



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) BR 112015013123-9 B1**



**(22) Data do Depósito:** 05/12/2013

**(45) Data de Concessão:** 17/02/2021

---

**(54) Título:** INIBIDORES DE BETA-LACTAMASE, SEU USO, E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

**(51) Int.Cl.:** C07F 5/02; A61K 31/69; A61P 31/04.

**(30) Prioridade Unionista:** 07/12/2012 US 61/734,900; 14/03/2013 US 61/783,238.

**(73) Titular(es):** VENATORX PHARMACEUTICALS, INC..

**(72) Inventor(es):** CHRISTOPHER J. BURNS; DENIS DAIGLE; BIN LIU; DANIEL MCGARRY; DANIEL C. PEVEAR; ROBERT E. LEE TROUT.

**(86) Pedido PCT:** PCT US2013073428 de 05/12/2013

**(87) Publicação PCT:** WO 2014/089365 de 12/06/2014

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 05/06/2015

**(57) Resumo:** INIBIDORES DE BETA-LACTAMASE, SEU USO, E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA. A invenção refere-se a compostos e composições que modulam a atividade das beta-lactamases. Em algumas modalidades, os compostos aqui descritos inibem a beta-lactamase. Em certas modalidades, os compostos aqui descritos são úteis no tratamento de infecções bacterianas.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para  
**"INIBIDORES DE BETA-LACTAMASE, SEU USO, E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA".**

REFERÊNCIA CRUZADA AOS PEDIDOS RELACIONADOS

[0001] Este pedido reivindica o benefício do Pedido No. de Série US 61/734,900, depositado em 7 de dezembro de 2012, e do Pedido No. de Série US 61/783,238, depositado em 14 de março de 2013, cada um dos quais são aqui incorporados por referência na sua totalidade.

CAMPO DA INVENÇÃO

[0002] A presente invenção se refere aos compostos contendo boro, composições, preparações e ao seu uso como inibidores de enzimas beta-lactamases e como agentes antibacterianos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

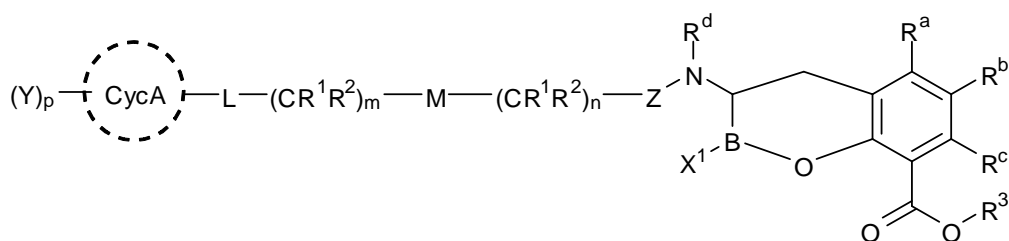
[0003] Os antibióticos são os medicamentos mais eficazes para a cura de doenças infecciosas bacterianas clinicamente. Eles possuem um amplo mercado devido às suas vantagens de bom efeito antibacteriano com efeitos colaterais limitados. Entre eles, a classe de beta-lactama dos antibióticos (por exemplo, penicilinas, cefalosporinas e carbapenemos) é amplamente utilizada porque ela possui um forte efeito bactericida e baixa toxicidade.

[0004] Para contrariar a eficácia das várias beta-lactamas, as bactérias têm evoluído para produzir variantes de enzimas de desativação de beta-lactama denominadas beta-lactamases, e com a capacidade de compartilhar esta ferramenta inter- e intra-espécies. Essas beta-lactamases são classificadas como "serina" ou "metalo" com base, respectivamente, na presença de uma chave de serina ou zinco no sítio ativo da enzima. A rápida disseminação desse mecanismo de resistência bacteriana pode severamente limitar as opções de tratamento com beta-lactama no hospital e na comunidade.

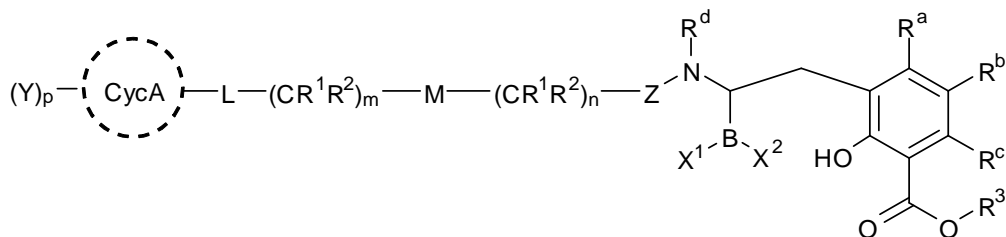
SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0005] São aqui descritos compostos que modulam a atividade das beta-lactamases. Em algumas modalidades, os compostos aqui descritos inibem as beta-lactamases. Em certas modalidades, os compostos aqui descritos são úteis no tratamento de infecções bacterianas.

[0006] Em um aspecto, são aqui fornecidos compostos de Fórmula I ou Fórmula Ia, ou seus sais, solvatos, polimorfos, estereoisômeros, tautômeros, profármacos, metabólitos, N-óxidos ou isômeros farmaceuticamente aceitáveis:



Fórmula (I)



Fórmula (Ia),

em que:

L é uma ligação,  $-\text{CR}^1\text{R}^2-$ ,  $>\text{C}=\text{O}$ , ou  $=\text{CR}^1-$ ;

M é uma ligação,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}(\text{O})-$ ,  $\text{SO}_2-$ , ou  $-\text{N}(\text{R}^4)-$ ;

m é 0, 1, ou 2;

n é 0, 1, 2, ou 3;

contanto que

quando n for 0, então M é uma ligação;

p é 0, 1, 2, 3, ou 4;

contanto que

quando p for 0, então L é  $-\text{CR}^1\text{R}^2-$  ou  $=\text{CR}^1-$ ;

$\text{X}^1$  e  $\text{X}^2$  são independentemente selecionados de  $-\text{OH}$ ,  $-$

OR<sup>8</sup>, ou F;

Z é >C=O, >C=S, ou >SO<sub>2</sub>;

CycA é um carbociclo não aromático de 3 a 10 membros opcionalmente substituído, em que uma funcionalidade de olefina opcional do carbociclo não aromático não é diretamente ligada a um substituinte de oxigênio, enxofre ou nitrogênio;

R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, e R<sup>c</sup> são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, flúor, cloro, bromo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila opcionalmente substituída, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, -OH, -OR<sup>10</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, e -SR<sup>10</sup>;

cada um de R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, flúor, cloro, bromo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila opcionalmente substituída, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila opcionalmente substituída, -OH, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, e -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

ou R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> tomados juntos formam um oxo, oxima, ou um carbociclo opcionalmente substituído ou heterociclo opcionalmente substituído com o carbono ao qual eles são ligados;

R<sup>3</sup> é hidrogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila opcionalmente substituída, ou um profármaco farmaceuticamente aceitável;

cada um de R<sup>d</sup>, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, -OH, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila opcionalmente substituída, alcoxialquila opcionalmente substituída, hidroxialquila opcionalmente substituída, aminoalquila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, heterociclilalquila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heteroaralquila opcionalmente substituída, (poli-etileno-glicol)-etila, e um

sacarídeo opcionalmente substituído;

ou  $R^4$  e  $R^5$  tomados juntos formam um heterociclo opcionalmente substituído com o nitrogênio ao qual eles são ligados;

$R^8$  é  $C_1-C_6$  alquila opcionalmente substituída,  $C_3-C_6$  cicloalquila opcionalmente substituída, ou um grupo de éster de boronato farmaceuticamente aceitável;

$R^{10}$  é  $C_1-C_6$  alquila opcionalmente substituída ou  $C_3-C_6$  cicloalquila opcionalmente substituída

e cada Y é independentemente um grupo compreendendo de 1 a 50 átomos de não hidrogênio selecionados do grupo que consiste em C, N, O, S, e P.

[0007] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula I ou Fórmula Ia,  $R^a$ ,  $R^b$ , e  $R^c$  são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, flúor, cloro,  $C_1-C_6$  alquila opcionalmente substituída,  $C_3-C_6$  cicloalquila opcionalmente substituída,  $-OH$ ,  $-OR^{10}$ ,  $-NR^4R^5$ , e  $-SR^{10}$ . Em certas modalidades,  $R^a$ ,  $R^b$  e  $R^c$  são independentemente hidrogênio, flúor, ou cloro. Nas modalidades preferidas,  $R^a$ ,  $R^b$ , e  $R^c$  são hidrogênio.

[0008] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula I ou Fórmula Ia,  $R^3$  é hidrogênio, metila, etila, propila, butila ou isopropila. Nas modalidades preferidas,  $R^3$  é hidrogênio.

[0009] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula I ou Fórmula Ia,  $X^1$  e  $X^2$  são  $-OH$ .

[0010] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula I ou Fórmula Ia,  $R^d$  é hidrogênio ou  $C_1-C_4$  alquila. Nas modalidades preferidas,  $R^d$  é hidrogênio.

[0011] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula I ou Fórmula Ia, Z é  $>C=O$  ou  $>SO_2$ . Nas modalidades preferidas, Z é  $>C=O$ .

[0012] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula I ou

Fórmula Ia, L é  $-CR^1R^2-$  ou  $=CR^1-$ ; M é  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO_2-$ , ou  $-N(R^4)-$ ; m é 0 ou 1; e n é 1 ou 2. Em certas modalidades, L é uma ligação,  $-CR^1R^2-$ , ou  $=CR^1-$ ; M é uma ligação ou  $-O-$ ; m é 0; e n é 1 ou 2. Em outras modalidades, L é uma ligação ou  $>C=O$ ; M é uma ligação ou  $-N(R^4)-$ ; e m e n são 0. Em outras modalidades, L é uma ligação; M é uma ligação; e m ou n são 1. Em algumas modalidades, L é  $-CR^1R^2-$  ou  $=CR^1-$ ; M é uma ligação; e m e n são 0. Em certas modalidades, L é  $-CR^1R^2-$  ou  $=CR^1-$ ; M é uma ligação; e m ou n são 1.

[0013] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula I ou Fórmula Ia, CycA é selecionado do grupo que consiste em ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclo-hexano, ciclo-heptano, ciclo-octano, ciclopenteno, ciclo-hexeno, ciclo-hepteno e ciclo-octeno, em que a funcionalidade de olefina do ciclopenteno, ciclo-hexeno, ciclo-hepteno e ciclo-octeno não é diretamente ligada a um substituinte de oxigênio, enxofre ou nitrogênio. Em certas modalidades, CycA é ciclobutano, ciclopentano, ciclo-hexano ou ciclo-hexeno, em que a funcionalidade de olefina do ciclo-hexeno não é diretamente ligada a um substituinte de oxigênio, enxofre ou nitrogênio. Em outras modalidades, CycA é selecionado do grupo que consiste em biciclo[3.3.0] octano, biciclo[4.3.0]nonano, cis-decalina, trans-decalina, biciclo[2.1.1] hexano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano e biciclo[3.3.2]decano. Nas modalidades preferidas, CycA é ciclobutano, ciclopentano, e ciclo-hexano. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula I ou Fórmula Ia, pelo menos um Y é selecionado do grupo de flúor, cloro, bromo,  $C_1-C_6$  alquila opcionalmente substituída,  $C_3-C_6$  cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclo opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída,  $=O$ ,  $-OH$ ,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-NR^4R^5$ ,  $-(CR^6R^7)_vNR^4R^5$ ,  $-(CR^6R^7)_vNR^4R^5(CR^6R^7)_vNR^4R^5$ ,  $-NR^4R^5(CR^6R^7)_vR_6$ ,  $-NR^4(CR^6R^7)_vNR^4R^5$ ,  $-NR^4(CR^6R^7)_vNR^4R^5(CR^6R^7)_vNR^4R^5$ ,  $-O(CR^6R^7)_vNR^4R^5$ ,

$-\text{S}(\text{O})_{0,1,2}(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  
 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{NR}^4(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  
 $-\text{NR}^4(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{OR}^{10}$ ,  $-\text{NR}^4(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{S}(\text{O})_{0,1,2}\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  
 $-\text{S}(\text{O})_{0,1,2}\text{NR}^4(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^4(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  
 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^4(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{NR}^5\text{C}(=\text{NR}^7)\text{NR}^4(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  
 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^5)\text{R}^6$ ,  $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^5)\text{R}^6$ ,  
 $-\text{NR}^4(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^5)\text{R}^6$ ,  $-\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^5)\text{R}^6$ ,  
 $-\text{S}(\text{O})_{0,1,2}(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^5)\text{R}^6$ ,  $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{C}(=\text{NR}^5)\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  
 $-\text{NR}^4(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{C}(=\text{NR}^5)\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{C}(=\text{NR}^5)\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  
 $-\text{S}(\text{O})_{0,1,2}(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{C}(=\text{NR}^5)\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^5)\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  
 $-\text{NR}^4(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^5)\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^5)\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  
 $-\text{S}(\text{O})_{0,1,2}(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^5)\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{NR}^4\text{C}(=\text{NR}^5)\text{NR}^4\text{C}(=\text{NR}^5)\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  
 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{C}(=\text{NR}^4)\text{NR}^5\text{C}(=\text{NR}^4)\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  
 $-\text{NR}^4(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{C}(=\text{NR}^4)\text{NR}^5\text{C}(=\text{NR}^4)\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  
 $-\text{NR}^4(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{NR}^4\text{C}(=\text{NR}^4)\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  
 $-\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{C}(=\text{NR}^4)\text{NR}^5\text{C}(=\text{NR}^4)\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  
 $-\text{S}(\text{O})_{0,1,2}-(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{C}(=\text{NR}^4)\text{NR}^5\text{C}(=\text{NR}^4)\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{NR}^4\text{C}(=\text{NR}^5)\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  
 $-\text{C}(=\text{NR}^4)\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^4)\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ ,  $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^6$ ,  $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ ,  
 $-\text{NR}^4\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  
 $-\text{Heteroaril}-\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{Heterocicilil}-\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{Heteroaril}-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^5)\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  
 $-\text{Heterocicilil}-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^5)\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)-\text{Heteroaril}-\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  
 $-\text{N}(\text{R}^4)-\text{Heterocicilil}-\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{Heteroaril}-\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  
 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{Heterocicilil}-\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{Heteroaril}-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^5)\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  
 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{Heterocicilil}-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^5)\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  
 $-\text{NR}^4\text{R}^5(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{Heterocicilil}-\text{C}(=\text{NR}^5)\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{Heteroarila}$ ,  
 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{Heterocicila}$ ,  $-\text{O}-\text{Heteroarila}$ ,  $-\text{O}-\text{Heterocicila}$ ,  
 $-\text{NR}^4(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{Heteroarila}$ ,  $-\text{NR}^4(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{Heterocicila}$ ,  
 $-\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{Heteroarila}$ ,  $-\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{Heterocicila}$ ,  
 $-\text{NR}^4(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{NR}^5-\text{Heteroarila}$ ,  $-\text{NR}^4(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{NR}^5-\text{Heterocicila}$ ,  
 $-\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{NR}^5-\text{Heteroarila}$ ,  $-\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{NR}^5-\text{Heterocicila}$ ,

-O(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>O-Heterociclila, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>R<sup>9+</sup>Q<sup>-</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>R<sup>9+</sup>Q<sup>-</sup>,  
 -NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>R<sup>9+</sup>Q<sup>-</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>9+</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>R<sup>9+</sup>Q<sup>-</sup><sub>2</sub>,  
 -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>(T)<sup>+</sup>Q<sup>-</sup>, e -O(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>R<sup>9+</sup>Q<sup>-</sup>;

em que:

cada T é independentemente selecionado do grupo que consiste em piridina-1-ila, pirimidin-1-ila, e tiazol-3-ila;

cada Q é independentemente um contra-íon farmacologicamente aceitável; e

cada v é independentemente 1, 2, 3, ou 4;

ou Y tomado juntamente com o átomo de carbono ao qual ele está ligado forma um espiro-carbociclo opcionalmente substituído ou espiro-heterociclo opcionalmente substituído;

ou dois Y tomados juntamente com o átomos de carbono ao qual eles são ligados formam um carbociclo opcionalmente substituído ou um heterociclo opcionalmente substituído;

cada um de R<sup>6</sup> e R<sup>7</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, flúor, cloro, bromo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila opcionalmente substituída, alcoxialquila opcionalmente substituída, hidroxialquila opcionalmente substituída, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila opcionalmente substituída, -OH, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>5</sup>, -C(O)OR<sup>5</sup>, -C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -C(N=R<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída;

ou R<sup>6</sup> e R<sup>7</sup> tomados juntos formam um oxo, oxima, ou um carbociclo opcionalmente substituído ou um heterociclo opcionalmente substituído com o carbono ao qual eles são ligados;

cada R<sup>9</sup> é independentemente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, pelo menos um Y compreende de 1 a 6 átomos de nitrogênio básicos. Em algumas modalidades, pelo menos um Y compreende 1, 2 ou 3 átomos de nitrogênio básicos. Em



algumas modalidades, pelo menos um Y compreende 2 átomos de nitrogênio básicos.

[0014] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula I ou Fórmula Ia, pelo menos um Y é selecionado do grupo que consiste flúor, cloro, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila opcionalmente substituída, =O, -OH, -OR<sup>10</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>R<sub>6</sub>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>Heterociclil-C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -O(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -N(R<sup>4</sup>)C(O)(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>N(R<sup>4</sup>)C(O)(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -C(O)NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>0,1,2</sub>NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>5</sup>C(O)NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -OC(O)NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>5</sup>C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>, -O(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -O(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -O(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>5</sup>C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>5</sup>C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -O(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>5</sup>C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)OR<sup>6</sup>, -C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -Heteroaril-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -Heterociclil-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -Heteroaril-N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -Heterociclil-N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -N(R<sup>4</sup>)-Heteroaril-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -N(R<sup>4</sup>)-Heterociclil-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>Heteroaril-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>Heterociclil-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>Heteroaril-N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>Heterociclil-N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>Heteroarila, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>Heterociclila, -O-Heteroarila, -O-Heterociclila, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>Heteroarila, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>Heterociclila, -O(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>Heteroarila, -O(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>Heterociclila, e

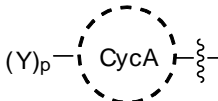
-O(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>O-Heterociclila. Em certas modalidades, pelo menos um Y é selecionado do grupo que consiste flúor, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila opcionalmente substituída, -OH, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>R<sub>6</sub>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>Heterociclil-C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -O(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -C(O)NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>5</sup>C(O)NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>5</sup>C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>5</sup>C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>5</sup>C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>6</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -Heterociclil-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -Heterociclil-N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -N(R<sup>4</sup>)-Heterociclil-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>Heterociclil-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>Heterociclil-N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>Heterociclila, e -NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>Heterociclila. Em outras modalidades, pelo menos um Y é selecionado do grupo que consiste em -Heteroaril-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -Heterociclil-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -Heteroaril-N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -Heterociclil-N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -N(R<sup>4</sup>)-Heteroaril-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -N(R<sup>4</sup>)-Heterociclil-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -Heteroaril-C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -Heterociclil-C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>Heteroaril-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>Heterociclil-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>Heteroaril-N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, e -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>Heterociclil-N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>. Nas modalidades preferidas, pelo menos um Y é selecionado do grupo que consiste em -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>OR<sup>10</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

$-\text{NR}^4(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^5)\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{CR}^6(\text{NR}^4\text{R}^5)(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  
 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{C}(=\text{NR}^5)\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  
 $-\text{C}(=\text{NR}^4)\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ ,  $-\text{NR}^4(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{Heteroarila}$ , e  $-\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{NR}^4\text{R}^5$ .

[0015] Em algumas modalidades,  $p$  é 0, 1, 2, 3, ou 4. Em certas modalidades,  $p$  é 1 ou 2. Em algumas modalidades,  $p$  é 1.

[0016] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula I ou Fórmula Ia,  $\text{R}^4$  e  $\text{R}^5$  são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio,  $-\text{OH}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquila opcionalmente substituída, alcoxialquila opcionalmente substituída, hidroxialquila opcionalmente substituída, e heterociclila opcionalmente substituída. Nas modalidades preferidas,  $\text{R}^4$  e  $\text{R}^5$  são independentemente hidrogênio ou  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquila opcionalmente substituída.

[0017] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula I ou Fórmula Ia,  $\text{R}^6$  e  $\text{R}^7$  são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquila opcionalmente substituída,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NR}^4\text{R}^5$ , e heterociclila opcionalmente substituída, ou  $\text{R}^6$  e  $\text{R}^7$  tomados juntos formam um heterociclo opcionalmente substituído com o carbono ao qual eles são ligados. Nas modalidades preferidas,  $\text{R}^6$  e  $\text{R}^7$  são independentemente hidrogênio, flúor, ou  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquila

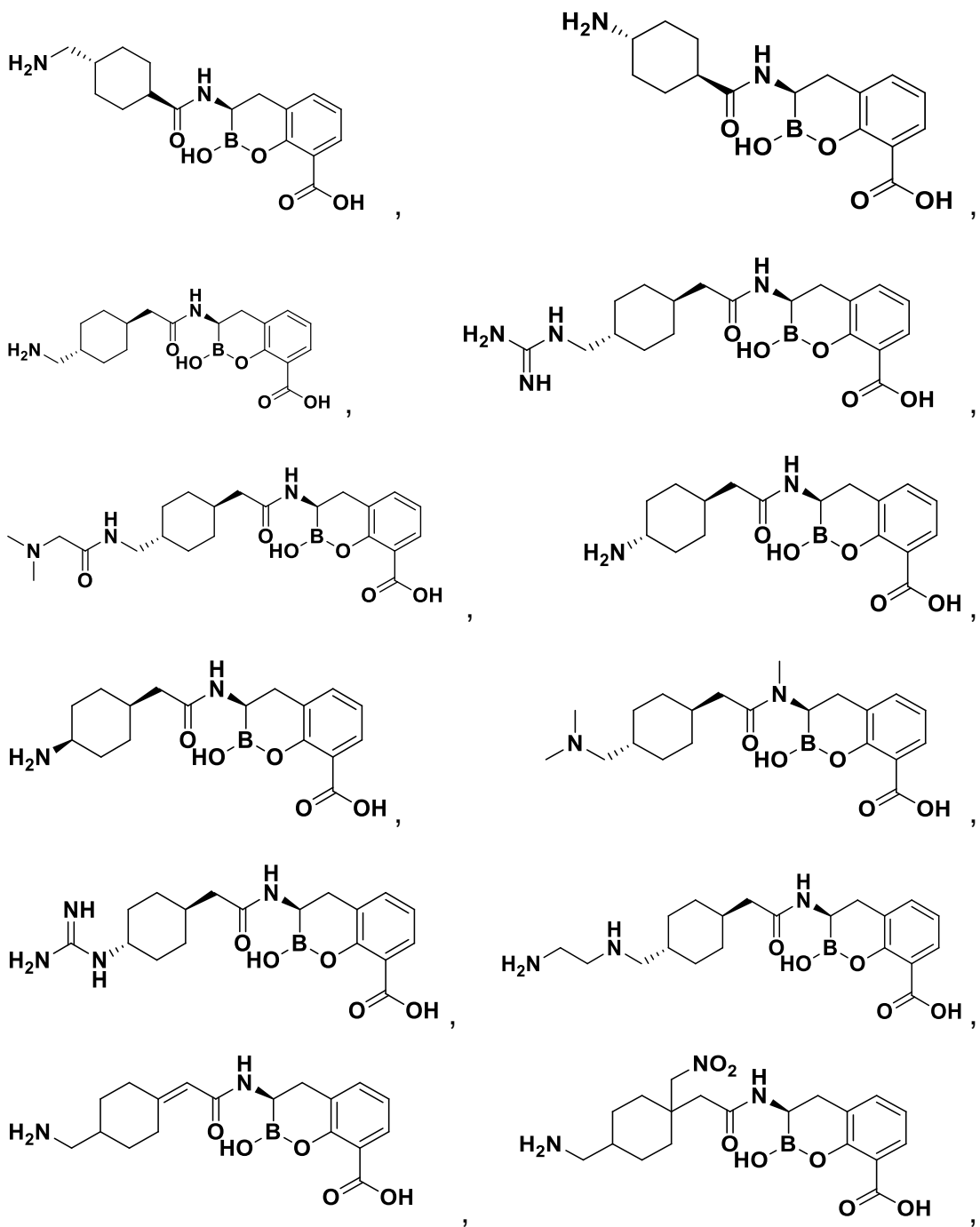
opcionalmente substituída. Em algumas modalidades,  é

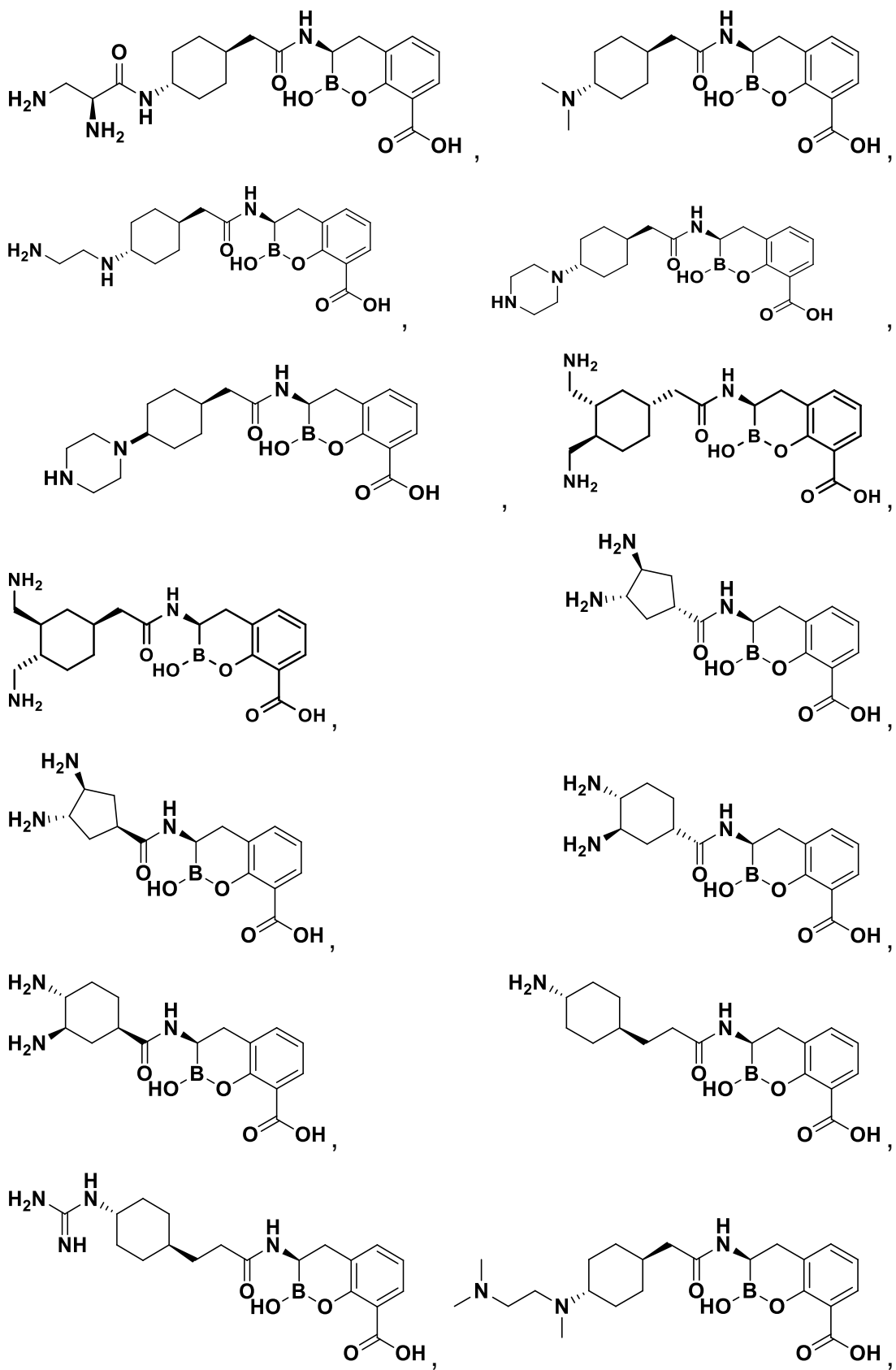
 . Em algumas modalidades,  é .

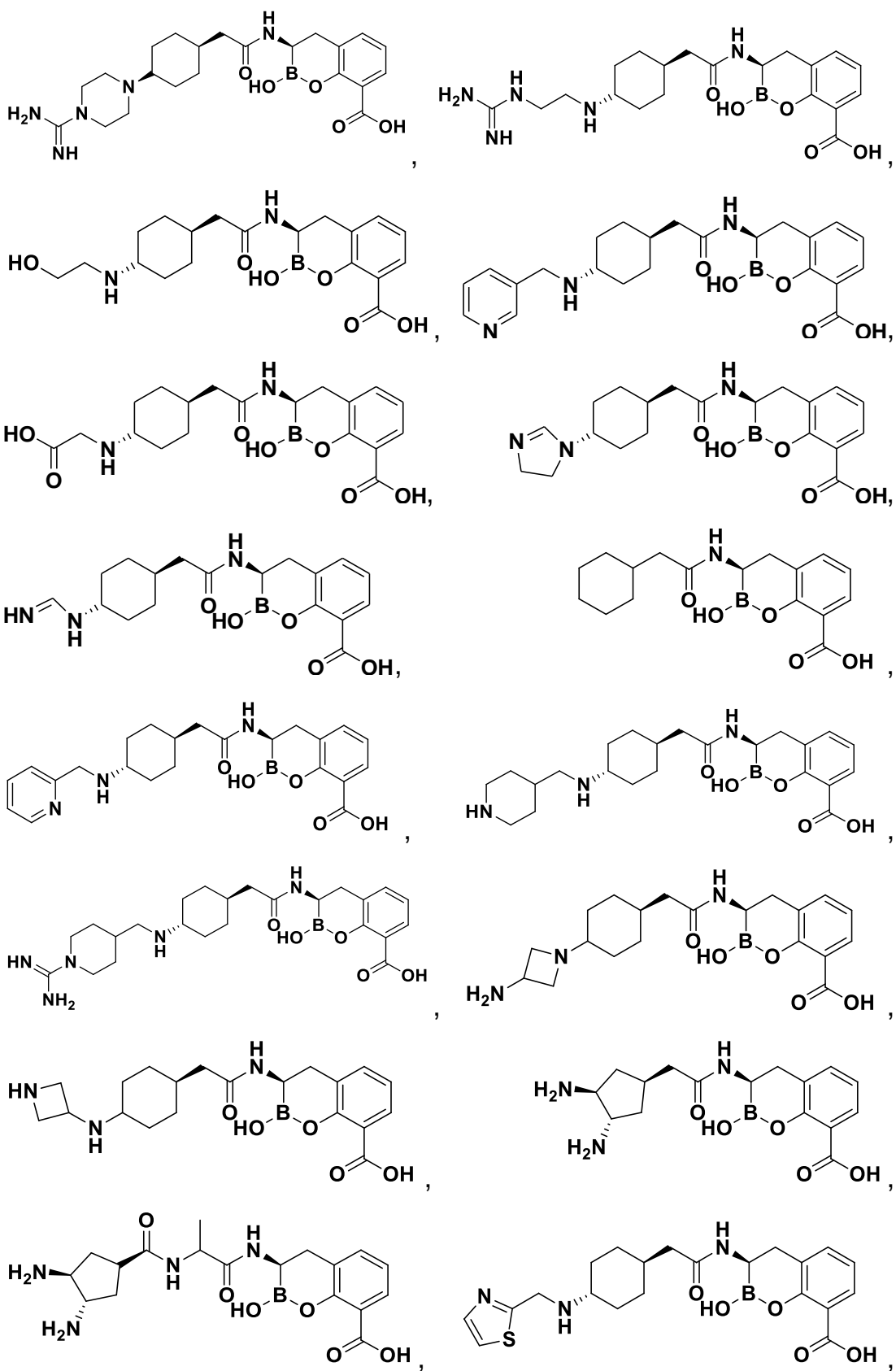
Em algumas modalidades,  $\text{Y}$  é  $-\text{NR}^4(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{NR}^4\text{R}^5$ . Em algumas modalidades,  $\text{Y}$  é  $-\text{NR}^4(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{NR}^4\text{C}(=\text{NR}^4)\text{NR}^4\text{R}^5$ . Em algumas modalidades,  $\text{Y}$  é  $-\text{NR}^4\text{R}^5$ . Em outras modalidades,  $\text{Y}$  é  $-\text{NR}^4\text{C}(=\text{NR}^4)\text{NR}^4\text{R}^5$ . Em algumas modalidades,  $\text{Y}$  é  $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{NR}^4\text{R}^5$ . Em algumas modalidades,  $\text{Y}$  é  $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{NR}^4\text{C}(=\text{NR}^4)\text{NR}^4\text{R}^5$ . Em algumas modalidades,  $v$  é 2. Em algumas modalidades,  $v$  é 1. Em algumas modalidades, cada um de  $\text{R}^4$  e  $\text{R}^5$  é selecionado de H,  $\text{C}_1\text{-C}_6$

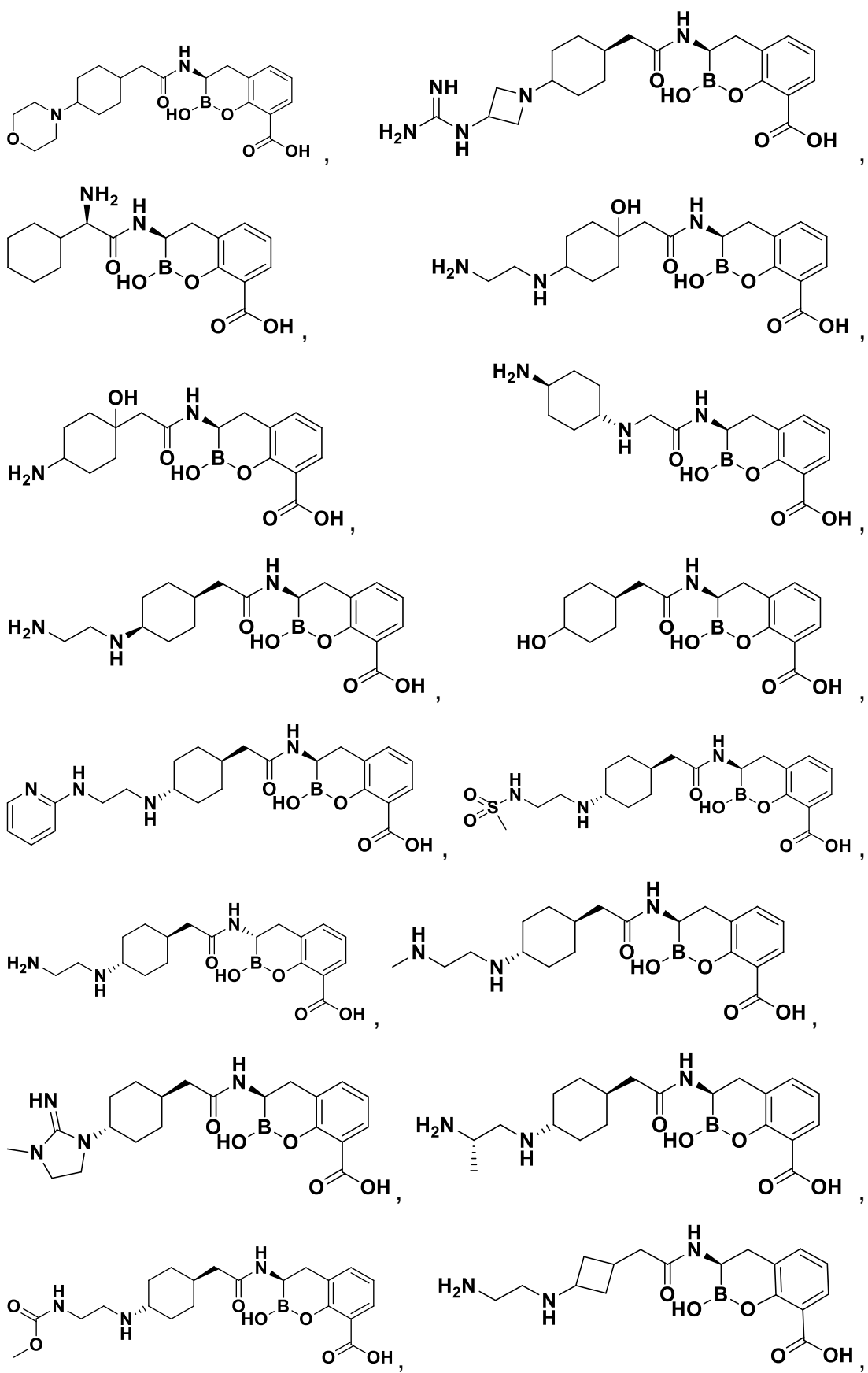
alquila opcionalmente substituída ou C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, cada um de R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, e R<sup>7</sup> é H.

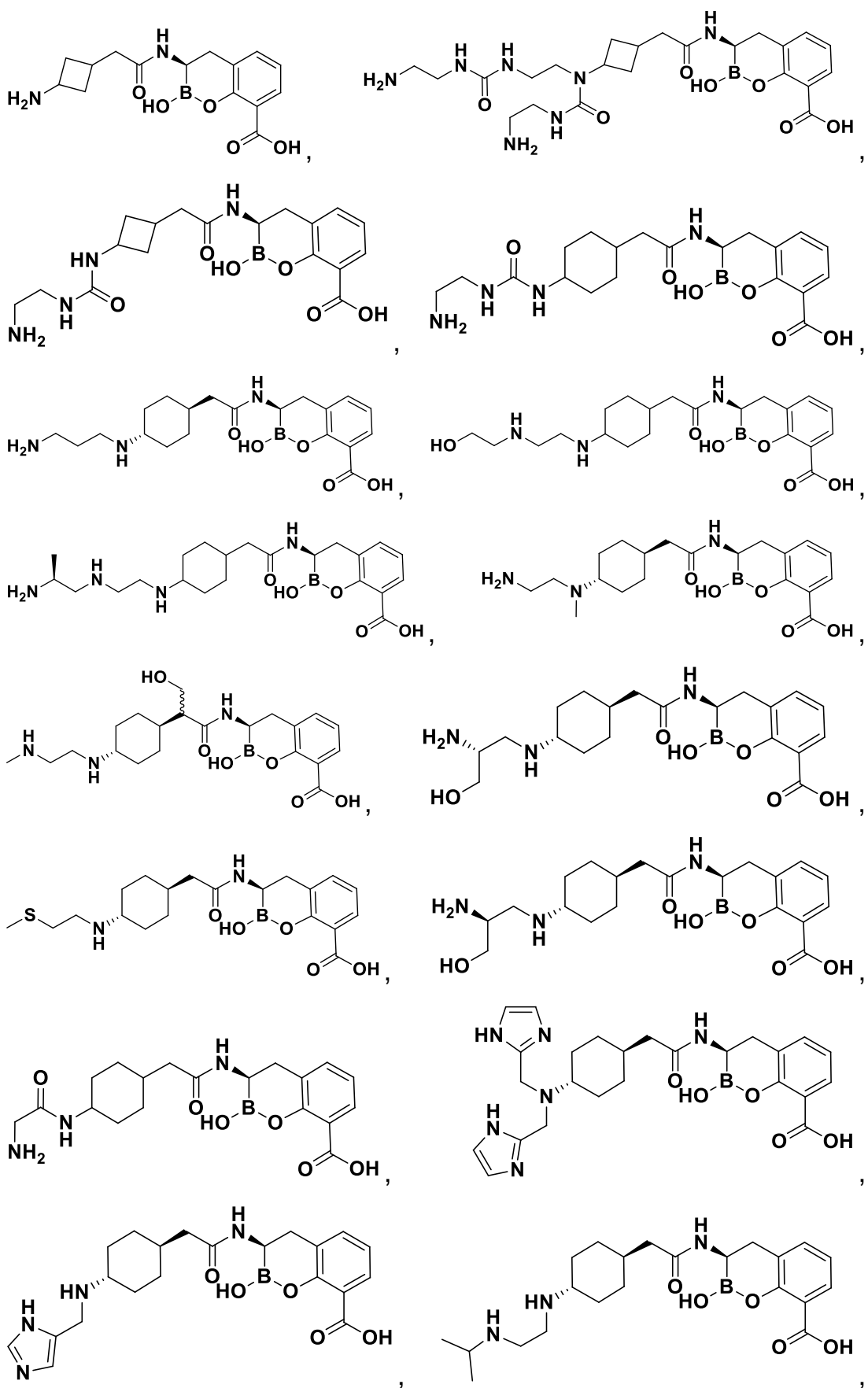
[0018] Em certas modalidades de um composto de Fórmula I ou Fórmula Ia, o composto é selecionado do grupo representado pelas seguintes estruturas:





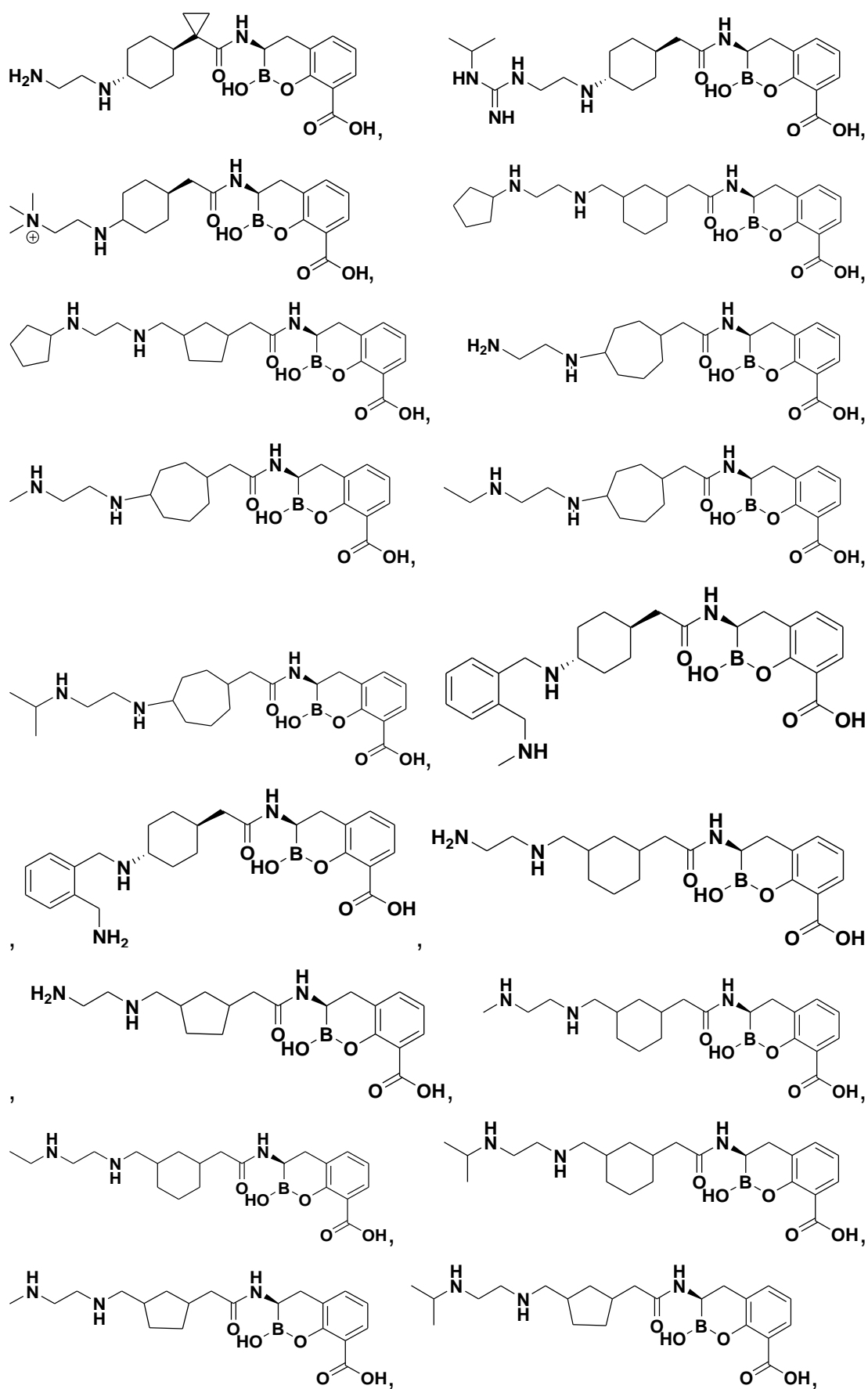












ou um sal, solvato, polimorfo, estereoisômero, tautômero,

profármaco, metabólito, N-óxido ou isômero farmaceuticamente aceitável destes, em que o composto está presente em uma forma cíclica fechada de acordo com a Fórmula I e como mostrado nas estruturas acima, uma forma acíclica aberta de acordo com a Fórmula Ia, ou suas misturas. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula I ou Fórmula Ia é o estereoisômero representado por qualquer uma das estruturas acima. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula I ou Fórmula Ia é um enantiômero do estereoisômero representado por qualquer uma das estruturas acima. Em certas modalidades, o composto de Fórmula I ou Fórmula Ia é um diastereômero do estereoisômero representado por qualquer uma das estruturas acima. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula I ou Fórmula Ia é uma mistura de enantiômeros e/ou diastereômeros do estereoisômero representado por qualquer uma das estruturas acima. Em certas modalidades, o composto de Fórmula I ou Fórmula Ia é um racemato do estereoisômero representado por qualquer uma das estruturas acima.

