciar el carbapenem biapenem contra cepas que producen carbapenemasas de clase A (KPC) y clase D (OXA-48). El efecto de potenciación se observó como la capacidad de los compuestos BLI para inhibir el crecimiento en la presencia de una concentración sub-inhibitoria de biapenem. La MIC de biapenem de las cepas de prueba fue 16-32 µg/mL. Biapenem estuvo presente en el medio de prueba a 1 µg/mL. Los compuestos se probaron a concentraciones de hasta 40 µg/mL. En este ensayo, la potencia de los compuestos se reportó como la

concentración mínima de BLI requerida para inhibir el crecimiento de bacterias en la presencia de 1 µg/mL de biapenem (MPC₀₁). La tabla 4 resume la potencia de BLI de la potenciación de biapenem (MPC₀₁) para dos cepas que sobreexpresan carbapenemasas de clase A (KPC) y clase D (OXA-48). También se muestra MIC de biapenem para cada cepa.

Tabla 4. Actividad de BLI para potenciar biapenem contra cepas que sobreexpresan carbapenemasas de clase A (KPC) o clase D (OXA-48)

10	Tabla 4				
	Biapenem MIC (µg/mL)	32	16	16	16
15	Compuesto	BPM MPC1 KP1004 KPC-2	BPM MPC1 OXA-48 KP1086	BPM MPC1 KP1081 NDM-1	BPM MPC1 KP1054 VIM-1
	1	X	X	X	X
20	2	X	X	X	Y
	3	X	X	X	X
25	4	X	X	X	X
	5	X	X	X	Y
	6	Y	Z	Z	Z
	7	X	Z	Y	Y
	8	X	X	X	X
	9	X	X	Z	Z
	10	X	X	X	X
	11	X	X	X	Y
	12	X	X	X	Z
	13	X	X	X	X
	14	X	X	X	Y
	15	X	X	X	Z
	16	X	X	X	X
	17	X	X	X	X
	18	X	X	X	Y
	19	X	X	X	X
	20	X	X	Y	Y
	21	X	X	X	X
	22	X	X	X	X
	23	X	Y	X	X
	24	X	X	Y	Y

Tazobactam	Z	Y	Z	Z
Ácido Clavulánico	Y	Z	Z	Z

- X = MPC₀₁ ≤ 5 µg/mL
- Y = 5 µg/mL < MPC₀₁ ≤ 20 µg/mL
- 5 Z = MPC₀₁ > 20 µg/mL

Ejemplo 29. Potenciación de Meropenem

10

15

20

[000359] También se probaron inhibidores de la β-lactamasa para su capacidad para potenciar el carbapenem meropenem contra cepas de *Acinetobacter baumannii* que producen carbapenemasas de clase D (OXA-23 y OXA-72). El efecto de potenciación se observó como la capacidad de los compuestos BLI para inhibir el crecimiento en la presencia de una concentración sub-inhibitoria de meropenem. La MIC de meropenem de las cepas de prueba fue de 32 a > 64 µg/mL. Meropenem estuvo presente en el medio de prueba a 8 µg/mL. Los compuestos se probaron a concentraciones de hasta 20 µg/mL. En este ensayo, la potencia de los compuestos se reportó como la concentración mínima de BLI requerida para inhibir el crecimiento de bacterias en la presencia de 8 µg/mL de meropenem (MPC₀₈). La tabla 5 resume la potencia BLI de la potenciación de meropenem (MPC₀₈) para dos cepas que sobreexpresan carbapenemasas OXA-72 y OXA-23. También se muestra MIC de meropenem para cada cepa.