[0019] Em outro aspecto, são aqui fornecidas as composições farmacêuticas que compreendem um composto de Fórmula I ou Fórmula Ia como aqui descrito, ou um sal, solvato, polimorfo, estereoisômero, tautômero, profármaco, metabólito, N-óxido ou isômero deste, e um excipiente farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica ainda compreende um antibiótico de beta-lactama. Em certas modalidades, o antibiótico de beta-lactama é uma penicilina, cefalosporina, carbapenem, monobactama, monobactama ligado com ponte, ou uma combinação destes.

[0020] Em um outro aspecto, são aqui fornecidos métodos de tratamento de uma infecção bacteriana em um indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de uma composição farmacêutica como aqui descrita, opcionalmente em combinação com um antibiótico

de beta-lactama. Em certas modalidades, os métodos de tratamento de uma infecção bacteriana em um indivíduo compreendem a administração ao indivíduo de uma composição farmacêutica como aqui descrita em combinação com um antibiótico de beta-lactama.

#### INCORPORAÇÃO POR REFERÊNCIA

[0021] Todas as publicações, patentes e pedidos de patente mencionados neste relatório descritivo são aqui incorporadas por referência na mesma medida como se cada publicação, patente ou pedido de patente individual fosse específica e individualmente indicada para ser incorporada por referência.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0022] As beta-lactamases são tipicamente agrupadas em 4 classes: classes Ambler A, B, C, e D, com base nas suas sequências de aminoácido. As enzimas nas classes A, C e D são serina beta-lactamases de sítio ativo, enquanto que as enzimas de classe B são dependentes de Zn. As cefalosporinas e carbapenens de geração mais recente foram desenvolvidas parcialmente com base na sua capacidade de evadir o efeito de desativação das variantes de beta-lactamase com base em serina precoce. No entanto, uma recente onda de novas versões de beta-lactamases baseadas em serina – por exemplo, as enzimas Class A Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL), carbapenemases de classe A (por exemplo, KPC-2), cefalosporinases de classe C mediadas por cromossomas e plasmídeos (AmpC , CMY, etc.), e oxacillinases de classe D – assim como as metalo-beta-lactamases de classe B (por exemplo, VIM, NDM) começou a diminuir a utilidade da família de antibiótico de beta-lactama, incluindo os medicamentos de beta-lactama de geração mais recente, levando a um problema médico grave. Na verdade, o número de beta-lactamases à base de serina catalogadas explodiu de menos de dez na década de 70 para mais de 750 variantes (ver, por exemplo,

Jacoby & Bush, "Amino Acid Sequences for TEM, SHV and OXA Extended-Spectrum and Inhibitor Resistant  $\beta$ -Lactamases", on the Lahey Clinic website).

[0023] Os inibidores de beta-lactamase comercialmente disponíveis (ácido clavulânico, sulbactam, tazobactam) foram desenvolvidos para tratar as beta-lactamases que eram clinicamente relevantes na década de 1970 e 1980 (por exemplo, penicilinas). Estes inibidores da beta-lactamase são fracamente ativos contra a diversidade das enzimas beta-lactamase (à base tanto de serina quanto de metalo) que aparecem agora clinicamente. Além disso, estes inibidores de enzima estão disponíveis apenas como combinações fixas com derivados de penicilina. Nenhuma combinação com cefalosporinas (ou carbapenemos) está clinicamente disponível. Este fato, combinado com o aumento do uso de cefalosporinas e carbapenens de geração mais recente, está impulsionando a seleção e difusão das novas variantes de beta-lactamase (ESBLs, carbapenemases, cromossomas e oxacillinas Classe C, Classe D mediadas por plasmídeo, etc.). Embora mantenha uma boa atividade inibitória contra as ESBLs, os inibidores de beta-lactamase herdados são em grande parte ineficazes contra as novas carbapenemases Classe A e Classe B, contra o cromossoma e cefalosporinas Classe C mediadas por plasmídeos e contra muitas das oxacillinas Classe D.

[0024] Para tratar esta crescente vulnerabilidade terapêutica, e porque existem três classes moleculares principais de beta-lactamases à base de serina, e uma classe principal de metalo-beta-lactamases, e cada uma destas classes contêm números significativos de variantes de beta-lactamase, identificamos uma abordagem para o desenvolvimento de novos inibidores de beta-lactamase com funcionalidade de amplo espectro. Em particular, identificamos uma abordagem para o desenvolvimento de compostos que são ativos contra as enzimas

beta-lactamases à base tanto de serina quanto de metalo. Os compostos da presente invenção demonstram potente atividade em todas as quatro classes principais de beta-lactamases.

[0025] A presente invenção é direcionada a certos compostos à base de boro (ácidos borônicos e ésteres de ácido borônico cíclicos), que são inibidores da beta-lactamase e compostos antibacterianos. Os compostos e seus sais farmacologicamente aceitáveis são úteis isoladamente e em combinação com antibióticos de beta-lactama para o tratamento de infecções bacterianas, particularmente as infecções bacterianas resistentes a antibiótico. Algumas modalidades incluem compostos, composições, composições farmacêuticas, seu uso e preparação.

#### Definições

[0026] Na descrição que se segue, certos detalhes específicos são apresentados de modo a fornecer um entendimento completo das várias modalidades. No entanto, uma pessoa versada na técnica entenderá que a invenção pode ser praticada sem estes detalhes. Em outros casos, as estruturas bem conhecidas não foram apresentadas ou descritas com detalhes para evitar descrições obscuras desnecessárias das modalidades. A não ser que o contexto exija de outra maneira, ao longo do relatório descritivo e reivindicações que se seguem, a palavra "compreender" e suas variações, tais como, "compreende" e "compreendendo", devem ser interpretadas em um sentido inclusivo aberto, isto é, como "incluindo, mas não limitado a estes". Além disso, os tópicos aqui fornecidos são apenas para conveniência e não para interpretar o escopo ou significado da invenção reivindicada.

[0027] A referência ao longo deste relatório descritivo a "uma modalidade" ou "uma concretização", significa que um aspecto, estrutura ou característica particular descrita em conexão com a modalidade está incluído em pelo menos uma modalidade. Assim, as

aparências das frases "em uma modalidade" ou "em uma concretização" em vários lugares ao longo deste relatório descritivo não estão necessariamente referindo-se totalmente à mesma modalidade. Além disso, os aspectos, estruturas ou características particulares podem ser combinados de qualquer forma adequada em uma ou mais modalidades. Da mesma forma, como utilizado neste relatório descritivo e nas reivindicações anexas, as formas singulares "um", "uma", "o" e "a" incluem as referências no plural, a não ser que conteúdo claramente dite de outra maneira. Deve também ser observado que o termo "ou" é geralmente empregado no seu sentido incluindo "e/ou", a não ser que o conteúdo claramente dite de outro modo.

[0028] O termo "antibiótico" se refere a um composto ou composição que diminui a viabilidade de um microrganismo, ou que inibe o crescimento ou a proliferação de um microrganismo. A frase "inibe o crescimento ou a proliferação" significa aumentar o tempo de geração (isto é, o tempo necessário para a célula bacteriana se dividir ou para a população se dobrar) pelo menos ao redor de 2 vezes. Os antibióticos preferidos são aqueles que podem aumentar o tempo de geração em pelo menos cerca de 10 vezes ou mais (por exemplo, pelo menos cerca de 100 vezes ou ainda indefinidamente, como na morte celular total). Como utilizado nesta descrição, um antibiótico é ainda destinado a incluir um agente antimicrobiano, bacteriostática ou bactericida. Exemplos de antibióticos adequados para uso em relação à presente invenção incluem penicilinas, cefalosporinas e carbapenemos.

[0029] O termo "antibiótico de  $\beta$ -lactama" se refere a um composto com propriedades antibióticas que contém uma funcionalidade de  $\beta$ -lactama. Exemplos não limitativos de antibióticos de  $\beta$ -lactama úteis com respeito à invenção incluem penicilinas, cefalosporinas, penemos, carbapenemos e monobactamas.

[0030] O termo " $\beta$ -lactamase" significa uma proteína capaz de

inativar um antibiótico de  $\beta$ -lactama. A  $\beta$ -lactamase pode ser uma enzima que catalisa a hidrólise do anel de  $\beta$ -lactama de um antibiótico de  $\beta$ -lactama. De particular interesse aqui são as  $\beta$ -lactamases microbianas. A  $\beta$ -lactamase pode ser, por exemplo, uma serina  $\beta$ -lactamase ou uma metalo- $\beta$ -lactamase. As  $\beta$ -lactamases de interesse incluem aquelas descritas em um website contínuo que monitora a nomenclatura da beta-lactamase ([www.lahey.org](http://www.lahey.org)) e em Bush, K. and G. A. Jacoby. 2010. An updated functional classification of  $\beta$ -lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother.* 54:969-976. As  $\beta$ -lactamases de interesse particular aqui incluem as  $\beta$ -lactamases encontradas em bactérias tais como as  $\beta$ -lactamases de classe A incluindo as subclasses SHV, CTX-M e KPC, as  $\beta$ -lactamases de classe B tais como VIM, as  $\beta$ -lactamases de classe C (mediadas tanto por cromossoma quanto por plasmídeo), e as  $\beta$ -lactamases de classe D. O termo "inibidor de  $\beta$ -lactamase" se refere a um composto que é capaz de inibir a atividade de  $\beta$ -lactamase. A inibição da atividade de  $\beta$ -lactamase significa a inibição da atividade de uma  $\beta$ -lactamase de classe A, B, C ou D. Para aplicações antimicrobianas a inibição em uma concentração inibidora de 50 % é preferivelmente alcançada em ou abaixo de cerca de 100 microgramas/mL, ou em ou abaixo de cerca de 50 microgramas/mL, ou em ou abaixo de cerca de 25 microgramas/mL. Os termos  $\beta$ -lactamases de "classe A", "classe B", "classe C" e "classe D" são compreendidos por aqueles versados na técnica e estão descritos em Bush, K. and G. A. Jacoby. 2010. An updated functional classification of  $\beta$ -lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother.* 54:969-976.

[0031] Os termos abaixo, como aqui utilizados, possuem os seguintes significados, a não ser que indicados de outra maneira.

[0032] "Amino" se refere ao radical  $\text{-NH}_2$ .

[0033] "Ciano" ou "nitrila" se refere ao radical  $\text{-CN}$ .



- [0034] "Hidróxi" ou "hidroxila" se refere ao radical -OH.
- [0035] "Nitro" se refere ao radical -NO<sub>2</sub>.
- [0036] "Oxo" se refere ao substituinte =O.
- [0037] "Oxima" se refere ao substituinte =N-OH.
- [0038] "Tioxo" se refere ao substituinte =S.
- [0039] "Alquila" se refere a um monorradical de hidrocarboneto saturado de cadeia reta opcionalmente substituída ou de cadeia ramificada opcionalmente substituída tendo de um a cerca de dez átomos de carbono, mais preferivelmente de um a seis átomos de carbono, em que um carbono sp<sup>3</sup>-hibridizado do resíduo de alquila está ligado ao resto da molécula por uma ligação única. Exemplos incluem, mas não são limitados a estes, metila, etila, n-propila, isopropila, 2-metil-1-propila, 2-metil-2-propila, 2-metil-1-butila, 3-metil-1-butila, 2-metil-3-butila, 2,2-dimetil-1-propila, 2-metil-1-pentila, 3-metil-1-pentila, 4-metil-1-pentila, 2-metil-2-pentila, 3-metil-2-pentila, 4-metil-2-pentila, 2,2-dimetil-1-butila, 3,3-dimetil-1-butila, 2-etil-1-butila, n-butila, isobutila, sec-butila, t-butila, n-pentila, isopentila, neopentila, terc-amila e hexila, e grupos de alquila maiores, tais como heptila, octila e similares. Quando aqui aparece uma faixa numérica tal como "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila" ou "C<sub>1-6</sub> alquila", significa que o grupo de alquila pode consistir de 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono ou 6 átomos de carbono, embora a presente definição também cubra a ocorrência do termo "alquila" onde nenhuma faixa numérica é designada. A não ser que mencionado de outra maneira especificamente no relatório descritivo, um grupo de alquila pode ser opcionalmente substituído como descrito abaixo, por exemplo, com oxo, amino, nitrila, nitro, hidroxila, alquila, alquilenos, alquinila, alcóxi, arila, cicloalquila, heterociclila, heteroarila, e similares .
- [0040] "Alquenila" se refere a um monorradical de hidrocarboneto

de cadeia reta opcionalmente substituída ou cadeia ramificada opcionalmente substituída tendo uma ou mais ligações duplas carbono-carbono e tendo de dois a cerca de dez átomos de carbono, mais preferivelmente de dois a cerca de seis átomos de carbono, em que um carbono sp<sup>2</sup>-hibridado do resíduo de alquenila está ligado ao resto da molécula por uma ligação única. O grupo pode estar na conformação *cis* ou *trans* ao redor das ligações duplas, e deve ficar entendido de incluir ambos os isômeros. Exemplos incluem, mas não são limitados a estes, etenila (-CH=CH<sub>2</sub>), 1-propenila (-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), isopropenila [-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>], butenila, 1,3-butadienila e similares. Toda vez que aqui aparece uma faixa numérica tal como "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila" ou "C<sub>2-6</sub> alquenila", significa que o grupo de alquenila pode consistir de dois átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono ou 6 átomos de carbono, embora a presente definição também cubra a ocorrência do termo "alquenila", onde nenhuma faixa numérica é designada.

[0041] "Alquinila" se refere a um mono-radical de hidrocarboneto de cadeia reta opcionalmente substituída ou cadeia ramificada opcionalmente substituída tendo uma ou mais ligações triplas carbono-carbono e tendo de dois a cerca de dez átomos de carbono, mais preferivelmente de dois a cerca de seis carbonos átomos. Exemplos incluem, mas não são limitados a estes, etinila, 2-propinila, 2-butenila, 1,3-butadiinila e similares. Quando aparece aqui uma faixa numérica tal como "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinila" ou "C<sub>2-6</sub> alquinila", significa que o grupo de alquinila pode consistir de dois átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono ou 6 carbono átomos, embora a presente definição também cubra a ocorrência do termo "alquinila" onde nenhuma faixa numérico é designada.

[0042] "Alquilenos" ou "cadeia de alquilenos" se refere a uma cadeia de hidrocarboneto divalente reta ou ramificada. A não ser que

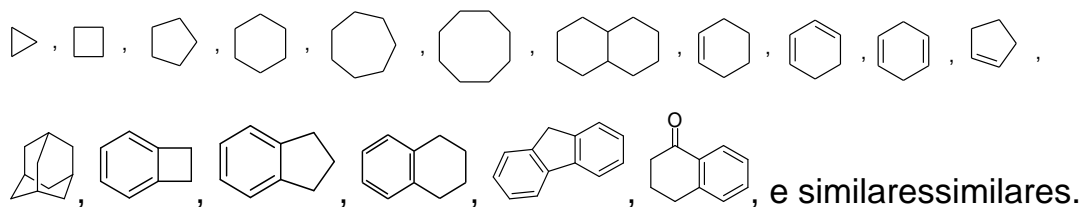
mencionado especificamente de outra maneira no relatório descritivo, um grupo de alquilenos pode ser opcionalmente substituído como descrito abaixo.

[0043] "Alcóxi" se refere a um radical da fórmula  $OR_a$ , onde  $R_a$  é um radical de alquila como definido. A não ser que mencionado especificamente de outra maneira no relatório descritivo, um grupo de alcóxi pode ser opcionalmente substituído como descrito abaixo.

[0044] "Arla" se refere a um radical derivado de um sistema de anel de hidrocarboneto que compreende hidrogênio, de 6 a 30 átomos de carbono e pelo menos um anel aromático. O radical de arila pode ser um sistema de anel monocíclico, bicíclico, tricíclico ou tetracíclico, o qual pode incluir sistemas de anel fundidos ou ligados com ponte. Os radicais de arila incluem, mas não são limitados a estes, radicais de arila derivados dos sistemas de anel de hidrocarboneto de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benzeno, criseno, fluoranteno, fluoreno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, fenaleno, fenantreno, pleiadenos, pireno e trifenileno. A não ser que mencionado especificamente de outra maneira no relatório descritivo, o termo "arila" ou o prefixo "ar-" (tal como em "aralquila") é planejado para incluir os radicais de arila que são opcionalmente substituídos.

[0045] "Cicloalquila" ou "carbociclo" se refere a um anel estável não aromático, monocíclico ou policíclico carbocíclico, o qual pode incluir sistemas de anel fundidos ou ligados com ponte, que é saturado ou insaturado. As cicloalquilas ou carbociclos representativos incluem, mas não são limitados a estes, cicloalquilas tendo de três a quinze átomos de carbono, de três a dez átomos de carbono, de três a oito átomos de carbono, de três a seis átomos de carbono, de três a cinco átomos de carbono, ou de três a quatro átomos de carbono. Cicloalquilas ou carbociclos monocíclicos incluem, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila,

ciclopentila, ciclo-hexila, ciclo-hexenila, ciclo-heptila e ciclo-octila. As cicloalquilas ou carbociclos policíclicos incluem, por exemplo, adamantila, norbornila, decalinila, biciclo[3.3.0]octano, biciclo[4.3.0] nonano, cis-decalina, trans-decalina, biciclo[2.1.1]hexano, biciclo [2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano e biciclo[3.3.2]decano, e 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanila. A não ser que de outra maneira mencionada especificamente no relatório descritivo, um grupo de cicloalquila ou carbociclo pode ser opcionalmente substituído. Exemplos ilustrativos de grupos de cicloalquila incluem, mas não são limitados a estes, os seguintes componentes:



[0046] "Aralquila" significa um radical de -(alquilen)-R onde R é arila como definido acima.

[0047] "Cicloalquilalquila" significa um radical de -(alquilen)-R onde R é cicloalquila como definido acima; por exemplo, ciclopropilmetila, ciclobutilmetila, ciclopentiletila ou ciclo-hexilmetila, e similares.

[0048] "Fundido" se refere a qualquer estrutura de anel aqui descrita que é fundida com uma estrutura de anel existente. Quando o anel fundido for um anel de heterociclila ou um anel de heteroarila, qualquer átomo de carbono na estrutura de anel existente que se torna parte do anel de heterociclila fundido ou do anel de heteroarila fundido pode ser substituído com um átomo de nitrogênio.

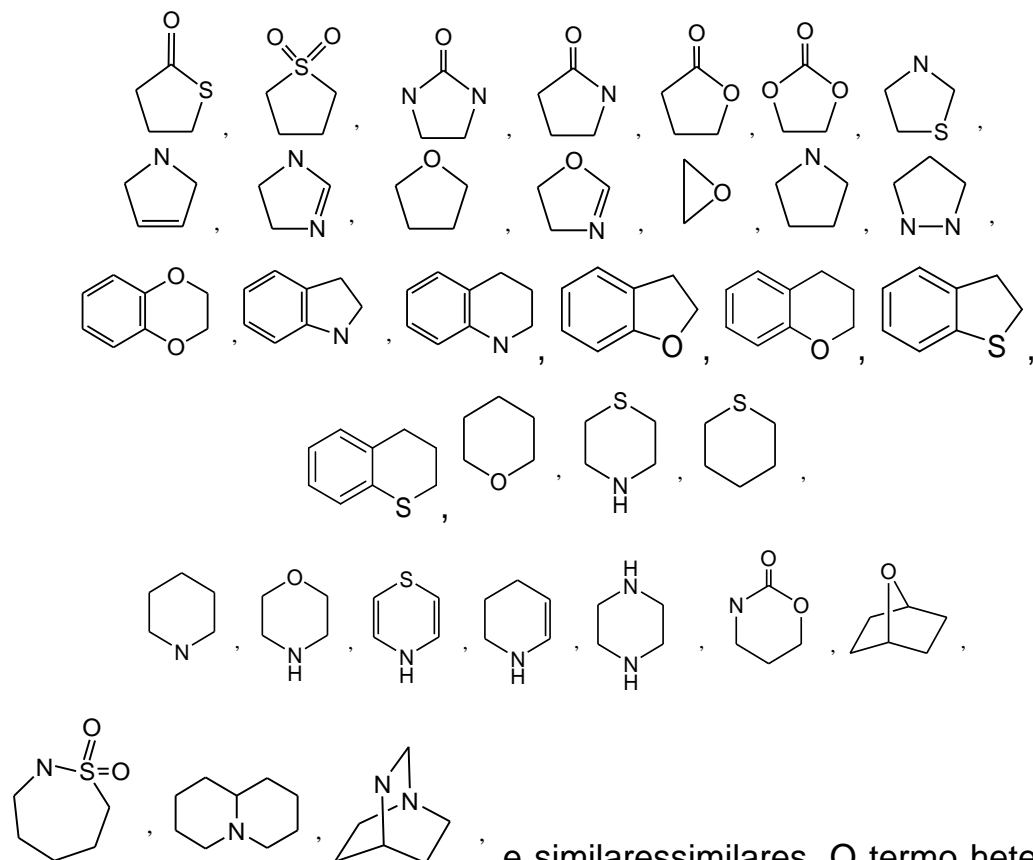
[0049] "Halo" ou "halogêneo" se refere a bromo, cloro, flúor ou iodo.

[0050] "Haloalquilo" se refere a um radical de alquila, como definido acima, que é substituído por um ou mais radicais de halo, como definido acima, por exemplo, trifluorometila, difluorometila, fluorometila, triclorometila, 2,2,2-trifluoroetila, 1,2-difluoroetila,

3-bromo-2-fluoropropila, 1,2-dibromoetila, e similares. A não ser que mencionado especificamente de outra maneira no relatório descritivo, um grupo de haloalquila pode ser opcionalmente substituído.

[0051] "Haloalcóxi" de modo semelhante se refere a um radical da fórmula  $-OR_a$ , onde  $R_a$  é um radical de haloalquila como definido. A não ser que mencionado especificamente de outra maneira no relatório descritivo, um grupo de haloalcóxi pode ser opcionalmente substituído como descrito abaixo.

[0052] "Heterocicloalquila" ou "heterociclila" ou "anel heterocíclico" ou "heterociclo" se refere a um radical de anel não aromático estável de 3 a 24 membros compreendendo de 2 a 23 átomos de carbono e de um a 8 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, fósforo e enxofre. A não ser que mencionado especificamente de outra maneira no relatório descritivo, o radical de heterociclila pode ser um sistema de anel monocíclico, bicíclico, tricíclico ou tetracíclico, o qual pode incluir sistemas de anel fundidos ou ligados com ponte; e os átomos de nitrogênio, carbono ou enxofre no radical de heterociclila podem ser opcionalmente oxidados; o átomo de nitrogênio pode ser opcionalmente quaternizado; e o radical de heterociclila pode ser parcial ou completamente saturado. Exemplos de tais radicais de heterociclila incluem, mas não são limitados a estes, azetidinila, dioxolanila, tienil[1,3]ditanila, decaidroisoquinolila, imidazolinila, imidazolidinila, isotiazolidinila, isoxazolidinila, morfolinila, octa-hidroindolila, octa-hidroisoindolila, 2-oxopiperazinila, 2-oxopiperidinila, 2-oxopirrolidinila, oxazolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-piperidonila, pirrolidinila, pirazolidinila, quinuclidinila, tiazolidinila, tetraidrofurila, tritianila, tetraidropiranila, tiomorfolinila, tiamorfolinila, 1-oxo-tiomorfolinila, 1,1-dioxo-tiomorfolinila, 12-coroa-4, 15-coroa-5, 18-coroa-6, 21-coroa-7, aza-18-coroa-6, diaza-18-coroa-6, aza-21-coroa-7, e diaza-21-coroa-7. A não ser que de outra maneira



Petição 870200101968, de 14/08/2020, pág. 32/264

[0053] "Heteroarila" se refere a um radical do sistema de anel de 5 a 14 membros que compreende átomos de hidrogênio, de um a treze átomos de carbono, de um a seis heteroátomos selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, fósforo e enxofre, e pelo menos um anel aromático. Para os propósitos desta invenção, o radical de heteroarila pode ser um sistema de anel monocíclico, bicíclico, tricíclico ou tetracíclico, o qual pode incluir sistemas de anel fundidos ou ligados com ponte; e os átomos de nitrogênio, carbono ou enxofre no radical de heteroarila podem ser opcionalmente oxidados; o átomo de nitrogênio pode ser opcionalmente quaternizado. Exemplos incluem, mas não são limitados a estes, azepinila, acridinila, benzimidazolila, benzotiazolila, benzindolila, benzodioxolila, benzofuranila, benzooxazolila, benzotiazolila, benzotiadiazolila, benzo[*b*][1,4]dioxepinila, 1,4-benzodioxanila, benzonaftofuranila, benzoxazolila, benzodioxolila, benzodioxinila, benzopiranila, benzopiranonila, benzofuranila, benzofuranonila, benzotienila (benzotiofenila), benzotriazolila, benzo[4,6]imidazo[1,2-*um*]piridinila, carbazolila, cinnolinila, dibenzofuranila, dibenzotiofenila, furanila, furanonila, isotiazolila, imidazolila, indazolila, indolila, indazolila, isoindolila, indolinila, isoindolinila, isoquinolila, indolizinila, isoxazolila, naftiridinila, oxadiazolila, 2-oxoazepinila, oxazolila, oxiranila, 1-oxidopiridinila, 1-oxidopirimidinila, 1-oxidopirazinila, 1-oxidopiridazinila, 1-fenil-1*H*-pirrolila, fenazinila, fenotiazinila, fenoxazinila, ftalazinila, pteridinila, purinila, pirrolila, pirazolila, piridinila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, quinazolinila, quinoxalinila, quinolinila, quinuclidinila, isoquinolinila, tetraidroquinolinila, tiazolila, tiadiazolila, triazolila, tetrazolila, triazinila e tiofenila (isto é, tienila). A não ser que especificamente mencionado de outra forma no relatório descritivo, um grupo de heteroarila pode ser opcionalmente substituído.

[0054] Todos os grupos acima podem ser substituídos ou não

substituídos. O termo "substituído" como aqui utilizado significa qualquer um dos grupos acima (por exemplo, alquila, alquilenos, alcóxi, arila, cicloalquila, haloalquila, heterociclila e/ou heteroarila), pode ser ainda funcionalizado em que pelo menos um átomo de hidrogênio é substituído por uma ligação a um substituinte de átomo não hidrogênio. A não ser que especificamente mencionado no relatório descritivo, um grupo substituído pode incluir um ou mais substituintes selecionados de: oxo, amino,  $-\text{CO}_2\text{H}$ , nitrila, nitro, hidroxila, tioóxi, alquila, alquilenos, alcóxi, arila, cicloalquila, heterociclila, heteroarila, dialquilaminas, arilaminas, alquilarilaminas, diarilaminas, trialquilamônio ( $-\text{N}^+\text{R}_3$ ), N-óxidos, imidas e enaminas; um átomo de silício em grupos tais como grupos de trialquilsilila, grupos de dialquilarilsilila, grupos de alquildiarilsilila, grupos de triarilsilila ou perfluoroalquila ou perfluoroalcóxi, por exemplo, trifluorometila ou trifluorometóxi. "Substituído" também significa qualquer um dos grupos acima em que um ou mais átomos de hidrogênio são substituídos por uma ligação de ordem superior (por exemplo, uma ligação dupla ou tripla) a um heteroátomo tal como oxigênio em oxo, carbonila, carboxila, e grupos de éster; e nitrogênio em grupos tais como iminas, oximas, hidrazonas e nitrilas. Por exemplo, "substituído" inclui qualquer um dos grupos acima em que um ou mais átomos de hidrogênio são substituídos por  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NR}_g\text{C}(=\text{O})\text{NR}_g\text{R}_h$ ,  $-\text{NR}_g\text{C}(=\text{O})\text{OR}_h$ ,  $-\text{NR}_g\text{SO}_2\text{R}_h$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_g\text{R}_h$ ,  $-\text{OR}_g$ ,  $-\text{SR}_g$ ,  $-\text{SOR}_g$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}_g$ ,  $-\text{OSO}_2\text{R}_g$ ,  $-\text{SO}_2\text{OR}_g$ ,  $=\text{NSO}_2\text{R}_g$ , e  $-\text{SO}_2\text{NR}_g\text{R}_h$ . No precedente,  $\text{R}_g$  e  $\text{R}_h$  são os mesmos ou diferentes e independentemente hidrogênio, alquila, alcóxi, alquilamino, tioalquila, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, haloalquila, heterociclila, *N*-heterociclila, heterocicilalquila, heteroarila, *N*-heteroaril e/ou heteroarilalquila. Além disso, cada um dos substituintes anteriores também pode ser opcionalmente substituído com um ou mais dos substituintes acima. Além disso, qualquer um dos grupos acima pode



ser substituído para incluir um ou mais de átomos internos de oxigênio, enxofre ou nitrogênio. Por exemplo, um grupo de alquila pode ser substituído com um ou mais átomos de oxigênio internos para formar um grupo de éter ou poliéter. Do mesmo modo, um grupo de alquila pode ser substituído com um ou mais átomos de enxofre internos para formar um tioéter, dissulfeto, etc.

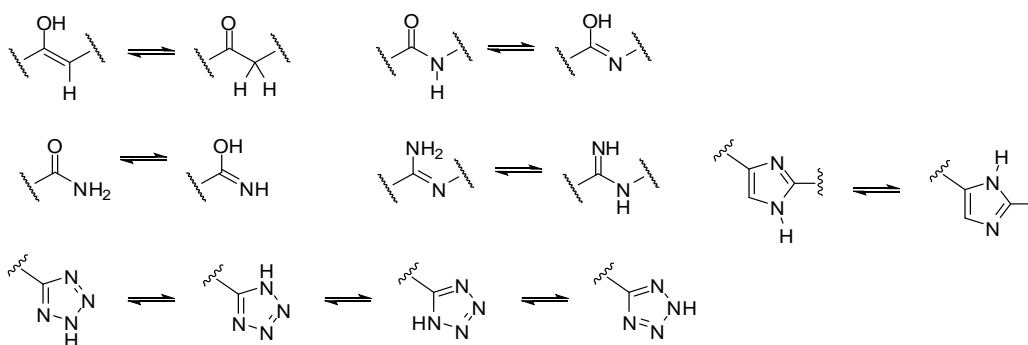
[0055] O termo "opcional" ou "opcionalmente" significa que o evento ou a circunstância subsequentemente descrito pode ou não ocorrer, e que a descrição inclui casos onde dito evento ou circunstância ocorre e casos em que não ocorre. Por exemplo, "alquila opcionalmente substituída" significa "alquila" ou "alquila substituída", como definido acima. Além disso, um grupo opcionalmente substituído pode ser não substituído (por exemplo,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), totalmente substituído (por exemplo,  $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ ), monossubstituído (por exemplo,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ) ou substituído em um nível para qualquer parte entre totalmente substituído e mono-substituído (por exemplo,  $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CFHCHF}_2$ , etc.). Ficará entendido por aqueles versados na técnica em relação a qualquer grupo contendo um ou mais substituintes que tais grupos não se destinam a introduzir qualquer substituição ou padrões de substituição (por exemplo, alquila substituída inclui grupos de cicloalquila opcionalmente substituídos, os quais por sua vez são definidos como incluindo grupos de alquila opcionalmente substituídos, potencialmente *ad infinitum*) que são estericamente impraticáveis e/ou sinteticamente não viáveis. Assim, quaisquer substituintes descritos devem geralmente ser compreendidos como tendo um peso molecular máximo de cerca de 1.000 Dáltons, e mais tipicamente, até cerca de 500 Dáltons.

[0056] Uma "quantidade eficaz" ou "quantidade terapeuticamente eficaz" se refere a uma quantidade de um composto administrado a um indivíduo mamífero, como uma dose única ou como parte de uma

série de doses, o que é eficaz para produzir um efeito terapêutico desejado.

[0057] "Tratamento" de um indivíduo (por exemplo, um mamífero, tal como um ser humano) ou uma célula é qualquer tipo de intervenção utilizada em uma tentativa de alterar o curso natural do indivíduo ou célula. Em algumas modalidades, o tratamento inclui a administração de uma composição farmacêutica, subsequente ao início de um evento patológico ou contato com um agente etiológico e inclui a estabilização da condição (por exemplo, a condição não piora) ou o alívio da condição. Em outras modalidades, tratamento também inclui o tratamento profilático (por exemplo, a administração de uma composição aqui descrita quando um indivíduo é suspeito de sofrer de uma infecção bacteriana).

[0058] Um "tautômero" se refere a uma mudança de prótons a partir de um átomo de uma molécula em um outro átomo da mesma molécula. Os compostos aqui apresentados podem existir como tautômeros. Os tautômeros são compostos que são interconvertíveis pela migração de um átomo de hidrogênio, acompanhados por uma transição de uma ligação única e uma ligação dupla adjacente. Nas disposições de ligação onde a tautomerização é possível, um equilíbrio químico dos tautômeros irá existir. Todas as formas tautoméricas dos compostos aqui divulgados são contempladas. A relação exata dos tautômeros depende de vários fatores, incluindo temperatura, solvente e pH. Alguns exemplos de interconversões tautoméricas incluem:



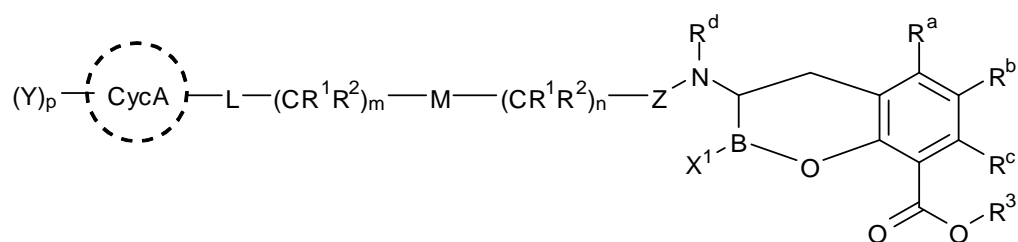
[0059] Um "metabólito" de um composto aqui divulgado é um derivado desse composto que é formado quando o composto é metabolizado. O termo "metabolito ativo" se refere a um derivado biologicamente ativo de um composto que é formado quando o composto é metabolizado. O termo "metabolizado", como aqui utilizado, se refere à soma dos processos (incluindo, mas não limitado a estes, as reações de hidrólise e as reações catalisadas por enzimas, tais como, as reações de oxidação) através da qual uma substância particular é alterada por um organismo. Assim, as enzimas podem produzir alterações estruturais específicas em um composto. Por exemplo, o citocromo P450 catalisa uma variedade de reações oxidativas e redutivas, enquanto que as uridina difosfato glucuronil transferases catalisam a transferência de uma molécula de ácido glucurônico ativada para álcoois aromáticos, álcoois alifáticos, ácidos carboxílicos, aminas e grupos livres de sulfidril. Outras informações sobre o metabolismo podem ser obtidas de The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Edition, McGraw-Hill (1996). Os metabólitos dos compostos aqui divulgados podem ser identificados pela administração de compostos a um hospedeiro e análise das amostras de tecido do hospedeiro, ou através da incubação dos compostos com células hepáticas in vitro e análise dos compostos resultantes. Ambos os métodos são bem conhecidos na técnica. Em algumas modalidades, os metabólitos de um composto são formados por processos oxidativos e correspondem ao composto contendo hidróxi correspondente.

Em algumas modalidades, um composto é metabolizado em metabolitos farmacologicamente ativos.

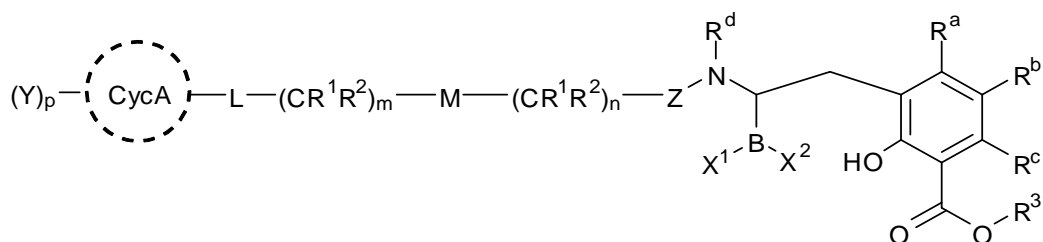
### Compostos

[0060] São aqui descritos compostos que modulam a atividade de beta-lactamase. Em algumas modalidades, os compostos aqui descritos inibem a beta-lactamase. Em certas modalidades, os compostos aqui descritos são úteis no tratamento de infecções bacterianas. Em algumas modalidades, a infecção bacteriana é uma infecção do trato respiratório superior ou inferior, uma infecção do trato urinário, uma infecção intra-abdominal, ou uma infecção da pele.

[0061] Em um aspecto, são aqui fornecidos compostos de Fórmula I ou Fórmula Ia, ou seus sais, solvatos, polimorfos, estereoisômeros, tautômeros, profármacos, metabólitos, N-óxidos ou isômeros farmaceuticamente aceitáveis:



Fórmula (I)



Fórmula (Ia),

em que:

L é uma ligação,  $-\text{CR}^1\text{R}^2-$ ,  $>\text{C}=\text{O}$ , ou  $=\text{CR}^1-$ ;

M é uma ligação,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}(\text{O})-$ ,  $\text{SO}_2-$ , ou  $-\text{N}(\text{R}^4)-$ ;

m é 0, 1, ou 2;

n é 0, 1, 2, ou 3;

contanto que

quando  $n$  for 0, então  $M$  é uma ligação;

$p$  é 0, 1, 2, 3, ou 4;

contanto que

quando  $p$  for 0, então  $L$  é  $-\text{CR}^1\text{R}^2-$  ou  $=\text{CR}^1-$ ;

$X^1$  e  $X^2$  são independentemente selecionados de  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OR}^8$ , ou  $\text{F}$ ;

$Z$  é  $>\text{C}=\text{O}$ ,  $>\text{C}=\text{S}$ , ou  $>\text{SO}_2$ ;

CycA é um carbociclo não aromático de 3 a 10 membros opcionalmente substituído, em que uma funcionalidade de olefina opcional do carbociclo não aromático não é diretamente ligada a um substituinte de oxigênio, enxofre ou nitrogênio;

$\text{R}^a$ ,  $\text{R}^b$ , e  $\text{R}^c$  são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, flúor, cloro, bromo,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquila opcionalmente substituída,  $\text{C}_3\text{-C}_6$  cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OR}^{10}$ ,  $-\text{NR}^4\text{R}^5$ , e  $-\text{SR}^{10}$ ;

cada um de  $\text{R}^1$  e  $\text{R}^2$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, flúor, cloro, bromo,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquila opcionalmente substituída,  $\text{C}_3\text{-C}_6$  cicloalquila opcionalmente substituída,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OR}^{10}$ ,  $-\text{SR}^{10}$  e  $-\text{NR}^4\text{R}^5$ ,

ou  $\text{R}^1$  e  $\text{R}^2$  tomados juntos formam um oxo, oxima ou um carbociclo opcionalmente substituído ou heterociclo opcionalmente substituído com o carbono ao qual eles são ligados;

$\text{R}^3$  é hidrogênio,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquila opcionalmente substituída, ou um profármaco farmaceuticamente aceitável;

cada um de  $\text{R}^d$ ,  $\text{R}^4$  e  $\text{R}^5$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquila opcionalmente substituída, alcoxialquila opcionalmente substituída, hidroxialquila opcionalmente substituída, aminoalquila opcionalmente

substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, heterocicilalquila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heteroaralquila opcionalmente substituída, (poli-etileno-glicol)-etila, e um sacarídeo opcionalmente substituído;

ou  $R^4$  e  $R^5$  tomados juntos formam um heterociclo opcionalmente substituído com o nitrogênio ao qual eles são ligados;

$R^8$  é  $C_1-C_6$  alquila opcionalmente substituída,  $C_3-C_6$  cicloalquila opcionalmente substituída, ou um grupo de éster de boronato farmaceuticamente aceitável;

$R^{10}$  é  $C_1-C_6$  alquila opcionalmente substituída ou  $C_3-C_6$  cicloalquila opcionalmente substituída;

e cada Y é independentemente um grupo compreendendo de 1 a 50 átomos de não hidrogênio selecionados do grupo que consiste em C, N, O, S, e P.

[0062] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula I ou Fórmula Ia,  $R^a$ ,  $R^b$ , e  $R^c$  são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, flúor, cloro,  $C_1-C_6$  alquila opcionalmente substituída,  $C_3-C_6$  cicloalquila opcionalmente substituída,  $-OH$ ,  $-OR^{10}$ ,  $-NR^4R^5$ , e  $-SR^{10}$ . Em certas modalidades,  $R^a$ ,  $R^b$ , e  $R^c$  são independentemente hidrogênio, flúor, ou cloro. Nas modalidades preferidas,  $R^a$ ,  $R^b$ , e  $R^c$  são hidrogênio.

[0063] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula I ou Fórmula Ia,  $R^3$  é hidrogênio, metila, etila, propila, butila, ou isopropila. Nas modalidades preferidas,  $R^3$  é hidrogênio.

[0064] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula I ou Fórmula Ia,  $X^1$  e  $X^2$  são  $-OH$ .

[0065] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula I ou Fórmula Ia,  $R^d$  é hidrogênio ou  $C_1-C_4$ -alquila. Em algumas

modalidades,  $R^d$  é metila. Nas modalidades preferidas,  $R^d$  é hidrogênio.

[0066] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula I ou Fórmula Ia, Z é  $Z$  é  $>C=O$  ou  $>SO_2$ . Nas modalidades preferidas, Z é  $>C=O$ .

[0067] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula I ou Fórmula Ia, L é  $-CR^1R^2-$  ou  $=CR^1-$ . Em certas modalidades, L é uma ligação. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula I ou Fórmula Ia, M é  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO_2-$ , ou  $-N(R^4)-$ . Em certas modalidades, M é uma ligação ou  $-O-$ . Em outras modalidades, M é uma ligação. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula I ou Fórmula Ia, m é 0 ou 1. Em certas modalidades, m é 0. Em outras modalidades, m é 1. Em algumas modalidades de um composto de Fórmula I ou Fórmula Ia, n é 1 ou 2. Em certas modalidades, n é 1. Em outras modalidades, n é 0. Em outras modalidades, n é 2. Em algumas modalidades, m e n são 0. Em certas modalidades, m ou n são 1.

[0068] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula I ou Fórmula Ia, L é  $-CR^1R^2-$  ou  $=CR^1-$ ; M é  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO_2-$ , ou  $-N(R^4)-$ ; m é 0 ou 1; e n é 1 ou 2. Em certas modalidades, L é uma ligação,  $-CR^1R^2-$ , ou  $=CR^1-$ ; M é uma ligação ou  $-O-$ ; m é 0; e n é 1 ou 2. Em outras modalidades, L é uma ligação ou  $>C=O$ ; M é uma ligação ou  $-N(R^4)-$ ; e m e n são 0. Em algumas modalidades, L é  $>C=O$ ; M é  $-N(R^4)-$ ; m e n são 0. Em certas modalidades, L é uma ligação; M é uma ligação; m e n são 0. Em outras modalidades, L é uma ligação; M é uma ligação; m ou n são 1. Em algumas modalidades, L é  $-CR^1R^2-$  ou  $=CR^1-$ ; M é uma ligação; m e n são 0. Em certas modalidades, L é  $-CR^1R^2-$  ou  $=CR^1-$ ; M é uma ligação; m ou n são 1.

[0069] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula I ou Fórmula Ia, CycA é selecionado do grupo que consiste em ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclo-hexano, ciclo-heptano,

ciclo-octano, ciclopenteno, ciclo-hexeno, ciclo-hepteno e ciclo-octeno, em que a funcionalidade de olefina do ciclopenteno, ciclo-hexeno, ciclo-hepteno e ciclo-octeno não é diretamente ligada a um substituinte de oxigênio, enxofre ou nitrogênio. Em certas modalidades, CycA é ciclobutano, ciclopentano, ciclo-hexano ou ciclo-hexeno, em que a funcionalidade de olefina do ciclo-hexeno não é diretamente ligada a um substituinte de oxigênio, enxofre ou nitrogênio. Em outras modalidades, CycA é selecionado do grupo que consiste em biciclo[3.3.0] octano, biciclo[4.3.0]nonano, cis-decalina, trans-decalina, biciclo[2.1.1] hexano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2] nonano, e biciclo[3.3.2]decano. Em algumas modalidades, CycA é ciclopentano. Nas modalidades preferidas, CycA é ciclo-hexano. Em algumas modalidades, CycA é ciclo-hexano covalentemente ligado a um Y e L; ditas ligações covalentes na disposição de 1,4-trans.

[0070] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula I ou Fórmula Ia, cada Y é selecionado do grupo que consiste em flúor, cloro, bromo, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> alquila opcionalmente substituída, C<sub>3</sub>–C<sub>6</sub> cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclo opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, =O, -OH, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>R<sub>6</sub>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>Heterociclil-C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -O(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>0,1,2</sub>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -N(R<sup>4</sup>)C(O)(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>N(R<sup>4</sup>)C(O)(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>OR<sup>10</sup>, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>S(O)<sub>0,1,2</sub>R<sup>10</sup>, -C(O)NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>0,1,2</sub>NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>5</sup>C(O)NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -OC(O)NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>5</sup>C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,



$-N(R^4)C(=NR^5)R^6$ ,  $-(CR^6R^7)_vN(R^4)C(=NR^5)R^6$ ,  
 $-NR^4(CR^6R^7)_vN(R^4)C(=NR^5)R^6$ ,  $-O(CR^6R^7)_vN(R^4)C(=NR^5)R^6$ ,  
 $-S(O)_{0,1,2}(CR^6R^7)_vN(R^4)C(=NR^5)R^6$ ,  $-(CR^6R^7)_vC(=NR^5)NR^4R^5$ ,  
 $-NR^4(CR^6R^7)_vC(=NR^5)NR^4R^5$ ,  $-O(CR^6R^7)_vC(=NR^5)NR^4R^5$ ,  
 $-S(O)_{0,1,2}(CR^6R^7)_vC(=NR^5)NR^4R^5$ ,  $-(CR^6R^7)_vN(R^4)C(=NR^5)NR^4R^5$ ,  
 $-NR^4(CR^6R^7)_vN(R^4)C(=NR^5)NR^4R^5$ ,  $-O(CR^6R^7)_vN(R^4)C(=NR^5)NR^4R^5$ ,  
 $-S(O)_{0,1,2}(CR^6R^7)_vN(R^4)C(=NR^5)NR^4R^5$ ,  
 $-NR^4C(=NR^5)NR^4C(=NR^5)NR^4R^5$ ,  
 $-(CR^6R^7)_vC(=NR^4)NR^5C(=NR^4)NR^4R^5$ ,  
 $-NR^4(CR^6R^7)_vC(=NR^4)NR^5C(=NR^4)NR^4R^5$ ,  
 $-O(CR^6R^7)_vC(=NR^4)NR^5C(=NR^4)NR^4R^5$ ,  
 $-S(O)_{0,1,2}-(CR^6R^7)_vC(=NR^4)NR^5C(=NR^4)NR^4R^5$ ,  $-NR^4C(=NR^5)NR^4R^5$ ,  
 $-C(=NR^4)NR^4R^5$ ,  $-C(=NR^4)NR^4C(O)R^6$ ,  $-NR^4SO_2R^6$ ,  $-NR^4C(O)R^6$ ,  
 $-NR^4C(=O)OR^6$ ,  $-C(O)NR^4R^5$ ,  $-(CR^6R^7)_vC(O)NR^4R^5$ ,  $-SO_2NR^4R^5$ ,  
 $-Heteroaril-NR^4R^5$ ,  $-Heterocicilil-NR^4R^5$ ,  
 $-Heteroaril-N(R^4)C(=NR^5)NR^4R^5$ ,  $-Heterocicilil-N(R^4)C(=NR^5)NR^4R^5$ ,  
 $-N(R^4)-Heteroaril-NR^4R^5$ ,  $-N(R^4)-Heterocicilil-NR^4R^5$ ,  
 $-(CR^6R^7)_vHeteroaril-NR^4R^5$ ,  $-(CR^6R^7)_vHeterocicilil-NR^4R^5$ ,  
 $-(CR^6R^7)_vHeteroaril-N(R^4)C(=NR^5)NR^4R^5$ ,  
 $-(CR^6R^7)_vHeterocicilil-N(R^4)C(=NR^5)NR^4R^5$ ,  $-(CR^6R^7)_vHeteroarila$ ,  
 $-(CR^6R^7)_vHeterocicilila$ ,  $-O-Heteroarila$ ,  $-O-Heterocicilila$ ,  
 $-NR^4(CR^6R^7)_vHeteroarila$ ,  $-NR^4(CR^6R^7)_vHeterocicilila$ ,  
 $-O(CR^6R^7)_vHeteroarila$ ,  $-O(CR^6R^7)_vHeterocicilila$ ,  
 $-NR^4(CR^6R^7)_vNR^5-Heteroarila$ ,  $-NR^4(CR^6R^7)_vNR^5-Heterocicilila$ ,  
 $-O(CR^6R^7)_vNR^5-Heteroarila$ ,  $-O(CR^6R^7)_vNR^5-Heterocicilila$ ,  
 $-O(CR^6R^7)_vO-Heterocicilila$ ,  $-NR^4R^5R^{9+}Q^-$ ,  $-(CR^6R^7)_vNR^4R^5R^{9+}Q^-$ ,  
 $-NR^4(CR^6R^7)_vNR^4R^5R^{9+}Q^-$ ,  $-NR^4R^{9+}(CR^6R^7)_vNR^4R^5R^{9+}Q^-$ ,  
 $-(CR^6R^7)_v(T)^+Q^-$ , e  $-O(CR^6R^7)_vNR^4R^5R^{9+}Q^-$ ;

em que:

cada T é independentemente piridina-1-ila, pirimidin-1-ila,

ou tiazol-3-ila;

Q é um contra-íon farmaceuticamente aceitável; e

cada v é independentemente 1, 2, 3, ou 4;

ou Y tomado juntamente com o átomo de carbono ao qual ele é ligado forma um espiro-carbociclo opcionalmente substituído ou um espiro-heterociclo opcionalmente substituído;

ou dois Y tomados juntamente com o átomos de carbono ao qual eles são ligados formam um carbociclo opcionalmente substituído ou um heterociclo opcionalmente substituído;

cada um de R<sup>6</sup> e R<sup>7</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, flúor, cloro, bromo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila opcionalmente substituída, alcoxialquila opcionalmente substituída, hidroxialquila opcionalmente substituída, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila opcionalmente substituída, -NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>5</sup>, -C(O)OR<sup>5</sup>, -C(N=R<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -OH, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída;

ou R<sup>6</sup> e R<sup>7</sup> tomados juntos formam um oxo, oxima, ou um carbociclo opcionalmente substituído ou um heterociclo opcionalmente substituído com o carbono ao qual eles são ligados;

e cada R<sup>9</sup> é independentemente uma C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila opcionalmente substituída.

[0071] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula I ou Fórmula Ia, pelo menos um Y é selecionado do grupo que consiste em flúor, cloro, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila opcionalmente substituída, =O, -OH, -OR<sup>10</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>R<sub>6</sub>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>Heterociclil-C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -O(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -N(R<sup>4</sup>)C(O)(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>N(R<sup>4</sup>)C(O)(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -C(O)NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

$-S(O)_{0,1,2}NR^4(CR^6R^7)_vNR^4R^5$ ,  $-NR^5C(O)NR^4(CR^6R^7)_vNR^4R^5$ ,  
 $-OC(O)NR^4(CR^6R^7)_vNR^4R^5$ ,  $-NR^5C(=NR^7)NR^4(CR^6R^7)_vNR^4R^5$ ,  
 $-N(R^4)C(=NR^5)R^6$ ,  $-(CR^6R^7)_vN(R^4)C(=NR^5)R^6$ ,  
 $-NR^4(CR^6R^7)_vN(R^4)C(=NR^5)R^6$ ,  $-O(CR^6R^7)_vN(R^4)C(=NR^5)R^6$ ,  
 $-(CR^6R^7)_vC(=NR^5)NR^4R^5$ ,  $-NR^4(CR^6R^7)_vC(=NR^5)NR^4R^5$ ,  
 $-O(CR^6R^7)_vC(=NR^5)NR^4R^5$ ,  $-(CR^6R^7)_vN(R^4)C(=NR^5)NR^4R^5$ ,  
 $-NR^4(CR^6R^7)_vN(R^4)C(=NR^5)NR^4R^5$ ,  $-O(CR^6R^7)_vN(R^4)C(=NR^5)NR^4R^5$ ,  
 $-NR^4C(=NR^5)NR^4C(=NR^5)NR^4R^5$ ,  
 $-(CR^6R^7)_vC(=NR^4)NR^5C(=NR^4)NR^4R^5$ ,  
 $-NR^4(CR^6R^7)_vC(=NR^4)NR^5C(=NR^4)NR^4R^5$ ,  
 $-O(CR^6R^7)_vC(=NR^4)NR^5C(=NR^4)NR^4R^5$ ,  $-NR^4C(=NR^5)NR^4R^5$ ,  
 $-C(=NR^4)NR^4R^5$ ,  $-C(=NR^4)NR^4C(O)R^6$ ,  $-NR^4SO_2R^6$ ,  $-NR^4C(O)R^6$ ,  
 $-NR^4C(=O)OR^6$ ,  $-C(O)NR^4R^5$ ,  $-(CR^6R^7)_vC(O)NR^4R^5$ ,  $-Heteroaril-NR^4R^5$ ,  
 $-Heterocicilil-NR^4R^5$ ,  $-Heteroaril-N(R^4)C(=NR^5)NR^4R^5$ ,  
 $-Heterocicilil-N(R^4)C(=NR^5)NR^4R^5$ ,  $-N(R^4)-Heteroaril-NR^4R^5$ ,  
 $-N(R^4)-Heterocicilil-NR^4R^5$ ,  $-(CR^6R^7)_vHeteroaril-NR^4R^5$ ,  
 $-(CR^6R^7)_vHeterocicilil-NR^4R^5$ ,  $-(CR^6R^7)_vHeteroaril-N(R^4)C(=NR^5)NR^4R^5$ ,  
 $-(CR^6R^7)_vHeterocicilil-N(R^4)C(=NR^5)NR^4R^5$ ,  $-(CR^6R^7)_vHeteroarila$ ,  
 $-(CR^6R^7)_vHeterocicilila$ ,  $-O-Heteroarila$ ,  $-O-Heterocicilila$ ,  
 $-NR^4(CR^6R^7)_vHeteroarila$ ,  $-NR^4(CR^6R^7)_vHeterocicilila$ ,  
 $-O(CR^6R^7)_vHeteroarila$ ,  $-O(CR^6R^7)_vHeterocicilila$ , e  
 $-O(CR^6R^7)_vO-Heterocicilila$ . Em certas modalidades, pelo menos um Y  
é selecionado do grupo que consiste em flúor, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila  
opcionalmente substituída, -OH, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,  
-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>R<sub>6</sub>,  
-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>Heterocicilil-C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,  
-NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,  
-NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -O(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,  
-C(O)NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>5</sup>C(O)NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,  
-NR<sup>5</sup>C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>,

$-(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^5)\text{R}^6$ ,  $-\text{NR}^4(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^5)\text{R}^6$ ,  
 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{C}(=\text{NR}^5)\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{NR}^4(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{C}(=\text{NR}^5)\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  
 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^5)\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{NR}^4(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^5)\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  
 $-\text{NR}^4\text{C}(=\text{NR}^5)\text{NR}^4\text{C}(=\text{NR}^5)\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  
 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{C}(=\text{NR}^4)\text{NR}^5\text{C}(=\text{NR}^4)\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  
 $-\text{NR}^4(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{C}(=\text{NR}^4)\text{NR}^5\text{C}(=\text{NR}^4)\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{NR}^4\text{C}(=\text{NR}^5)\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  
 $-\text{C}(=\text{NR}^4)\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^4)\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ ,  $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ ,  
 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{Heterocicilil-NR}^4\text{R}^5$ ,  
 $-\text{Heterocicilil-N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^5)\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{-Heterocicilil-NR}^4\text{R}^5$ ,  
 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{Heterocicilil-NR}^4\text{R}^5$ ,  
 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{Heterocicilil-N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^5)\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{Heterocicilila}$ , e  
 $-\text{NR}^4(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{Heterocicilila}$ . Em outras modalidades, pelo menos um Y  
é selecionado do grupo que consiste em  $-\text{Heteroaril-NR}^4\text{R}^5$ ,  
 $-\text{Heterocicilil-NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{Heteroaril-N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^5)\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  
 $-\text{Heterocicilil-N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^5)\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{-Heteroaril-NR}^4\text{R}^5$ ,  
 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{-Heterocicilil-NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{Heteroaril-C}(=\text{NR}^5)\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  
 $-\text{Heterocicilil-C}(=\text{NR}^5)\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{Heteroaril-NR}^4\text{R}^5$ ,  
 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{Heterocicilil-NR}^4\text{R}^5$ ,  $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{Heteroaril-N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^5)\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  
e  $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{Heterocicilil-N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^5)\text{NR}^4\text{R}^5$ . Nas modalidades  
específicas, pelo menos um Y é 2-(NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>)-piridila,  
2-(NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>)-pirimidinila, 2-(NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>)-tiazolila, 2-(NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>)-imidazolila,  
3-(NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>)-pirazolila, 3-(R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>N)-isotiazolila, 2-(R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>N)-oxazolila,  
piperidina, pirrolidina, 4-amino-piperidinila, 3-amino-pirrolidinila,  
piperazina, ou 4-carboximidoil-piperazinila. Nas modalidades  
preferidas, pelo menos um Y é selecionado do grupo que consiste em  
 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{NR}^4\text{C}(=\text{NR}^5)\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^4)\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  
 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^5)\text{R}^6$ ,  $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^5)\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  
 $-\text{NR}^4(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{NR}^4(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{OR}^{10}$ ,  $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{NR}^4(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  
 $\text{NR}^5\text{C}(=\text{NR}^5)\text{NR}^4(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{NR}^4(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^5)\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  
 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{CR}^6(\text{NR}^4\text{R}^5)(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{C}(=\text{NR}^5)\text{NR}^4\text{R}^5$ ,

$-(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^4)\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ ,  
 $-\text{NR}^4(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{Heteroarila}$ , e  $-\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)_v\text{NR}^4\text{R}^5$ .


[0072] Em algumas modalidades,  $p$  é 0, 1, 2, 3, ou 4. Em certas modalidades,  $p$  é 1 ou 2. Em algumas modalidades,  $p$  é 2. Em outras modalidades,  $p$  é 1.

[0073] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula I ou Fórmula Ia, cada um de  $\text{R}^4$  e  $\text{R}^5$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio,  $-\text{OH}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquila opcionalmente substituída, alcoxialquila opcionalmente substituída, hidroxialquila opcionalmente substituída, e heterociclila opcionalmente substituída. Nas modalidades preferidas, cada um de  $\text{R}^4$  e  $\text{R}^5$  é independentemente hidrogênio ou  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquila opcionalmente substituída.

[0074] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula I ou Fórmula Ia, cada um de  $\text{R}^6$  e  $\text{R}^7$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquila opcionalmente substituída,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NR}^4\text{R}^5$ , e heterociclila opcionalmente substituída, ou  $\text{R}^6$  e  $\text{R}^7$  tomados juntos formam um heterociclo opcionalmente substituído com o carbono ao qual eles são ligados. Nas modalidades preferidas, cada um de  $\text{R}^6$  e  $\text{R}^7$  é independentemente hidrogênio, flúor, ou  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquila opcionalmente substituída.

[0075] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula I ou Fórmula Ia,  $\text{R}^6$  e  $\text{R}^7$  são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquila opcionalmente substituída,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NR}^4\text{R}^5$ , e heterociclila opcionalmente substituída, ou  $\text{R}^6$  e  $\text{R}^7$  tomados juntos formam um heterociclo opcionalmente substituído com o carbono ao qual eles são ligados. Nas modalidades preferidas,  $\text{R}^6$  e  $\text{R}^7$  são independentemente hidrogênio, flúor, ou  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquila

opcionalmente substituída. Em algumas modalidades,





. Em algumas modalidades,  $(Y)_p$  é  $Y$ . Em algumas modalidades, Y é  $-NR^4(CR^6R^7)_vNR^4R^5$ . Em algumas modalidades, Y é  $-NR^4(CR^6R^7)_vNR^4C(=NR^4)NR^4R^5$ . Em algumas modalidades, Y é  $-NR^4R^5$ . Em outras modalidades, Y é  $-NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$ . Em algumas modalidades, Y é  $-(CR^6R^7)_vNR^4R^5$ . Em algumas modalidades, Y é  $-(CR^6R^7)_vNR^4C(=NR^4)NR^4R^5$ . Em algumas modalidades, v é 2. Em algumas modalidades, v é 1. Em algumas modalidades, cada um de  $R^4$  e  $R^5$  é selecionado de H,  $C_1$ - $C_6$  alquila opcionalmente substituída ou  $C_3$ - $C_6$  cicloalquila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, cada um de  $R^4$ ,  $R^6$ , e  $R^7$  é H.

[0076] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula I ou Fórmula Ia, em cada Y é definido a inclusão de átomos de não hidrogênio. Por exemplo, em algumas modalidades, cada Y compreende pelo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 50 ou 60 átomos de não hidrogênio. Em algumas modalidades cada Y compreende menos do que 50, 40, 36, 32, 28, 24, 20, 18, 16, 14, 12, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 ou 2 átomos de não hidrogênio. Em algumas modalidades, cada Y é independentemente um grupo compreendendo 1 a 50 átomos de não hidrogênio. Em algumas modalidades, os átomos de não hidrogênio são quaisquer átomos que não são um átomo de hidrogênio. Em algumas modalidades, os átomos de não hidrogênio são átomos geralmente encontrados nas moléculas orgânicas. Em algumas modalidades, os átomos de não hidrogênio são átomos selecionados do grupo que consiste em C, N, O, S e P. Em algumas modalidades, cada Y é independentemente um grupo compreendendo 1 a 50 átomos de não hidrogênio selecionados do grupo que consiste em C, N, O, S, e P.

[0077] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula I ou Fórmula Ia, cada Y é definido por sua fórmula molecular. Por exemplo,

em algumas modalidades, cada Y possui a fórmula  $C_wH_xN_yO_z$ ; em que cada w é independentemente de 0 a 30; cada x é independentemente de 1 a 69; cada y é independentemente de 1 a 8; e cada z é independentemente de 0 a 10. Em algumas modalidades, cada Y possui a fórmula  $C_wH_xN_yO_z$ ; em que cada w é independentemente de 0 a 10; cada x é independentemente de 1 a 25; cada y é independentemente de 1 a 4; e cada z é independentemente de 0 a 3. Em algumas modalidades, cada y é 2.

[0078] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula I ou Fórmula Ia, cada Y é definido por seu peso molecular. Em algumas modalidades, cada Y possui um peso molecular de menos do que 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 75, 70 ou 50 daltons, por exemplo. Em algumas modalidades, cada Y possui um peso molecular de menos do que 200 daltons. Em algumas modalidades, cada Y possui um peso molecular de menos do que 150 daltons. Em algumas modalidades, cada Y possui um peso molecular entre 30 e 280 daltons.

[0079] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula I ou Fórmula Ia, cada Y é definido pelo número de átomos de nitrogênio básicos que ele compreende. Por exemplo, cada Y pode compreender 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 ou 0 átomos de nitrogênio básicos. Em algumas modalidades, cada Y compreende de 1 a 6 átomos de nitrogênio básicos. Em algumas modalidades, cada Y compreende 1, 2, ou 3 átomos de nitrogênio básicos. Em algumas modalidades, cada Y compreende 2 átomos de nitrogênio básicos. Em algumas modalidades, pelo menos um Y compreende de 1 a 6 átomos de nitrogênio básicos. Em algumas modalidades, pelo menos um Y compreende 1, 2, ou 3 átomos de nitrogênio básicos. Em algumas modalidades, pelo menos um Y compreende 2 átomos de nitrogênio básicos. Um átomo de nitrogênio básico é um átomo de nitrogênio que

pode ser pelo menos parcialmente protonado em um tampão aquoso substancialmente neutro. Por exemplo, um átomo de nitrogênio básico pode ser um átomo de nitrogênio de um grupo de amina ou um átomo de nitrogênio em um grupo funcional tal como uma alquil amina, uma cicloalquil amina, um grupo de heterocicloalquila, um grupo de heteroarila compreendendo um nitrogênio, uma amidina ou uma guanidina.

[0080] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula I ou Fórmula Ia,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ , e  $R^3$  são H;  $X^1$  é OH;  $X^2$  quando presente é OH, Z é  $>C=O$ ; n é 0; m é 1; p é 1; M e L são cada um, uma ligação;  $R^1$  e  $R^2$  são cada um H; CycA é 1,4-ciclo-hexila; e Y é um grupo compreendendo 2 átomos de nitrogênio básicos. Em algumas modalidades, os átomos de nitrogênio básicos são cada um, um átomo dentro de um grupo de amina, e grupo de amidina, um grupo de guanidina, um grupo de heterociclo alquila, e grupo de heteroarila, ou um grupo de alquil amino. Em algumas modalidades, Y compreende dois grupos de amina. Em algumas modalidades, Y compreende dois grupos de guanidina. Em algumas modalidades, Y compreende um grupo de amina e um grupo de guanidina.

[0081] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula I ou Fórmula Ia,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ , e  $R^3$  são H;  $X^1$  é OH;  $X^2$  quando presente é OH, Z é  $>C=O$ ; n é 0; m é 1; p é 1; M e L são cada um uma ligação;  $R^1$  e  $R^2$  são cada um H; CycA é 1,4-ciclo-hexila; e Y possui a fórmula  $C_wH_xN_yO_z$ ; em que w é de 0 a 10; x é de 1 a 25; y é de 1 a 4; e z é de 0 a 3. Em algumas modalidades, y é 2. Em algumas modalidades, y é 4.

[0082] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula I ou Fórmula Ia,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ , e  $R^3$  são H;  $X^1$  é OH;  $X^2$  quando presente é OH, Z é  $>C=O$ ; n é 0; m é 1; p é 1; M e L são cada um uma ligação;  $R^1$  e  $R^2$  são cada um H; CycA é 1,4-ciclo-hexila; e Y possui um peso molecular entre 30 e 280 daltons e Y compreende pelo menos 1 átomo



de nitrogênio básico. Em algumas modalidades, Y possui um peso molecular entre 30 e 280 daltons e Y compreende pelo menos 2 átomos de nitrogênio básicos. Em algumas modalidades, Y é um grupo de alquila compreendendo 2 grupos de amino, e Y possui um peso molecular entre 30 e 280 daltons.

[0083] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula I ou Fórmula Ia,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ , e  $R^3$  são H;  $X^1$  é OH;  $X^2$  quando presente é OH, Z é  $>C=O$ ; n é 0; m é 1; p é 1; M e L são cada um uma ligação;  $R^1$  e  $R^2$  são cada um H; CycA é 1,4-ciclo-hexila; e Y é  $-NR^4(CR^6R^7)_vNR^4R^5$ ; e v é 2. Em algumas modalidades, cada um de  $R^6$  e  $R^7$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em H, metila, ou OH. Em algumas modalidades, cada um de  $R^6$  e  $R^7$  é independentemente H ou metila. Em algumas modalidades, cada um de  $R^6$  e  $R^7$  é H. Em algumas modalidades, cada um de  $R^4$  é H. Em algumas modalidades,  $R^5$  é selecionado de H,  $C_1$ - $C_6$  alquila opcionalmente substituída, e  $C_3$ - $C_6$  cicloalquila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades,  $R^5$  é selecionado de H,  $C_1$ - $C_6$  alquila opcionalmente substituída, e  $C_3$ - $C_6$  cicloalquila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades,  $R^5$  é selecionado do grupo que consiste em metila, etila, propila, isopropila e H. Em algumas modalidades, cada um de  $R^4$ ,  $R^6$ , e  $R^7$  é H, e  $R^5$  é selecionado de H,  $C_1$ - $C_6$  alquila opcionalmente substituída e  $C_3$ - $C_6$  cicloalquila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, cada  $R^4$  é independentemente H ou  $C_1$ - $C_3$  alquila opcionalmente substituída; cada um de  $R^6$  e  $R^7$  são H; e  $R^5$  é selecionado de H,  $C_1$ - $C_6$  alquila opcionalmente substituída e  $C_3$ - $C_6$  cicloalquila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades,  $R^5$  é um grupo de guanidina. Em algumas modalidades,  $R^5$  é um grupo de amidina. Em algumas modalidades CycA é trans-1,4-ciclo-hexila.

[0084] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula I ou Fórmula Ia,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ , e  $R^3$  são H;  $X^1$  é OH;  $X^2$  quando presente é

OH, Z é  $>C=O$ ; n é 0; m é 1; p é 1; M e L são cada um uma ligação;  $R^1$  e  $R^2$  são cada um H; CycA é 1,4-ciclo-hexila; e Y é  $-NR^4R^5$ . Em algumas modalidades,  $R^4$  e  $R^5$  são, cada um selecionado do grupo que consiste em H, guanidina, amidina, alquila opcionalmente substituída e heterocicloalquila. Em algumas modalidades,  $R^4$  e  $R^5$  são cada um H. Em algumas modalidades,  $R^5$  é um grupo de amidina. Em algumas modalidades,  $R^5$  é um grupo de guanidina.

[0085] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula I ou Fórmula Ia,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ , e  $R^3$  são H;  $X^1$  é OH;  $X^2$  quando presente é OH, Z é  $>C=O$ ; n é 0; m é 1; p é 1; M e L são cada um uma ligação;  $R^1$  e  $R^2$  são cada um H; CycA é 1,4-ciclo-hexila; e Y é  $-(CR^6R^7)_vNR^4R^5$ ; e v é 1 ou 2. Em algumas modalidades,  $R^4$  e  $R^5$  são cada um selecionado do grupo que consiste em H, guanidina, amidina, alquila opcionalmente substituída e heterocicloalquila. Em algumas modalidades, v é 1;  $R^6$  e  $R^7$  são cada um H ou metila; e  $R^4$  e  $R^5$  são cada um independentemente H,  $C_1$ - $C_6$  alquila opcionalmente substituída ou  $C_3$ - $C_6$  cicloalquila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, v é 1;  $R^6$  e  $R^7$  são cada um H; e  $R^4$  e  $R^5$  são cada um independentemente H,  $C_1$ - $C_6$  alquila opcionalmente substituída ou  $C_3$ - $C_6$  cicloalquila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, v é 1;  $R^6$  e  $R^7$  são cada um de H; e  $R^4$  e  $R^5$  são cada um H,  $C_1$ - $C_6$  alquila ou  $C_3$ - $C_6$  cicloalquila. Em algumas modalidades, v é 1;  $R^6$  e  $R^7$  são cada um H ou metila; e  $R^4$  e  $R^5$  são cada um H.

[0086] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula I ou Fórmula Ia,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ , e  $R^3$  são H;  $X^1$  é OH;  $X^2$  quando presente é OH, Z é  $>C=O$ ; n é 0; m é 1; p é 1; M e L são cada um uma ligação;  $R^1$  e  $R^2$  são cada um H; CycA é 1,4-ciclo-hexila; e Y é  $-(CR^6R^7)_vNR^4C(=NR^4)NR^4R^5$ ; e v é 1 ou 2. Em algumas modalidades,  $R^4$  e  $R^5$  são cada um selecionado do grupo que consiste em H,  $C_1$ - $C_6$  alquila opcionalmente substituída ou  $C_3$ - $C_6$  cicloalquila opcionalmente

substituída. Em algumas modalidades,  $v$  é 1;  $R^6$  e  $R^7$  são cada um H ou metila; e  $R^4$  e  $R^5$  são cada um independentemente H,  $C_1-C_6$  alquila opcionalmente substituída ou  $C_3-C_6$  cicloalquila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades,  $v$  é 1;  $R^6$  e  $R^7$  são cada um H; e  $R^4$  e  $R^5$  são cada um independentemente H,  $C_1-C_6$  alquila opcionalmente substituída ou  $C_3-C_6$  cicloalquila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades,  $v$  é 1;  $R^6$  e  $R^7$  são cada um H; e  $R^4$  e  $R^5$  são cada um H,  $C_1-C_6$  alquila, ou  $C_3-C_6$  cicloalquila. Em algumas modalidades,  $v$  é 1;  $R^6$  e  $R^7$  são cada um H ou metila; e  $R^4$  e  $R^5$  são cada um H.

[0087] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula I ou Fórmula Ia,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ , e  $R^3$  são H;  $X^1$  é OH;  $X^2$  quando presente é OH,  $Z$  é  $>C=O$ ;  $n$  é 0;  $m$  é 1;  $p$  é 1;  $M$  e  $L$  são cada um uma ligação;  $R^1$  e  $R^2$  são cada um H;  $CycA$  é 1,4-ciclo-hexila; e  $Y$  é  $-NR^4(CR^6R^7)_vNR^4C(=NR^4)NR^4R^5$ ; e  $v$  é 2. Em algumas modalidades,  $R^4$  e  $R^5$  são cada um selecionado do grupo que consiste em H, alquila opcionalmente substituída e heterocicloalquila. Em algumas modalidades,  $R^6$  e  $R^7$  são cada um H ou metila; e  $R^4$  e  $R^5$  são cada um independentemente H,  $C_1-C_6$  alquila opcionalmente substituída ou  $C_3-C_6$  cicloalquila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades,  $R^6$  e  $R^7$  são cada um H; e  $R^4$  e  $R^5$  são cada um independentemente H,  $C_1-C_6$  alquila opcionalmente substituída ou  $C_3-C_6$  cicloalquila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades,  $R^6$  e  $R^7$  são cada um H; e  $R^4$  e  $R^5$  são cada um H,  $C_1-C_6$  alquila ou  $C_3-C_6$  cicloalquila. Em algumas modalidades,  $R^6$  e  $R^7$  são cada um H ou metila; e  $R^4$  e  $R^5$  são cada um H.

[0088] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula I ou Fórmula Ia,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ , e  $R^3$  são H;  $X^1$  é OH;  $X^2$  quando presente é OH,  $Z$  é  $>C=O$ ;  $n$  é 0;  $m$  é 1;  $p$  é 1;  $M$  e  $L$  são cada um uma ligação;  $R^1$  e  $R^2$  são cada um H;  $CycA$  é 1,4-ciclo-hexila; e  $Y$  é  $-(CR^6R^7)_v$ ;  $v$  é 1 ou

2; cada  $R^7$  é H ou metila; e pelo menos um  $R^6$  é  $-C(N=R^5)NR^4R^5$ . Em algumas modalidades, cada um de  $R^4$  e  $R^5$  é selecionado de H,  $C_1-C_6$  alquila opcionalmente substituída e  $C_3-C_6$  cicloalquila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, cada um de  $R^4$  e  $R^5$  é selecionado de H,  $C_1-C_6$  alquila, e  $C_3-C_6$  cicloalquila. Em algumas modalidades, cada um de  $R^4$  e  $R^5$  é selecionado de H e metila. Em algumas modalidades, cada um de  $R^4$  e  $R^5$  é H.

[0089] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula I ou Fórmula Ia,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ , e  $R^3$  são H;  $X^1$  é OH;  $X^2$  quando presente é OH,  $Z$  é  $>C=O$ ;  $n$  é 0;  $m$  é 1;  $p$  é 1;  $M$  e  $L$  são cada um uma ligação;  $R^1$  e  $R^2$  são cada um H;  $Y$  é  $-NR^4(CR^6R^7)_vNR^4R^5$ ; e  $v$  é 2; cada um de  $R^6$  e  $R^7$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em H, metila, ou OH; cada  $R^4$  é H;  $R^5$  é selecionado de H,  $C_1-C_6$  alquila opcionalmente substituída e  $C_3-C_6$  cicloalquila opcionalmente substituída; e CycA é um carbociclo não aromático de 3 a 10 membros opcionalmente substituído, em que uma funcionalidade de olefina opcional do carbociclo não aromático não é diretamente ligada a um substituinte de oxigênio, enxofre ou nitrogênio. Em algumas modalidades, CycA é selecionado do grupo que consiste em ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclo-hexano, ciclo-heptano, ciclo-octano, ciclopenteno, ciclo-hexeno, ciclo-hepteno e ciclo-octeno, em que a funcionalidade de olefina do ciclopenteno, ciclo-hexeno, ciclo-hepteno e ciclo-octeno não é diretamente ligada a um substituinte de oxigênio, enxofre ou nitrogênio. Em certas modalidades, CycA é ciclobutano, ciclopentano, ciclo-hexano ou ciclo-hexeno, em que a funcionalidade de olefina do ciclo-hexeno não é diretamente ligada a um substituinte de oxigênio, enxofre ou nitrogênio. Em outras modalidades, CycA é selecionado do grupo que consiste em biciclo[3.3.0]octano, biciclo[4.3.0]nonano, cis-decalina, trans-decalina, biciclo[2.1.1]hexano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano,

biciclo[3.2.2]nonano, e biciclo[3.3.2]decano. Em algumas modalidades, CycA é ciclopentano. Nas modalidades preferidas, CycA é ciclo-hexano. Em algumas modalidades, CycA é ciclo-hexano covalentemente ligado a um de Y e L; ditas ligações covalentes na disposição de 1,4-trans.

[0090] Em algumas modalidades de um composto de Fórmula I ou Fórmula Ia,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ , e  $R^3$  são H;  $X^1$  é OH;  $X^2$  quando presente é OH;  $n$  é 0;  $m$  é 1;  $p$  é 1; M e L são cada um uma ligação;  $R^1$  e  $R^2$  são cada um H; CycA é ciclo-hexano, ciclopentano ou ciclobutano; Y é  $-NR^4(CR^6R^7)_vNR^4R^5$ ; e  $v$  é 2; cada um de  $R^6$  e  $R^7$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em H, metila, ou OH; cada  $R^4$  é H;  $R^5$  é selecionado de H,  $C_1-C_6$  alquila opcionalmente substituída e  $C_3-C_6$  cicloalquila opcionalmente substituída; e Z é selecionado do grupo que consiste em  $>C=O$ ,  $>C=S$ , ou  $>SO_2$ .

#### Preparação de Compostos

[0091] São aqui descritos compostos de Fórmula I ou Fórmula Ia que inibem a atividade de beta-lactamases, e processos para a sua preparação. Também são aqui descritos os sais farmaceuticamente aceitáveis, os solvatos farmaceuticamente aceiteis, os metabólitos farmaceuticamente ativos e os profármacos farmaceuticamente aceitáveis de tais compostos. As composições farmacêuticas que compreendem pelo menos um tal composto ou um sal farmaceuticamente aceitável, um solvato farmaceuticamente aceitável, um metabólito farmaceuticamente ativo ou um profármaco farmaceuticamente aceitável de tal composto, e um excipiente farmaceuticamente aceitável, também são fornecidos.

[0092] Os compostos de Fórmula I ou de Fórmula Ia podem ser sintetizados utilizando as reações sintéticas convencionais conhecidas daqueles de habilidade na técnica ou utilizando os métodos

conhecidos na técnica. As reações podem ser empregadas em uma sequência linear para fornecer os compostos ou elas podem ser utilizadas para sintetizar os fragmentos que são subsequentemente ligados pelos métodos conhecidos na técnica.

[0093] O material de partida utilizado para a síntese dos compostos aqui descritos pode ser sintetizado ou pode ser obtido de fontes comerciais, tais como, mas não limitado a estas, Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin), Bachem (Torrance, California), ou Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.). Os compostos aqui descritos, e outros compostos relacionados tendo diferentes substituintes podem ser sintetizados utilizando técnicas e materiais conhecidos daqueles de habilidade na técnica, tais como descritos, por exemplo, em March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4<sup>th</sup> Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4<sup>th</sup> Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001); Green and Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 3<sup>rd</sup> Ed., (Wiley 1999); Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991); e Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989). (Todos os quais são aqui incorporados por referência na sua totalidade). Outros métodos para a síntese dos compostos aqui descritos podem ser encontrados na Publicação de Patente Internacional No. WO 01/01982901, Arnold *et al.* *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 10 (2000) 2167-2170; Burchat *et al.* *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 12 (2002) 1687-1690. Os métodos gerais para a preparação do composto como aqui divulgado, podem ser derivados das reações conhecidas no campo, e as reações podem ser modificados através do uso de reagentes e condições

apropriados, como seria reconhecido pela pessoa versada, com relação à introdução dos vários componentes encontrados nas fórmulas como aqui fornecidas.

[0094] Os produtos das reações podem ser isolados e purificados, se desejável, utilizando técnicas convencionais, incluindo, mas não limitado a estas, filtração, destilação, cristalização, cromatografia e similares. Tais materiais podem ser caracterizados utilizando meios convencionais, incluindo as constantes físicas e os dados espectrais.

[0095] Os compostos aqui descritos podem ser preparados como um isômero isolado ou uma mistura de isômeros.

#### Formas Adicionais dos Compostos aqui Divulgados

##### Isômeros

[0096] Em algumas modalidades, devido à natureza oxofílica do átomo de boro, os compostos aqui descritos podem converter ou existir em equilíbrio com as formas alternativas, particularmente em meio que contém água (solução aquosa, plasma, etc.). Consequentemente, os compostos aqui descritos podem existir em um equilíbrio entre a forma cíclica "fechada" apresentada na Fórmula I e a forma acíclica "aberta" mostrada na Figura 1a. Além dos compostos aqui descritos, podem associar em dímeros intramoleculares, trímeros e combinações relacionadas.

[0097] Além disso, em algumas modalidades, os compostos aqui descritos existem como isômeros geométricos. Em algumas modalidades, os compostos aqui descritos possuem uma ou mais ligações duplas. Os compostos aqui apresentados incluem todos os isômeros cis, trans, syn, anti, entgegen (E), e zusammen (Z), assim como as suas misturas correspondentes. Em algumas situações, os compostos existem como tautômeros. Os compostos aqui descritos incluem todos os tautômeros possíveis dentro das fórmulas aqui descritas. Em algumas situações, os compostos aqui descritos

possuem um ou mais centros de quiral e cada centro existe na configuração R ou configuração S. Os compostos aqui descritos incluem todas as formas diastereoméricas, enantioméricas e epiméricas, assim como as suas misturas correspondentes. Nas modalidades adicionais dos compostos e métodos aqui fornecidos, as misturas de enantiômeros e/ou diastereoisômeros, resultantes de uma única etapa de preparação, combinação ou interconversão, são úteis para as aplicações aqui descritas. Em algumas modalidades, os compostos aqui descritos são preparados como seus estereoisômeros individuais através da reação de uma mistura racêmica do composto com um agente de resolução oticamente ativo para formar um par de compostos diastereoisoméricos, separando os diastereômeros e recuperando os enantiômeros oticamente puros. Em certas modalidades, os complexos dissociáveis são preferidos (por exemplo, sais diastereoméricos cristalinos). Em certas modalidades, os diastereômeros possuem propriedades físicas distintas (por exemplo, pontos de fusão, pontos de ebulição, solubilidades, reatividade, etc.) e são separados levando vantagem destas dissimilaridades. Em algumas modalidades, os diastereômeros são separados pela cromatografia de quiral, ou de preferência, pelas técnicas de separação/resolução baseadas nas diferenças de solubilidade. Em algumas modalidades, o enantiômero oticamente puro é então recuperado, juntamente com o agente de resolução, por qualquer meio prático que não resulte na racemização.

#### Compostos rotulados

[0098] Em algumas modalidades, os compostos aqui descritos existem nas suas formas isotopicamente rotuladas. Em algumas modalidades, os métodos aqui descritos incluem métodos de tratamento de doenças através da administração de tais compostos isotopicamente rotulados. Em algumas modalidades, os métodos aqui



divulgados incluem métodos de tratamento de doenças através da administração de tais compostos isotopicamente rotulados como composições farmacêuticas. Assim, em algumas modalidades, os compostos aqui descritos incluem compostos isotopicamente rotulados, os quais são idênticos àqueles aqui recitados, mas para o fato de que um ou mais átomos são substituídos por um átomo tendo uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa geralmente encontrado na natureza. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados nos compostos da invenção incluem isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, fósforo, enxofre, flúor e cloro, tais como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ , e  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente. Os compostos aqui descritos, e os seus metabólitos, sais, ésteres, profármacos, solvatos, hidratos ou derivados farmaceuticamente aceitáveis que contêm os isótopos anteriormente mencionados e/ou outros isótopos de outros átomos, estão dentro do escopo desta invenção. Certos compostos isotopicamente rotulados, por exemplo, aqueles cujos isótopos radioativos tais como  $^3\text{H}$  e  $^{14}\text{C}$  são incorporados, são úteis em medicamentos e/ou ensaios de distribuição de tecido do substrato. Os isótopos tritiados, isto é,  $^3\text{H}$  e carbono-14, isto é,  $^{14}\text{C}$ , são particularmente preferidos pela sua facilidade de preparação e capacidade de detecção. Além disso, a substituição com isótopos pesados tais como deutério, isto é,  $^2\text{H}$ , produz certas vantagens terapêuticas resultantes da maior estabilidade metabólica, por exemplo, meia-vida in vivo aumentada ou requisitos de dosagem reduzidos. Em algumas modalidades, os compostos isotopicamente rotulados, seus sais, éster, profármaco, solvato, hidrato ou derivado farmaceuticamente aceitável, são preparados por qualquer método adequado.

[0099] Em algumas modalidades, os compostos aqui descritos são

rotulados por outros meios, incluindo, mas não limitado a estes, o uso de cromóforos ou componentes fluorescentes, rótulos bioluminescentes ou rótulos quimioluminescentes.

Sais farmaceuticamente aceitáveis

[00100] Em algumas modalidades, os compostos aqui descritos existem como os seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Em algumas modalidades, os métodos aqui divulgados incluem métodos de tratamento de doenças através da administração de tais sais farmaceuticamente aceitáveis. Em algumas modalidades, os métodos aqui divulgados incluem métodos de tratamento de doenças através da administração de tais sais farmaceuticamente aceitáveis como composições farmacêuticas.

[00101] Em algumas modalidades, os compostos aqui descritos possuem grupos acídicos ou básicos e, portanto, reagem com qualquer um de um número de bases inorgânicas ou orgânicas e ácidos inorgânicos e orgânicos, para formar um sal farmaceuticamente aceitável. Em certas modalidades, estes sais são preparados *in situ* durante o isolamento e a purificação finais dos compostos da invenção, ou através da reação separada de um composto purificado na sua forma livre com um ácido ou base adequada, e isolamento do sal assim formado.

[00102] Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem os sais preparados pela reação dos compostos aqui descritos com um mineral, ácido orgânico ou base inorgânica, tais sais incluindo, acetato, acrilato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, benzenossulfonato, bissulfato, bissulfito, brometo, butirato, butin-1,4-dioato, canforato, canforsulfonato, caproato, caprilato, clorobenzoato, cloreto, citrato, ciclopentanopropionato, decanoato, digluconato, di-hidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanossulfonato, formiato, fumarato, gluco-eptanoato, glicerofosfato, glicolato, hemissulfato, heptanoato,

hexanoato, hexano-1,6-dioato, hidroxibenzoato,  $\gamma$ -hidroxibutirato, cloridreto, bromidreto, iodidreto, 2-hidroxietanossulfonato, iodeto, isobutirato, lactato, maleato, malonato, metanossulfonato, metafosfato de mandelato, metanossulfonato, metoxibenzoato, metilbenzoato, mono-hidrogenofosfato, 1-naftalenossulfonato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, nitrato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, pirossulfato, pirofosfato, propiolato, ftalato, fenilacetato, fenilbutirato, propanossulfonato, salicilato, succinato, sulfato, sulfito, succinato, suberato, sebacato, sulfonato, tartarato, tiocianato, tosilato, undeconato e xilenossulfonato.

[00103] Além disso, os compostos aqui descritos podem ser preparados como sais farmaceuticamente aceitáveis formados pela reação da forma de base livre do composto com um ácido inorgânico ou orgânico farmaceuticamente aceitável, incluindo, mas não limitado a estes, ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico, e similares; e ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido propiônico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malônico, ácido succínico, ácido málico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido p-toluenossulfônico, ácido tartárico, trifluoroacético, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil) benzoico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido arilsulfônico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 1,2-etanodissulfônico, ácido 2-hidroxietanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido 2-naftalenossulfônico, ácido 4-metilbicyclo-[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoptônico, 4,4'-metilenobis-(ácido 3-hidróxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropionico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciário, ácido lauril sulfúrico, ácido glucônico, ácido glutâmico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico e ácido mucônico. Em algumas modalidades, outros ácidos,

tais como oxálico, embora de forma isolada não farmaceuticamente aceitável, são empregados na preparação de sais úteis como intermediários na obtenção dos compostos da invenção e os seus sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis.

[00104] Em algumas modalidades, aqueles compostos aqui descritos que compreendem um grupo ácido livre reagem com uma base adequada tal como o hidróxido, carbonato, bicarbonato, sulfato, de um cátion metálico farmaceuticamente aceitável, com amônia, ou com uma amina orgânica primária, secundária, terciária ou quaternária farmaceuticamente aceitável. Os sais representativos incluem os sais alcalinos ou alcalinoterrosos, tais como os sais de lítio, sódio, potássio, cálcio, magnésio e alumínio e similares. Exemplos ilustrativos de bases incluem hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de colina, carbonato de sódio,  $N^+(C_{1-4} \text{ alquila})_4$ , e similares.

[00105] As aminas orgânicas representativas úteis para a formação de sais de adição de base incluem etilamina, dietilamina, etilenodiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina e outras mais. Deve ficar entendido que os compostos aqui descritos incluem a quaternização de quaisquer grupos contendo nitrogênio básico que eles contêm. Deve ficar compreendido que os compostos aqui descritos também incluem a quaternização de quaisquer grupos contendo boro que eles contêm. Uma tal quaternização pode resultar do tratamento do boro acídico de Lewis com uma base de Lewis para formar um complexo ou um seu sal. Em algumas modalidades, os produtos dispersíveis em água ou solúveis em óleo são obtidos através de tal quaternização.

### Solvatos

[00106] Em algumas modalidades, os compostos aqui descritos existem como solvatos. A invenção fornece métodos de tratamento de doenças através da administração de tais solvatos. A invenção fornece ainda métodos de tratamento de doenças através da administração de

tais solvatos como composições farmacêuticas.