Tabla 5. Actividad de BLI para potenciar meropenem contra cepas que sobreexpresan carbapenemasas clase D de *Acinetobacter baumannii*

25

Tabla 5		
MIC Meropenem (µg/mL)	>64	32
Compuesto	MPM MPC8 AB1053 OXA-72	MPM MPC8 AB1054 OXA-23
1	X	X
2	X	X
3	X	X
4	X	X

5

10

15

20

5	X	Y
6	Z	Z
7	Z	Z
8	X	X
9	Y	Z
10	Y	X
11	X	X
12	X	Y
13	X	X
14	Z	X
15	Z	X
16	Y	X
17	Y	X
18	Z	X
19	Y	X
20	Z	Y
21	Z	X
22	X	X
23	Z	X
24	Y	Y
Tazobactam	ND	ND
Ácido Clavulánico	ND	ND

X = $MPC_{\theta 1} \leq 5 \text{ }\mu\text{g/mL}$
Y = $5 \text{ }\mu\text{g/mL} < MPC_{\theta 1} \leq 20 \text{ }\mu\text{g/mL}$
Z = $MPC_{\theta 1} > 20 \text{ }\mu\text{g/mL}$
ND= No determinado.

Ejemplo 30. Actividad inhibitoria

[000360] Se determinaron espectrofotométricamente valores K_i de la inhibición de enzimas purificadas clase A, C y D usando nitrocefina como sustrato indicador. Las enzimas purificadas se mezclaron con varias concentraciones de inhibidores en el amortiguador de reacción y se incubaron durante 10 min a temperatura ambiente. Se adicionó nitrocefin y se registraron los perfiles de escisión del sustrato a 490 nm cada 10 segundos durante 10 min. Los resultados de estos experimentos se presentan en la tabla 6. Estos experimentos confirmaron que los compuestos descritos son inhibidores con un espectro amplio de actividad hacia varias β -lactamasas.

Tabla 6. Actividad de BLI (K_i, uM) para inhibir la escisión de nitrocefin por las enzimas de clase A, C y D purificadas

5	Tabla 6									
	Compd.	Ki (CTX-M-14, NCF), uM	Ki (SHV-12, NCF), uM	Ki (TEM-10, NCF), uM	Ki (KPC-2, NCF), uM	Ki (P99, NCF), uM	Ki (Pa-AmpC, NCF), uM	Ki (OXA-48, NCF), uM	Ki (OXA-23, NCF), uM	Ki (VIM-1, NCF), uM
10	1	X	ND	X	X	X	X	X	X	X
	2	X	ND	X	X	X	X	X	X	Y
	3	X	ND	X	X	X	X	X	X	X
	4	X	ND	X	X	X	X	X	X	Y
	5	X	ND	X	X	Y	Z	X	X	Z
	6	Z	Y	Y	X	X	X	X	Y	Y
	7	X	Y	Y	X	X	X	X	X	X
	8	X	ND	X	X	X	X	X	X	Y
15	9	ND	ND	X	X	X	Y	X	X	Z
	10	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	11	X	X	X	X	X	X	X	X	Y
	12	X	X	X	X	X	Y	X	X	Z
	13	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	14	X	ND	X	X	X	X	X	X	Z
	15	X	ND	X	X	X	X	X	X	Z
	16	X	ND	X	X	X	X	X	X	X
20	17	X	ND	X	X	X	X	X	X	X
	18	X	ND	X	X	Y	Y	X	Y	Y
	19	X	ND	X	X	X	X	X	X	X
	20	X	ND	X	Y	Z	Z	X	Y	Z
	21	X	ND	X	Y	Y	Z	X	X	Y
	22	X	ND	X	X	X	X	X	Z	X
	23	X	ND	X	X	X	Y	X	X	Y
	24	X	ND	X	X	X	X	X	X	Z
25	Tazobactam	X	X	X	Z	Z	Y	Y	Y	Z
	Ácido Clavulanico	X	X	X	Z	Z	Z	Z	Z	Z

X = K_i ≤ 0.1 μM

Y = 0.1 μM < K_i ≤ 1 μM

Z = K_i > 1 μM

ND = no determinado

[000361] Se determinaron espectrofotométricamente valores de

K_i de inhibición de enzimas NDM-1 e IMP-1 de clase B purificada usando imipenem como sustrato indicador. Las enzimas purificadas se mezclaron con varias concentraciones de inhibidores en amortiguador de reacción y se incubaron durante 10 min a temperatura ambiente. Se adicionó imipenem y se registraron los perfiles de escisión de sustrato a 294 nm cada 30 segundos durante 30 minutos a 37°C. Los resultados de estos experimentos se presentan en la tabla 7. Estos experimentos confirmaron además que los compuestos descritos tienen la capacidad de inhibir la actividad de carbapenemasa de metalo-beta-lactamasas.