[00107] Os solvatos contêm quantidades estequiométricas ou não estequiométricas de um solvente, e, em algumas modalidades, são formados durante o processo de cristalização com solventes farmaceuticamente aceitáveis tais como água, etanol, e similares. Os hidratos formam-se quando o solvente for água, ou os alcoolatos formam-se quando o solvente for álcool. Os solvatos dos compostos aqui descritos podem ser convenientemente preparados ou formados durante os processos aqui descritos. Por meio de exemplo apenas, os hidratos dos compostos aqui descritos podem ser preparados convenientemente através da recristalização de uma mistura de solvente aquoso/orgânico, utilizando solventes orgânicos incluindo, mas não limitado a estes, dioxano, tetraidrofurano ou metanol. Além disso, os compostos aqui fornecidos podem existir nas formas não solvatadas assim como solvatadas. Em geral, as formas solvatadas são consideradas equivalentes às formas não solvatadas para os propósitos dos compostos e métodos aqui fornecidos.

#### Polimorfos

[00108] Em algumas modalidades, os compostos aqui descritos existem como polimorfos. A invenção fornece métodos de tratamento de doenças mediante a administração de tais polimorfos. A invenção fornece ainda métodos de tratamento de doenças através da administração de tais polimorfos como composições farmacêuticas.

[00109] Deste modo, os compostos aqui descritos incluem todas as suas formas cristalinas conhecidas como polimorfos. Os polimorfos incluem as diferentes disposições de acondicionamento cristalino da mesma composição elementar de um composto. Em certos casos, os polimorfos possuem diferentes padrões de difração de raios X, espectros de infravermelho, pontos de fusão, densidade, resistência, forma do cristal, propriedades óticas e elétricas, estabilidade e

solubilidade. Em certos casos, vários fatores tais como o solvente de recristalização, taxa de cristalização e temperatura de armazenamento provocam uma forma de cristal única para dominar.

### Profármacos

[00110] Em algumas modalidades, os compostos aqui descritos existem na forma de profármaco. A invenção fornece métodos de tratamento de doenças através da administração de tais profármacos. A invenção ainda fornece métodos de tratamento de doenças mediante a administração de tais profármacos como composições farmacêuticas.

[00111] Os profármacos são geralmente precursores de medicamento que, após a administração a um indivíduo e subsequente absorção, são convertidos em um princípio ativo, ou uma espécie mais ativa por meio de algum processo, tal como a conversão por uma via metabólica. Alguns profármacos possuem um grupo químico presente no profármaco que o torna menos ativo e/ou confere solubilidade ou alguma outra propriedade ao medicamento. Assim que o grupo químico foi clivado e/ou modificado a partir do profármaco o medicamento ativo é gerado. Os profármacos são muitas vezes úteis porque, em algumas situações, são mais fáceis de administrar do que o medicamento original. Eles são, por exemplo, biodisponíveis pela administração oral, enquanto que de origem não. Em certos casos, o profármaco também melhorou a solubilidade nas composições farmacêuticas sobre o medicamento original. Um exemplo, sem limitação, de um profármaco, seria um composto como aqui descrito o qual é administrado como um éster (o "profármaco") para facilitar a transmissão através de uma membrana celular onde a solubilidade em água é prejudicial para a mobilidade, mas que depois é metabolicamente hidrolisado no ácido carboxílico, a entidade ativa, assim que dentro da célula onde a solubilidade em água é benéfica. Um outro

exemplo de um profármaco pode ser um peptídeo curto (poliamino-ácido) ligado a um grupo de ácido, onde o peptídeo é metabolizado para revelar o componente ativo. (Ver, por exemplo, Bundgaard, "Design and Application of Prodrugs" in *A Textbook of Drug Design and Development*, Krosgaard-Larsen and Bundgaard, Ed., 1991, Chapter 5, 113-191, que é aqui incorporado por referência).

[00112] Em certas modalidades, os profármacos são concebidos como derivados reversíveis de medicamento, para uso como modificadores para melhorar o transporte do medicamento aos tecidos específicos do sítio. A concepção de profármacos até esta data tem sido aumentar a solubilidade em água eficaz do composto terapêutico para o direcionamento nas regiões onde a água é o solvente principal.

[00113] Adicionalmente, os derivados de profármaco dos compostos aqui descritos que podem ser preparados pelos métodos aqui descritos são por outro lado conhecidos na técnica (para mais detalhes ver Saulnier *et al.*, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **1994**, 4, 1985). Por meio de exemplo apenas, os profármacos apropriados podem ser preparados através da reação de um composto não derivatizado com um agente de carbamilação adequado, tal como, mas não limitado a estes, 1,1-aciloxialquilcarbanocloridato, carbonato de para-nitrofenila, ou similar. As formas de profármaco dos compostos aqui descritos, em que o profármaco é metabolizado *in vivo* para produzir um derivado como aqui apresentado, são incluídas dentro do escopo das reivindicações. De fato, alguns dos compostos aqui descritos são profármacos para outro derivado ou composto ativo.

[00114] Em algumas modalidades, os profármacos incluem compostos em que um resíduo de aminoácido, ou uma cadeia de polipeptídeo de dois ou mais (por exemplo, dois, três ou quatro) resíduos de aminoácido, é covalentemente unidos através de uma ligação de amida ou éster a um grupo livre de amino, hidróxi ou ácido

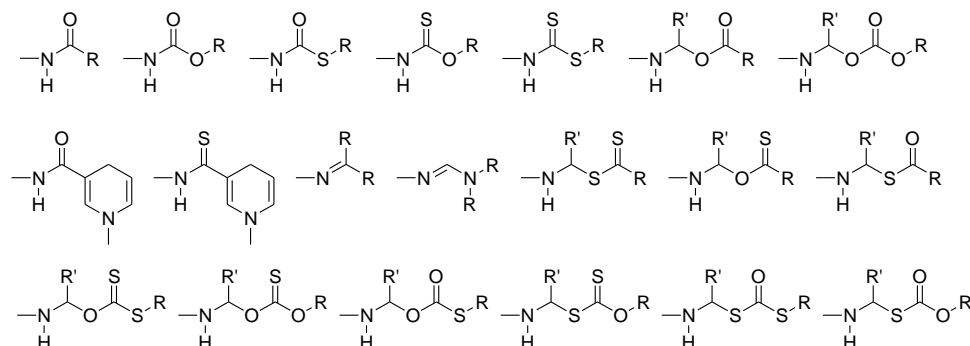
carboxílico de compostos da presente invenção. Os resíduos de aminoácido incluem, mas não são limitados a estes, os 20 aminoácidos de ocorrência natural e também inclui 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metil-histidina, norvalina, beta-alanina, ácido gama-aminobutírico, cirtullina, homocisteína, homosserina, ornitina e metionina sulfona. Em outras modalidades, os profármacos incluem compostos em que um resíduo de ácido nucléico, ou um oligonucleotídeo de dois ou mais (por exemplo, dois, três ou quatro) resíduos de ácido nucléico, é covalentemente unido a um composto da presente invenção.

[00115] Os profármacos farmaceuticamente aceitáveis dos compostos aqui descritos incluem, mas não são limitados a estes, ésteres, carbonatos, tiocarbonatos, derivados de N-acila, derivados de N-aciloxialquila, derivados quaternários de aminas terciárias, bases de N-Mannich, bases de Schiff, conjugados de aminoácido, ésteres de fosfato, sais de metais e ésteres de sulfonato. Os compostos tendo grupos livres de amino, amido, hidróxi ou carboxílico podem ser convertidos em profármacos. Por exemplo, os grupos livres de carboxila podem ser derivatizados como amidas ou ésteres alquílicos. Em certos casos, todos estes componentes de profármaco incorporam grupos incluindo, mas não limitado a estes, éter, amina e funcionalidades de ácido carboxílico.

[00116] Os profármacos de hidróxi incluem ésteres, tais como, embora não limitado a estes, ésteres aciloxialquílicos (por exemplo, aciloximetila, aciloxietila), ésteres alcóxicarboniloxialquílicos, ésteres alquílicos, ésteres arílicos, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato, ésteres de sulfato e ésteres contendo dissulfeto; éteres, amidas, carbamatos, hemissuccinatos, dimetilaminoacetatos e fosforiloximetilóxicarbonilas, conforme delineado em *Advanced Drug Delivery Reviews* **1996**, 19, 115.



[00117] Os profármacos derivados de amina incluem, mas não são limitados a estes, os seguintes grupos e combinações de grupos:



assim como sulfonamidas e fosfonamidas.

[00118] Em certos casos, os sítios em qualquer um dos componentes de anel aromático são susceptíveis às várias reações metabólicas, portanto, a incorporação de substituintes apropriados nas estruturas de anel aromático pode reduzir, minimizar ou eliminar esta via metabólica.

### Metabólitos

[00119] Em algumas modalidades, os compostos de Fórmula I ou Fórmula Ia são susceptíveis às várias reações metabólicas. Portanto, em algumas modalidades, a incorporação de substituintes apropriados na estrutura irá reduzir, minimizar ou eliminar uma via metabólica. Nas modalidades específicas, o substituinte apropriado para diminuir ou eliminar a susceptibilidade de um anel aromático às reações metabólicas é, por meio de exemplo apenas, um halogêneo, ou um grupo de alquila.

[00120] Nas modalidades adicionais ou novas, os compostos de Fórmula I ou Fórmula Ia aqui descritos são metabolizados após a administração em um organismo com necessidade para produzir um metabólito que é depois utilizado para produzir um efeito desejado, incluindo um efeito terapêutico desejado.

### Composições/Formulações Farmacêuticas

[00121] Em outro aspecto, é aqui fornecida composição farmacêutica

que compreende um composto de Fórmula I ou Fórmula Ia como aqui descrito, ou seu sal, polimorfo, solvato, profármaco, N-óxido ou isômero farmaceuticamente aceitável, e um excipiente farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica compreende ainda um antibiótico de beta-lactama. Em certas modalidades, o antibiótico de beta-lactama é uma penicilina, cefalosporina, carbapenem, monobactama, monobactama ligada com ponte, ou uma combinação destes.

[00122] Em algumas modalidades, os compostos aqui descritos são formulados em composições farmacêuticas. As composições farmacêuticas são formuladas de um modo convencional utilizando um ou mais ingredientes inativos farmaceuticamente aceitáveis que facilitam o processamento dos compostos ativos nas preparações que podem ser utilizadas farmaceuticamente. A formulação apropriada é dependente da via de administração selecionada. Um resumo das composições farmacêuticas aqui descritas pode ser observado, por exemplo, em Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; e Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), aqui incorporados por referência para tal descrição.

[00123] São aqui fornecidas composições farmacêuticas que incluem um composto de Fórmula I ou Fórmula Ia e pelo menos um ingrediente inativo veículo farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, os compostos aqui descritos são administrados como composições farmacêuticas em que um composto de Fórmula I ou Fórmula Ia é misturado com outros ingredientes ativos, como na

terapia de combinação. Em outras modalidades, as composições farmacêuticas incluem outros agentes medicinais ou farmacêuticos, portadores, adjuvantes, conservantes, estabilizantes, umectantes ou emulsificantes, promotores de solução, sais para a regulação da pressão osmótica e/ou tampões. Em mais outras modalidades, as composições farmacêuticas incluem outras substâncias terapêuticamente valiosas.

[00124] Uma composição farmacêutica, como aqui utilizada, se refere a uma mistura de um composto de Fórmula I ou Fórmula Ia com outros componentes químicos (isto é, ingredientes inativos farmacêuticamente aceitáveis), tais como portadores, excipientes, aglutinantes, agentes de carga, agentes de suspensão, agentes flavorizantes, agentes adoçantes, agentes de desintegração, agentes dispersantes, tensoativos, lubrificantes, corantes, diluentes, solubilizantes, agentes umectantes, plastificantes, estabilizantes, intensificadores de penetração, agentes umectantes, agentes antiespumantes, antioxidantes, conservantes, ou uma ou mais de suas combinações. A composição farmacêutica facilita a administração do composto em um organismo. Na prática dos métodos de tratamento ou uso aqui fornecidos, as quantidades terapeuticamente eficazes dos compostos aqui descritos são administradas em uma composição farmacêutica a um mamífero tendo uma doença, distúrbio ou condição a ser tratada. Em algumas modalidades, o mamífero é um ser humano. Uma quantidade terapeuticamente eficaz pode variar amplamente dependendo da gravidade da doença, a idade e a saúde relativa do indivíduo, a potência do composto utilizado e outros fatores. Os compostos podem ser utilizados isoladamente ou em combinação com um ou mais agentes terapêuticos como componentes de misturas.

[00125] As formulações farmacêuticas aqui descritas são administradas a um indivíduo através das vias de administração apropriadas,

incluindo, mas não limitado a estas, vias de administração oral, parenteral (por exemplo, intravenosa, subcutânea, intramuscular), intranasal, bucal, tópica, retal ou transdérmica. As formulações farmacêuticas aqui descritas incluem, mas não são limitadas a estas, dispersões líquidas aquosas, líquidos, géis, xaropes, elixires, pastas fluidas, suspensões, dispersões autoemulsificantes, soluções sólidas, dispersões de lipossomas, aerossóis, formas de dosagem oral sólidas, pós, formulações de liberação imediata, formulações de liberação controlada, formulações de dissolução rápida, comprimidos, cápsulas, pílulas, pós, drágeas, formulações efervescentes, formulações liofilizadas, formulações de liberação retardada, formulações de liberação prolongada, formulações de liberação pulsátil, formulações multiparticuladas e formulações de liberação imediata e controlada misturadas.

[00126] As composições farmacêuticas incluindo um composto de Fórmula I ou Fórmula Ia são preparadas de um modo convencional, tal como, a título de exemplo apenas, por meio de processos convencionais de mistura, dissolução, granulação, fabricação de drágeas, levigação, emulsificação, encapsulação, captura ou compressão.

[00127] As composições farmacêuticas irão incluir pelo menos um composto de Fórmula I ou Fórmula Ia como um ingrediente ativo na forma de ácido livre ou base livre, ou em uma forma de sal farmaceuticamente aceitável. Além disso, os métodos e as composições farmacêuticas aqui descritas incluem o uso de N-óxidos (se apropriado), formas cristalinas, fases amorfas, assim como metabolitos ativos desses compostos tendo o mesmo tipo de atividade. Em algumas modalidades, os compostos aqui descritos existem na forma não solvatada ou nas formas solvatadas com solventes farmaceuticamente aceitáveis tais como água, etanol, e similares. As formas solvatadas dos compostos aqui apresentados também são

consideradas para serem aqui divulgadas.

[00128] As preparações farmacêuticas para uso oral são obtidas mediante a mistura de um ou mais excipientes sólidos com um ou mais dos compostos aqui descritos, opcionalmente trituração da mistura resultante, e processamento da mistura de grânulos, após adição de auxiliares adequados, se desejável, para se obter comprimidos ou núcleos de drágeas. Os excipientes adequados incluem, por exemplo, cargas tais como açúcares, incluindo lactose, sacarose, manitol ou sorbitol; preparações de celulose tais como, por exemplo, amido de milho, amido de trigo, amido de arroz, amido de batata, gelatina, goma tragacanto, metilcelulose, celulose microcristalina, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose de sódio; ou outros tais como: polivinilpirrolidona (PVP ou povidona) ou fosfato de cálcio. Se desejável, agentes de desintegração são adicionados, tais como a croscarmellose sódio reticulada, polivinilpirrolidona, ágar, ou ácido algínico ou um sal destes tal como alginato de sódio. Em algumas modalidades, as matérias corantes ou pigmentos são adicionados aos comprimidos ou revestimentos das drágeas para identificação ou para caracterizar as diferentes combinações de doses de compostos ativos.

[00129] As preparações farmacêuticas que são administradas oralmente incluem cápsulas de liberação controlada produzidas de gelatina, assim como cápsulas macias, cápsulas seladas produzidas de gelatina e um plastificante, tal como glicerol ou sorbitol. As cápsulas de liberação controlada contêm os ingredientes ativos em mistura com a carga tal como lactose, aglutinantes tais como amidos, e/ou lubrificantes tais como talco ou estearato de magnésio e, opcionalmente, estabilizantes. Nas cápsulas moles, os compostos ativos são dissolvidos ou colocados em suspensão em líquidos adequados, tais como óleos graxos, parafina líquida, ou polietileno

glicóis líquidos. Em algumas modalidades, os estabilizantes são adicionados.

[00130] Em certas modalidades, os sistemas de liberação para compostos farmacêuticos podem ser empregados, tais como, por exemplo, lipossomas e emulsões. Em certas modalidades, as composições aqui fornecidas também podem incluir um polímero muco-adesivo, selecionado entre, por exemplo, carboximetilcelulose, carbômero (polímero de ácido acrílico), poli(metacrilato de metila), poliacrilamida, policarbófilo, copolímero de ácido acrílico/acrilato de butila, alginato de sódio e dextrano.

#### Tratamento de Combinação

[00131] Os compostos de acordo com a Fórmula I ou Fórmula Ia podem ser utilizados em combinação com um ou mais antibióticos no tratamento de infecções bacterianas. Tais antibióticos podem ser administrados, por uma via e em uma quantidade habitualmente utilizada, portanto, contemporânea ou sequencialmente com um composto de Fórmula I ou Ia. Quando um composto de Fórmula I ou Ia é utilizado simultaneamente com um ou mais antibióticos, uma composição farmacêutica na forma de dosagem unitária contendo tais outros medicamentos e o composto da presente invenção é preferível. No entanto, a terapia de combinação também pode incluir terapias em que o composto de Fórmula I ou Ia e um ou mais antibióticos são administrados em horários diferentes sobrepostos. Também é contemplado que quando utilizado em combinação com um ou mais antibióticos, os antibióticos podem ser utilizados em doses mais baixas do que quando cada um é utilizado isoladamente.

[00132] Consequentemente, as composições farmacêuticas da presente invenção também incluem aquelas que contêm um ou mais antibióticos, além de um composto de acordo com a Fórmula I ou a Fórmula Ia. Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica

compreendendo um composto de Fórmula I ou Ia compreende ainda um antibiótico de beta-lactama. Em certas modalidades, o antibiótico de beta-lactama é uma penicilina, cefalosporina, carbapenem, monobactama, monobactama ligada com ponte, ou uma combinação destes.

[00133] As combinações acima incluem combinações de um composto de Fórmula I ou Ia não apenas com um antibiótico, mas também com dois ou mais antibióticos. Da mesma forma, os compostos de fórmula I ou Ia, em combinação com um antibiótico ou isoladamente, podem ser utilizados em combinação com outros medicamentos que são utilizados na prevenção, tratamento, controle, melhora ou redução do risco de infecções bacterianas ou condições associadas com as infecções bacterianas. Tais outros medicamentos podem ser administrados, por uma via e em uma quantidade comumente utilizada, portanto, contemporânea ou sequencialmente com um composto de Fórmula I ou Ia. Quando um composto de Fórmula I ou Ia é utilizado contemporaneamente com um ou mais de outros medicamentos, uma composição farmacêutica contendo estes outros medicamentos além do composto da presente invenção é preferível. Consequentemente, as composições farmacêuticas da presente invenção também incluem aquelas que contêm também um ou mais de outros ingredientes ativos, além de um composto de Fórmula I ou Ia. A relação de peso do composto de Fórmula I ou Ia para o segundo ingrediente ativo pode ser variada e dependerá da dose eficaz de cada ingrediente. Geralmente, uma dose eficaz de cada um será utilizada.

[00134] Em algumas modalidades, os compostos de acordo com a Fórmula I ou Fórmula Ia são utilizados em combinação com um ou mais antibióticos no tratamento de infecções bacterianas. Em certas modalidades, a infecção bacteriana é uma infecção do trato

respiratório superior ou inferior, uma infecção do trato urinário, uma infecção intra-abdominal, ou uma infecção da pele. Em algumas modalidades, o um ou mais antibióticos são selecionados de antibióticos de  $\beta$ -lactama. Os antibióticos de  $\beta$ -lactama incluem, mas não são limitados a estes, penicilinas, penemos, carbapenemos, cefalosporinas, cefamicinas, monobactamas, ou suas combinações. As penicilinas incluem, mas não são limitados a estas, amoxicilina, ampicilina, azidocilina, azlocilina, bacampicilina, benzilpenicilina benzatina, fenoximetilpenicilina benzatina, benzilpenicilina (G), carbenicilina, carindacilina, clometocilina, cloxacilina, dicloxacilina, epicilina, flucloxacilina, hetacilina, mecilinam, metampicilina, meticilina, mezlocilina, nafcilina, oxacilina, penamecilina, feneticilina, fenoximetilpenicilina (V), piperacilina, pivampicilina, pivmecilinam, procaína benzilpenicilina, propicilina, sulbenicilina, talampicilina, temocilina, ticarcilina. Os penemos incluem, mas não são limitados a estes, faropenemo. Os carbapenemos incluem, mas não são limitados a estes, biapenemo, ertapenemo, doripenemo, imipenemo, meropenemo, panipenemo. As cefalosporinas/cefamicinas incluem, mas não são limitados a estas, cefacetila, cefaclor, cefadroxil, cefalexina, cefaloglicina, cefalônio, cefaloridina, cefalotina, cefamandol, cefapirina, cefatrizina, cefazaflur, cefazedona, cefazolina, cefbuperazona, cefcapeno, cefdaloxima, cefdinir, cefditoreno, cefepima, cefetamet, cefixima, cefmenoxima, cefmetazol, cefminox, cefodizima, cefonicida, cefoperazona, ceforanida, cefotaxima, cefotetan, cefotiam, cefovecina, cefoxitina, cefozopran, cefpimizol, cefpiramida, cefpirome, cefpodoxima, cefprozil, cefquinoma, cefquinoma, cefradine, cefroxadina, cefsulodina, ceftarolina fosamila, ceftazidima, cefteram, ceftezol, ceftibuten, ceftiofur, ceftiofeno, ceftizoxima, ceftobiprol, ceftriaxona, cefuroxima, cefuzonam, flomoxef, latamoxef, loracarbef. As monobactamas incluem, mas não são



limitados a estas, aztreonam, carumonam, nocardicina A, tigemonam.

#### Administração da Composição Farmacêutica

[00135] As vias adequadas de administração incluem, mas não são limitados a estas, a administração oral, intravenosa, retal, aerossol, parenteral, oftálmica, pulmonar, transmucosal, transdérmica, vaginal, ótica, nasal e tópica. Além disso, por meio de exemplo apenas, a liberação parenteral inclui injeções intramusculares, subcutâneas, intravenosas, intramedulares, assim como injeções intratecais, intraventriculares diretas, intraperitoneais, intralinfáticas e intranasais.

[00136] Em algumas modalidades, os compostos de Fórmula I ou Fórmula Ia e suas composições são administrados de qualquer forma adequada. O modo de administração pode ser selecionado com base, por exemplo, no tratamento desejável seja local ou sistêmico, e na área a ser tratada. Por exemplo, as composições podem ser administradas por via oral, parenteral (por exemplo, intravenosa, subcutânea, intraperitoneal ou intramuscular), por inalação, extracorpórea, tópica (incluindo por via transdérmica, oftálmica, vaginal, retal, intranasal) ou similar.

[00137] A administração parenteral da composição, se utilizada, é geralmente caracterizada por injeção. Os injetáveis podem ser preparados nas formas convencionais, como soluções ou suspensões líquidas, formas sólidas adequadas para solução ou suspensão em líquido antes da injeção, ou como emulsões. Uma abordagem mais recentemente revista para a administração parenteral envolve o uso de um sistema de liberação lenta ou liberação sustentada, de tal modo que uma dosagem constante seja mantida.

#### Ensaio para a Atividade Antibacteriana

[00138] Os ensaios para a inibição da atividade de beta-lactamase são bem conhecidos na técnica. Por exemplo, a capacidade de um composto de inibir a atividade de beta-lactamase em um ensaio de

inibição de enzima padrão pode ser utilizada (ver, por exemplo, Page, *Biochem J*, 295:295-304 (1993)). As beta-lactamases para uso em tais ensaios podem ser purificadas a partir de fontes bacterianas ou de preferência, são produzidas por técnicas de DNA recombinante, visto que os genes e os clones de cDNA que codificam muitas beta-lactamases são conhecidos (ver, por exemplo, Cartwright & Waley, *Biochem J* 221:505-12 (1984)).

[00139] Alternativamente, a sensibilidade das bactérias conhecidas, ou planejadas, para produzir uma beta-lactamase para um inibidor pode ser determinada. Outros ensaios de inibição de bactérias incluem a difusão em disco de ágar e diluição em ágar (ver, por exemplo, Traub & Leonhard, *Chemotherapy* 43 159-67 (1997)). Assim, uma beta-lactamase pode ser inibida através do contato da enzima de beta-lactamase com uma quantidade eficaz de um composto da invenção ou mediante o contato das bactérias que produzem as enzimas de beta-lactamase com uma quantidade eficaz de um tal composto, de modo que a beta-lactamase nas bactérias colocada em contato com o inibidor. O contato pode ocorrer *in vitro* ou *in vivo*. "Contato" significa que a beta-lactamase e o inibidor são reunidos de modo que o inibidor possa ligar-se à beta-lactamase. As quantidades de um composto eficaz para inibir uma beta-lactamase podem ser determinadas empiricamente, e fazer tais determinações está dentro da habilidade na técnica. Inibição inclui tanto redução quanto eliminação da atividade de beta-lactamase.

#### Métodos

[00140] A presente descrição também fornece métodos para inibir o crescimento bacteriano, por exemplo, através da redução da resistência bacteriana a um antibiótico de  $\beta$ -lactama, tais métodos compreendendo o contato de uma cultura de células bacterianas, ou uma cultura celular, tecido ou organismo infectado por bactérias, com

um inibidor da beta-lactamase aqui descrito. Preferivelmente, as bactérias a serem inibidas pela administração de um inibidor de beta-lactamase de Fórmula I ou Ia são as bactérias que são resistentes aos antibióticos de beta-lactamase. O termo "resistente" é bem compreendido por aqueles de habilidade prática na técnica (ver, por exemplo, Payne et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 38 767-772 (1994), Hanaki et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 30 1120-1126 (1995)).

[00141] Estes métodos são úteis para inibir o crescimento de bactérias em uma variedade de contextos. Em certas modalidades, um composto de Fórmula I ou Ia é administrado a uma cultura de células experimental *in vitro* para prevenir o crescimento de bactérias resistentes a beta-lactamas. Em certas outras modalidades, um composto de Fórmula I ou Ia é administrado a um mamífero, incluindo um ser humano, para prevenir o crescimento de bactérias resistentes a beta-lactama *in vivo*. O método de acordo com esta modalidade compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de beta-lactamase durante um período de tempo terapeuticamente eficaz a um mamífero, incluindo um ser humano. De preferência, o inibidor da beta-lactamase é administrado na forma de uma composição farmacêutica como descrita acima. Em algumas modalidades, um antibiótico de beta-lactama é coadministrado com o inibidor de beta-lactamase como descrito acima.

[00142] Em outro aspecto aqui fornecido são os métodos para tratar uma infecção bacteriana, cujo método compreende a administração a um indivíduo de uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I ou Fórmula Ia, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e um excipiente farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, os métodos de tratamento de uma infecção bacteriana em um indivíduo compreende a administração ao indivíduo

de uma composição farmacêutica como aqui descrita, opcionalmente em combinação com um antibiótico de beta-lactama. Em algumas modalidades, a infecção bacteriana é uma infecção do trato respiratório superior ou inferior, uma infecção do trato urinário, uma infecção intra-abdominal, ou uma infecção da pele.

[00143] Em algumas modalidades, a infecção que é tratada ou prevenida compreende uma bactéria que inclui *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas acidovorans*, *Pseudomonas alcaligenes*, *Pseudomonas putida*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Aeromonas hydrophilia*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Francisella tularensis*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia alcalifaciens*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia intermedia*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus haemolyticus*, *Haemophilus parahaemolyticus*, *Haemophilus ducreyi*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella haemolytica*, *Branhamella catarrhalis*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Borrelia burgdorferi*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Kingella*, *Moraxella*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, grupo de homologia de *Bacteroides 3452A*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides ovalus*, *Bacteroides*

thetaitaomicron, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides eggerthii*, *Bacteroides splanchnicus*, *Clostridium difficile*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium leprae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus hyicus* subsp. *hyicus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, ou *Staphylococcus saccharolyticus*.

[00144] Em algumas modalidades, a infecção que é tratada ou prevenida compreende uma bactéria que inclui *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia intermedia*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus haemolyticus*, *Haemophilus parahaemolyticus*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Moraxella*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides ovalus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides eggerthii*, ou *Bacteroides splanchnicus*.

## EXEMPLOS

### Lista de abreviações

[00145] Como utilizado acima, e em toda a descrição da invenção, as seguintes abreviações, a não ser que de outra maneira indicada, serão compreendidas de ter os seguintes significados

ACN acetonitrila

BN benzila

BOC ou Boc

BOP benzotriazol-1-il-oxitris (dimetilamino) fosfônio

t-Bu terc-butila

Cbz carbamato de benzila

Cy Ciclo-hexila

DBU 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

DCC diciclo-hexilcarbodiimida

DCM diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

DIC 1,3-di-isopropilcarbodiimida

DEAD azodicarboxilato de dietila

DIAD azodicarboxilato de di-isopropila

DIEA di-isopropiletilamina

DMAP 4-(N,N-dimetilamino)piridina

Reagente de DMP

DMF dimetilformamida

DMA N,N-Dimetilacetamida

DME 1,2-Dimetóxi-etano

DMSO dimetilsulfóxido

Dppf 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno

EDCI 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida HCl

Eq equivalente(s)

Et etila

$\text{Et}_2\text{O}$  éter dietílico

EtOH etanol

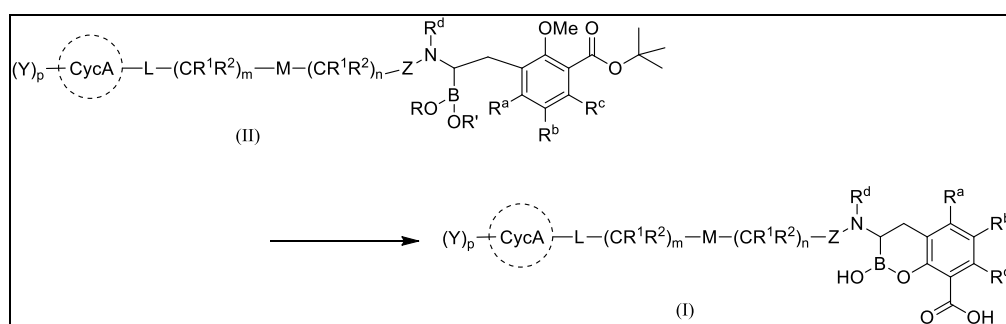
EtOAc acetato de etila

|                   |                                                                     |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------|
| HOAt              | 1-hidróxi-7-azabenzotriazol                                         |
| HOBT              | 1-hidroxibenzotriazol                                               |
| HOSu              | N-hidroxissuccinamida                                               |
| HPLC              | cromatografia líquida de alto desempenho                            |
| LAH               | anidrido de lítio alumínio                                          |
| Me                | metila                                                              |
| Mel               | iodeto de metila                                                    |
| MeOH              | metanol                                                             |
| MOMCl             | cloreto de metoximetila                                             |
| MOM               | metoximetila                                                        |
| MS                | espectroscopia de massa                                             |
| NMP               | N-metil-pirrolidin-2-ona                                            |
| RMN               | ressonância magnética nuclear                                       |
| PyBOP             | Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitris-pirrolidino-fosfônio |
| SPHOS             | 2-Diciclo-hexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenila                       |
| TBD               | 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]-dec-5-eno                                |
| RP-HPLC           | cromatografia líquida de alta pressão de fase inversa               |
| TBS               | <i>tert</i> -butildimetilsilila                                     |
| TBSCl             | cloreto de <i>tert</i> -butildimetilsilila                          |
| TBTU              | O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio                    |
| TEOC              | Carbamato de 2-Trimetilsililetila                                   |
| TFA               | ácido trifluoroacético                                              |
| Tf <sub>2</sub> O | anidrido de triflato                                                |
| TMG               | 1,1,3,3-Tetrametilguanidina                                         |
| THF               | tetra-hidrofurano                                                   |
| THP               | tetra-hidropirano                                                   |
| TLC               | cromatografia de camada fina                                        |
| XPHOS             | 2-Diciclo-hexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropilbifenila               |

Exemplos Gerais para a Preparação de Compostos da Invenção

[00146] Os materiais de partida e intermediários para os compostos desta invenção podem ser preparados pela aplicação ou adaptação dos métodos descritos abaixo, seus equivalentes químicos óbvios ou, por exemplo, como descrito na literatura tal como The Science of Synthesis, Volumes 1-8. Editors E. M. Carreira et al. Thieme publishers (2001-2008). Detalhes de reagente e opções de reação também estão disponíveis através das pesquisas de estrutura e reação utilizando mecanismos de pesquisa de computador comerciais tais como Scifinder (www.cas.org) ou Reaxys (www.reaxys.com).

[00147] Certos compostos da invenção (I) (ESQUEMA 1) são preparados a partir dos ésteres de ácido borônico protegido por grupos funcionais correspondentes (II) mediante o tratamento com um ácido de Lewis tal como  $\text{BCl}_3$ , em um solvente tal como diclorometano, em uma temperatura entre  $-78^\circ\text{C}$  e  $0^\circ\text{C}$ , seguido por um supressor aquoso.



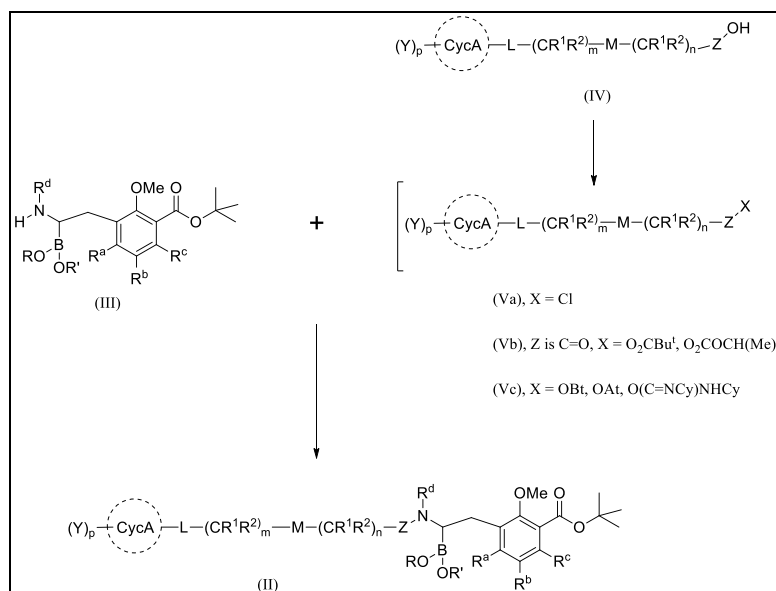
### ESQUEMA 1

[00148] Alternativamente, (I) é obtido de (II) através do tratamento de (II) com ácido clorídrico aquoso (ao redor de 3-5 Molar) em dioxano em uma temperatura entre a temperatura ambiente e  $100^\circ\text{C}$ .

[00149] Os ésteres de ácido borônico (II) requisitados são obtidos (ESQUEMA 2) através do acoplamento de amina (III) com ácido (carboxílico ou sulfônico) (IV). Esta transformação é efetuada em primeiro lugar pela ativação da funcionalidade de ácido como um cloreto ácido, anidrido ou éster reativo (Va, Vb ou Vc), seguido pelo tratamento do substrato ativado com (III) em um solvente tal como DMF, DMA, NMP, THF ou diclorometano (ou uma mistura destes) aproximadamente na



temperatura ambiente, geralmente na presença de uma base não nucleofílica tal como 4-metil-morfolina, trietilamina ou diisopropiletilamina.



## ESQUEMA 2

[00150] A formação do cloreto ácido (Va) envolve o tratamento de (IV) com um agente de cloração tal como cloreto de tionila, pentacloreto de fósforo ou cloreto de oxalila, em um solvente tal como diclorometano, na presença de um catalisador tal como DMF, ao redor da temperatura ambiente. Em certos casos, DMF também é utilizado como um cossolvente. A formação do anidrido (Vb) (Z é C=O) envolve tratamento de (IV) com um cloreto ácido estericamente impedido ou cloroformiato, tal como cloreto de trimetilacetila ou isopropilcloroformiato, em um solvente inerte tal como diclorometano, na presença de uma base não nucleofílica, tal como trietil amina ou diisopropilamina em temperatura ambiente ou abaixo. A formação de o éster ativado (Vc) envolve o tratamento de (IV) com um sistema reagente de ativação tal como reagentes EDCI, DCC/HOBt, HATU, BOP ou TBTU, em um solvente tal como DMF, DMA, NMP ou diclorometano em temperatura ambiente ou abaixo (*International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research* (2011),

8(1), 108-119).

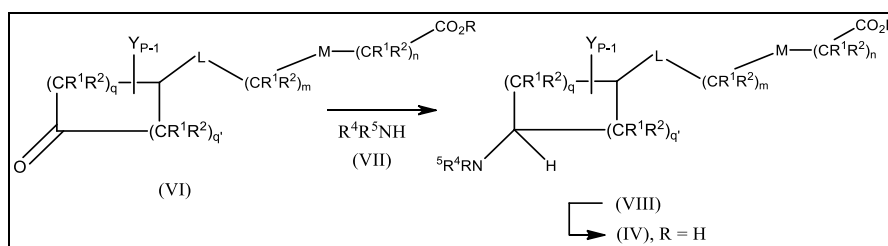
[00151] Os ácidos requisitados (IV) são preparados por várias sequências de reação diferentes. Embora existam temas e estratégias comuns entre os exemplos ilustrativos citados abaixo, a seleção de uma sequência de reação apropriada (incluindo os requisitos de grupo de proteção) é ditada pela natureza e disposição da presente funcionalidade na molécula alvo e, portanto, pode envolver adaptações óbvias dos métodos ilustrados de modo a serem aplicados em um caso particular.

[00152] No caso onde  $Y_1$  é ligado a CycA através de uma funcionalidade de amina, os ácidos requisitados (IV) (ESQUEMA 3) são convenientemente preparados a partir de uma cetona carbocíclica apropriadamente substituída (VI). Por exemplo, tratamento de (VI) com uma amina adequada (VII) na presença de um agente de redução tal como tri-acetoxiboroidreto de sódio, cianoboroidreto de sódio ou boroidreto de sódio em um solvente tal como diclorometano, 1,2-dicloro-etano, THF, metanol, ácido acético ou uma mistura destes, em uma temperatura ao redor da temperatura ambiente fornece éster (VIII). No caso onde o uso de uma amina primária (VII,  $R^5 = H$ ) é chamada de (VIII), também pode ser preparada através do tratamento de uma mistura equimolar de (VI) e (VII,  $R^5 = H$ ) com um ácido de Lewis/dessecante, tal como  $Ti(OEt)_4$ , em um solvente tal como diclorometano ou 1,2-dicloroetano, em temperatura ambiente ou acima para fornecer a imina intermediária. Isso é seguido pela redução da imina com boroidreto de sódio, em um solvente tal como metanol, em uma temperatura entre  $-78^\circ C$  e a temperatura ambiente.

[00153] O ácido (IV) é obtido do éster (VIII) pela hidrólise formal da funcionalidade de éster. As condições de reação empregadas dependem do tipo de éster utilizado. No caso de uma metila, etila ou outra alquila simples, a hidrólise é geralmente alcançada por breve

tratamento com uma base aquosa, tal como hidróxido de sódio ou hidróxido de lítio, em uma mistura de solventes de THF, água e metanol. No entanto, outros grupos de proteção de ácido também podem ser utilizados, tais como benzila, alila, 2-trimetilsilil-etila ou 2,2,2-tricloroetila. Nesses casos, a conversão do éster no ácido correspondente é alcançada utilizando o procedimento de desproteção padrão na literatura (*Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*. Fourth Edition. John Wiley & Sons, Inc. 2006).

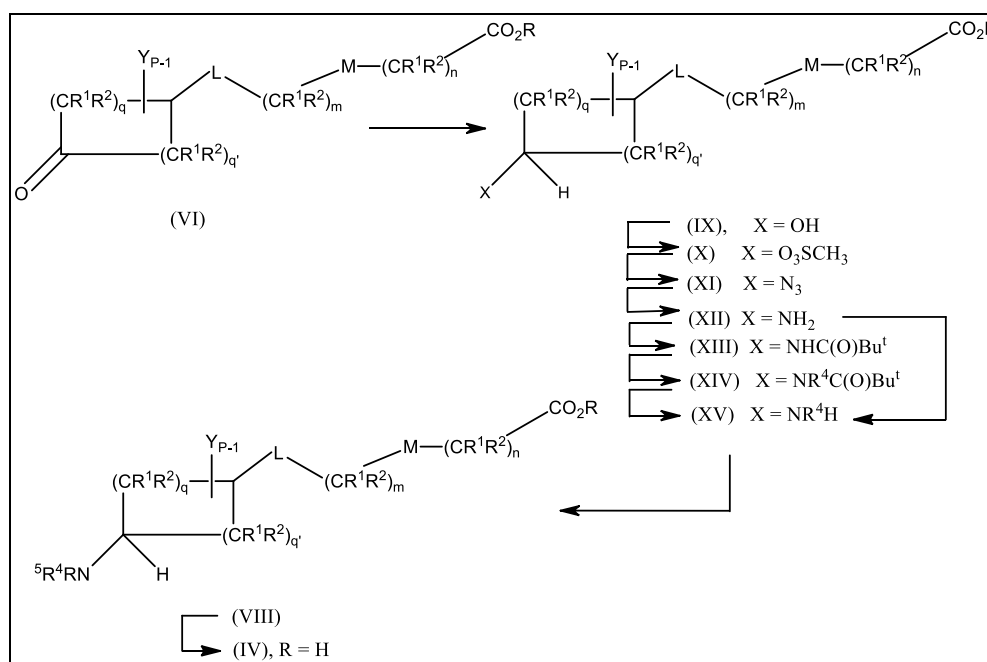
[00154] Em certos casos, é conveniente executar a sequência de aminação reductiva utilizando um derivado de ceto-ácido (VI, R = H). Neste caso, o tratamento de uma mistura equimolar de ceto-ácido (VI, R = H) e amina (VII) com gás de hidrogênio em um solvente tal como metanol, na presença de um catalisador tal como paládio em carbono, fornece o ácido (IV) diretamente.



### ESQUEMA 3

[00155] Em outra abordagem para os sistemas ligados a amino (ESQUEMA 4), o tratamento de cetona (VI) com um agente de redução, tal como boroidreto de sódio em metanol ao redor de  $0^\circ C$  ou L-selectride em THF, em uma temperatura entre  $-78^\circ C$  e a temperatura ambiente fornece o álcool (IX). Tratamento do álcool (IX) com cloreto de metanossulfonila ou cloreto de p-tolueno-sulfonila, na presença de uma base não nucleofílica, tal como trietilamina ou DIEA, em um solvente tal como diclorometano ou piridina, ao redor de  $0^\circ C$ , fornece o éster de sulfonato correspondente (X). O deslocamento do grupo de sulfonato com azida através do tratamento de (X) com azida de sódio ou uma azida de tetra-alquilamônio em um solvente tal como

DMA, DMF, NMP, acetonitrila ou DMSO, em uma temperatura entre a temperatura ambiente e 120°C, produz a azida (XI). A redução da azida com trifenilfosfina e água em THF ao redor da temperatura ambiente (reação de Staudinger) produz a amina primária (XII). Outra derivatização de (XII), onde apropriado, pode ser executada pela aminação redutiva com um aldeído apropriado ou cetona, utilizando as condições já descritas para fornecer (XV).

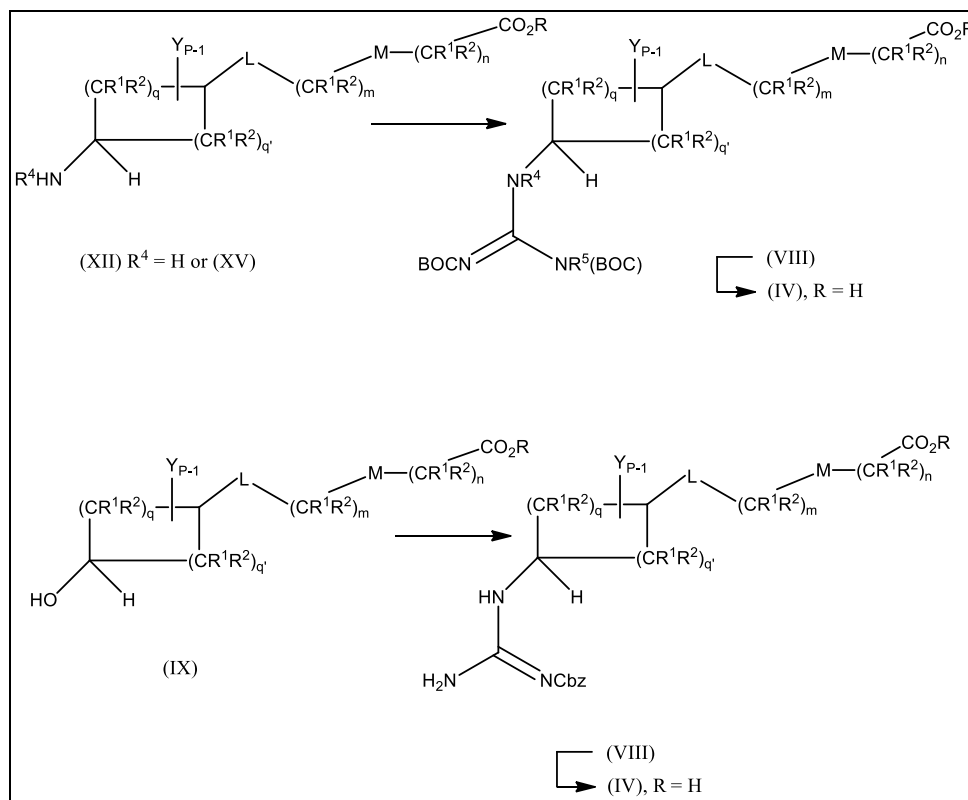


#### ESQUEMA 4

[00156] Alternativamente, a formação do derivado de N-BOC de (XII) através do tratamento com  $BOC_2O$ , na presença de uma base não nucleofílica tal como trietilamina ou DIEA, em um solvente tal como diclorometano, ao redor da temperatura ambiente, fornece o carbamato (XIII). Tratamento de (XIII) com um haleto de alquila ou sulfonato na presença de uma base, tal como hidreto de sódio, carbonato de potássio ou tetrametilguanidina, em um solvente tal como DMF, DMA, NMP, THF, DMPU ou etanol (ou uma mistura destes), em temperatura ambiente ou abaixo, fornece (XIV). A clivagem do grupo de BOC com um ácido, tal como TFA em diclorometano ou HCl em dioxano, acetato de etila ou éter, ao redor da

temperatura ambiente, fornece a amina secundária (XV). Outra derivatização de (XV), onde apropriado, pode ser executada pela aminação redutiva com um aldeído apropriado ou cetona, utilizando as condições já descritas para fornecer (VIII). A hidrólise de (VIII) como já delineada produz (IV).

[00157] No caso onde  $Y_1$  é uma guanidina, o grupo de guanidino é derivado da amina primária (XII) ou secundária carbocíclica apropriada (XV) (ESQUEMA 5) através do tratamento com um reagente tal como 1,3-Di-terc-butiloxicarbonil-S-metilisotiuréia, em um solvente tal como DMF, (*Synthesis*, (2004), 37-42) ou piridina na temperatura ambiente ou acima, ou através do tratamento com *N,N'* Bis-(BOC)-1H-pirazol-1-carboxamidina na presença de uma base tal como di-isopropiletilamina, em um solvente tal como DMF ou DMA ao redor da temperatura ambiente. A clivagem seletiva da funcionalidade de éster, como já descrita, fornece o ácido correspondente (IV).



### ESQUEMA 5

[00158] Alternativamente, o grupo de guanidinila pode ser

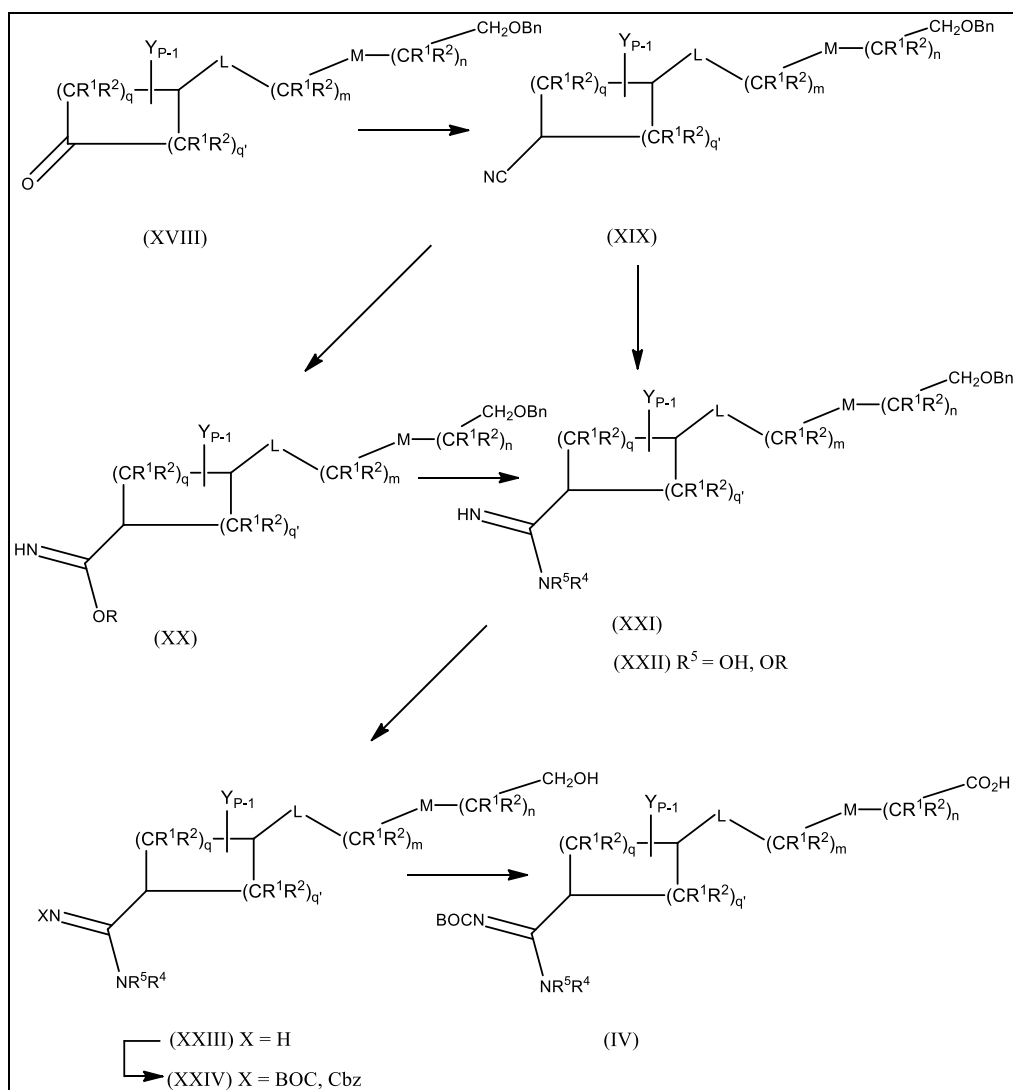
The reaction scheme shows the synthesis of poly(amide-imine)s (IV) from poly(amide-imine)s (XII) and (XV), and imine (XVI). The reaction involves the condensation of the amine group of the polymer (XII) or (XV) with the imine group of (XVI) to form the poly(amide-imine)s (IV). The reaction is catalyzed by a metal complex (M) with a ligand (L) and a carboxylate group (CO<sub>2</sub>R). The reaction conditions are (XII) R<sup>4</sup> = H or (XV) and (XVI).

Chemical structures involved:

- (XII) R<sup>4</sup> = H or (XV): A polymer chain with a repeating unit containing a carboxylate group (CO<sub>2</sub>R) and a side chain with a carboxylate group (CO<sub>2</sub>R).
- (XVI): An imine compound with a side chain containing a carboxylate group (CO<sub>2</sub>R).
- (XVII): A polymer chain with a repeating unit containing a carboxylate group (CO<sub>2</sub>R) and a side chain with a carboxylate group (CO<sub>2</sub>R).
- (VIII): A polymer chain with a repeating unit containing a carboxylate group (CO<sub>2</sub>R) and a side chain with a carboxylate group (CO<sub>2</sub>R).
- (IV), R = H: The final product, a poly(amide-imine)s.

[00160] No caso onde  $Y_1$  é uma amidina ligada a CycA através de carbono, a funcionalidade de amidina (ESQUEMA 7) é introduzida pela

conversão de uma cetona carbocíclica apropriada (XVIII) na nitrola exocíclica correspondente (XIX) através do tratamento (XVIII) com toluenossulfonil-metilisocianeto (*Journal of Organic Chemistry* (1977), **42**(19), 3114-18) na presença de uma base tal como COBu<sup>t</sup> em um solvente tal como DMSO ou DME contendo cerca de 2 % de *t*-butanol ou etanol em uma temperatura entre 0°C e 50°C. Tratamento de (XIX) com HCl em metanol para formar o éster de imidato correspondente (XX) é seguido pela reação deste intermediário com uma amina apropriada (R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>NH), em um solvente tal como metanol ou THF ao redor da temperatura ambiente para fornecer a amidina (XXI). Em certos casos, é conveniente efetuar a formação direta de amidina a partir da nitrila (XIX) utilizando uma amida de metil-cloroalumínio adequada, em um solvente tal como tolueno ao redor de 80°C (*Tetrahedron Letters*, (1990), **31**(14), 1969-1972). Além disso, no caso onde R<sup>5</sup> = H, a funcionalidade de amidina também pode ser introduzida através do tratamento da nitrila carbocíclica apropriado (XIX) com hidroxilamina ou uma O-alkil-hidroxilamina para fornecer o N-hidroxil-(ou alcóxi)-amidina (XXII, R<sup>5</sup> = OH, OR). Isso é seguido pela remoção dos grupos de proteção pela hidrogenólise catalítica para fornecer a amidina (XXIII). A acilação seletiva da funcionalidade de amidina em (XXIII) através do tratamento com BOC anidrido ou cloreto de Cbz, como anteriormente descrito, produz o álcool primário (XXIV). A conversão do álcool primário (XXIV) no ácido correspondente (IV) é executada utilizando um dos vários protocolos de oxidação tal como NaIO<sub>4</sub> com RuCl<sub>3</sub> catalítico em uma mistura de solventes de água/CCl<sub>4</sub>/CH<sub>3</sub>CN na relação de 3/2/2, ao redor da temperatura ambiente (*Journal of Organic Chemistry*, (1981), **46**(19), 3936-8) ou com dicromato de piridínio em DMF (*Tetrahedron Letters*, (1979), **20**(52), 399).

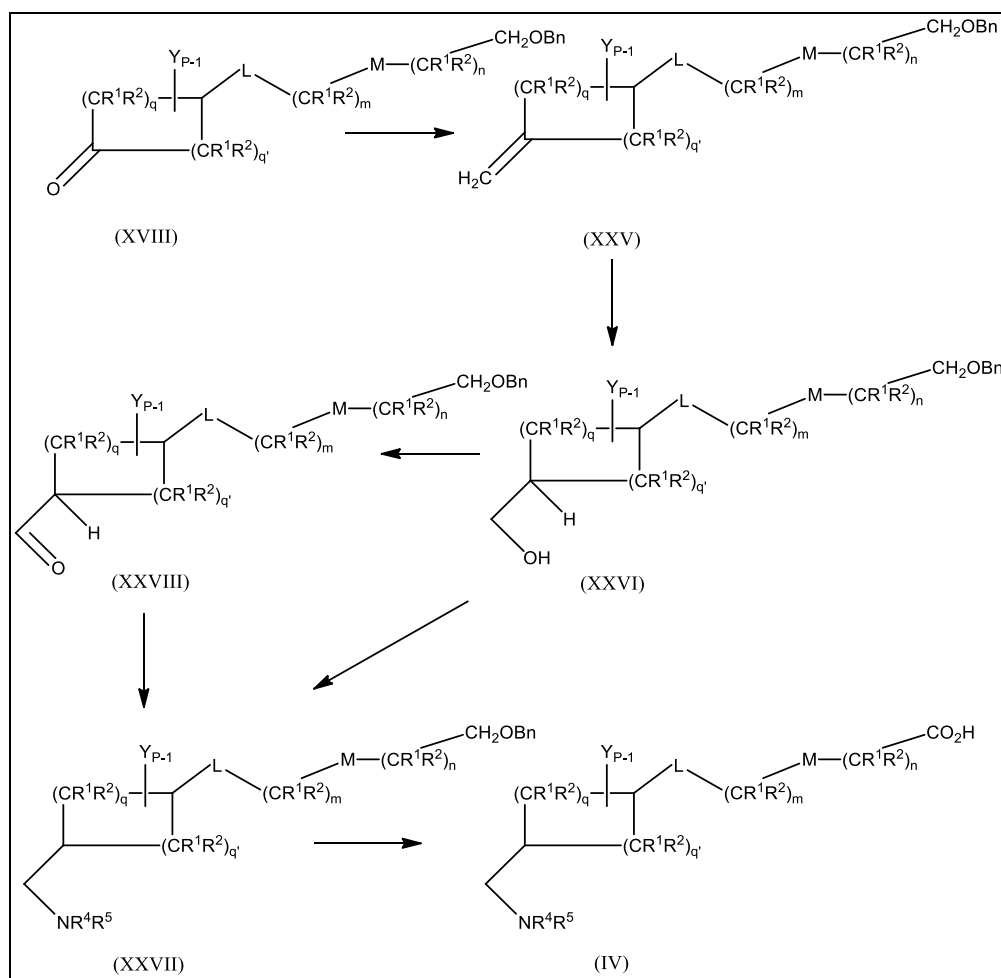


## ESQUEMA 7

[00161] Em certos casos, o álcool primário (XXIV) é oxidado no ácido carboxílico correspondente utilizando um procedimento de duas etapas, que envolve a oxidação inicial com o aldeído utilizando um sistema oxidante com base em DMSO, tal como a oxidação Swern (*Organic Reactions*. (1990), **39**, 297–572.) ou através do tratamento com excesso de periodinano Dess Martin em um solvente tal como diclorometano ao redor da temperatura ambiente. A subsequente oxidação do aldeído é executada através do tratamento com cloreto de sódio / di-hidrogenfosfato de sódio na presença de tetrametiletileno, em um solvente tal como *t*-butanol / água ao redor da temperatura ambiente (*Journal of Organic Chemistry*, (1980), **45**, 4825).

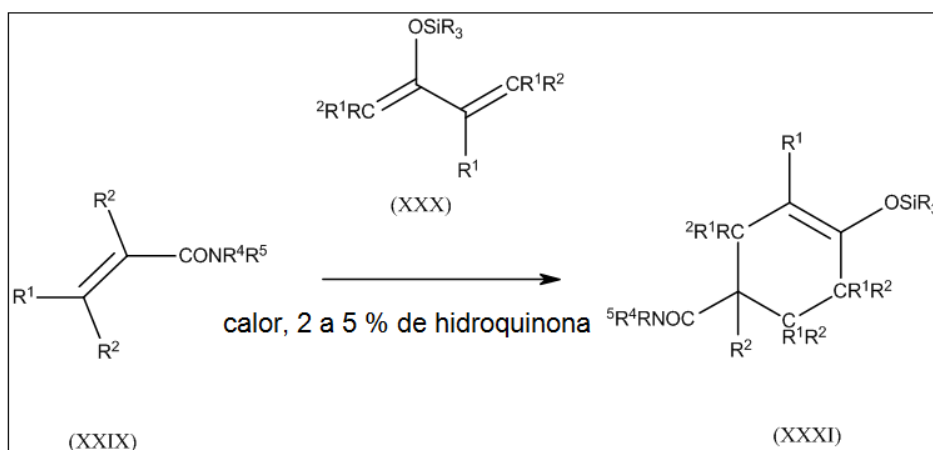


[00162] No caso onde  $Y_1$  é um grupo de metileno substituído por nitrogênio, os ácidos requisitados (ESQUEMA 8) são preparados a partir das cetonas carbocíclicas apropriadas (XVIII) através da conversão da funcionalidade cetona, primeiro, no derivado de hidroxil-metila correspondente através do tratamento com um reagente de olefinação tal como brometo de metiltrifenilfosfônio na presença de hexametildisilazida de sódio, em um solvente tal como THF ao redor de 0°C. (reação de Wittig) ou através do tratamento com trimetilsililmetano de lítio/ $CeCl_3$  ao redor de 0°C até a temperatura ambiente, em um solvente tal como THF ou éter (reação de Peterson) (*Journal of Organic Chemistry*, (1987) 52(2), 281-3) ou através da reação com o reagente Tebbe modificado por Petasis (diciclopentadienil-dimetiltitânio) em THF/tolueno ao redor de 60°C (*Journal of the American Chemical Society*, (1990), **112** (17) 6392–6394 para fornecer (XXV). Isto é seguido pela oxidação de hidroboração do alceno exocíclico em (XXV) com um reagente tal como borano THF ou um derivado de alquila, ao redor de 0°C, em um solvente tal como THF, seguido pela preparação oxidativa com peróxido de hidrogênio NaOH aq. para fornecer (XXVI). A conversão da hidroximetila (XXVI) no derivado de amino-metila funcionalizado (XXVII) é executada através da conversão no tosilato correspondente, azida e amina primária como descrito acima. Alternativamente, a oxidação de (XXVI) no aldeído (XXVIII) seguido pela aminação redutiva de (XXVIII) com uma amina ( $R^4R^5NH$ ), como já descrito, também fornece amina (XXVII). A conversão de (XXVII) no ácido requisitado (IV) é executada pela modificação da cadeia lateral como anteriormente descrito.



### ESQUEMA 8

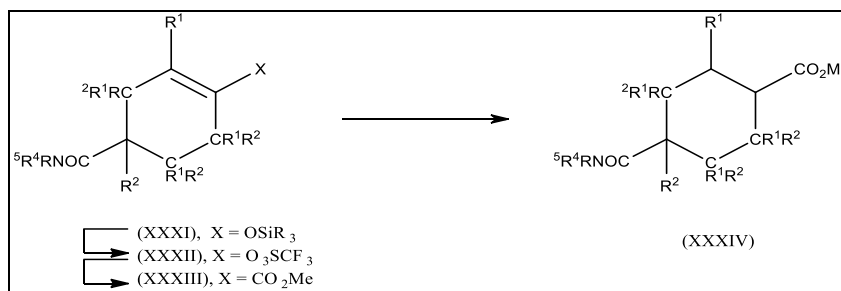
[00163] Em uma abordagem alternativa para os sistemas em que  $Y_1$  é um grupo de metileno substituído por nitrogênio, CycA é um carbociclo de 5 a 7 membros e Z é um grupo de carbonila, os ácidos carboxílicos requisitados (IV) são preparados a partir de um derivado de acrilamida (XXIX) (ESQUEMA 9). (XXIX) é condensado, em uma reação de Diels Alder, com um dieno apropriadamente substituído, tal como silóxi-dieno (XXX), em um solvente inerte tal como tolueno, xileno ou DMA em uma temperatura entre 70 ° e 190°C para fornecer o éter silil-enol carbocíclico (XXXI).



## ESQUEMA 9

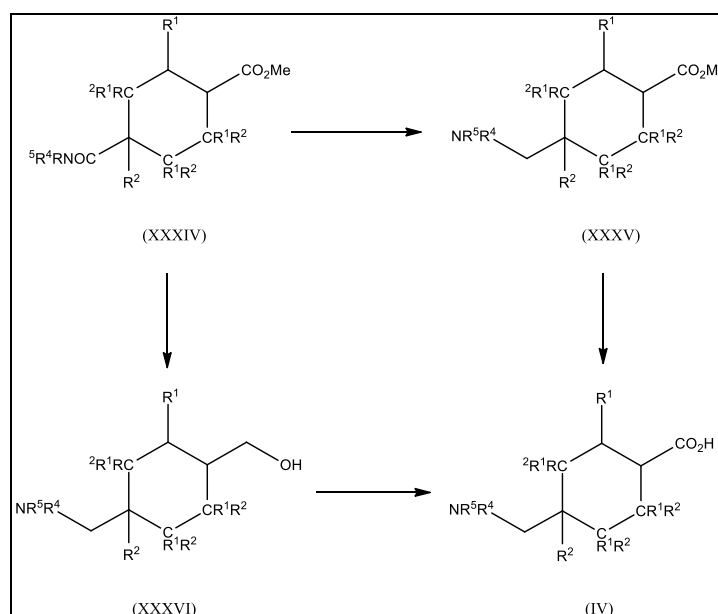
[00164] O éter silil-enol carbocíclico (XXXI) é depois elaborado para fornecer vários dos ácidos carboxílicos requisitados (IV) pela aplicação das transformações conhecidas do grupo funcional. Por exemplo, (ESQUEMA 10), tratamento de (XXXI) com *N*-fenil-triflimida e CsF em um sistema lacrado, utilizando um solvente tal como DME, ao redor da temperatura ambiente ou abaixo, fornece o enol triflato correspondente (XXXII) (*Journal of the American Chemical Society*, (2002) **124**, 11290-11291). A carbonilação de metóxi de (XXXII) com monóxido de carbono / metanol na presença de uma base não nucleofílica, tal como trietilamina e um catalisador, tal como Pd(OAc)<sub>2</sub>, em conjunto com 1,3-(bis-difenilfosfino)-propano, em um solvente tal como DMSO, em uma temperatura entre 50 e 100°C, fornece o éster insaturado (XXXIII). O éster insaturado (XXXIII) é reduzido utilizando um catalisador de Pd, Rh ou Pt heterogêneo, tal como 10 % Pd em carbono, sob uma atmosfera de gás de hidrogênio (1 a 4 atm), em um solvente tal como acetato de etila, metanol ou THF (ou uma mistura destes) em temperatura ambiente até 70°C para fornecer o éster saturado (XXXIV). Alternativamente, em certos casos, o éster insaturado (XXXIII) pode ser reduzido através do tratamento com excesso de Magnésio, em um solvente tal como metanol, ao redor da temperatura ambiente (*Tetrahedron Letters*, (1986); **27**(21), 2409-2410) para

fornecer (XXXIV).



## ESQUEMA 10

[00165] Nos casos adequados, a redução seletiva da funcionalidade de amida do intermediário (XXXIV) para fornecer a amina correspondente (XXXV) (ESQUEMA 11) é executada através do tratamento de (XXXIV) com um agente de redução de silano, tal como difenilsilano e um catalisador de ródio tal como ródio-hidrocarboniltrifenilfosfina, em um solvente tal como THF, ao redor da temperatura ambiente (*Tetrahedron Letters*, (1998); **39**(9), 1017) ou através do tratamento com 1,1,3,3-tetrametildisiloxano e uma quantidade catalítica de hidrato de ácido cloroplático, em um solvente tal como tolueno, em uma temperatura entre a temperatura ambiente e 90°C (*Journal of the American Chemical Society*, (2009); **131**(41), 15032-15040).

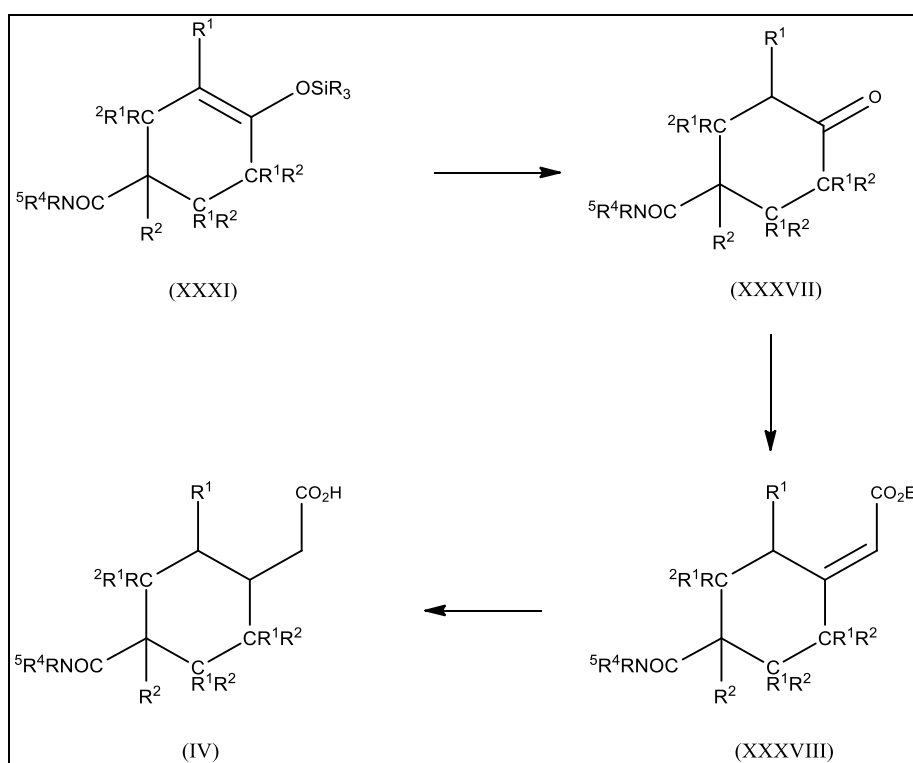


## ESQUEMA 11

[00166] A funcionalidade de éster em (XXXV) é hidrolisada para fornecer o ácido requisitado (IV) por breve tratamento com uma base tal como hidróxido de sódio ou hidróxido de lítio, em um solvente tal como THF/metanol/água, ao redor da temperatura ambiente.

[00167] Alternativamente, a redução da funcionalidade de amida em (XXXIV), com a redução concomitante do grupo de éster, para fornecer (XXXVI), é executada através do tratamento de (XXXIV) com um agente de redução de hidreto, tal como hidreto de lítio alumínio, em um solvente etéreo tal como THF, dietil-éter, dimetóxi-etano ou metil-*t*-butil-éter, em uma temperatura entre 0°C e 65°C. A conversão do álcool de amino resultante (XXXVI;  $R^4, R^5 = H$ ) no ácido correspondente (IV), é executada através da derivatização de amina e da oxidação do álcool primário como já descrito.

[00168] O ácido carboxílico homologado por um carbono correspondente (IV) onde Cyc A é um anel de seis membros, L,M = ligação,  $m = 0$ ,  $n = 1$ ,  $Y_1 = (R^4R^5NCH_2)$  (ESQUEMA 12), também é preparado a partir do éter silil enol carbocíclico (XXXI). Tratamento de (XXXI) com carbonato de potássio em metanol ao redor da temperatura ambiente ou com hidrato de fluoreto de tetra-*n*-butilamônio em um solvente tal como THF (e onde apropriado, tampnado com uma quantidade equimolar de ácido acético) fornece cetona (XXXVII). Tratamento de (XXXVII) com um trialquil-fosfonoacetato, tal como trietilfosfonoacetato, em um solvente tal como THF, na presença de uma base tal como hidreto de sódio, em uma temperatura entre cerca de -5°C e a temperatura ambiente, fornece o éster  $\alpha,\beta$ -insaturado correspondente (XXXVIII) (*Liebigs Annalen/Recueil*, (1997), **7**, 1283-1301.). Redução do alcano e funcionalidade amida em (XXXVIII) e subsequente processamento (hidrólise de éster ou oxidação de álcool), análogo àquele descrito acima fornece o ácido requisitado (IV).

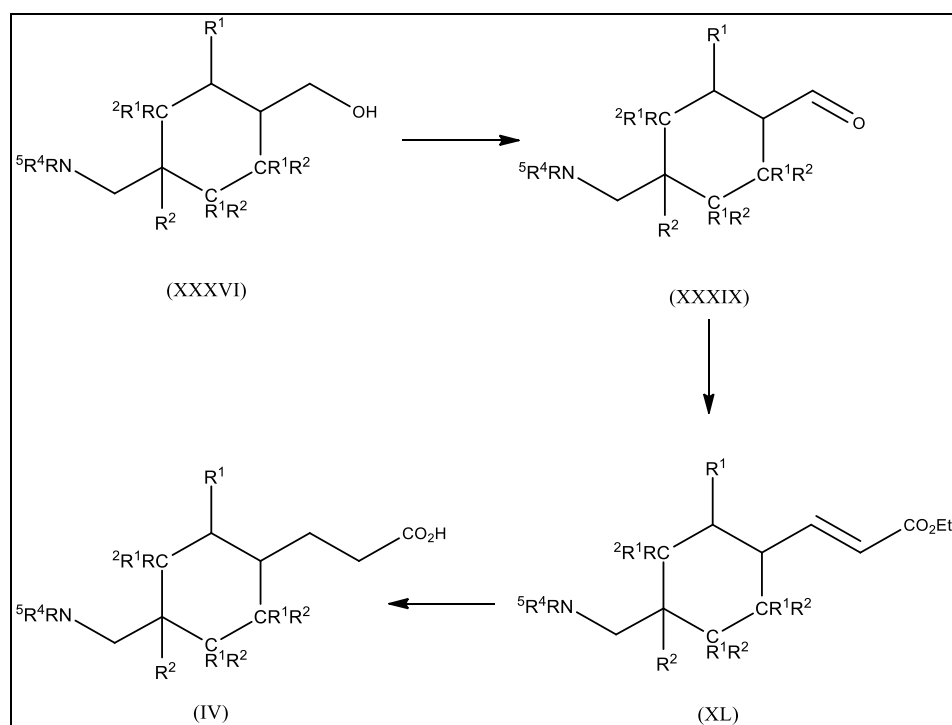


## ESQUEMA 12

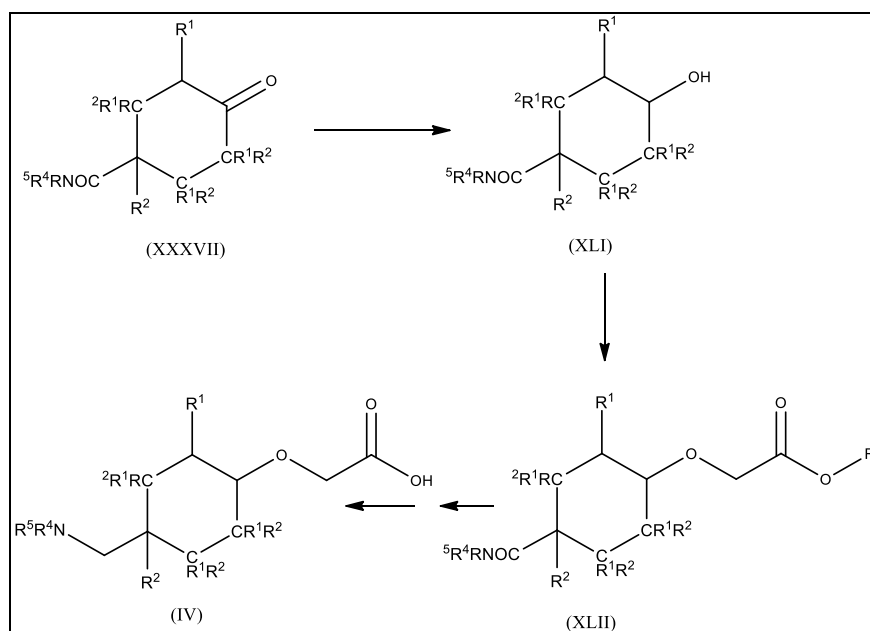
[00169] O ácido carboxílico (IV) onde Cyc A é um anel de seis membros, L,M = ligação,  $m = 0$ ,  $n = 2$ ,  $Y_1 = (R^4R^5NCH_2)$  (ESQUEMA 13) é preparado a partir do álcool (XXXVI) através da oxidação com o aldeído correspondente (XXXIX) sob as condições-padrão seguido por uma reação de Horner-Wadsworth-Emmons, como descrito acima, para fornecer o éster  $\alpha,\beta$ -insaturado (XL). A redução do alceno em (XL) e a hidrólise de éster análoga àquela descrita acima fornece o ácido requisitado (IV).

[00170] O ácido carboxílico (IV) onde Cyc A é um anel de seis membros,  $L = O$ ,  $M = \text{ligação}$ ,  $m = 0$ ,  $n = 1$ ,  $Y_1 = R^4R^5NCH_2$ ) (ESQUEMA 14) é preparado de cetona (XXXVII) através do tratamento com um reagente tal como boroidreto de sódio em metanol ao redor de  $0^\circ\text{C}$  ou L-selectride em THF, em uma temperatura entre  $-78^\circ\text{C}$  e a temperatura ambiente para fornecer o álcool (XLI). A condensação de (XLI) com diazoacetato de etila na presença de um catalisador tal como  $Rh(acac)$  dímero em um solvente tal como diclorometano,

fornece o derivado de alcoxiacetato (XLII). A redução seletiva de amida e a hidrólise de éster de (XLII) como já descritas produz (IV).



### ESQUEMA 13



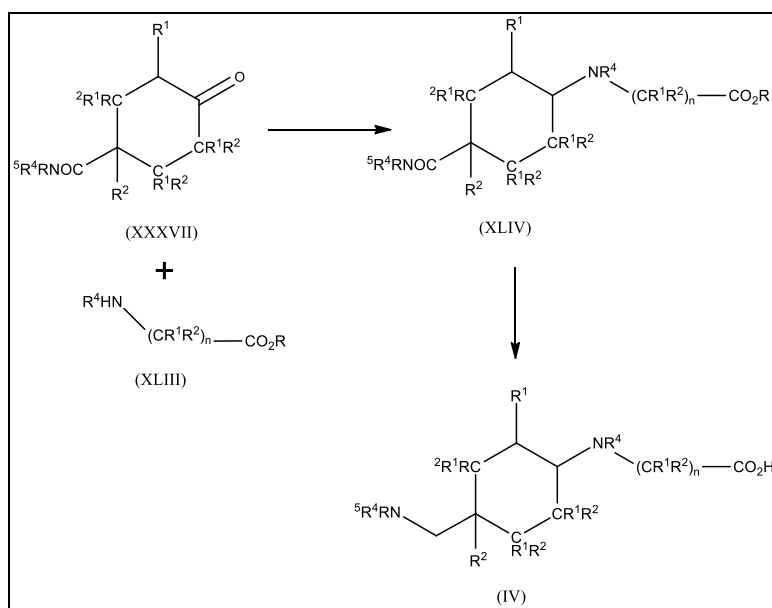
### ESQUEMA 14

[00171] O ácido carboxílico (IV) onde Cyc A é um anel de seis membros,  $L = NR_4$ ,  $M = \text{ligação}$ ,  $m = 0$ ,  $Y_1 = (R^4R^5NCH_2)$  (ESQUEMA 15) é preparado de cetona (XXXVII) através do tratamento com um éster de

amino apropriado (XLIII) sob as condições de aminação redutiva já descritas para produzir (XLIV). A redução seletiva de amida e a hidrólise de éster de (XLIV), como já descritas, fornece o ácido requisitado (IV).

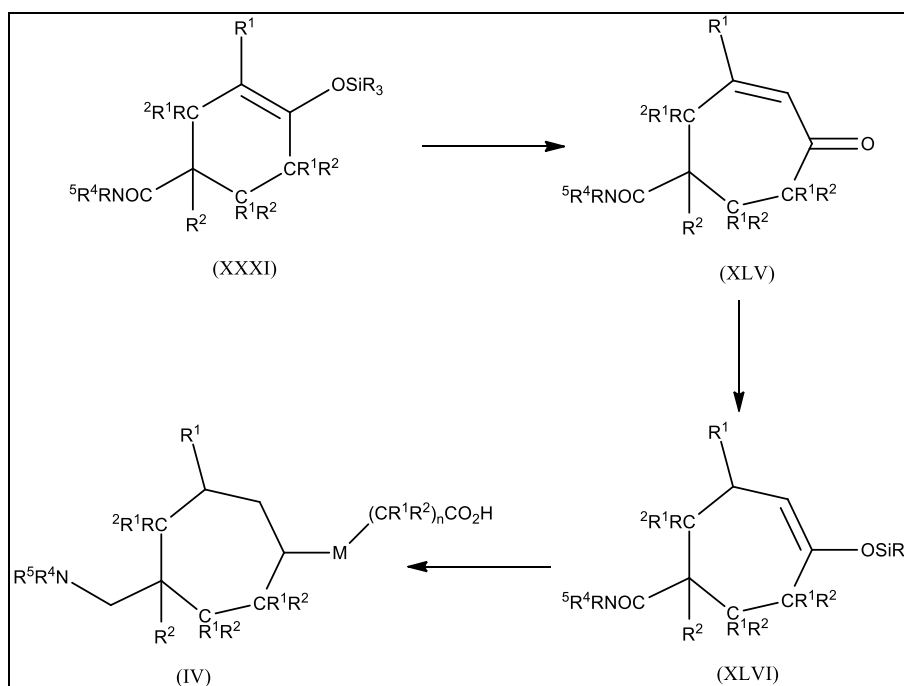
[00172] Os sistemas carbocíclicos de sete membros (IV) (ESQUEMA 16) são acessados pela expansão do anel do éter silil-enol carbocíclico (XXXI).

[00173] Por exemplo, o tratamento de (XXXI) com um equivalente sintético de carbeno, tal como o reagente de Simmons Smith, seguido pela oxidação suave do ciclopropano resultante, utilizando um reagente tal como  $\text{FeCl}_3$  (*Journal of Organic Chemistry*, (1985), **50**(4), 531-534) ou CAN / NaOAc (*Organic Letters*, (2007), **9**(7), 1323-1326), fornece a enona de sete membros (XLV). Tratamento de (XLV) com um silano, tal como  $\text{PhMe}_2\text{SiH}$ , na presença de um catalisador, tal como o catalisador de Wilkinson  $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$ , puro ou em um solvente tal como benzeno ou tolueno, fornece o éter silil-enol de anel expandido (XLVI). Este carbociclo de sete membros é processado de uma forma diretamente análoga a este congênere de anel de seis membros (XXXI) descrito acima, para fornecer os ácidos requisitados (IV, CycA = heptano).



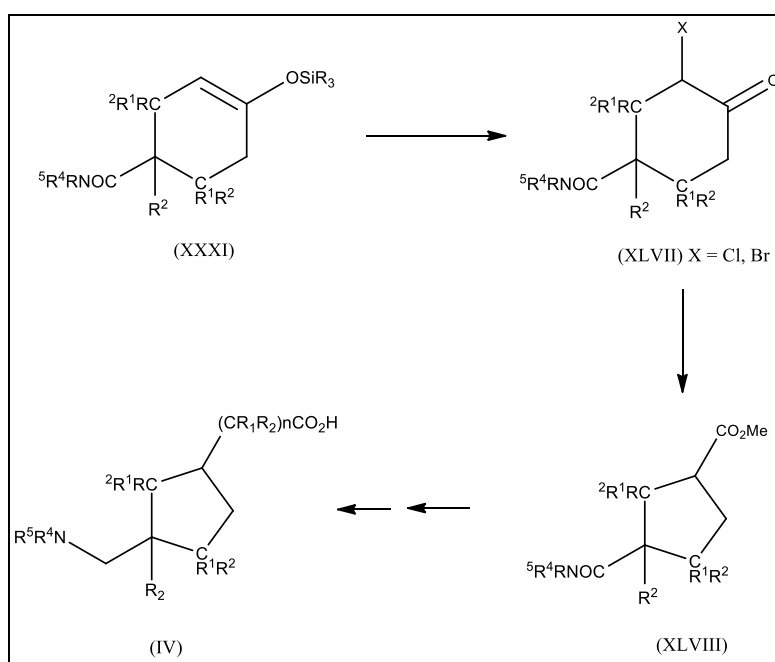
**ESQUEMA 15**





### ESQUEMA 16

[00174] Em certos casos, é conveniente preparar os sistemas carbocíclicos (IV, CycA = ciclopentano) (ESQUEMA 17) a partir da cetona (XXXI) pelo rearranjo de Favorskii da  $\alpha$ -halo-cetona correspondente (XLVII) (*Current Organic Chemistry* (2005), **9**(17), 1713-1735). Por exemplo, o tratamento de (XXXI) com um reagente de halogenação, tal como bromo, NCS, ou tribrometo de piridínio em um solvente inerte tal como diclorometano ou hexano, em uma temperatura entre  $-78^{\circ}\text{C}$  e a temperatura ambiente, fornece a  $\alpha$ -halo-cetona (XLVII). A aplicação das condições de rearranjo de Favorskii em (XLVII) (adição lenta a uma suspensão de metóxido de sódio em éter, ao redor da temperatura ambiente) depois fornece o carbociclo substituído por éster contraído (XLVIII).



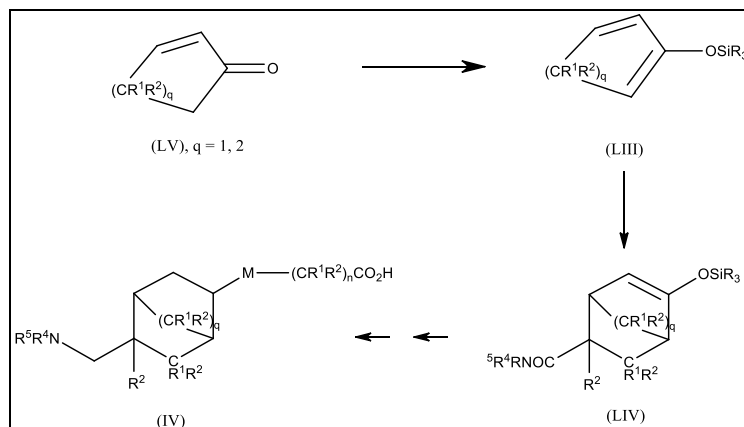
### ESQUEMA 17

[00175] Este intermediário é processado de uma forma diretamente análoga ao seu congênere de anel de seis membros (XXXIV) descrito acima, para fornecer os ácidos requisitados (IV).

[00176] Em certos casos os sistemas carbocíclicos (IV, CycA = ciclopentano) são preparados através de uma reação de cicloadição entre um derivado de acrilamida (XXIX) e acetato de 2-((trimetilsilil)metil) alila (XLIX), em um solvente tal como THF, tolueno ou xileno, na presença de um catalisador tal como bis (difenilfosfinopropano) / acetato de paládio, em uma temperatura entre 70° e 160°C (*Journal of the American Chemical Society*. (1979), **101**(21), 6429-6431) para fornecer (L). A olefina exocíclica em (L) é oxidativamente clivada através do tratamento com quantidades catalíticas de tetróxido de ósmio (*Org. Synth. Oxid. Met. Compd.* (1986), 633-93. Publisher: Plenum, New York) na presença de um co-oxidante tal como *N*-metil morfolina *N*-óxido, em um solvente tal como *tert*-butanol / água para produzir o derivado de di-hidróxi correspondente (LI). Este diol é depois oxidativamente clivado utilizando periodato de sódio, em um solvente tal como THF/água, ao



uma base tal como trietilamina, esponja de prótons ou DBU em um solvente tal como éter a 0°C ou acima.

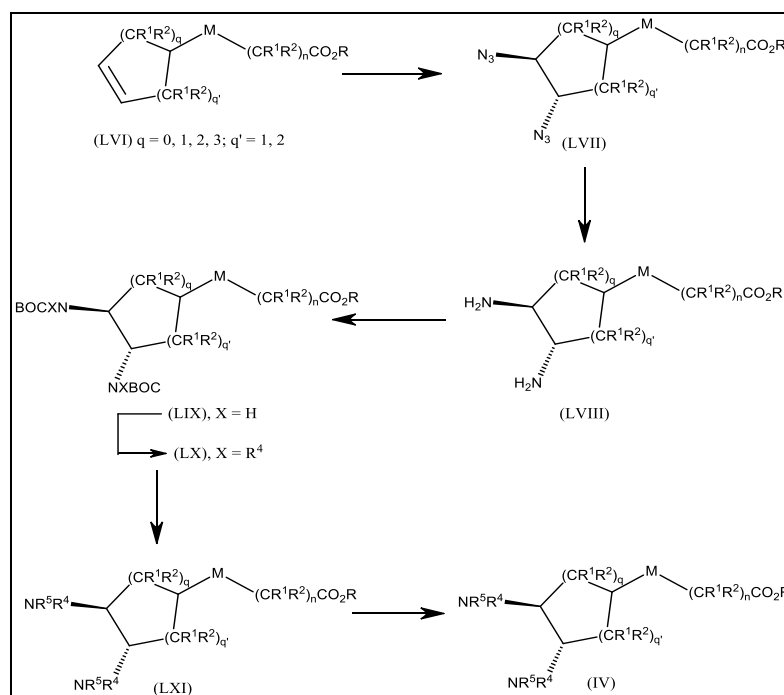


### ESQUEMA 19

[00180] No caso onde CycA é um carbociclo de 5, 6 ou 7 membros, M = ligação, O,  $NR^4$ ,  $Y_1$  e  $Y_2$  são cada um ligado a CycA através de um átomo de nitrogênio e  $Y_1$  e  $Y_2$  são posicionados próximos entre si no carbociclo, os ácidos requisitados (IV) (ESQUEMA 20) são preparados a partir das olefinas cíclicas apropriadas (LVI). Por exemplo, tratamento de (LVI) com azida de sódio, na presença de um oxidante suave, tal como  $Mn(OAc)_3(H_2O)_2$  e um ácido tal como ácido acético ou ácido trifluoroacético, em um solvente tal como acetonitrila, em uma temperatura entre -30°C e 0°C, fornece a diazida (LVII) predominantemente na configuração de trans-isômero (*Synthetic Communications*, **28**(10), 1913-1922; 1998). A subsequente redução da bis-azida através do tratamento com um agente de redução, tal como trifenilfosfina, em um solvente tal como THF, seguido pela hidrólise *in situ* do aza-fosforano intermediário mediante a adição de água em excesso produz a bis-amina (LVIII). Em certos casos, a redução da bis-azida também é alcançada através do tratamento com gás de hidrogênio na presença de um catalisador tal como paládio em carbono em um solvente tal como THF ou metanol.