Tabla 7. Actividad de BLI (K_i, uM) para inhibir la escisión de imipenem por enzimas NDM-1 e IMP-1 de clase B purificadas

Tabla 7		
Compd.	Ki (NDM-1, IMI), uM	Ki (IMP-1, IMI), uM
1	X	X
2	Y	Z
3	X	X
4	Y	Z
5	Y	Z
6	Z	Z
7	X	X
8	ND	Z
9	Z	Z
10	X	Y
11	X	Y
12	Y	Z
13	X	Y
14	X	Z
15	Y	Z
16	X	X
17	X	X
18	X	Z
19	Y	Z
20	Z	ND
21	Y	ND
22	X	X

23	X	Z
24	Y	Z
Tazobactam	Z	Z
Ácido Clavulánico	Z	Z

5 X = $K_i \leq 0.1 \mu\text{M}$
Y = $0.1 \mu\text{M} < K_i \leq 1 \mu\text{M}$
Z = $K_i > 1 \mu\text{M}$

Ejemplo 31. Efluvio dependiente de MexAB-OprM de BLI

10 [000362] El efluvio de *Pseudomonas aeruginosa* por la bomba de efluvio MexAB-OprM también se evaluó. El plásmido que expresa el gen que codifica para KPC-2 se introdujo en dos cepas de *P. aeruginosa*, PAM1032 y PAM1154 que sobreexpresó o careció de MexAB-OprM, respectivamente. Debido a la expresión de KPC-2, ambas cepas se llegaron a ser resistentes a biapenem. Biapenem no se afecta por el efluvio de *P. aeruginosa* y ambas cepas tienen la misma MIC de BIapenem de 32 $\mu\text{g/ml}$. Se determinó la potencia de los BLI para potenciar biapenem en estas cepas. La potencia se definió como la capacidad de BLI para disminuir la MIC de biapenem 64 veces, de 32 $\mu\text{g/ml}$ a 0.5 $\mu\text{g/ml}$ o MPC₆₄. La relación de los valores MPC₆₄ para cada BLI en PAM1032/KPC-2 (efluvio proficiente) y PAM1154/KPC-2 (efluvio deficiente) se determinó para generar el pindice de efluvio (EI) como se muestra en la tabla 8.

15

20

Tabla 8. Efluvio dependiente de MexAB-OprM de BLI de *P. aeruginosa*

25

Tabla 8.			
	PAM1032/ KPC-2	PAM1154/ KPC-2	
Compuesto	Biapenem MPC64	Biapenem MPC64	EI
1	2.5	1.25	2
2	2.5	1.25	2
3	5	2.5	2
4	2.5	2.5	1

5

10

15

5	20	10	2
6	ND	ND	ND
7	ND	ND	ND
8	2.5	2.5	1
9	>10	1.25	>8
10	ND	ND	ND
11	ND	ND	ND
12	2.5	1.25	2
13	2.5	2.5	1
14	40	1.25	32
15	5	1.25	4
16	1.25	0.3	4
17	20	5	4
18	5	0.3	16
19	5	1.25	4
20	5	5	1
21	1.25	1.25	1
22	20	10	2
23	20	20	1
24	ND	ND	ND

ND = no determinado

20

[000363] Estos experimentos demostraron que los compuestos descritos se efectan por la bomba de efluvio MexAB-OprM de *P. aeruginosa* a varios grados y que fue posible superar el efluvio mediado por MexAB-OprM.

25

Ejemplo 32: Estabilidad de profármacos de compuesto 13 en suero humano

[000364] La velocidad de hidrólisis para varios profármacos de 13 se evaluó *in vitro* al medir su capacidad en suero humano y microsomas de hígado humano.