[00181] Esta bis-amina primária (LVIII) é protegida como um BOC, Cbz ou outro derivado N-protégido adequado (Greene's Protective

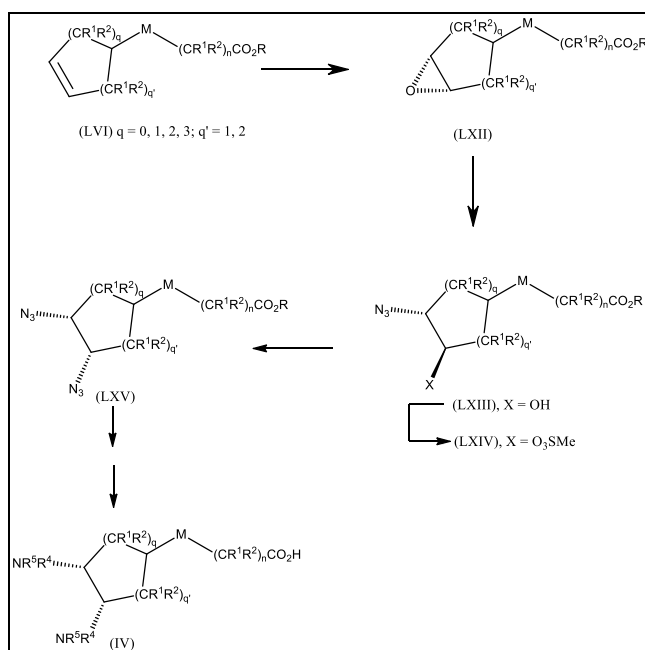
Groups in Organic Synthesis; 4<sup>th</sup> Edition: John Wiley & Sons, Inc., 2006). Por exemplo, o tratamento de (LVIII) com um anidrido apropriado ou cloroformiato, na presença de uma base tal como trietilamina, em um solvente tal como THF ou diclorometano, ao redor da temperatura ambiente, fornece o intermediário de carbamato (LIX). Onde apropriado, o carbamato é ainda derivatizado através do tratamento com um agente de alquilação adequado, na presença de uma base, tal como  $K_2CO_3$ , em um solvente tal como DMF, DMA, ou acetonitrila, para fornecer (LX). A remoção do grupo de proteção de carbamato, seguido pelo tratamento da amina secundária resultante com um aldeído ou cetona na presença de um agente de redução tal como boroidreto de sódio, cianoboroidreto de sódio ou triacetoxiboroidreto de sódio, em um solvente tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano, metanol ou THF, ao redor da temperatura ambiente, fornece (LXI). A hidrólise do éster de (LXI), como descrito acima, produz o ácido desejado (IV).



## ESQUEMA 20

[00182] Alternativamente, o tratamento da olefina cíclica apropriada (LVI) (ESQUEMA 21) com um oxidante tal como ácido meta-cloro-

perbenzoico em um solvente tal como diclorometano ao redor de 0°C, fornece o epóxido cíclico correspondente (LXII). A abertura de anel do epóxido através do tratamento com azida de sódio e cloreto de amônio em um solvente tal como etanol, poli-etileno-glicol, ou DMF / água em uma temperatura entre a temperatura ambiente e 80°C, fornece a trans hidroxil azida (LXIII). A reação de (LXIII) com cloreto de metanossulfonila em piridina ao redor de 0°C produz o mesilato (LXIV). O tratamento de (LXIV) com azida de tetrabutylamônio em um solvente tal como tolueno, fornece a bis-azida orientada em cis (LXV). O processamento do intermediário (LXV) é realizado como anteriormente descrito para fornecer ácidos (IV).

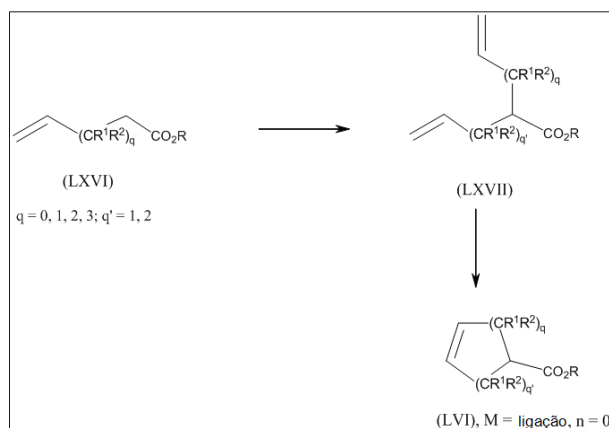


## ESQUEMA 21

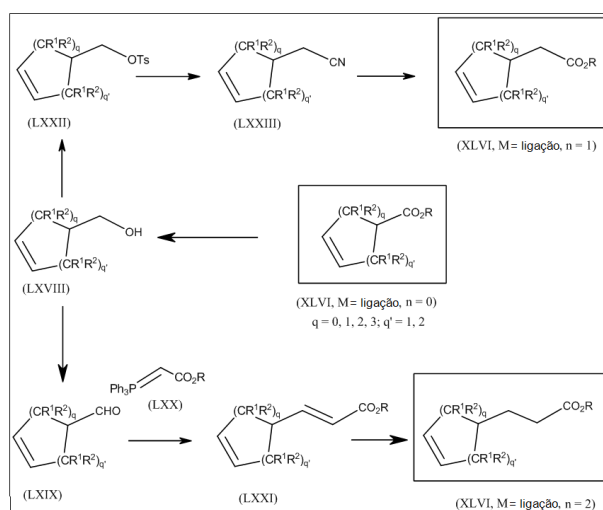
[00183] Onde apropriado, as olefinas cíclicas (LVI) (ESQUEMA 22) são preparadas a partir de materiais de partida acíclicos através da metátese da olefin. Por exemplo, o tratamento de éster (LXVI) com uma base forte, tal como LDA em um solvente tal como THF, THF/DMPU ou DME em uma temperatura entre -78°C e 0°C, forma o enolato de lítio correspondente. Este enolato de lítio é tratado com uma halo-alkil olefina adequada para produzir a bis-olefina (LXVII). O

tratamento de (LXVII) com aquela de uma faixa de catalisadores de metátese de Grubb's ou Schrock (*Tetrahedron*, (2012), **68**(2) 397-421: *Organic Letters*, (2007), **9**(23), 4885-4888: *Tetrahedron*, (2004), **60**, 7117-7139) em um solvente tal como diclorometano, em temperatura ambiente ou acima ou, em uma solução aquosa de éter dimetílico PEG<sub>500</sub>, fornece a olefina cíclica (LVI, M = ligação, n = 0).

[00184] Deve ser observado que os éteres de silil-enol cíclicos ou éteres de alquil enol correspondentes a (LVI) que são precursores das cetonas cíclicas, também são convenientemente preparados por esta abordagem mediante o emprego de um éter silil ou alquil enol acíclico adequado na reação de metátese de anel fechado (*Tetrahedron Letters*, (2001), **42** (45), 8023).



## ESQUEMA 22



## ESQUEMA 23

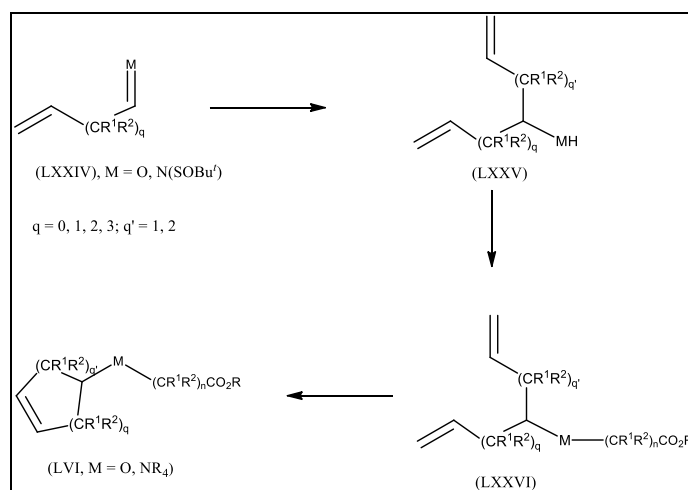
[00185] As transformações do grupo funcional padrão subsequentes no grupo de alcóxicarbonila exocíclico de (LVI, M = ligação, n = 0) fornece uma faixa de olefinas cíclicas substituídas por alcóxicarbonilalquila homólogas (ESQUEMA 23). Por exemplo, a redução da funcionalidade de éster através do tratamento com um agente de redução tal como DIBALH, em um solvente tal como tolueno, THF ou diclorometano, em uma temperatura entre -78 ° e 0°C, fornece o álcool primário (LXVIII). A oxidação de (LXVIII) com aquele de uma faixa de oxidantes descrita acima, (tal como periodinano Dess-Martin), em um solvente tal como diclorometano, produz o aldeído correspondente (LXIX). A olefinação de Wittig de (LXIX) utilizando um éster de trifenilfosforanilidina-acetato (LXX), em um solvente tal como tolueno ou THF, em uma temperatura entre a temperatura ambiente e 80°C, fornece o éster insaturado (LXXI). A redução seletiva da ligação dupla conjugada em (LXXI) no éster saturado correspondente (LVI, n = 2) é executada através do tratamento com uma fita de magnésio, em um solvente tal como metanol, ao redor da temperatura ambiente.

[00186] Alternativamente, o tratamento de álcool (LXVIII) com cloreto de *p*-toluenossulfonila, em um solvente tal como piridina ou diclorometano, na presença de uma base tal como trietilamina ou DMAP, em uma temperatura entre -20°C e a temperatura ambiente, fornece o derivado de tosilato (LXXII). O deslocamento do grupo de tosil em (LXXII) através do tratamento com cianeto de sódio em DMF, DMA ou DMSO, em uma temperatura entre a temperatura ambiente e 160°C, fornece a nitrila (LXXIII). A solvólise desta nitrila através do tratamento com HCl em um álcool apropriado (tal como metanol ou etanol) produz (LVI, M = ligação, n = 1).

[00187] A metátese de anel fechado pode ser utilizada para fornecer acesso a (LVI, M = O ou NR<sub>4</sub>) mediante o uso do substrato de bis alceno substituído por alcóxi ou amino (ESQUEMA 24). Por



exemplo, o acoplamento de um aldeído ou imina apropriadamente substituído (LXXIV) com um Grignard adequado fornece o álcool secundário (sulfinamina) (LXXV). A alquilação ou aaminação reductiva de (LXXV) sob condições-padrão fornece (LXXVI). A exposição de (LXXVI) às condições de metátese de anel fechado, como descrito acima, fornece o alceno carbocíclico (LVI,  $M = O, NR_4$ ).



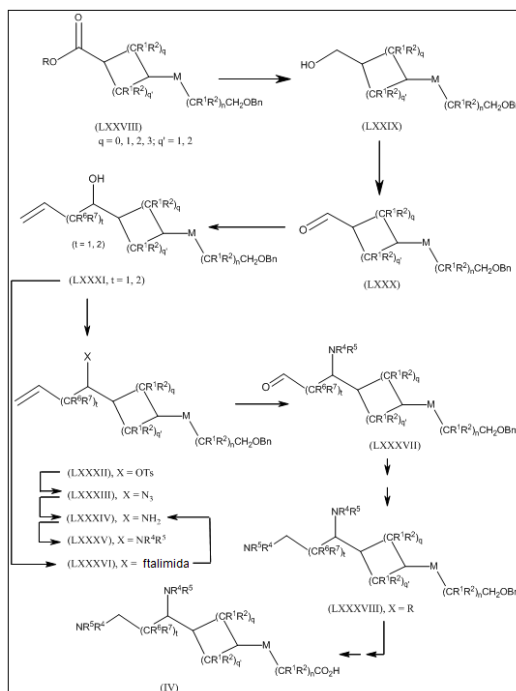
## ESQUEMA 24

[00188] No caso onde CycA é um carbociclo de 4 a 7 membros,  $Y_1$  é um grupo de 1-amino-t-amino-alquila ( $t = 2, 3, 4$ ), os ácidos requisitados (IV) (ESQUEMA 25) são geralmente preparados pela instalação sequencial da funcionalidade de amino no andaime de carbono substituído por hidroxila ou substituído carbóxi correspondente. Por exemplo, a redução seletiva da funcionalidade de éster em (LXXVIII) no álcool correspondente (LXXIX) é executada através do tratamento com um agente de redução, tal como borano:THF, em um solvente tal como THF, ao redor da temperatura ambiente. A oxidação do álcool primário no aldeído correspondente (LXXX) é alcançada por aquele de uma ampla faixa de protocolos de oxidação padrão tais como a oxidação Swern ou a oxidação de periodano Dess-Martin. O aldeído é depois tratado com um reagente Grignard de alquila substituído por olefina, em um solvente tal como THF, éter dietílico ou DME em uma temperatura entre cerca de  $-50^\circ\text{C}$  e a temperatura

ambiente, para fornecer o álcool secundário (LXXXI). Em certos casos, onde a alquila substituído por olefina requisitada é uma alila ( $t = 1$ ), a condensação com o aldeído (LXXX) também pode ser efetuada utilizando um boronato de alila ou silano de alila na presença de um ácido de Lewis tal como  $\text{TiCl}_4$  ou  $\text{BF}_3$  eterato em um solvente tal como diclorometano em uma temperatura entre  $-78^\circ\text{C}$  e a temperatura ambiente. O álcool secundário substituído por olefina (LXXXI) é depois convertido na amina correspondente através do tratamento com cloreto de *p*-toluenossulfonila na presença de uma base tal como trietilamina ou DMAP, em um solvente tal como diclorometano ou piridina, em uma temperatura entre  $-20^\circ\text{C}$  e a temperatura ambiente para proporcionar o tosilato correspondente (LXXXII). O tosilato é depois tratado com sal de azida tal como azida de sódio, azida de tetrabutylamônio em um solvente tal como DMF, DMA ou DMSO em uma temperatura entre a temperatura ambiente e  $160^\circ\text{C}$  para produzir a azida correspondente (LXXXIII). Este intermediário é reduzido na amina primária (LXXXIV) e subsequentemente derivatizada como descrito acima para fornecer (LXXXV). Alternativamente, a introdução da funcionalidade de amino primário é efetuada pela conversão do álcool secundário (LXXXI) na ptalimida correspondente (LXXXVI) sob as condições de Mitsunobu (*Chemical Reviews*, (2009) 2551-2651) seguido pela desproteção da ptalimida através do tratamento com excesso de hidrazina em um solvente tal como etanol em temperatura ambiente ou acima, para fornecer a amina primária (LXXXIV).

[00189] A instalação de uma segunda funcionalidade de amino em (LXXXV), é executada através da clivagem oxidativa da olefina como anteriormente descrito, para fornecer o aldeído (LXXXVII). Este intermediário é convertido na amina requisitada (LXXXVIII) através da alquilação redutiva direta ou pela redução no álcool primário utilizando um agente de redução tal como boroidreto de sódio em um solvente tal

como THF/metanol em uma temperatura entre -78°C e 0°C, seguido pela derivatização do álcool primário resultante (por meio do tosilato, azida e amina primária correspondentes) como descrito acima. O processamento da cadeia lateral de (LXXXVIII) como anteriormente descrito fornece (IV).

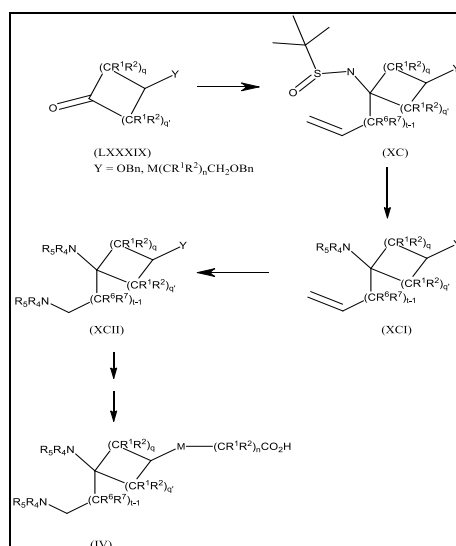


## ESQUEMA 25

[00190] No caso particular onde  $Y_1$  é um grupo de 1-amino-2-amino-etila opcionalmente substituído, a instalação da funcionalidade de diamina pode ser executada pela aminação direta do alcano exocíclico apropriado ( $Mn(OAc)_3/NaN_3/TFA$  depois redução). A olefina exocíclica requisitada é preparada pela olefinação do tipo Wittig, Peterson ou Tebbe de (LXXX) como já descrito.

[00191] No caso onde CycA é um carbociclo de 4 a 7 membros opcionalmente substituído,  $Y_1$  é um grupo de t-amino-alkila opcionalmente substituído ( $t = 1, 2, 3, 4$ ),  $Y_2$  é uma amina opcionalmente substituída, e  $Y_1$  e  $Y_2$  são ambos ligados no mesmo carbono do anel de CycA, os ácidos requisitados (IV) (ESQUEMA 26) são preparados a partir do precursor de cetona carbocíclica apropriado (LXXXIX) através do

tratamento com *t*-butilsulfina (Chemical Reviews, (2010), **110**(6), 3600-3740), tipicamente em um solvente tal como THF ou metanol, na presença de  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ , em uma temperatura entre a temperatura ambiente e  $60^\circ\text{C}$ . A *t*-butilsulfina resultante é depois condensada com um organometálico apropriado, tal como um Grignard de alquila substituída por olefina (ou onde apropriado, um reagente de Grignard modificado por  $\text{CeCl}_3$ ) em um solvente tal como THF, éter, diclorometano ou tolueno em uma temperatura entre  $-60^\circ$  e  $0^\circ\text{C}$  para fornecer o carbociclo substituído por sulfina (XC). A remoção do grupo de sulfina é efetuada através do tratamento com um ácido tal como ácido trifluoroacético em um solvente tal como diclorometano ao redor da temperatura ambiente para produzir a amina primária correspondente (XCI,  $\text{R}^4, \text{R}^5 = \text{H}$ ). A amina primária é derivatizada ou protegida, como apropriado, pelos métodos descritos acima. O processamento da funcionalidade de alceno para fornecer a amina apropriada é efetuada pela clivagem oxidativa ( $\text{OsO}_4$  / NMO depois  $\text{NaIO}_4$ ), depois a aminação reductiva do aldeído resultante para fornecer (XCII). Alternativamente, a redução de hidreto do aldeído e a derivatização do álcool, como descrito acima, também fornece (XCII). A conversão de (XCII) no ácido requisitado é executada pelo processamento do grupo de precursor da cadeia lateral do ácido Y como já descrito.



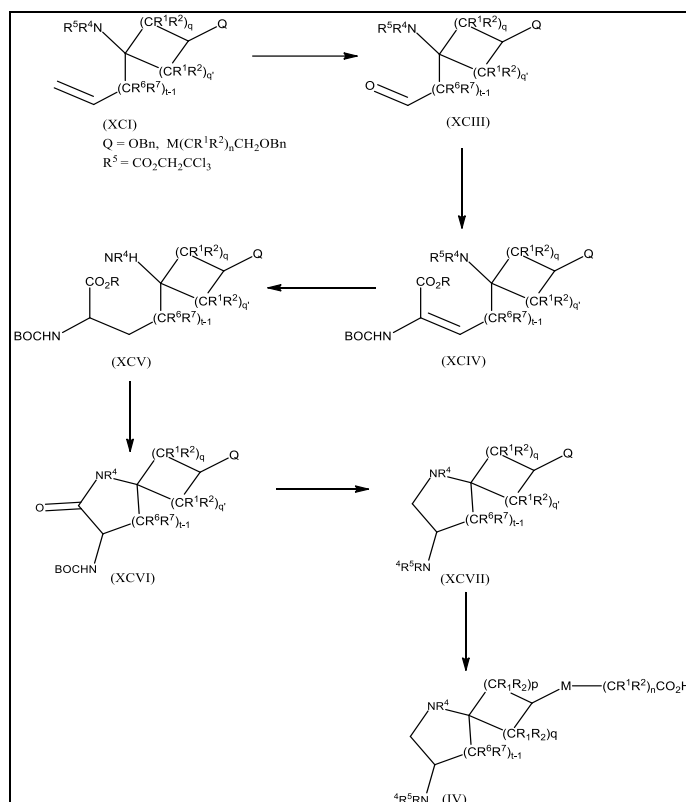
## ESQUEMA 26

[00192] No caso específico onde  $t = 1$ , (IV) é preparado de cetona (LXXXIX) através de uma reação Strecker (*Synthesis*, (2007), 1230-1234. *Organic Letters*, (2008), **10**, 1509-1512) seguido pela redução do grupo de nitrila resultante. O subsequente processamento deste intermediário para fornecer (IV) é realizado como já descrito.

[00193] Em uma variação do sistema acima em que CycA é um carbociclo de 4 a 7 membros opcionalmente substituído,  $Y_1$  é um grupo de t-amino-alquila ( $t = 2, 3, 4$ ),  $Y_2$  é uma amina,  $Y_1$  e  $Y_2$  são ambos ligados ao mesmo carbono do anel de CycA e  $Y_1$  e  $Y_2$  são conectados entre si através de seus substituintes (por um grupo de  $CH_2$ ), os ácidos requisitados (IV) (ESQUEMA 27) são preparados a partir do intermediário (XCI) através do tratamento com  $OsO_4$  em um solvente tal como acetona/água na presença de um oxidante tal como *N*-metil-morfolina *N*-óxido para produzir o diol correspondente. Este intermediário é tratado com periodato de sódio em THF/água para formar o aldeído truncado (XCIII). (XCIII) é depois condensado com um derivado de éster de  $\alpha$ -fosfonoglicina, tal como o éster  $\alpha$ -fosfonoglicina trimetílico protegido por BOC, na presença de uma base tal como *t*-butóxido de potássio em um solvente tal como diclorometano em uma temperatura entre  $-78^\circ C$  e  $-50^\circ C$  para fornecer o éster insaturado (XCIV) (*Tetrahedron*, (2001), **57**, 6463). (XCIV) é seletivamente hidrogenado utilizando um catalisador de ródio fosfina-fosfito catiônico para fornecer o éster de amino protegido por BOC-TCEOC saturado correspondente. Este intermediário é desprotegido sob condições-padrão (Zinco /ácido acético em THF) para produzir o éster de amino protegido por BOC (XCV).

[00194] A ciclização do éster de amino, na presença de uma base tal como DBU, em um solvente tal como tolueno, em uma temperatura entre a temperatura ambiente e  $110^\circ C$ , fornece a lactama (XCVI). A redução

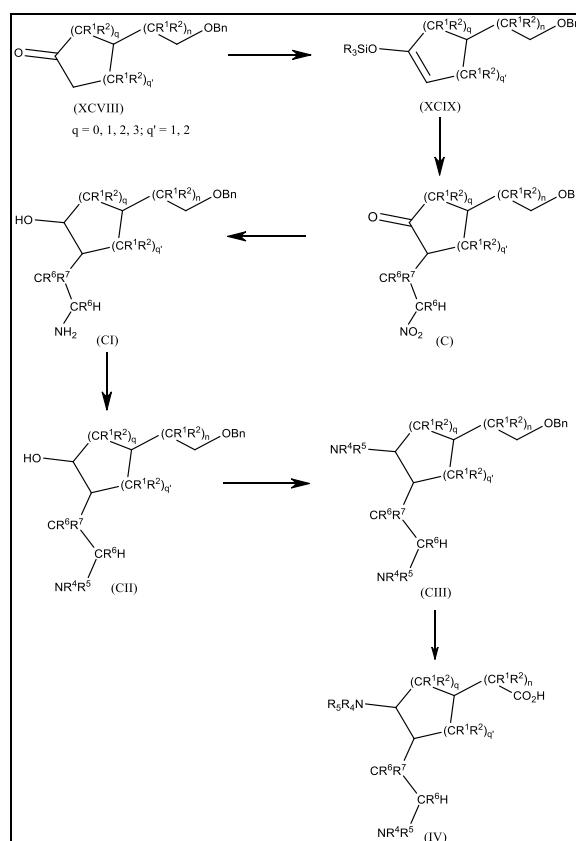
seletiva da amida terciária em (XCVI) utilizando um agente de redução de silano na presença de rodiodrocarboniltrifenilfosfina, ou ácido cloroplático, como descrito acima, seguido pela derivatização de amina, fornece (XCVII). Subsequente processamento do Y da cadeia lateral, como anteriormente descrito, fornece os ácidos requisitados (IV).



## ESQUEMA 27

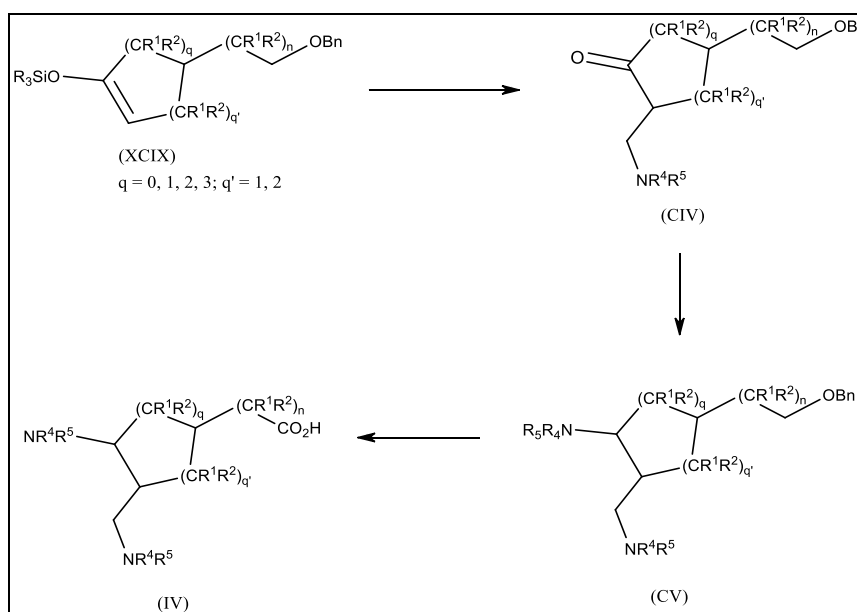
[00195] No caso onde CycA é um carbociclo de 4 a 7 membros opcionalmente substituído,  $Y_1$  é um grupo de t-amino-alquila opcionalmente substituído ( $t = 2, 3, 4$ ),  $Y_2$  é uma amina opcionalmente substituída, e o carbono do anel de CycA ligado a  $Y_1$  e o carbono do anel de CycA ligado a  $Y_2$  são posicionados próximos entre si, os ácidos requisitados (IV) (ESQUEMA 28) podem ser preparados da cetona cíclica apropriada (XCVIII). Por exemplo, no caso onde  $t = 2$ , tratamento de (XCVIII) com um triflato de trialquilsilila na presença de uma base tal como trietilamina em um solvente tal como éter, fornece o éter silil enol correspondente (XCIX). A reação deste intermediário com uma nitro-olefina ( $R^6R^7C=CR^6NO_2$ ) na presença de um ácido de Lewis tal como

TiCl<sub>4</sub>/(TiOiPr)<sub>4</sub> ou SnCl<sub>4</sub> em um solvente tal como diclorometano em uma temperatura entre -78°C e a temperatura ambiente, fornece a cetona cíclica substituída por nitro-alquila (C) (*Journal of the American Chemical Society*, **106**(7), 2149-56; 1984; *Helvetica Chimica Acta*, **82**(11), 1829-1842; 1999; *Canadian Journal of Chemistry*, **65**(4), 836-50; 1987). A redução de hidreto deste intermediário utilizando um reagente tal como hidreto de lítio alumínio em um solvente tal como THF em uma temperatura entre -20°C e a de refluxo, fornece o álcool de amino (CI). O grupo de amino de (CI) é seletivamente derivatizado como descrito acima para fornecer (CII). A instalação do segundo grupo de amino é efetuada através da derivatização do álcool carbocíclico (CII) utilizando os métodos descritos acima para fornecer (CIII). A remoção do grupo de proteção de éter benzílico e a oxidação do álcool primário resultante são efetuadas como descrito anteriormente para produzir o ácido carboxílico requisitado (IV).



**ESQUEMA 28**

[00196] Para o caso onde  $t = 1$  (ESQUEMA 29), a instalação da funcionalidade de cadeia lateral apropriada é alcançada pela reação de éter silil-enol (XCIX) com um sal de imínio (onde apropriado gerado in situ a partir do *N,O*-acetal e trimetilsililtriflato) em um solvente tal como diclorometano em uma temperatura entre  $-78^{\circ}\text{C}$  e a temperatura ambiente para fornecer a cetona de amino (CIV). O processamento da cetona em (CIV), como anteriormente descrito, fornece o andaime funcionalizado por diamino (CV). Portanto, a remoção do éter benzílico e a oxidação do álcool primário resultante da maneira usual produzem o ácido desejado (IV).

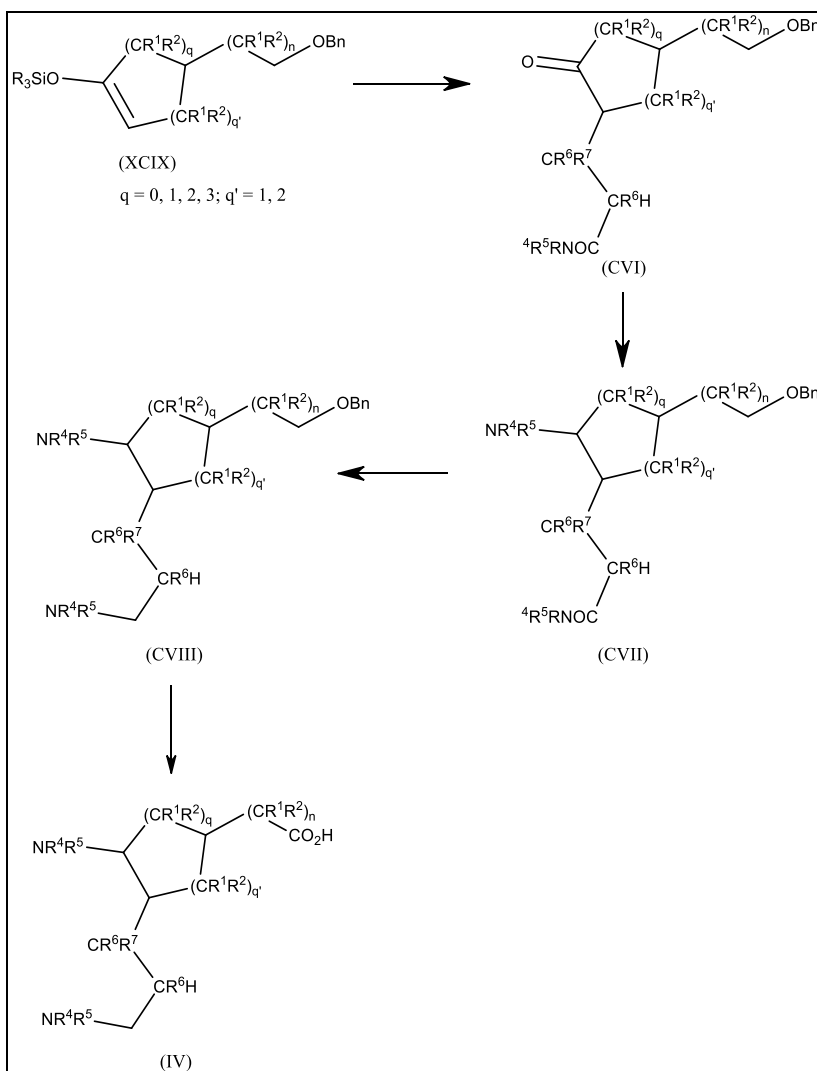


### ESQUEMA 29

[00197] Para o caso onde  $t = 3$  (ESQUEMA 30), a instalação da funcionalidade de cadeia lateral apropriada é alcançada pela reação de éter silil-enol (XCIX) com metil lítio, em um solvente tal como THF, em uma temperatura entre  $-20^{\circ}\text{C}$  e  $0^{\circ}\text{C}$ , para gerar o enolato de lítio correspondente regiosseletivamente. Isso é seguido pelo tratamento do enolato com um eletrófilo tal como uma acrilamida (ou acrilonitrila) para fornecer (CIV). O processamento da cetona como já descrito fornece a amida funcionalizada por amina (CVII). A redução da amida com um agente de redução tal como hidreto de lítio alumínio em um



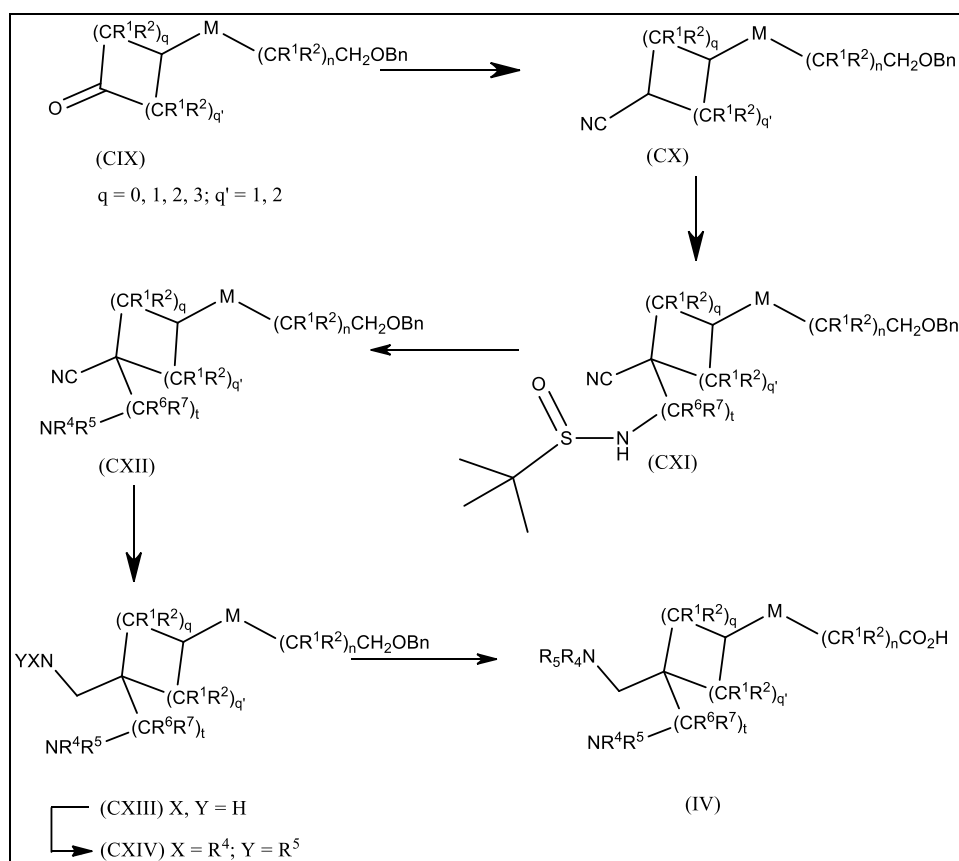
solvente tal como THF em uma temperatura entre -10°C e a de refluxo, produz a diamina (CVIII). Este intermediário é depois processado, como descrito acima (tratamento de retirada de benzila, depois oxidação), para fornecer o ácido requisitado (IV).



### ESQUEMA 30

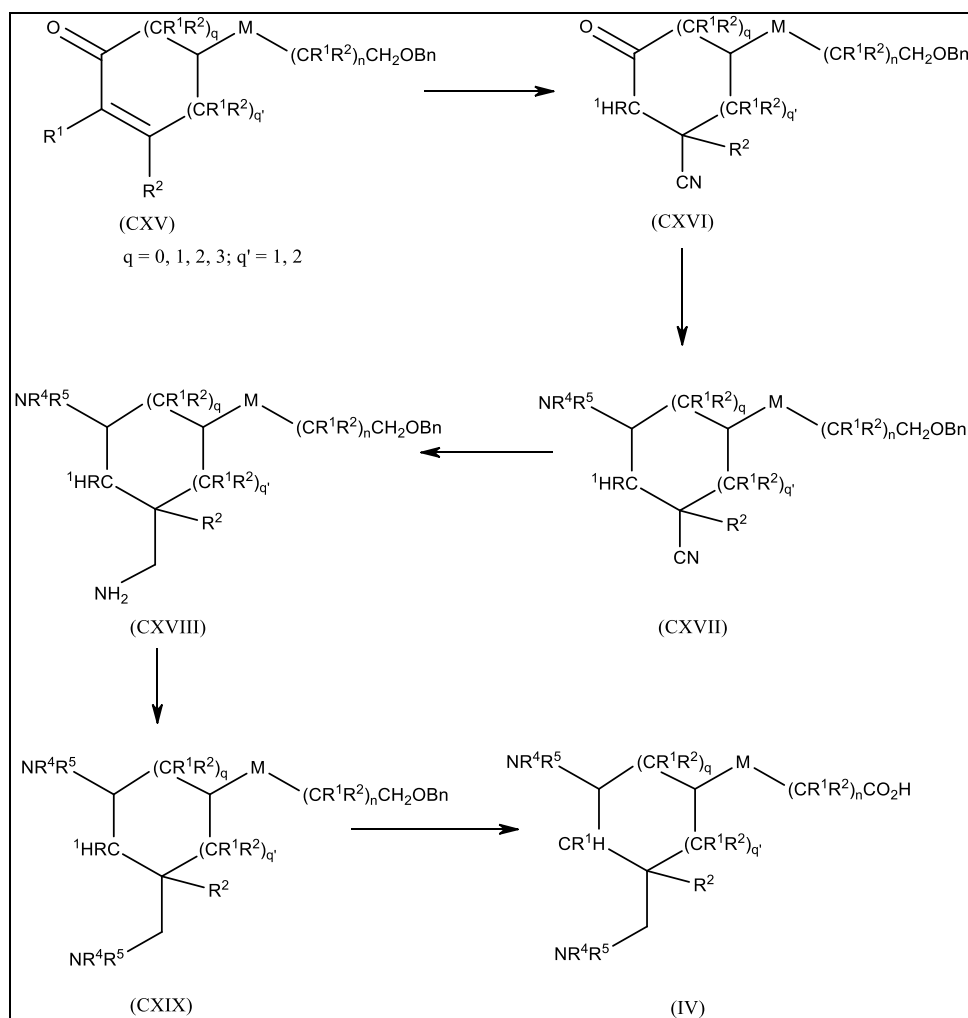
[00198] No caso onde A é um carbociclo de 4 a 7 membros opcionalmente substituído,  $Y_1$  é um grupo de r-amino-alquila opcionalmente substituído ( $t = 2, 3, 4$ ),  $Y_2$  é um amino-metileno opcionalmente substituído, e tanto  $Y_1$  quanto  $Y_2$  são ligados ao mesmo carbono do anel de A, os ácidos requisitados (IV) (ESQUEMA 31) são preparados a partir da cetona carbocíclica (CIX). Por exemplo, a conversão de (CIX) na nitrila exocíclica correspondente (CX) é

executada através do tratamento com TOSMIC e base como anteriormente descrito. Tratamento de (CX) com uma base tal como LDA, LHMDs ou NaHMDs em um solvente tal como THF e uma imina, tal como uma *t*-butilsulfinimina (*Chemical Reviews*, (2010), **110**(6), 3600-3740) fornece a nitrila substituída por *t*-butilsulfinamino-metila (CXI). A remoção do grupo de sulfinila através do tratamento com um ácido tal como ácido trifluoroacético em diclorometano seguido pela derivatização da amina primária como descrito acima, fornece a amino nitrila (CXII). A redução da nitrila (CXII) com hidreto de lítio alumínio, como descrito acima, produz a amina primária (CXIII). Esta amina é ainda derivatizada, onde apropriado, como descrito acima (isso também pode incluir a derivatização temporária utilizando um grupo de proteção facilmente removível) para fornecer (CXIV). Subsequente processamento do éter benzílico exocíclico em (CXIV), utilizando os procedimentos habituais, fornece o ácido requisitado (IV).



**ESQUEMA 31**

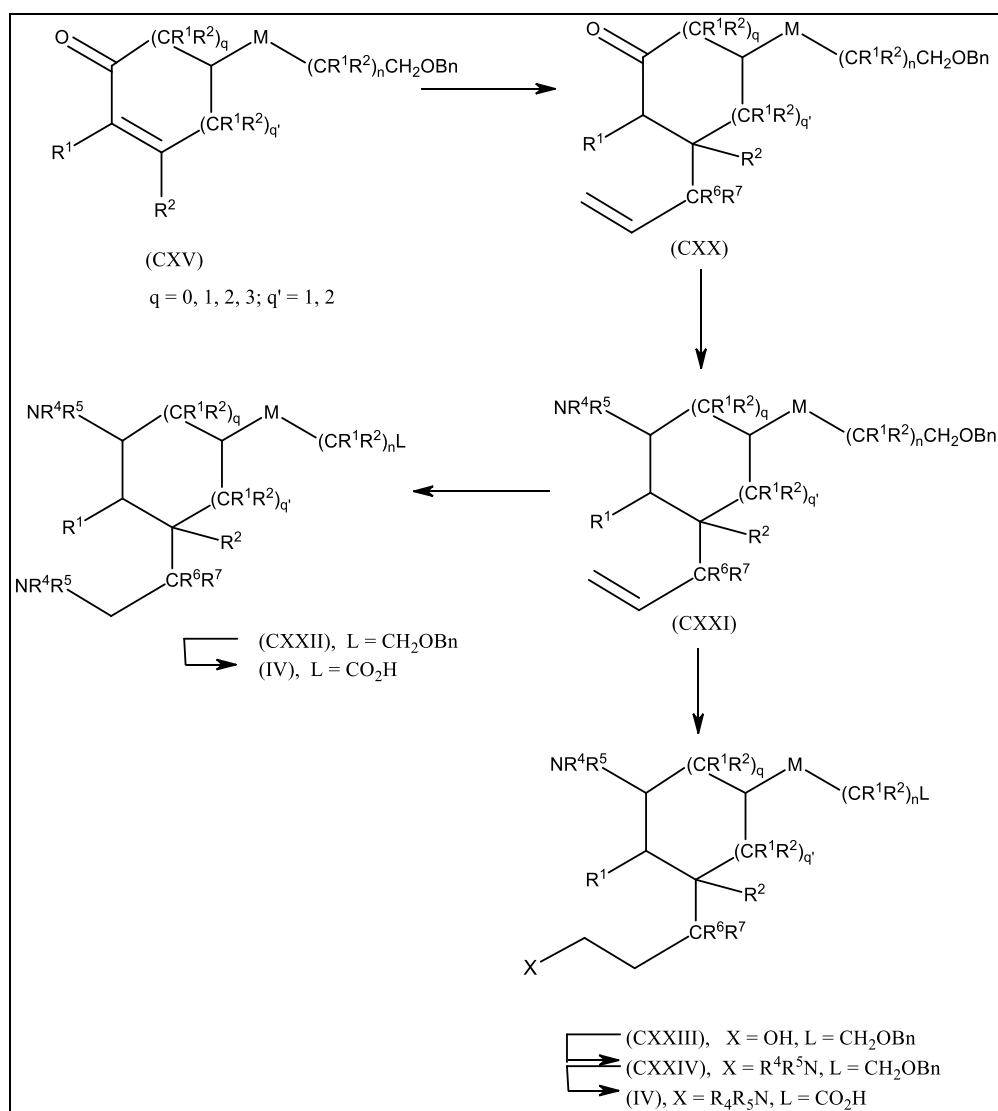
[00199] No caso onde CycA é um carbociclo de 6 ou 7 membros,  $Y_1$  é um grupo de r-amino-alquila opcionalmente substituído ( $t = 1, 2, 3$ ),  $Y_2$  é uma amina opcionalmente substituída e o carbono do anel em CycA ligado a  $Y_1$  e o carbono do anel em CycA ligado a  $Y_2$  são separados por um metileno, os ácidos requisitados (IV) (ESQUEMA 32) são preparados a partir de uma enona carbocíclica apropriadamente substituída tal como (CXV). Por exemplo, no caso onde  $t = 1$ , uma unidade de um carbono apropriadamente funcionalizada é instalada através do tratamento da enona carbocíclica (CXV) com um sistema de reagentes com cianato tal como cianeto de trimetilsilila ou cianeto de hidrogênio na presença de uma base tal como KF,  $Cs_2CO_3$ ,  $Bu_4NF$  ou tetrametilguanidina em um solvente adequado, tal como metanol, THF, DMA ou acetonitrila para fornecer (CXVI). A introdução da nitrila também pode ser executada através do tratamento da enona (CXV) com cianeto de dietilalumínio em um solvente tal como benzeno, tolueno ou diclorometano, em uma temperatura entre cerca de  $-20^\circ C$  e a temperatura ambiente. Subsequente derivatização da cetona carbocíclica (CXVI), (por meio da aminação redutiva, conversão na azida; redução de azida e outra derivatização da amina primária resultante), como descrito anteriormente, proporciona o carbociclo substituído por 1-amino-3-ciano (CXVII). Este intermediário é convertido no derivado de aminometila requerido pela redução da nitrila e funcionalização da amina primária resultante (CXVIII) como já descrita para fornecer (CXIX). O processamento de cadeia lateral da maneira costumeira fornece (IV).



### ESQUEMA 32

[00200] No caso onde  $t = 2$  ou  $3$  (ESQUEMA 33), o andaime de carbono apropriadamente funcionalizado é preparado através do tratamento da enona carbocíclica (CXV) com um alil-silano em um solvente de não coordenação tal como diclorometano na presença de um ácido de Lewis tal como  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{SnCl}_4$ , ou  $\text{BF}_3$  eterato, em uma temperatura entre  $-78^\circ\text{C}$  e a temperatura ambiente para produzir a cetona carbocíclica funcionalizada por olefina (CXX). O processamento da cetona funcionalidade em (CXX), como já descrito, produz (CXXI). A clivagem oxidativa da olefina em (CXXI) e o processamento do aldeído resultante na amina correspondente, como já delineado, fornece (CXXII). Este intermediário é depois convertido no ácido requisitado (IV,  $t = 2$ ) através do processamento de cadeia lateral da

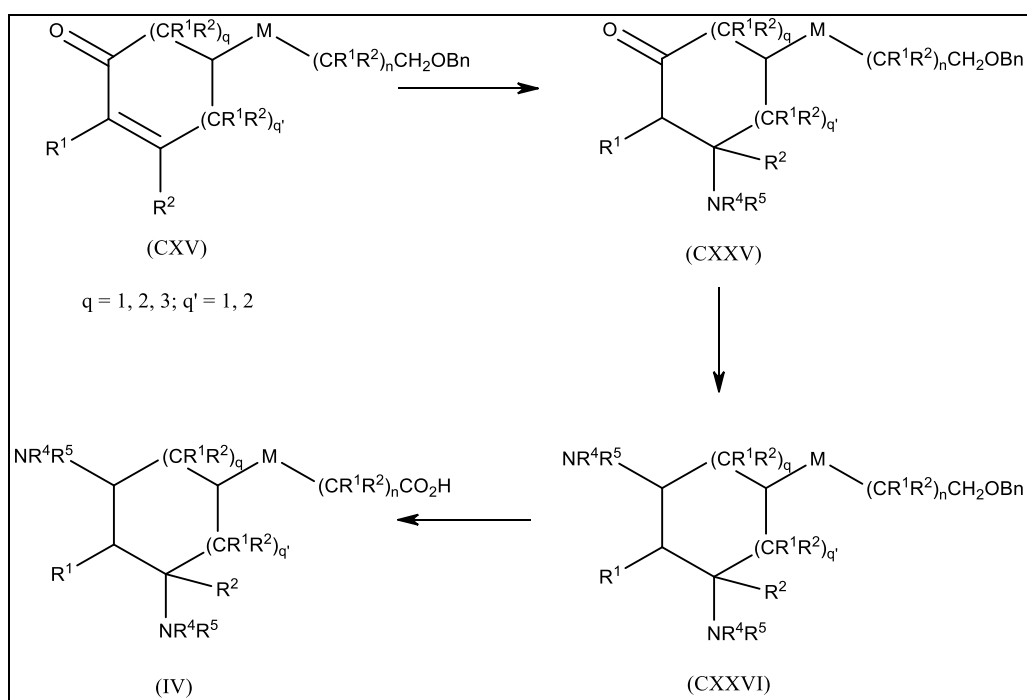
maneira habitual. Alternativamente, a hidroboração da olefina (CXXI) através do tratamento com um borano, tal como 9-BBN, em um solvente tal como THF ao redor de 0°C, seguido pela preparação oxidativa (NaOH/ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) fornece (CXXIII). Subsequente processamento de (CXXIII) como já descrito, estabelece a funcionalidade de amina para fornecer (CXXIV). O processamento de cadeia lateral deste intermediário produz ácido (IV, t= 3).



### ESQUEMA 33

[00201] No caso onde A é um carbociclo de 6 ou 7 membros opcionalmente substituído, Y<sub>1</sub> é uma amina opcionalmente substituída, Y<sub>2</sub> é uma amina opcionalmente substituída e o carbono do anel em CycA ligado a Y<sub>1</sub> e o carbono do anel em CycA ligado a Y<sub>2</sub> são

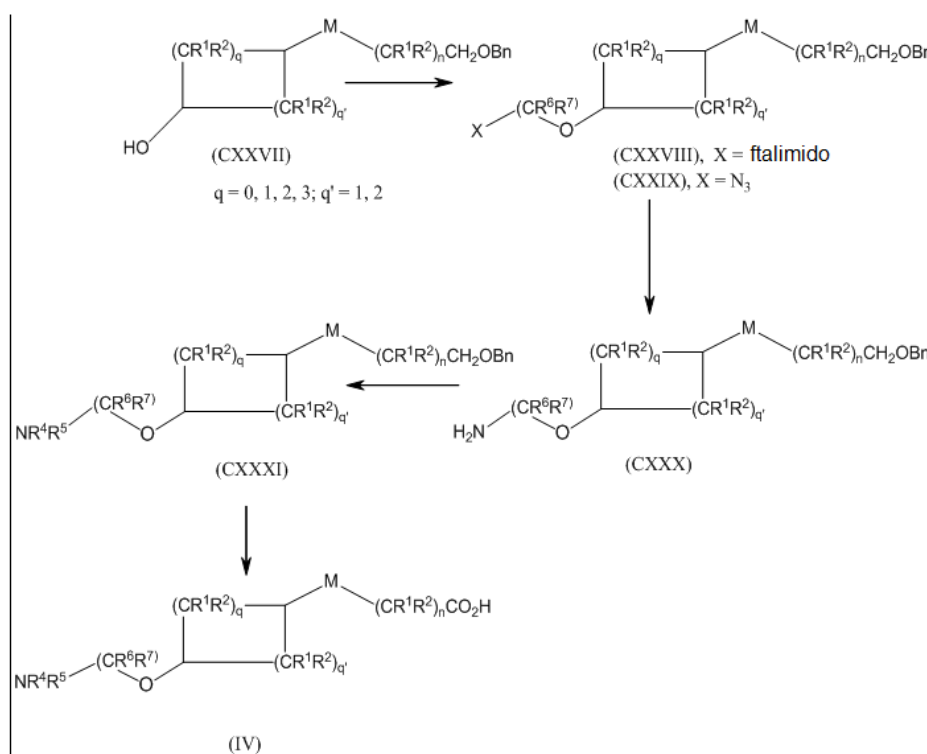
separados por um metileno, os ácidos requisitados (IV) (ESQUEMA 34) são preparados a partir de uma enona carbocíclica apropriada-mente substituída tal como (CII) através do tratamento com uma amina adequada na presença de um catalisador tal como  $\text{RuCl}_3$ ,  $\text{Cu}(\text{acac})_2$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{Ce}(\text{NH}_4)\text{NO}_3$ ,  $\text{Pd}(\text{acac})_2\text{NH}_4\text{PF}_6$  em um solvente tal como água ou polietileno glicol (*Green Chemistry*, (2006), **8**(4), 356-358; *Synthesis*, (2005), (13), 2129-2136; *Helvetica Chimica Acta*, (2004), **87**(6), 1522-1526; *Advanced Synthesis & Catalysis*, (2005), **347**(6), 763-766; *Synthetic letters*, (2006), (10), 1549-1553) em uma temperatura entre a temperatura ambiente e  $80^\circ\text{C}$  para fornecer a  $\beta$ -amino-cetona (CXXV). Subsequente processamento da cetona funcionalidade como descrito acima produz a diamina (CXXVI). A conversão de (CXXVI) no ácido (IV) é alcançada pelo processamento de cadeia lateral como anteriormente descrito.



### ESQUEMA 34

[00202] No caso onde  $\text{Y}_1$  é um amino-alquil-óxi opcionalmente substituído, os ácidos requisitados (IV) (ESQUEMA 35) são preparados através do tratamento de um álcool carbocíclico apropriado (CXXVII) com um haleto de alquila substituído por ptalimido ou azido na

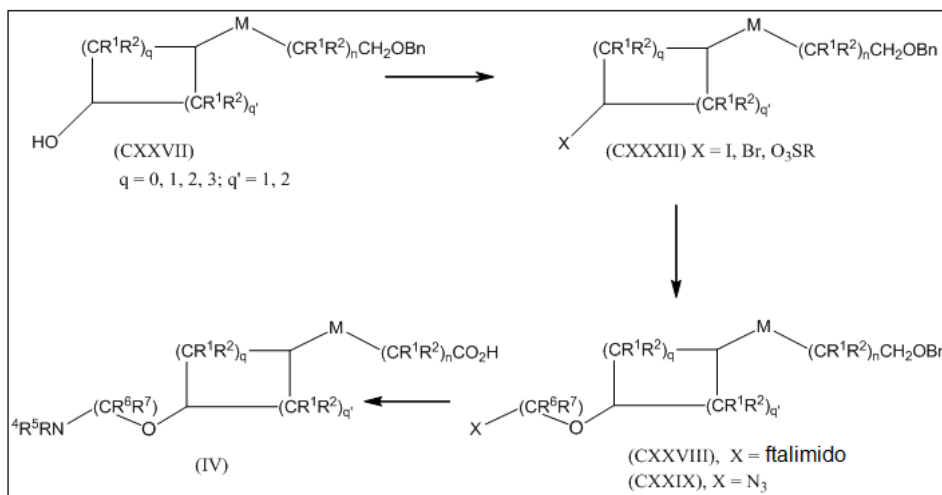
presença de uma base, tal como hidreto de sódio, em um solvente tal como DMF, DMA, DMSO, em uma temperatura entre 5°C e 80°C (um catalisador tal como iodeto de tetrabutilamônio também pode ser utilizado) para fornecer os alcóxi-carbociclos substituídos por amino latente correspondentes (CXXVIII e CXXIX) respectivamente. O desmascaramento da amina latente através do tratamento de (CXXVIII) com hidrazina em etanol, ou tratamento de (CXXIX) com trifenilfosfina e água em THF, fornece a amina primária correspondente (CXXX). A derivatização de amina como anteriormente descrito produz (CXXXI). O processamento de (CXXXI) pelo método-padrão fornece o ácido requisitado (IV).



### ESQUEMA 35

[00203] Alternativamente (ESQUEMA 36), o tratamento de álcool (CXVII) com um sistema de reagentes tal como iodo/imidazol/ $\text{Ph}_3\text{P}$  ou NBS/ $\text{Ph}_3\text{P}$  ou com um cloreto de sulfonila apropriado (ou anidrido) na presença de uma base tal como piridina ou trietilamina em um solvente tal como THF ou diclorometano, fornece o iodeto, brometo ou sulfonato

correspondente (CXXXII). A reação de (CXXXII) com um álcool apropriado na presença de uma base tal como hidreto de sódio, em um solvente tal como THF, DMF, DMA ou TBTU, ou uma mistura destes, fornece os carbociclos substituídos por alcóxi (CXXVIII) e (CXXIX). A conversão destes intermediários em (IV) é realizada como já descrito.

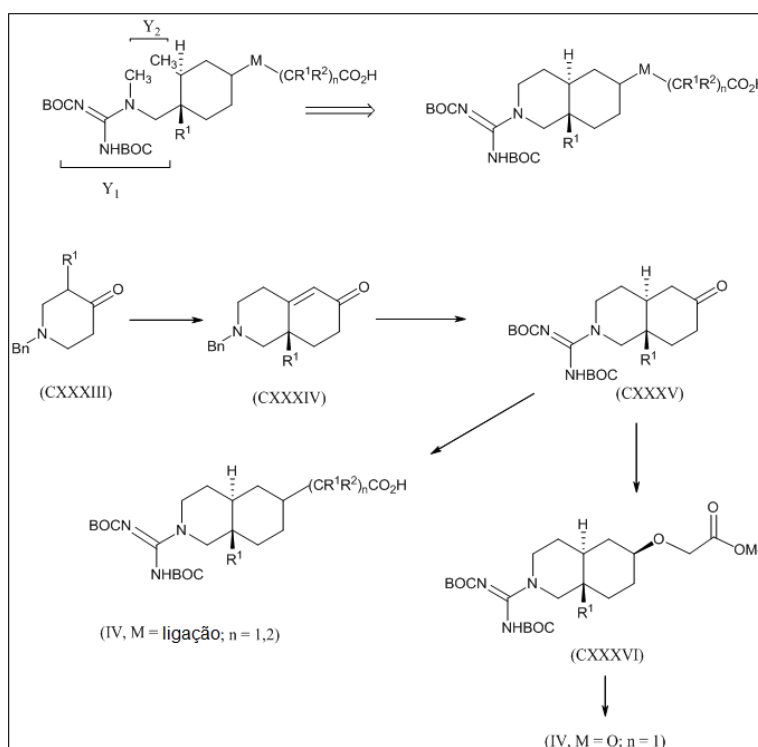


### ESQUEMA 36

[00204] A Fórmula (I) fornece o caso onde  $Y_1$  e  $Y_2$ , tomados juntamente com o átomo de carbono ou átomos de carbono ao qual eles são ligados, formam um carbociclo opcionalmente substituído ou heterociclo opcionalmente substituído. Um exemplo específico desta provisão (ESQUEMA 37) é onde CycA é um ciclo-hexano,  $Y_1$  é um grupo de (*N*-metil-guanidínil)-metila.  $Y_2$  é um grupo de metila.  $Y_1$  e  $Y_2$  são posicionados próximos entre si sobre CycA e  $Y_1$  e  $Y_2$  são ligados entre si pela fusão formal de dois grupos de metila para formar uma piperidina substituída. Neste caso particular, os ácidos requisitados (IV) são preparados a partir de uma piperidinona apropriada tal como (CXXXIII). Por exemplo, o tratamento de (CXXXIII) com  $\alpha$ -metil benzilamina (*Bioorganic and medicinal Chemistry Letters*, (2008), **18**(4), 1312-1317) e um derivado de cetona metil-vinílica apropriado em tolueno seguido pela ciclização com metóxido de sódio em metanol proporciona a cetona bicíclica (CXXXIV). A hidrogenação de (CXXXIV) utilizando um catalisador tal como paládio em carbono em um solvente



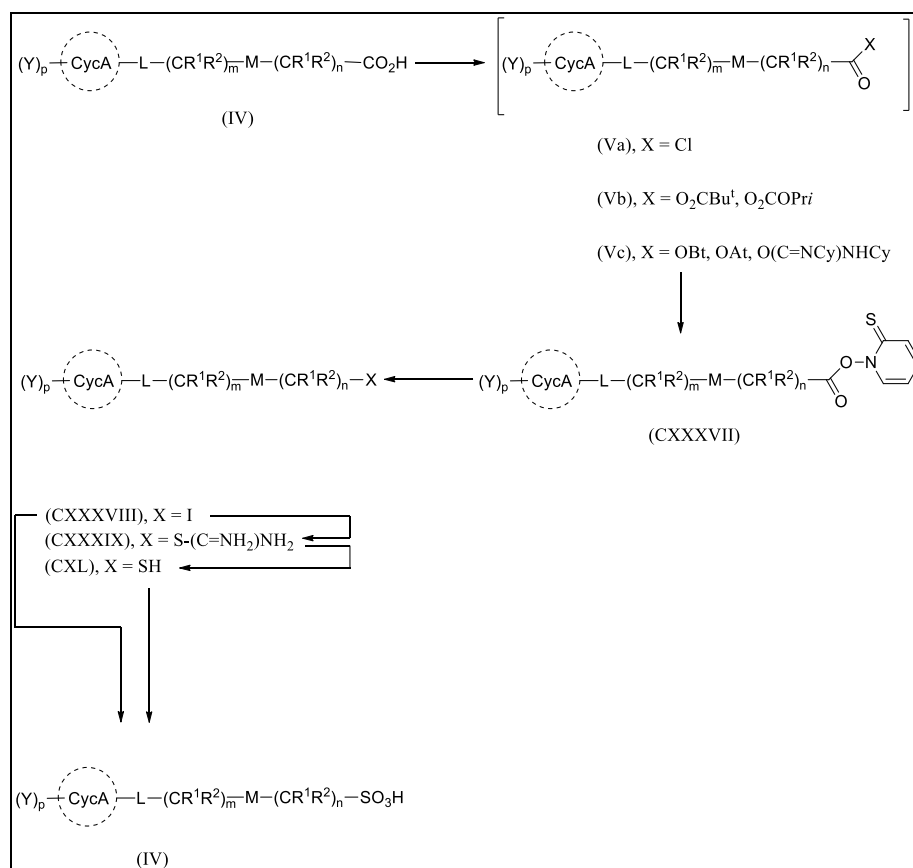
tal como metanol e a instalação do grupo de guanidinila como já descrito, produz a cetona (CXXXV). O processamento da cetona (CXXXV) como já delineado fornece os ácidos requisitados (IV, M = ligação; n = 1,2). Alternativamente, a redução de (CXXXV) com um agente de redução de hidreto tal como boroidreto de sódio em metanol em uma temperatura entre -78°C e 0°C, fornece o álcool correspondente que é tratado com diazoacetato de etila e uma quantidade catalítica de dímero Rh(acac)<sub>2</sub> em um solvente tal como diclorometano para proporcionar o éster (CXXXVI). A saponificação de (CXXXVI) por breve tratamento com hidróxido de lítio em THF/ metanol/água fornece o ácido (IV, M = O, n = 1).



### ESQUEMA 37

[00205] No caso onde Z é um grupo de sulfonila (ESQUEMA 38), o ácido sulfônico requisitado é preparado do ácido carboxílico ativado correspondente (V) através do tratamento com hidroxitiopiridona de sódio em um solvente tal como diclorometano, ao redor da temperatura ambiente, para produzir o intermediário de éster Barton

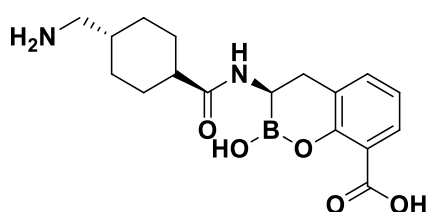
(CXXXVII). O (CXXXVII) é tratado com iodofórmio em  $\text{CCl}_4$  sob uma lâmpada de UV de tungstênio ao redor da temperatura de refluxo para fornecer o produto da iodinação descarboxilativa (CXXXVIII) (*Journal of Organic Chemistry*, **75**(19), 6489-6501; 2010). Alternativamente, o tratamento de ácido (IV) com diacetato de iodo-benzeno e iodo em  $\text{CCl}_4$ , sob uma lâmpada de UV de tungstênio, ao redor da temperatura de refluxo (*Journal of Organic Chemistry*, (1986), **51**, 402), fornece (CXXXVIII) diretamente. O tratamento de (CXXXVIII) com sulfito de sódio em etanol, isopropanol ou acetona aquoso, em uma temperatura entre 60 e 90°C, seguido pela acidificação, produz o ácido sulfônico (IV). Alternativamente, o tratamento de (CXXXVIII) com tiouréia em acetona, ao redor de 60°C, fornece o derivado de sal de isotiourônio (CXXXIX) (*Synthetic Letters*, (2010), **7**, 1037). A clivagem de (CXXXVIII) com tiosulfato de sódio aq. fornece o tiol (CXL). Tratamento de (CXL) com ácido perfórmico (ácido fórmico e  $\text{H}_2\text{O}_2$  aquoso ao redor de 0°C até a temperatura ambiente) fornece (IV).



ESQUEMA 38Exemplos Sintéticos

[00206] As seguintes preparações de compostos de Fórmula I ou Fórmula Ia e intermediários são fornecidas para permitir que aqueles de habilidade na técnica claramente compreendam e pratiquem a presente invenção. Elas não devem ser consideradas como limitativas do escopo da invenção, mas apenas como ilustrativas e representativas dele.

EXEMPLO 1: ácido (R)-3-(trans-4-(aminometil) ciclo-hexanocarboxamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2] oxaborinina-8-carboxílico



Etapa 1: Síntese de 3-((2R)-2-(trans-4-((terc-butoxicarbonilamino)metil) ciclo-hexanocarboxamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo [6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butila.

[00207] A CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro (0,61 mL, 9,4 mmol) em THF (20 mL) sob Argônio a -100°C (MeOH/N<sub>2</sub> Liq.) foi adicionado n-BuLi (2,7 mL, 2,5 M em hexano) por gotejamento e a mistura de reação foi agitada na mesma temperatura durante 30 min. Uma solução de THF (5 mL) de éster terc-butílico de ácido 2-metóxi-3-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-ilmetil)-benzoico (2,37g, 5,92 mmol) foi adicionado durante um período de 10 min. Após 20 min, o banho de esfriamento foi removido e a mistura de reação foi lentamente aquecida para 0°C e agitada na mesma temperatura durante 1 h. A mistura de reação foi depois esfriada para -78°C, LHMDs (8,0 mL, 1M em THF) foi adicionado lentamente e a mistura de reação resultante foi agitada enquanto se aquece para a temperatura ambiente gradualmente durante a noite. MeOH anidro (0,29 mL, 7,1 mmol) foi adicionado em -10°C, a reação foi agitada na mesma temperatura durante 1 h e depois na temperatura ambiente durante 1 h.

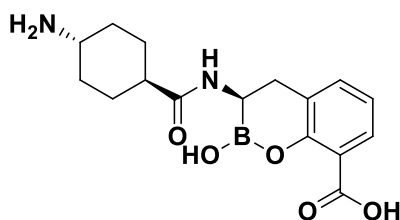
[00208] Em um frasco separado contendo 0,386 g de ácido 4-((terc-butoxicarbonilamino)metil)ciclo-hexanocarboxílico ácido (1,5 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro (12 mL) foi adicionado. A esta mistura de reação foi adicionado NMM (0,22 mL, 2 mmol), seguido por HATU (0,570 g, 1,5 mmol). DMF (1 mL) foi adicionado e a solução resultante foi agitada em temperatura ambiente (TA) durante 1 h, em cujo tempo uma parte da solução da reação acima (1,5 mmol) foi adicionada ao frasco e a reação foi agitada durante 2 h. A reação foi esfriada rapidamente pela adição de água (30 mL) e a fase aquosa extraída com EtOAc (3X50 mL). A fase orgânica foi lavada com salmoura, secada por Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, e concentrada *in vacuo* para proporcionar o produto bruto, que foi purificado por cromatografia cintilante em sílica-gel (hexano/EtOAc, 2:1 a 1:2) para proporcionar o produto (200 mg, 20 %). ESI-MS m/z 669,1 (MH)<sup>+</sup>.

Etapa 2: Síntese de ácido (R)-3-(trans-4-(aminometil) ciclo-hexanocarboxamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2] oxaborinina-8-carboxílico.

[00209] A uma solução de 3-((2R)-2-(trans-4-((terc-butoxicarbonilamino)metil) ciclo-hexanocarboxamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butila da etapa 1 (200 mg, 0,30 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro (5 mL) a -78 °C foi adicionado BCl<sub>3</sub> (2,1 mL, 1M em DCM, 2,1 mmol), e a mistura de reação foi agitada na mesma temperatura durante 1 h, em cujo tempo a mistura de reação foi aquecida para 0°C e agitada na mesma temperatura durante o adicional de 1 h. A reação foi esfriada rapidamente pela adição de água (5 mL) a 0 °C. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa de fase inversa e secado utilizando liofilização para proporcionar o produto (30 mg) como sólido branco. ESI-MS m/z 347 (MH)<sup>+</sup>.

EXEMPLO 2: ácido (R)-3-(trans-4-aminociclo-hexanocarboxamido)-2-

hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



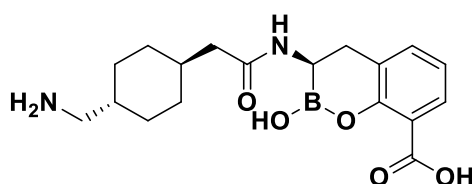
Etapa 1: Síntese de 3-((2R)-2-(trans-4-(terc-butoxicarbonilamino) ciclo-hexanocarboxamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo [6,1,1,0<sup>2,6</sup>] dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butila.

[00210] Preparados a partir do éster terc-butílico de ácido 2-metóxi-3-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-ilmetil)-benzoico e ácido tran-4-(terc-butoxicarbonilamino)ciclo-hexanocarboxílico após o procedimento descrito na etapa 1 do Exemplo 1. O produto bruto foi purificado por cromatografia cintilante em sílica-gel (hexano/EtOAc, 2:1 a 1:2). ESI-MS m/z 655,1 (MH)<sup>+</sup>.

Etapa 2: Síntese de ácido (R)-3-(trans-4-aminociclo-hexanocarboxamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2] oxaborinina-8-carboxílico.

[00211] Preparados a partir de 3-((2R)-2-(trans-4-(terc-butoxicarbonilamino)ciclo-hexanocarboxamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butila e BCl<sub>3</sub> após o procedimento descrito na Etapa 2 do Exemplo 1. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa de fase inversa e secado utilizando a liofilização. ESI-MS m/z 333 (MH)<sup>+</sup>.

EXEMPLO 3: ácido (R)-3-(2-trans-4-(aminometil)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



Etapa 1: Síntese de 3-((2R)-2-(2-trans-4-((terc-butoxicarbonilamino) metil)ciclo-hexil)acetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo

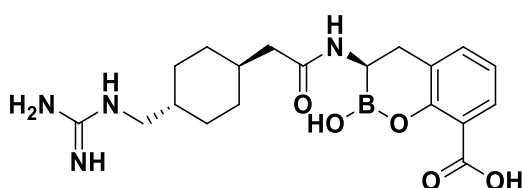
[6,1,1,0<sup>2,6</sup>] dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butila.

[00212] Preparados a partir do éster terc-butílico de ácido 2-metóxi-3-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-ilmetil)-benzoico e do ácido 2-(trans-4-((terc-butoxicarbonilamino)metil)ciclo-hexil)acetamido após o procedimento descrito na etapa 1 do Exemplo 1. O produto bruto foi purificado por cromatografia cintilante em sílica-gel (hexano/EtOAc, 2:1 a 1:2). ESI-MS m/z 683,1 (MH)<sup>+</sup>.

Etapa 2: Síntese de ácido (R)-3-(2-trans-4-(aminometil)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.

[00213] Preparados a partir do 3-((2R)-2-(2-trans-4-((terc-butoxicarbonilamino)metil)ciclo-hexil)acetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butila e BCl<sub>3</sub> após o procedimento descrito na Etapa 2 do Exemplo 1. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa de fase inversa e secado utilizando liofilização. ESI-MS m/z 361 (MH)<sup>+</sup>.

EXEMPLO 4: ácido (R)-3-(2-(trans-4-(guanidinometil)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico

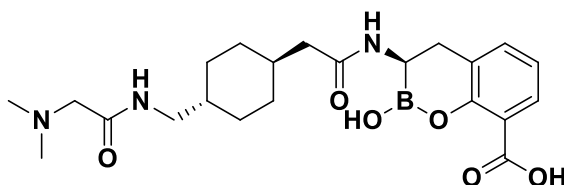


[00214] Síntese de ácido (R)-3-(2-(trans-4-(guanidinometil)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.

[00215] Ao ácido (R)-3-(2-trans-4-(aminometil)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico do Exemplo 3 (12 mg) em MeOH (2 mL) foi adicionado (1H-pirazol-1-il)metanodiilidenodicarbamato de terc-butila (12 mg) e agitado durante 4 h. O solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em 4 N

HCl em dioxano (2 mL) e agitado durante 2 h. O solvente foi removido *in vacuo* e o produto bruto foi purificado por HPLC preparativa de fase inversa e secado utilizando liofilização. ESI-MS  $m/z$  403 (MH)<sup>+</sup>.

EXEMPLO 5: ácido (R)-3-(2-(trans-4-((2-(dimetilamino)acetamido)metil)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



Etapa 1: Síntese de ácido 3-((2R)-2-(2-(trans-4-(aminometil)ciclo-hexil) acetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoico.

[00216] Ao 3-((2R)-2-(2-(trans-4-((terc-butoxicarbonilamino)metil) ciclo-hexil) acetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo [6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butila (422 mg, 0,75 mmol do Exemplo 3, Etapa 1) em um frasco foi adicionado 4N HCl em dioxano (3 mL) e a mistura de reação foi agitada na TA durante 1 h. A remoção dos solventes proporcionou o produto como espuma amarela.

Etapa 2: Síntese de ácido 3-((2R)-2-(2-(trans-4-((2-(dimetilamino)acetamido)metil)ciclo-hexil)acetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoico.

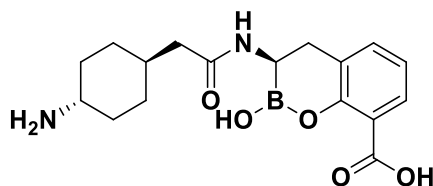
[00217] Ao ácido 3-((2R)-2-(2-(trans-4-(aminometil)ciclo-hexil)acetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoico da etapa 1 em THF (5 mL), foi adicionado TEA (0,35 mL), seguido por brometo de 2-bromoacetila (0,07 mL, 0,8 mmol). A mistura de reação foi agitada na TA durante 1 h. Água foi adicionada e a fase aquosa extraída com EtOAc. A fase orgânica foi secada e concentrada para fornecer o produto bruto, que foi dissolvido em THF (5 mL) e dimetil amina (1 mL, 2 N em THF) foi adicionada. Após agitação na TA durante 8 h, os componentes voláteis foram removidos

*in vacuo* e o resíduo foi conduzido para a próxima etapa sem mais purificação. ESI-MS  $m/z$  612,1 (MH)<sup>+</sup>.

Etapa 3: Síntese de ácido (R)-3-(2-(trans-4-((2-(dimetilamino)acetamido)metil)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.

[00218] Preparados a partir do ácido 3-((2R)-2-(2-(trans-4-((2-(dimetilamino)acetamido)metil)ciclo-hexil)acetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoico e BCl<sub>3</sub> após o procedimento descrito na Etapa 2 do Exemplo 1. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa de fase inversa e secado utilizando a liofilização. ESI-MS  $m/z$  446 (MH)<sup>+</sup>.

EXEMPLO 6: ácido (R)-3-(2-(trans-4-aminociclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



Etapa 1: Síntese de éster terc-butílico de ácido 3-((2R)-2-(2-(trans-4-(terc-butoxicarbonilamino)ciclo-hexil)acetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoico.

[00219] Preparados a partir do éster terc-butílico de ácido 2-metóxi-3-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-ilmetil)-benzoico e do ácido 2-(trans-4-(terc-butoxicarbonilamino)ciclo-hexil)acético após o procedimento descrito na etapa 1 do Exemplo 1. O produto bruto foi purificado por cromatografia cintilante em sílica-gel (hexano/EtOAc, 2:1 a 1:2). ESI-MS  $m/z$  613,1 (MH)<sup>+</sup>.

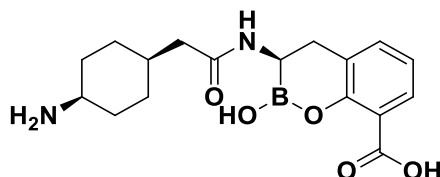
Etapa 2: Síntese de ácido (R)-3-(2-(trans-4-aminociclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.

[00220] Preparados a partir do ácido 3-((2R)-2-(2-(trans-4-(terc-butoxicarbonilamino)ciclo-hexil)acetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoico e BCl<sub>3</sub> após o



procedimento descrito na Etapa 2 do Exemplo 1. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa de fase inversa e secado utilizando liofilização. ESI-MS m/z 347 (MH)<sup>+</sup>.

EXEMPLO 7: ácido (R)-3-(2-(cis-4-aminociclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



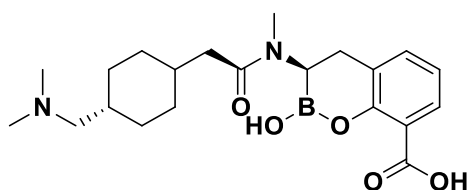
Etapa 1: Síntese de éster terc-butílico de ácido 3-((2R)-2-(2-(cis-4-(terc-butoxicarbonilamino)ciclo-hexil)acetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoico.

[00221] Preparados a partir do éster terc-butílico de ácido 2-metóxi-3-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-ilmetil)-benzoico e do ácido 2-(cis-4-(terc-butoxicarbonilamino)ciclo-hexil)acético após o procedimento descrito na etapa 1 do Exemplo 1. O produto bruto foi purificado por cromatografia cintilante em sílica-gel (Hexano/EtOAc, 2:1 a 1:2). ESI-MS m/z 613,1 (MH)<sup>+</sup>.

Etapa 2: Síntese de ácido (R)-3-(2-(cis-4-aminociclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.

[00222] Preparados a partir do ácido 3-((2R)-2-(2-(cis-4-(terc-butoxicarbonilamino)ciclo-hexil)acetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoico e BCl<sub>3</sub> após o procedimento descrito na Etapa 2 do Exemplo 1. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa de fase inversa e secado utilizando liofilização. ESI-MS m/z 347 (MH)<sup>+</sup>.

EXEMPLO 7: ácido (R)-3-(2-(trans-4-((dimetilamino)metil)ciclo-hexil)-N-metilacetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



Etapa 1: ácido [4-(Benziloxycarbonilamino-metil)-ciclo-hexil]-acético.

[00223] Cloroformiato de benzila (1,5 mL, 10,5 mmol) e hidróxido de sódio (12,5 mL, 1N, 12,5 mmol) foram adicionados a uma solução de ácido trans-(4-aminometilciclo-hexil)acético (2,08 g, 10,0 mmol) em THF (32 mL) e H<sub>2</sub>O (16 mL). A reação foi agitada na TA durante 17 h. A reação foi esfriada rapidamente com 1N HCl e extraída com EtOAc (2x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas por Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas, e concentradas para produzir 1,91 g (62 %) de produto que foi conduzido para a próxima etapa sem mais purificação. ESI-MS m/z 306 (MH)<sup>+</sup>.

Etapa 2: éster terc-butilico de ácido 3-[2-{2-[4-(Benziloxycarbonilamino-metil)-ciclo-hexil]-acetilamino}-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)-etil]-2-metóxi-benzoico.

[00224] Preparado a partir do éster terc-butilico de ácido 2-metóxi-3-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-ilmetil)-benzoico e do ácido [4-(Benziloxycarbonilamino-metil)-ciclo-hexil]-acético após o procedimento descrito na etapa 1 do Exemplo 1. O produto bruto foi purificado por cromatografia cintilante em sílica-gel (10 a 100 % EtOAc/hexano) ESI-MS m/z 717 (MH)<sup>+</sup>.

Etapa 3: éster terc-butilico de ácido 3-[2-[2-(4-aminometil-ciclo-hexil)-acetilamino]-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)-etil]-2-metóxi-benzoico.

[00225] Uma solução de éster terc-butilico de ácido 3-[2-{2-[4-(Benziloxycarbonilamino-metil)-ciclo-hexil]-acetilamino}-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)-etil]-2-metóxi-benzoico (1,56 g, 2,18 mmol) em MeOH (22 mL) foi expurgada com Argônio durante 5 minutos. Paládio em carbono (10 %, 0,153 g) foi adicionado,

o frasco evacuado, e a reação agitada sob atmosfera de hidrogênio durante 6,5 h. A reação foi filtrada através de um frita de filtro obstruída de Celite, lavada com MeOH e DCM, e concentrada para fornecer 1,29 g de produto bruto que foi conduzido para a próxima etapa sem mais purificação. ESI-MS  $m/z$  583 (MH)<sup>+</sup>.

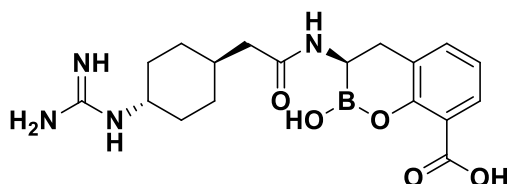
Etapa 4: éster terc-butílico de ácido 3-[2-{[2-(4-dimetilaminometil-ciclo-hexil)-acetil]-metil-amino}-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo-[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)-etil]-2-metóxi-benzoico.

[00226] A uma solução de éster terc-butílico de ácido 3-[2-[2-(4-aminometil-ciclo-hexil)-acetilamino]-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)-etil]-2-metóxi-benzoico (0,208 g, 0,357 mmol) em DCM (3,8 mL) sob Argônio foi adicionado DIEA (0,18 mL, 1,03 mmol) e iodometano (0,068 mL, 1,09 mmol). A reação foi agitada na TA durante 4 h. A reação foi esfriada rapidamente com MeOH, concentrada, e conduzida para a próxima etapa sem mais purificação. ESI-MS  $m/z$  611 (MH)<sup>+</sup>.

Etapa 5: ácido (R)-3-(2-(trans-4-((dimetilamino)metil)ciclo-hexil)-N-metilacetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico

[00227] Preparado a partir do éster terc-butílico de ácido 3-[2-{[2-(4-dimetilaminometil-ciclo-hexil)-acetil]-metil-amino}-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)-etil]-2-metóxi-benzoico e do BCl<sub>3</sub> após o procedimento descrito na etapa 2 do Exemplo 1. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa de fase inversa e secado utilizando liofilização. ESI-MS  $m/z$  403 (MH)<sup>+</sup>.

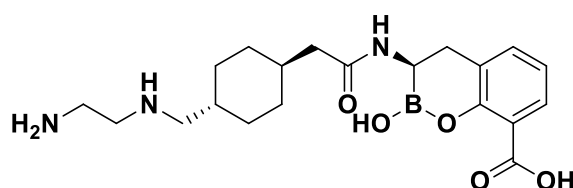
EXEMPLO 8: ácido (R)-3-(2-(trans-4-guanidinociclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



[00228] Síntese de ácido (R)-3-(2-(trans-4-guanidinociclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico

[00229] Preparado a partir do ácido 3-((R)-2-(2-(trans-4-aminociclo-hexil)acetamido)-2-boronoetil)-2-hidroxibenzoico (Exemplo 6) após o procedimento descrito no Exemplo 4. ESI-MS m/z 389 (MH)<sup>+</sup>.

EXEMPLO 9: ácido (R)-3-(2-(trans-4-((2-aminoetilamino)metil) ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2] oxaborinina-8-carboxílico



Etapa 1: éster terc-butílico de ácido 3-[2-(2-{4-[(2-terc-butoxicarbonilamino-etilamino)-metil]-ciclo-hexil}-acetilamino)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)-etil]-2-metóxi-benzoico.

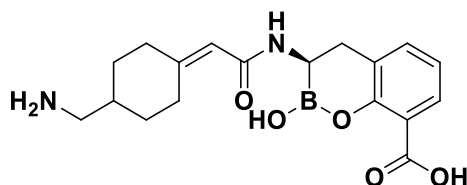
[00230] Um tubo de reação selável foi carregado com éster terc-butílico de ácido 3-[2-[2-(4-aminometil-ciclo-hexil)-acetilamino]-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)-etil]-2-metóxi-benzoico (0,205 g, 0,352 mmol), carbonato de potássio (0,057 g, 0,412 mmol), brometo de 2-(boc-amino)etila (0,095 g, 0,424 mmol), e DMF (3,0 mL). O tubo foi selado e a reação aquecida a 65 °C durante 24 h. A reação foi esfriada para a TA. A reação foi diluída com EtOAc e lavada com LiCl aquoso a 5 % (2x) e salmoura. A camada orgânica foi secada por Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada para proporcionar 0,120 g de produto bruto que foi conduzido para a próxima etapa sem mais purificação. ESI-MS m/z 726 (MH)<sup>+</sup>.

Etapa 2: ácido (R)-3-(2-(trans-4-((2-aminoetilamino)metil)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico

[00231] Preparado a partir do éster terc-butílico de ácido 3-[2-(2-{4-[(2-terc-butoxicarbonilamino-etilamino)-metil]-ciclo-hexil}-acetilamino)-

2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2</sup>,6]dec-4-il)-etil]-2-metóxi-benzoico e BCl<sub>3</sub> após o procedimento descrito na Etapa 2 do Exemplo 1. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa de fase inversa e secado utilizando liofilização. ESI-MS m/z 404 (MH)<sup>+</sup>.

EXEMPLO 10: ácido (3R)-3-(2-(4-(aminometil)ciclo-hexilideno)aceta-mido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



Etapa 1: éster etílico de ácido [4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-ciclo-hexilideno]-acético.

[00232] Terc-butóxido de potássio (0,479 g, 4,27 mmol) foi adicionado a uma solução de trietilfosfonoacetato (0,85 mL, 4,28 mmol) em DMF (6,5 mL) sob Argônio e a reação agitada na TA durante 10 min. Éster terc-butílico de ácido (4-oxo-ciclo-hexilmetil)-carbâmico (0,643 g, 2,83 mmol) em DMF (6,5 mL) foi adicionado por gotejamento durante 8 min. Após 20 min de agitação, um precipitado foi observado e DMF adicional (6,5 mL) foi adicionado e a reação agitada durante um adicional de 17 h. A reação foi despejada em H<sub>2</sub>O gelado e extraída com Et<sub>2</sub>O (3x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com H<sub>2</sub>O e salmoura, secadas por Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas, e concentradas. Cromatografia cintilante (0 a 30 % EtOAc/hexano) proporcionou 0,784 g (93 %) de produto. ESI-MS m/z 298 (MH)<sup>+</sup>.

Etapa 2: ácido [4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-ciclo-hexilideno]-acético.

[00233] A uma solução de éster etílico de ácido [4-(terc-Butoxicarbonilamino-metil)-ciclo-hexilideno]-acético (0,518 g, 1,74 mmol) em MeOH (16 mL) e THF (4 mL) foi adicionado hidróxido de sódio (9,0 mL, 1N, 9,0 mmol) e a reação agitada na TA durante 23 h. A reação foi esfriada rapidamente com H<sub>2</sub>O e extraída com EtOAc (2x). A camada

aquosa foi acidificada para pH ~ 1 com 1 N HCl e extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram secadas por Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas, e concentradas *in vacuo* para fornecer 0,300 g (64 %) do produto. ESI-MS m/z 270 (MH)<sup>+</sup>.

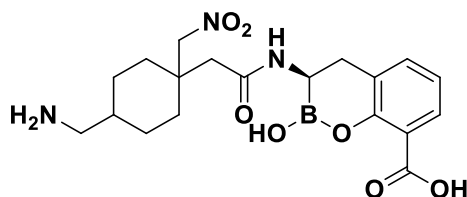
Etapa 3: éster terc-butílico de ácido 3-[2-{2-[4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-ciclo-hexilideno]-acetilamino}-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)-etil]-2-metóxi-benzoico.

[00234] Preparado a partir do éster terc-butílico de ácido 2-metóxi-3-[2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)-2-(trimetilsilanil-amino)-etil]-benzoico e ácido [4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-ciclo-hexilideno]-acético após o procedimento descrito na Etapa 1 do Exemplo 1. O produto bruto foi purificado por cromatografia cintilante em sílica-gel (0 a 100 % EtOAc/hexano). ESI-MS m/z 681 (MH)<sup>+</sup>.

Etapa 4: ácido (3R)-3-(2-(4-(aminometil)ciclo-hexilideno)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico

[00235] Preparado a partir do éster terc-butílico de ácido 3-[2-{2-[4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-ciclo-hexilideno]-acetilamino}-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)-etil]-2-metóxi-benzoico e BCl<sub>3</sub> após o procedimento descrito na Etapa 2 do Exemplo 1. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa de fase inversa e secado utilizando liofilização. ESI-MS m/z 359 (MH)<sup>+</sup>.

EXEMPLO 11: ácido (R)-3-(2-(4-(aminometil)-1-(nitrometil)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



Etapa 1: éster etílico de ácido [4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-1-nitrometil-ciclo-hexil]-acético.

[00236] Um tubo de reação selável foi carregado com 2,8,9-Triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabciclo[3,3,3]undecano (0,16 mL, 0,450 mmol) e THF (1,0 mL) sob Argônio. Nitrometano (0,23 mL, 4,24 mmol) foi adicionado e a reação agitada na temperatura ambiente durante 5 min, depois esfriada para 0 °C durante 15 min. Éster etílico de ácido [4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-ciclo-hexilideno]-acético (0,261 g, 0,878 mmol) em THF (1,5 mL) foi adicionado lentamente e a reação agitada na TA durante 15 min. O tubo foi selado e a reação aquecida a 70 °C durante 17 h. A reação foi esfriada para a temperatura ambiente, esfriada rapidamente com 0,5M HCl, e extraída com EtOAc (2x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaHCO<sub>3</sub> saturado e salmoura, secadas por Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas, e concentradas para fornecer 0,304 g de produto bruto que foi conduzido para a próxima etapa sem mais purificação. ESI-MS m/z 359 (MH)<sup>+</sup>.

Etapa 2: ácido [4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-1-nitrometil-ciclo-hexil]-acético.

[00237] A uma solução de éster etílico de ácido [4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-1-nitrometil-ciclo-hexil]-acético (0,304 g, 0,848 mmol) em MeOH (5,0 mL) e THF (1,5 mL) foi adicionado hidróxido de sódio (4,2 mL, 1N, 4,2 mmol) e a reação agitada na TA durante 5 h. A reação foi acidificada para pH ~2 com 1N HCl e extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram secadas por Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas, e concentradas para fornecer 0,308 g de produto bruto que foi conduzido para a próxima etapa sem mais purificação. ESI-MS m/z 331 (MH)<sup>+</sup>.

Etapa 3: éster terc-butílico de ácido 3-[2-{2-[4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-1-nitrometil-ciclo-hexil]-acetilamino}-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0,2,6]dec-4-il)-etil]-2-metóxi-benzoico.

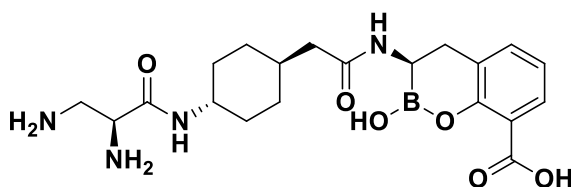
[00238] Preparado a partir do éster terc-butílico de ácido 2-metóxi-3-[2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0,2,6]dec-4-il)-2-(trime-

tilsilanil-amino)-etil]-benzoico e do ácido [4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-1-nitrometil-ciclo-hexil]-acético após o procedimento descrito na Etapa 1 do Exemplo 1. O produto bruto foi purificado por cromatografia cintilante em sílica-gel (0 - 100 % EtOAc/hexano). ESI-MS  $m/z$  742 (MH)<sup>+</sup>.

Etapa 4: ácido (R)-3-(2-(4-(aminometil)-1-(nitrometil)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.

[00239] Preparado a partir do éster terc-butílico de ácido 3-[2-{2-[4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-1-nitrometil-ciclo-hexil]-acetilamino}-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,02,6]dec-4-il)-etil]-2-metóxi-benzoico e BCl<sub>3</sub> após o procedimento descrito na Etapa 2 do Exemplo 1. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa de fase inversa e secado utilizando liofilização. ESI-MS  $m/z$  420 (MH)<sup>+</sup>.

EXEMPLO 12: ácido (R)-3-(2-(trans-4-((S)-2,3-diaminopropanamido)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



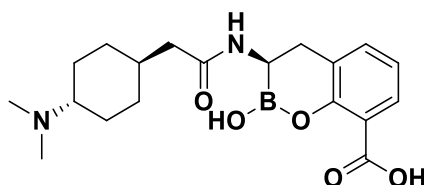
[00240] Síntese de ácido 3-((R)-2-borono-2-(2-trans-4-((S)-2,3-diaminopropanamido)ciclo-hexil)acetamido)etil)-2-hidroxibenzoico.