[000365] Todos los experimentos de estabilidad en suero se llevaron a cabo al tomar alícuotas de 10 µL del compuesto de prueba en 500 µg/ml (concentración final 10x) en agua:acetonitrilo 95:5 v/v en tubos Eppendorf 1.5 ml. Cada tubo se asignó a un punto específico de tiempo: 0, 5, 10 o 30 minutos. Los tubos luego se calentaron a 37°C en un baño de

agua junto con suero humano (Bioreclamations) en un tubo separado. La actividad de esterasa de suero para cada lote de suero usado se estableció al valorar un profármaco de éster no relacionado como un control. Para iniciar la reacción, se adicionaron 90 µL de suero a tubos para todos los puntos de tiempo usando una pipeta con punta repetitiva, llevando de este modo la concentración final del compuesto de prueba a 50 µg/mL y la concentración final de acetonitrilo a 0.5% v/v. En cada punto de tiempo, la reacción se detuvo y las proteínas de suero se precipitaron a través de la adición de un volumen igual de acetonitrilo frío que contiene 25 µg/mL de diclofenaco como una norma interna. La mezcla se sometió a vórtice y luego se centrifugó durante 5 minutos a 15,000 rpm. Entonces se combinaron 50 µL de sobrenadante con 100 µL de agua en un frasco de HPLC de vidrio ámbar que contiene una inserción de vidrio, y 10.0 µL de esta mezcla se inyectaron en HPLC.

[000366] El análisis de la muestra para los experimentos de estabilidad en suero se llevaron a cabo usando una bomba HPLC binaria Agilent 1100 equipada con un detector de arreglo de diodos ajustado para monitorizar la absorbancia a 286 nm (ancho de banda 8 nm). La separación se logró en una columna Waters XBridge BEH Shield 2.1x50 mm con partículas de 5 µm y una columna guard Phenomenex Gemini, usando una velocidad de flujo de 400 µL/min con ácido trifluoroacético al 0.1% en agua para la fase móvil A y ácido trifluoroacético al 0.1% en metanol para la fase móvil B. Las condiciones iniciales fueron 80% de fase móvil A, 20% de fase móvil B con un gradiente de 6% por minuto a 80% de B a 10 minutos, seguido por re-equilibrio a condiciones iniciales. Las muestras se analizaron conjuntamente con piezas en blanco apropiadas a fin de asegurar la especificidad.

[000367] Los cromatogramas se verificaron para la aparición del fármaco activo (compuesto 13) para asegurar que el compuesto de prueba se convirtió al activo. La velocidad de activación se determinó al monitorizar la concentración del

compuesto de prueba como sigue. El área de pico para el analito se dividió por el área pico para la norma interna para dar una relación de área. La relación de área para cada punto de tiempo se dividió por la relación de área para el punto de tiempo 0 para dar el por ciento que permanece en cada punto de tiempo.

5 El logaritmo natural del por ciento restante versus tiempo se graficó usando Microsoft Excel y se ajustó a una línea de tendencia lineal. La vida media para cada compuesto de prueba se estimó al dividir el logaritmo natural de 2 por la pendiente de la línea de tendencia. El por ciento restante para cada compuesto de prueba y la vida media calculada se presentan en

10 la tabla 9 posterior.

Tabla 9. Velocidad de activación de profármacos de compuesto 13 en suero humano a una concentración de profármaco de 50.0 µg/mL

Tabla 9.					
Compuesto #	% de relación de área inicial a t=0 min	% de relación de área inicial a t=5 min	% de relación de área inicial a t=10 min	% de relación de área inicial a t=30 min	Vida media estimada (minutos) (redondeado a valor entero más cercano)
32	100	86.8	77.2	38.7	21
33	100	48.4	15.4	0	4
39	100	69.3	59.4	41.1	26
42	100	29.1	8.1	0	3
43	100	58.6	34.5	2.9	6

Ejemplo 33: Estabilidad de profármacos de compuesto 13 en microsomas de hígado humano (HLM)

25 **[000368]** Todos los experimentos de estabilidad de microsomas se llevaron a cabo al diluir el compuesto de prueba a 2.00 µM (concentración final 2x) en amortiguador de fosfato de potasio 50 mM, pH 7.4 que contiene MgCl₂ 3.3 mM. 50 µL de esta solución entonces se tomó en alícuotas en tubos Eppendorf 1.5 ml, dos por punto de tiempo para cuatro puntos de tiempo específicos: 0, 5, 10 y 30 minutos. En el tiempo medio, una solución de 20.0 mg/ml de microsomas de hígado humano (XenoTech, LLC) se diluyó

a 1.00 mg/ml (concentración final 2x). La actividad de esterasa para cada lote de microsomas usado se estableció al valorar un profármaco de éster no relacionado como un control. Ambos tubos Eppendorf tanto para cada punto de tiempo como para los microsomas de hígado diluidos entonces se calentaron a 37°C en un baño de agua. No se adicionaron co-factores (por ejemplo, NADPH) para asegurar que solo tomará lugar reacciones hidrolíticas como lo opuesto a reacciones mediadas por otras enzimas dependientes de co-factores (por ejemplo, enzimas CYP450).

[000369] Para iniciar la reacción, se adicionaron 50 µL de microsomas diluidos de hígado humano a tubos para todos los puntos de tiempo usando una pipeta de punta de repetición, llevando de este modo la concentración final del compuesto de prueba 1.00 µM y la concentración final de los microsomas de hígado humano a 0.500 mg/ml. En cada punto de tiempo, la reacción se detuvo y las proteínas se precipitaron a través de la adición de 200 µL de agua:metanol:acetonitrilo 10:45:45 v/v/v que contiene un profármaco de éster no relacionado a 250 ng/ml como una norma interna. La mezcla resultante se sometió a vortex y se centrifugó durante 5 minutos a 15.000 rpm, luego 100 µl del sobrenadante se transfirió a una placa de 96 concavidades y se combinó con 500 µl de agua preparatoria al análisis en LC-MS.

[000370] Se llevó a cabo el análisis de muestra para los experimentos de estabilidad del microsoma usando una inyección de 20.0 µL en un automuestreador LEAP PAL con bomba binaria HPLC Agilent 1100 acoplada con un espectrómetro de masa AB Sciex 3200 QTrap. La separación se logró en una columna Waters XBridge BEH Shield 2.1x50 mm con partículas de 5 µm y una columna guard Phenomenex Gemini, usando una velocidad de flujo de 400 µL/min con ácido fórmico al 0.1% en agua para la fase móvil A y ácido fórmico al 0.1% en acetonitrilo para la fase móvil B. El gradiente se ajustó como sea necesario para dar la resolución y el tiempo de corrida. La detección fue en modo

positivo; los parámetros de la fuente y los criterios de selección de iones padre-hijo se eligieron como sea necesario para cada compuesto para lograr un límite apropiado de detección y relación señal a ruido. Las muestras se analizaron conjuntamente con piezas en blanco apropiadas a fin de asegurar la especificidad.

[000371] La velocidad de hidrólisis para cada profármaco se determinó al monitorizar la concentración del compuesto de prueba como sigue. El área pico para el analito se dividió por el área pico para la norma interna para dar una relación de área. La relación de área para cada una de las dos replicas en cada punto de tiempo se dividió por la relación de área para el punto de tiempo 0 para dar el por ciento que permanece en cada punto de tiempo. El logaritmo natural del por ciento que permanece versus tiempo para todas las réplicas se representó usando Microsoft Excel y se ajustó a una línea de tendencia lineal. La vida media para cada compuesto de prueba se estimó al dividir el logaritmo natural de 2 por la pendiente de la línea de tendencia. El por ciento que permanece para cada compuesto de prueba y la vida media calculada se presentan en la tabla 10 posterior.

Tabla 10. Velocidad de activación de profármacos de compuesto 13 en 0.500 mg/ml de microsomas de hígado humano a una concentración de profármaco de 1.00 µM

Tabla 10.					
Compuesto #	% promedio de relación de área inicial a t=0 min	% promedio de relación de área inicial a t=5 min	% promedio de relación de área inicial a t=10 min	% promedio de relación de área inicial a t=30 min	Vida media estimada (minutos) (redondeado a valor de número entero más cercano)
26	100	73.4	55.9	11.9	10
27	100	91.4	80.4	25.0	14
28	100	50.8	23.3	19.6	15

42	100	27.1	10.3	0.4	4
43	100	64.4	44.6	0.6	4

5

10

15

20

25