[00241] Ao ácido (S)-2-(benziloxicarbonilamino)-3-(terc-butoxicarbonilamino) propanoico (85 mg, 0,25 mol) em DCM/DMF (4 mL, 1/1) foi adicionado NMM (1,2 eq) seguido por HATU (95 mg, 0,26 mol). A mistura de reação foi agitada na TA durante 1 h. Em um frasco separado, éster terc-butílico de ácido 3-((2R)-2-(2-(trans-4-(terc-butoxicarbonilamino)ciclo-hexil)acetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo [6,1,1,02,6]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoico (133 mg, 0,2 mmol Exemplo 6) foi tratado com 4 N HCl em dioxano (2 mL) e a solução resultante foi agitada na TA durante 2 h. O solvente foi depois



removido sob pressão reduzida. A este resíduo foi adicionado o preparado de éster ativo acima e a mistura de reação foi agitada durante a noite na TA. Água foi adicionada e a fase aquosa extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com 1N HCl, NaHCO<sub>3</sub> sat., salmoura, secada e concentrada *in vacuo* para proporcionar o produto (0,100 g) como óleo marrom sem mais purificação. ESI-MS m/z 833,1 (MH)<sup>+</sup>. O resíduo foi depois dissolvido em MeOH e Pd em carbono cat. (20 mg) foi adicionado e agitado sob atmosfera de hidrogênio durante a noite. Após filtração e remoção do solvente, o resíduo foi tratado com BCl<sub>3</sub> após o procedimento descrito na etapa 2 do Exemplo 1 para proporcionar o composto do título. ESI-MS m/z 433 (MH)<sup>+</sup>.

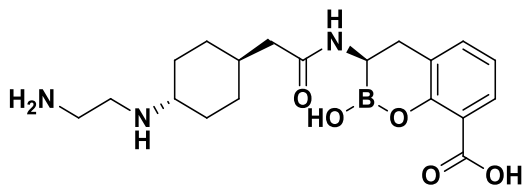
EXEMPLO 13: ácido (R)-3-(2-(trans-4-(dimetilamino)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



[00242] Síntese de ácido (R)-3-(2-(trans-4-(dimetilamino)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico

[00243] Ao ácido (R)-3-(2-(trans-4-aminociclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico (10,0 mg do Exemplo 6) em MeOH (5 mL) foi adicionado formaldeído (1,0 mL, 37 % solução), seguido por 10 % Pd/C (20 mg). A mistura de reação foi hidrogenada sob balão de H<sub>2</sub> durante 3 h. A mistura de reação foi filtrada e o solvente foi removido sob vácuo. O produto final foi purificado por HPLC preparativa de fase inversa e secado utilizando liofilização. ESI-MS m/z 433 (MH)<sup>+</sup>.

EXEMPLO 14: ácido (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoetilamino)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-

carboxílico

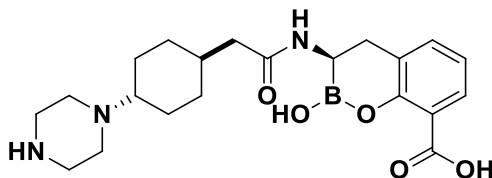
Etapa 1: Síntese de ácido (R)-3-(2-(trans-4-(2-(terc-butoxicarbonila-mino)etilamino)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo [e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.

[00244] Ao ácido (R)-3-(2-(trans-4-aminociclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico (Exemplo 6, 15 mg) em MeOH (2 mL) foi adicionado 2-oxoetilcarbamato de terc-butila (20 mg). Pd/C (10 % em peso, 10 mg) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada sob balão de H<sub>2</sub> durante a noite. A mistura de reação foi filtrada e o solvente foi depois removido sob pressão reduzida e o resíduo foi conduzido para a próxima etapa sem mais purificação. ESI-MS m/z 490,1 (MH)<sup>+</sup>.

Etapa 2: Síntese de ácido (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoetilamino)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.

[00245] Ao ácido (R)-3-(2-(trans-4-(2-(terc-butoxicarbonilamino)etilamino) ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2] oxaborinina-8-carboxílico (20 mg) em um frasco foi adicionado 1 mL de 4 N HCl em dioxano. A mistura de reação resultante foi agitada na TA durante 2 h. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa de fase inversa e secado utilizando liofilização. ESI-MS m/z 390 (MH)<sup>+</sup>.

EXEMPLO 15: ácido (R)-2-hidróxi-3-(2-(trans-4-(piperazin-1-il)ciclo-hexil)acetamido)-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



Etapa 1: Síntese de ácido 2-(4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)ciclo-hexil)acético.

[00246] Ao ácido 2-(4-oxociclo-hexil)acético (0,576 g, 3,7 mmol) e piperazina-1-carboxilato de terc-butila (0,700 g, 3,7 mmol) em MeOH, foi adicionado Pd em carbono (80 mg), e a mistura de reação resultante foi agitada sob atmosfera de hidrogênio durante a noite. O catalisador foi removido por meio da filtração e o solvente foi removido sob pressão reduzida para proporcionar o ácido como sólido branco (1,2 g, 99 %).

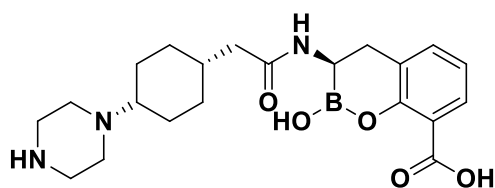
Etapa 2: Síntese de éster terc-butílico de ácido 4-(4-{3-terc-butoxicarbonil-2-metóxi-fenil)-1-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)-etilcarbamoil]-metil}-ciclo-hexil)-piperazina-carboxílico.

[00247] Preparado a partir do éster terc-butílico de ácido 2-metóxi-3-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-ilmetil)-benzoico e do ácido 2-(4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)ciclo-hexil)acético após o procedimento descrito na etapa 1 do Exemplo 1. O produto bruto foi purificado por cromatografia cintilante em sílica-gel (hexano/EtOAc, 2:1 a 1:2). ESI-MS m/z 638,1 (MH)<sup>+</sup>.

Etapa 3: Síntese de ácido (R)-2-hidróxi-3-(2-(trans-4-(piperazin-1-il)ciclo-hexil)acetamido)-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-ácido carboxílico.

[00248] Preparado a partir do éster terc-butílico de ácido 4-(4-{3-terc-butoxicarbonil-2-metóxi-fenil)-1-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)-etilcarbamoil]-metil}-ciclo-hexil)-piperazina-carboxílico e BCl<sub>3</sub> após o procedimento descrito na Etapa 2 do Exemplo 1. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa de fase inversa para se obter o trans isômero como o produto principal, que foi secado utilizando liofilização. ESI-MS m/z 416 (MH)<sup>+</sup>.

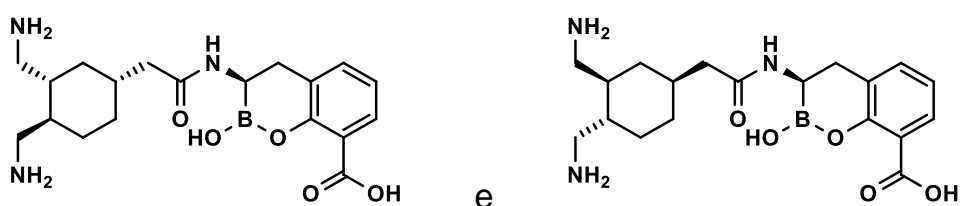
EXEMPLO 16: ácido (R)-2-hidróxi-3-(2-(cis-4-(piperazin-1-il)ciclo-hexil)acetamido)-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



[00249] Síntese de ácido (R)-2-hidróxi-3-(2-(cis-4-(piperazin-1-il)ciclo-hexil)acetamido)-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.

[00250] Preparado a partir do éster terc-butílico de ácido 4-(4-{3-terc-butoxicarbonil-2-metóxi-fenil)-1-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-boratriciclo[6,1,1,0,2,6]dec-4-il)-etilcarbamoil]-metil}-ciclo-hexil)-piperazina-carboxílico (Exemplo 16, etapa 2) e BCl<sub>3</sub> após o procedimento descrito na Etapa 2 do Exemplo 1. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa de fase inversa para se obter o cis isômero como o produto secundário, que foi secado utilizando liofilização. ESI-MS m/z 416 (MH)<sup>+</sup>.

**EXEMPLO 17:** ácido (3R)-3-[[2-[(1S,3S,4S)-3,4-bis(aminometil)ciclo-hexil]acetil]amino]-2-hidróxi-3,4-di-hidro-1,2-benzoxaborinina-8-carboxílico e ácido (3R)-3-[[2-[(1R,3R,4R)-3,4-bis(aminometil)ciclo-hexil]acetil]amino]-2-hidróxi-3,4-di-hidro-1,2-benzoxaborinina-8-carboxílico



**Etapa 1:** Síntese de (E)-N,N,N',N'-tetrabenzilbut-2-enediamida.

[00251] A uma solução esfriada (-5°C) de N,N-dibenzilamina (19,3 mL, 100 mmol) em DCM (200 mL) é adicionado TEA (13,8 mL, 100 mmol). A esta solução é adicionado, por gotejamento durante 5 minutos, cloreto de fumaróila (4,2 mL, 40 mmol). Na adição completa, o banho frio é removido e a agitação continuou durante 1 h. Esta solução é diluída com DCM, lavada com HCl (aprox. 100 mL de 1M aq.) depois água (2x), secada por MgSO<sub>4</sub> e concentrada. O resíduo

sólido é cristalizado a partir de tolueno quente (109 °C) para fornecer o composto do título (17,9g) como um sólido branco. ESI-MS (m/z) 475 (MH)<sup>+</sup>.

Etapa 2: Síntese de (trans)-N,N,N',N'-tetrabenzil-4-oxo-ciclo-hexano-1,2-dicarboxamida.

[00252] A uma suspensão de (E)-N,N,N',N'-tetrabenzilbut-2-enediamida (10,6 g, 22 mmol) em o-xileno (106 mL) é adicionado hidroquinona (180 mg, 1,63 mmol) seguido por 2-trimetilsililóxi-1,3-butadieno (9,48 g, 66 mmol). A mistura resultante é esguichada com Argônio depois selada. A mistura é depois aquecida para 135°C e agitada nesta temperatura durante 87 h. A solução resultante é esfriada, depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica (240 g de eluição de sílica com 10 % acetato de etila em hexano) para fornecer 12,81 g de produto como um óleo. Este produto bruto é absorvido em THF (10 mL) e MeOH (40 mL). A esta solução é adicionado carbonato de potássio (2,76g, 20 mmol). A mistura resultante é agitada durante 10 min depois diluída com Et<sub>2</sub>O, lavada com água e salmoura, secada por MgSO<sub>4</sub> e concentrada. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica (160 g eluição de sílica com 20 % acetato de etila/ 20 % diclorometano em hexano) para fornecer o composto do título (10,11g) como um óleo. ESI-MS (m/z) 545 (MH)<sup>+</sup>.

Etapa 3: Síntese de 2-[(trans)-3,4-bis(dibenzilcarbamoil)ciclo-hexilideno] acetato de etila.

[00253] A uma suspensão esfriada (-5 °C) de hidreto de sódio (846 mg, 60 % dispersão em óleo mineral, 21,2 mmol) em THF (60 mL) é adicionado, por gotejamento, trietilfosfonoacetato (4,2 mL, 21,2 mmol). Na adição completa, o banho frio é removido e a agitação continuou durante 20 min. A solução resultante é esfriada para -5°C. A esta solução é adicionada uma solução de (trans)-N,N,N',N'-tetrabenzil-4-

oxo-ciclo-hexano-1,2-dicarboxamida (10,11g, 18,4 mmol) em THF (10 mL). Na adição completa, o banho frio é removido e a agitação continuou durante 30 min. A esta solução é adicionado HCl (30 mL, 1M aquoso). A mistura resultante é diluída com Et<sub>2</sub>O, lavada com salmoura, secada por MgSO<sub>4</sub> e concentrada. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica (160g eluição de sílica com 20 % acetato de etila/ 10 % diclorometano em hexano) para fornecer o composto do título (9,89 g) como um óleo (4:1 mistura de isômeros Z). ESI-MS (m/z) 615 (MH)<sup>+</sup>.

Etapa 4: Síntese de 2-[(1R,3R,4R)-3,4-bis(dibenzilcarbamoil)ciclo-hexil] acetato de (racêmico)-metila.

[00254] A uma solução de 2-[(trans)-3,4-bis(dibenzilcarbamoil)ciclo-hexilideno]acetato de etila (9,27 g, 15 mmol) em MeOH seco (75 mL) é adicionado Fita de magnésio (1,08 g, 45 mmol). A suspensão foi agitada durante 5 h. AA esta solução homogênea é adicionada uma outra batelada de Fita de magnésio (200 mg, 8,2 mmol). Esta mistura é agitada durante 17 h. A solução resultante é extraída com EtOAc, lavada com salmoura, secada por MgSO<sub>4</sub> e concentrada. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica (eluição com 20 % acetato de etila/ 10 % diclorometano em hexano) para fornecer o composto do título (8,27 g) como uma espuma. ESI-MS (m/z) 617 (MH)<sup>+</sup>.

Etapa 5: Síntese de (racêmico)-2-[(1R,3R,4R)-3,4-bis[(dibenzilamino) metil]ciclo-hexil]etanol.

[00255] A uma solução esfriada (-10 °C) de 2-[(1R,3R,4R)-3,4-bis(dibenzilcarbamoil)ciclo-hexil]acetato de (racêmico)-metila (8,18 g, 13,5 mmol) em THF (40 mL) é adicionado, por gotejamento, hidreto de lítio alumínio (50 mL, 1 M em THF). Na adição completa, o banho frio é removido e a agitação continuou durante 15 min. A solução resultante é aquecida para 55°C e agitada nesta temperatura durante 2,5 h. Esta solução é esfriada para 0°C. À solução resultante é adicionada, por

gotejamento, água (1,9 mL) depois NaOH (1,9 mL, 5M aquoso) depois água (0,95 mL). A mistura resultante é diluída com Et<sub>2</sub>O (100 mL), filtrada através de Celite e o filtrado concentrado sob vacuum para fornecer o composto do título como um óleo (8,1g). ESI-MS (m/z) 547 (MH)<sup>+</sup>.

Etapa 6: Síntese de *N*-[[[(1S,2S,4S)-2-[(terc-butoxicarbonilamino)metil]-4-(2-hidroxietil)ciclo-hexil]metil]carbamato de (racêmico)-terc-butila.

[00256] A uma mistura de (racêmico)-2-[(1R,3R,4R)-3,4-bis[(dibenzilamino)metil]ciclo-hexil]etanol (8,1g, 13 mmol) e hidróxido de paládio em carbono (1,0 g, 20 % paládio em peso) é adicionado MeOH (70 mL). A mistura resultante é esguichada com gás de hidrogênio (1 atm) e agitada durante 17 h. O sistema é depois esguichado com Argônio, diluído com DCM e filtrado através de Celite. O filtrado é concentrado sob vacuum. O resíduo é absorvido em DCM (30 mL) e THF (20 mL). A esta solução é adicionado DIEA (4,6 mL, 26 mmol) seguido por dicarbonato de di-terc-butila (5,66g, 26 mmol). A solução resultante é agitada durante 2 h, depois diluída com EtOAc, lavada com água e salmoura, secada por MgSO<sub>4</sub> e concentrada. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica (160g sílica, eluição com 80 % acetato de etila em hexano) para fornecer o composto do título (3,1 g) como um óleo viscoso. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,7 - 1,0 (m, 1H), 1,05 - 1,35 (m, 4H), 1,4 - 1,75 (m, 4H), 1,46 (s, 18H), 1,75 - 1,96 (m, 2H), 2,9 - 3,05 (m, 2H), 3,05 - 3,75 (bm, 5H), 4,6 - 4,8 (bd, 1H), 4,95 (bs, 1H).

Etapa 7: Síntese de ácido (racêmico)-2-[(1S,3S,4S)-3,4-bis[(terc-butoxicarbonilamino)metil]ciclo-hexil]acético.

[00257] A uma solução de *N*-[[[(1S,2S,4S)-2-[(terc-butoxicarbonilamino)metil]-4-(2-hidroxietil)ciclo-hexil]metil]carbamato de (racêmico)-terc-butila (772mg, 2 mmol) em acetonitrila ( 3 mL), tetracloreto de carbono (3 mL) e água (4,5 mL) é adicionado periodato de sódio (1,28 g, 6 mmol) seguido por RuCl<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O (21 mg, 0,1 mmol). A mistura

resultante é agitada durante 2 h, depois diluída com EtOAc, lavada com salmoura, secada por  $\text{MgSO}_4$  e concentrada. O resíduo é absorvido em solução saturada de carbonato de sódio e extraído com EtOAc. A fase aquosa é acidificada com HCl (2M aquoso) e extraída com EtOAc. O extrato orgânico é lavado com salmoura, secado por  $\text{MgSO}_4$  e concentrado. Este resíduo é purificado por cromatografia em sílica (eluição com acetato de etila) para fornecer o composto do título (394 mg) como um óleo viscoso.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,7 - 1,0 (m, 1H), 1,0 - 1,9 (m, 9H), 1,39 (s, 18H), 2,0 - 2,3 (m, 2H), 2,6 - 3,18 (m, 4H), 6,6 - 6,8 (bm, 2H).

**Etapa 8:** Síntese de 3-((2R)-2-(-(1S,3S,4S)-3,4-bis[(terc-butoxicarbonilamino)metil]ciclo-hexil)acetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butila e 3-((2R)-2-(-(1R,3R,4R)-3,4-bis[(terc-butoxicarbonilamino)metil]ciclo-hexil)acetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butila.

[00258] Preparado a partir do éster terc-butílico de ácido 2-metóxi-3-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-ilmetil)-benzoico e do ácido (racêmico)-2-[(1S,3S,4S)-3,4-bis[(terc-butoxicarbonilamino)metil]ciclo-hexil]acético após o procedimento descrito na Etapa 1 do Exemplo 1. A não ser que o produto bruto seja purificado pela cromatografia em sílica (eluição com 30 % acetato de etila em hexano depois 60 % acetato de etila em hexano) para fornecer o composto do título ESI-MS ( $m/z$ ) 834 ( $\text{MNa}$ )<sup>+</sup>.

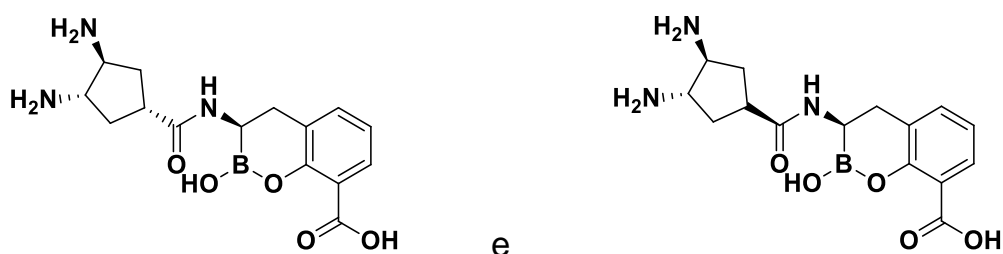
**Etapa 9:** Síntese de ácido (3R)-3-[[2-[(1S,3S,4S)-3,4-bis(aminometil)ciclo-hexil]acetil]amino]-2-hidróxi-3,4-di-hidro-1,2-benzoxaborinina-8-carboxílico e ácido (3R)-3-[[2-[(1R,3R,4R)-3,4-bis(aminometil)ciclo-hexil]acetil]amino]-2-hidróxi-3,4-di-hidro-1,2-benzoxaborinina-8-carboxílico.

[00259] Preparado a partir do 3-((2R)-2-(-(1S,3S,4S)-3,4-bis[(terc-butoxicarbonilamino)metil]ciclo-hexil)acetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dio-



xa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butila e 3-((2R)-2-(-(1R,3R,4R)-3,4-bis[(terc-butoxicarbonilamino)metil] ciclohexil)acetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butila após o procedimento descrito na Etapa 2 do Exemplo 1. ESI-MS (m/z) 390 (MH)<sup>+</sup>.

**EXEMPLO 18:** ácido (3R)-3-[[[(3S,4S)-3,4-diaminociclopentanocarbonil]amino]-2-hidróxi-3,4-di-hidro-1,2-benzoxaborinina-8-carboxílico e ácido (3R)-3-[[[(3R,4R)-3,4-diaminociclopentanocarbonil]amino]-2-hidróxi-3,4-di-hidro-1,2-benzoxaborinina-8-carboxílico



**Etapa 1:** Síntese de (3S,4S)-3,4-diazidociclopentanocarboxilato de (racêmico)-etila.

[00260] A uma suspensão esfriada (-20 °C) de triacetato de manganês (8,02 g, 30 mmol) em acetonitrila (120 mL) é adicionada azida de sódio (3,4 g, 50 mmol). AA esta mistura é adicionada, por gotejamento, uma solução de ciclopent-3-eno-1-carboxilato de etila (1,4 g, 10 mmol) em TFA (14 mL) durante aproximadamente 10 min. A mistura resultante é agitada em uma temperatura entre -25°C e -19°C durante 3 h, depois deixada aquecer para a TA e agitada durante 17 h. AA esta mistura é adicionado tiosulfato de sódio (30 mL, 10 % aquoso). Esta mistura é agitada durante 5 min depois extraída com hexano. O extrato de hexano é lavado com solução saturada de saturado bicarbonato de sódio (3x), depois salmoura, secado por MgSO<sub>4</sub> e concentrado. Este resíduo é purificado pela cromatografia em sílica (90 g sílica, eluição com 10 % acetato de etila em hexano) para fornecer o composto do título (1,278 g) como um óleo. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,15 (t, J = 7Hz, 3H), 1,68 - 1,91 (m, 2H), 2,13 - 2,35 (m,

2H), 3,01 (m, 1H), 3,97 (m, 2H), 4,05 (q,  $J = 7\text{Hz}$ , 2H).

Etapla 2: Síntese de (racêmico) (3S,4S)-3,4-bis(terc-butoxicarbonilamino)ciclopentanocarboxilato de etila.

[00261] A uma solução de (3S,4S)-3,4-diazidociclopentanocarboxilato de (racêmico)-etila (3,8 g, 16,9 mmol) em THF (85 mL) é adicionado trifenilfosfina (9,7 g, 37,18 mmol). A solução resultante é agitada durante 17 h. A esta solução é adicionado água (4,2 mL). A solução resultante é agitada durante 6 h. A esta solução é adicionado DIEA (8,9 mL, 51 mmol) seguido pela di-terc-butil-dicarbonato (11,05 g, 51 mmol). Esta mistura é agitada durante 2 h depois concentrada sob vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica (230 g sílica, eluição com 20 % acetato de etila em hexano) para fornecer o composto do título (3,79 g) como um sólido branco.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,15 (t,  $J = 7\text{Hz}$ , 3H), 1,36 (s, 18H), 1,5 - 1,66 (m, 2H), 1,91 - 2,11 (m, 2H), 2,81 (m, 1H), 3,61 (bm, 2H), 4,01 (q,  $J = 7\text{Hz}$ , 2), 6,8 (bs, 2H).

Etapla 3: Síntese de (racêmico)-(3S,4S)-3,4-bis(terc-butoxicarbonilamino)ciclopentanocarboxilato.

[00262] A uma solução de (racêmico) (3S,4S)-3,4-bis(terc-butoxicarbonilamino)ciclopentanocarboxilato de etila (790 mg, 2,12 mmol) em MeOH (3 mL), THF (6 mL) é adicionado hidróxido de sódio (3 mL, 1M aquoso). A solução resultante é agitada durante 20 min depois acidificada com HCl (1M, aquoso). Esta mistura é diluída com EtOAc, lavada com salmoura, secada por  $\text{MgSO}_4$  e concentrada para fornecer o composto do título (671 mg) como um sólido.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,38 (s, 18H), 1,46 - 1,62 (m, 2H), 1,87 - 2,11 (m, 2H), 2,77 (m, 1H), 3,6 (bm, 2H), 6,75 (bs, 2H), 12,15 (bs, 1H).

Etapla 4: Síntese de 3-((2R)-2-((3S,4S)-3,4-bis(terc-butoxicarbonilamino)ciclopentanocarboxamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butila e 3-((2R)-2-(3R,4R)-3,4-bis(terc-butoxicarbonilamino)ciclopentanocarboxamido)-2-

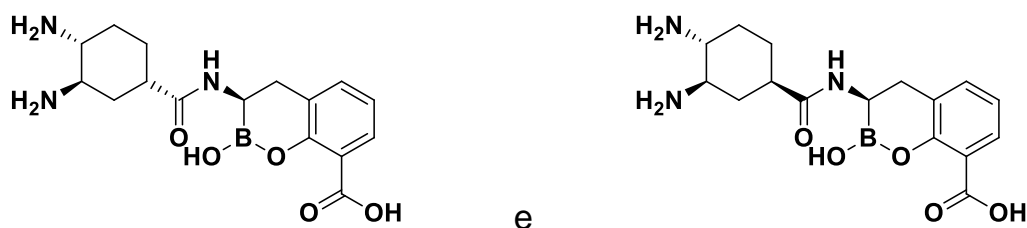
(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butila.

[00263] Preparado a partir do éster terc-butílico de ácido 2-metóxi-3-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-ilmetil)-benzoico e (racêmico)-(3S,4S)-3,4-bis(terc-butoxicarbonilamino) ciclopentanocarboxilato após o procedimento descrito na Etapa 1 do Exemplo 1. A não ser que o produto bruto seja purificado por cromatografia em sílica (eluição com 30 % acetato de etila em hexano depois 60 % acetato de etila em hexano) para fornecer o composto do título ESI-MS (m/z) 778 (MNa)<sup>+</sup>.

Etapa 5: Síntese de ácido (3R)-3-[[[(3S,4S)-3,4-diaminociclopentanocarbonil]amino]-2-hidróxi-3,4-di-hidro-1,2-benzoxaborinina-8-carboxílico e ácido (3R)-3-[[[(3R,4R)-3,4-diaminociclopentanocarbonil]amino]-2-hidróxi-3,4-di-hidro-1,2-benzoxaborinina-8-carboxílico.

[00264] Preparado a partir do 3-((2R)-2-((3S,4S)-3,4-bis(terc-butoxicarbonilamino)ciclopentanocarboxamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butila e 3-((2R)-2-(3R,4R)-3,4-bis(terc-butoxicarbonilamino)ciclopentanocarboxamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butila após o procedimento descrito na Etapa 2 do Exemplo 1. ESI-MS (m/z) 334 (MH)<sup>+</sup>.

EXEMPLO 19: ácido (3R)-3-[[[(1S,3S,4S)-3,4-diaminociclo-hexanocarbonil]amino]-2-hidróxi-3,4-di-hidro-1,2-benzoxaborinina-8-carboxílico e ácido (3R)-3-[[[(1R,3R,4R)-3,4-diaminociclo-hexanocarbonil]amino]-2-hidróxi-3,4-di-hidro-1,2-benzoxaborinina-8-carboxílico



Etapa 1: Síntese de (1S,3R,4R)-3,4-diazidociclo-hexanocarboxilato de (racêmico)-metila.

[00265] Preparado a partir do ciclo-hex-3-eno-1-carboxilato de metila, utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito na Etapa 1 do Exemplo 19. Este material foi utilizado sem purificação.

Etapa 2: Síntese de (1S,3R,4R)-3,4-bis(terc-butoxicarbonilamino)ciclo-hexanocarboxilato de (racêmico)-metila.

[00266] Preparado a partir do (3R,4R)-3,4-diazidociclo-hexanocarboxilato de (racêmico)-metila utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito na Etapa 2 do Exemplo 19. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,3 - 1,45 (m, 3H), 1,40 (s, 18H), 1,91 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 4,79 (bs, 1H), 4,93 (bs, 1H).

Etapa 3: Síntese de ácido (racêmico)-(1S,3R,4R)-3,4-bis(terc-butoxicarbonilamino)ciclo-hexanocarboxílico.

[00267] Preparado a partir do (1S,3R,4R)-3,4-bis(terc-butoxicarbonilamino)ciclo-hexanocarboxilato de (racêmico)-metila utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito na Etapa 3 do Exemplo 19. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,28 - 1,62 (m, 3H), 1,42 (s, 18H), 1,86 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 4,91 (bd, 1H), 5,55 (bd, 1H).

Etapa 4: Síntese de 3-((2R)-2-((1S,3R,4R)-3,4-bis(terc-butoxicarbonilamino)ciclo-hexanocarboxamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butila e 3-((2R)-2-((1R,3S,4S)-3,4-bis(terc-butoxicarbonilamino)ciclo-hexanocarboxamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butila.

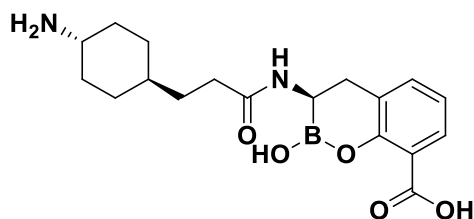
[00268] Preparado a partir do éster terc-butílico de ácido 2-metóxi-3-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil-benzoico e do ácido (racêmico)-(1S,3R,4R)-3,4-bis(terc-butoxicarbonilamino)

ciclo-hexanocarboxílico após o procedimento descrito na Etapa 1 do Exemplo 1. A não ser que o produto bruto seja purificado por cromatografia em sílica (eluição com 30 % acetato de etila em hexano depois 60 % acetato de etila em hexano) para fornecer o composto do título ESI-MS (m/z) 792 (MNa)<sup>+</sup>.

**Etapa 5:** Síntese de ácido (3R)-3-[[[(1S,3S,4S)-3,4-diaminociclo-hexanocarbonil]amino]-2-hidróxi-3,4-di-hidro-1,2-benzoxaborinina-8-carboxílico e ácido (3R)-3-[[[(1R,3R,4R)-3,4-diaminociclo-hexanocarbonil]amino]-2-hidróxi-3,4-di-hidro-1,2-benzoxaborinina-8-carboxílico.

[00269] Preparado a partir do 3-((2R)-2-((1S,3R,4R)-3,4-bis(terc-butoxicarbonilamino)ciclo-hexanocarboxamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butila e 3-((2R)-2-((1R,3S,4S)-3,4-bis(terc-butoxicarbonilamino) ciclo-hexanocarboxamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato terc-butila após o procedimento descrito na Etapa 2 do Exemplo 1. ESI-MS (m/z) 348 (MH)<sup>+</sup>.

**EXEMPLO 20:** ácido (R)-3-(3-(trans-4-aminociclo-hexil)propanamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



**Etapa 1:** Síntese de éster terc-butílico de ácido 3-((2R)-2-(3-(trans-4-(terc-butoxicarbonilamino)ciclo-hexil)propanamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoico.

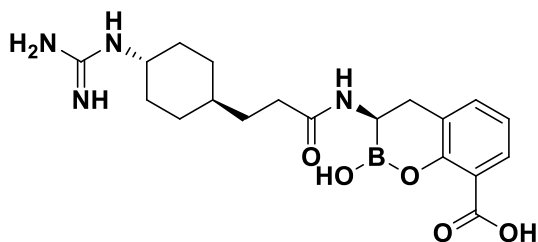
[00270] Preparado a partir do éster terc-butílico de ácido 2-metóxi-3-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-ilmetil)-benzoico e ácido 3-(trans-4-(terc-butoxicarbonilamino)ciclo-hexil)propanoico após o procedimento descrito na etapa 1 do Exemplo 1. O produto bruto foi purificado por cromatografia cintilante em sílica-gel

(hexano/EtOAc, 2:1 a 1:2). ESI-MS m/z 683,1 (MH)<sup>+</sup>.

Etapa 2: Síntese de ácido (R)-3-(3-(trans-4-aminociclo-hexil)propanamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.

[00271] Preparado a partir do éster terc-butílico de ácido 3-((2R)-2-(3-(trans-4-(terc-butoxicarbonilamino)ciclo-hexil)propanamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoico e BCl<sub>3</sub> após o procedimento descrito na Etapa 2 do Exemplo 1. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa de fase inversa e secado utilizando liofilização. ESI-MS m/z 361 (MH)<sup>+</sup>.

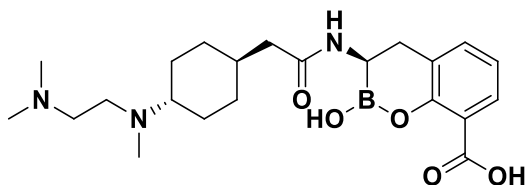
EXEMPLO 21: ácido (R)-3-(3-(trans-4-guanidinociclo-hexil)propanamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



[00272] Síntese de ácido (R)-3-(3-(trans-4-guanidinociclo-hexil)propanamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.

[00273] Preparado a partir do ácido (R)-3-(3-(trans-4-aminociclo-hexil)propanamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico (Exemplo 21) após o procedimento descrito no Exemplo 4. ESI-MS m/z 403 (MH)<sup>+</sup>.

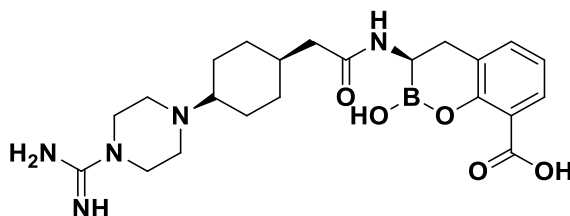
EXEMPLO 22: ácido (R)-3-(2-(trans-4-((2-(dimetilamino)etil)(metilamino)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



[00274] Síntese de ácido (R)-3-(2-(trans-4-((2-(dimetilamino)etil) (metil)amino)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.

[00275] Preparado a partir do ácido (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoetila-mino) ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2] oxaborinina-8-carboxílico (Exemplo 15) após o procedimento descrito no Exemplo 14. ESI-MS m/z 432 (MH)<sup>+</sup>.

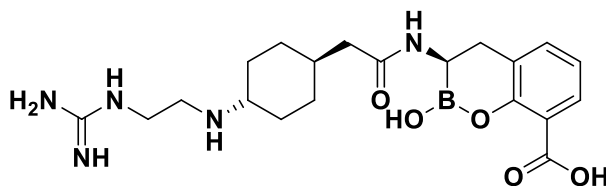
EXEMPLO 23: ácido (R)-3-(2-(trans-4-(4-carbamimidoilpiperazin-1-il)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2] oxaborinina-8-carboxílico



[00276] Síntese de ácido (R)-3-(2-(trans-4-(4-carbamimidoilpiperazin-1-il)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2] oxaborinina-8-carboxílico.

[00277] Preparado a partir do ácido (R)-2-hidróxi-3-(2-(cis-4-(piperazin-1-il)ciclo-hexil)acetamido)-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico (Exemplo 17) após o procedimento descrito no Exemplo 4. ESI-MS m/z 458 (MH)<sup>+</sup>.

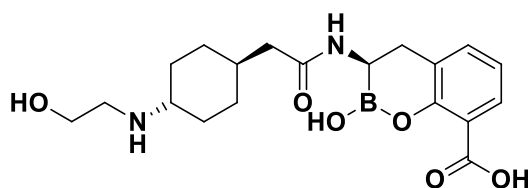
EXEMPLO 24: ácido (R)-3-(2-(trans-4-(2- guanidinoetilamino) ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2] oxaborinina-8-carboxílico



[00278] Síntese de ácido (R)-3-(2-(trans-4-(2- guanidinoetilamino)ciclo-hexil) acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.

[00279] Preparado a partir do ácido (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoetila-  
mino)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e] [1,2]  
oxaborinina-8-carboxílico (Exemplo 15) após o procedimento descrito  
no Exemplo 4. ESI-MS m/z 432 (MH)<sup>+</sup>.

EXEMPLO 25: ácido (R)-2-hidróxi-3-(2-(trans-4-(2-hidroxi-etilamino)  
ciclo-hexil)acetamido)-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-  
carboxílico



Etapa 1: Síntese de ácido (R)-3-(2-(trans-4-(2-(terc-butildimetilsililóxi)  
etilamino)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]  
oxaborinina-8-carboxílico.

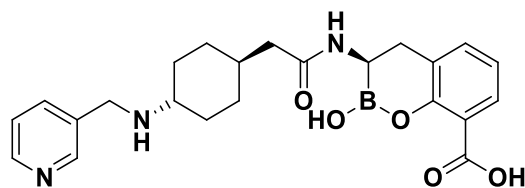
[00280] Preparado a partir do ácido (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoetila-  
mino)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxa-  
borinina-8-carboxílico (Exemplo 15) e 2-(terc-butildimetilsililóxi)acetal-  
deído após o procedimento descrito na Etapa 1 do Exemplo 15. ESI-  
MS m/z 505 (MH)<sup>+</sup>.

Etapa 2: Síntese de ácido (R)-2-hidróxi-3-(2-(trans-4-(2-hidroxi-  
etilamino)ciclo-hexil)acetamido)-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborini-  
na-8-carboxílico.

[00281] Ao ácido (R)-3-(2-(trans-4-(2-(terc-butildimetilsililóxi)etila-  
mino)ciclo-hexil) acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]  
oxaborinina-8-carboxílico da etapa 1 (100 mg) em um frasco foi  
adicionado 4 mL de 4N HCl em dioxano. A mistura de reação  
resultante foi agitada na TA durante 2 h. O solvente foi removido *in*  
*vacuo* e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa de fase inversa  
e secado utilizando liofilização. ESI-MS m/z 391 (MH)<sup>+</sup>.

EXEMPLO 26: ácido (R)-2-hidróxi-3-(2-(trans-4-(piridin-3-ilmetilamino)  
ciclo-hexil)acetamido)-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-

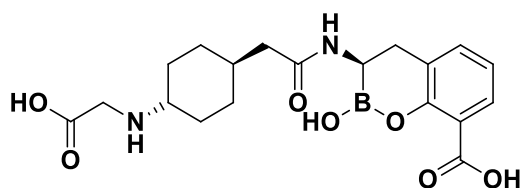


carboxílico

[00282] Síntese de ácido (R)-3-(2-(trans-4-(2-guanidinoetilamino)ciclo-hexil) acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.

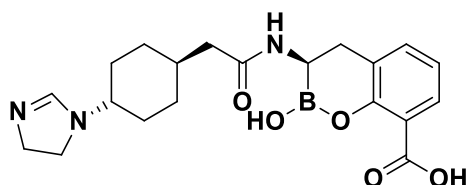
[00283] A 40 mg de ácido (R)-3-(2-(trans-4-aminociclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico (Exemplo 6) em MeOH (5 mL) foi adicionado TEA (0,03 mL), seguido por nicotinaldeído (20 mg), AcOH (0,01 mL) e triacetoxiboroidreto de sódio (25 mg). A mistura de reação foi agitada na TA durante a noite. O solvente foi depois removido *in vacuo* e o resíduo purificado por HPLC de fase inversa para proporcionar o composto do título. ESI-MS  $m/z$  438 (MH)<sup>+</sup>.

EXEMPLO 27: ácido (R)-3-(2-(trans-4-(carboximetilamino)ciclo-hexil) acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



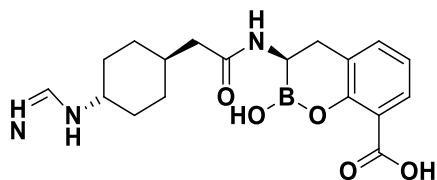
[00284] Ao ácido (R)-3-(2-(trans-4-aminociclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico (Exemplo 6) em MeOH foi adicionado TEA (2,5 eq), seguido por bromoacetato de etila (1,2 eq). A mistura de reação foi agitada na TA durante a noite. A esta mistura de reação foi depois adicionado 1N NaOH e agitada durante 6 h. Após concentração *in vacuo*, 1N HCl foi adicionado para ajustar o pH para 1. A mistura de reação foi purificada utilizando HPLC de fase inversa para proporcionar o composto do título. ESI-MS  $m/z$  405 (MH)<sup>+</sup>.

EXEMPLO 28: ácido (R)-3-(2-(trans-4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-1-il)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



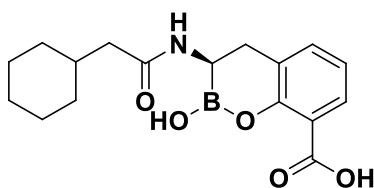
[00285] Ao ácido (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoetilamino)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico (Exemplo 15) em MeOH foi adicionado DIEA (2,5 eq), seguido por cloridreto de isopropil formimidato (1,2 eq). A mistura de reação foi agitada na TA durante a noite. A mistura foi depois concentrada *in vacuo* e o produto bruto foi purificado utilizando HPLC de fase inversa para proporcionar o composto do título. ESI-MS m/z 400 (MH)<sup>+</sup>.

EXEMPLO 29: ácido (R)-3-(2-(trans-4-formimidamidociclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



[00286] Ao ácido (R)-3-(2-(trans-4-aminociclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico (Exemplo 6) em MeOH foi adicionado DIEA (2,5 eq), seguido por cloridreto de isopropil formimidato (1,2 eq). A mistura de reação foi agitada na TA durante a noite. A mistura foi depois concentrada *in vacuo* e o produto bruto foi purificado utilizando HPLC de fase inversa para proporcionar o composto do título. ESI-MS m/z 374 (MH)<sup>+</sup>.

EXEMPLO 30: ácido (R)-3-(2-ciclo-hexilacetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



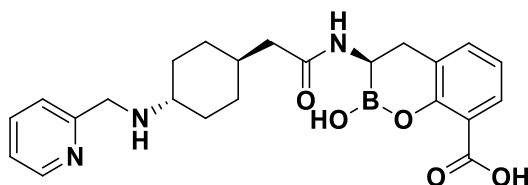
**Etapa 1:** Síntese de 3-((2R)-2-(2-ciclo-hexilacetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0,2,6]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butila.

[00287] Preparado a partir do éster terc-butílico de ácido 2-metóxi-3-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0,2,6]dec-4-il)etil)-benzoico e do ácido 2-ciclo-hexilacético após o procedimento descrito na etapa 1 do Exemplo 1. O produto bruto foi purificado por cromatografia cintilante em sílica-gel (Hexano/EtOAc).

**Etapa 2:** Síntese de ácido (R)-3-(3-(trans-4-aminociclo-hexil)propanamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.

[00288] Preparado a partir do 3-((2R)-2-(2-ciclo-hexilacetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0,2,6]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butila e BCl<sub>3</sub> após o procedimento descrito na Etapa 2 do Exemplo 1. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa de fase inversa e secado utilizando liofilização. ESI-MS m/z 332 (MH)<sup>+</sup>.

**EXEMPLO 31:** ácido (R)-2-hidróxi-3-(2-(trans-4-(piridin-2-ilmetilamino)ciclo-hexil)acetamido)-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2] oxaborinina-8-carboxílico

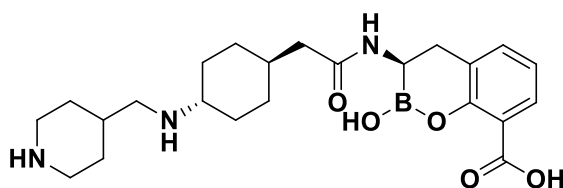


[00289] Síntese de ácido (R)-2-hidróxi-3-(2-(trans-4-(piridin-2-ilmetilamino) ciclo-hexil)acetamido)-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico

[00290] Preparado a partir do ácido (R)-3-(2-(trans-4-aminociclo-

hexil) acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico (Exemplo 6) e picolinaldeído após o procedimento do Exemplo 27. O produto foi purificado utilizando HPLC de fase inversa para proporcionar o composto do título. ESI-MS m/z 438 (MH)<sup>+</sup>.

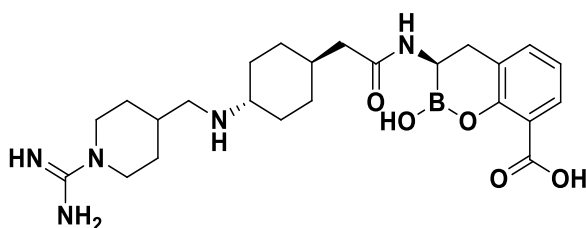
EXEMPLO 32: ácido (R)-2-hidróxi-3-(2-(trans-4-(piperidin-4-ilmetilamino)ciclo-hexil)acetamido)-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2] oxaborinina-8-carboxílico.



[00291] Síntese de ácido (R)-2-hidróxi-3-(2-(trans-4-(piperidin-4-ilmetilamino) ciclo-hexil)acetamido)-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2] oxaborinina-8-carboxílico.

[00292] Preparado a partir do ácido (R)-3-(2-(trans-4-aminociclo-hexil) acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico (Exemplo 6) e do 4-formilpiperidina-1-carboxilato de terc-butila após o procedimento do Exemplo 27. O grupo de Boc foi removido através do tratamento com 4N HCl em dioxano. O produto foi purificado utilizando HPLC de fase inversa para proporcionar o composto do título. ESI-MS m/z 444 (MH)<sup>+</sup>.

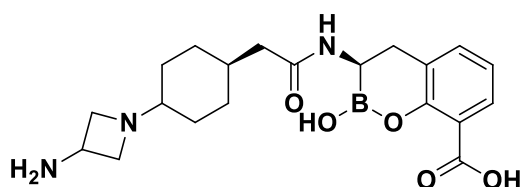
EXEMPLO 33: ácido (R)-3-(2-(trans-4-((1-carbamimidóilpiperidin-4-il)metilamino)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



[00293] Síntese de ácido (R)-3-(2-(trans-4-((1-carbamimidóilpiperidin-4-il)metilamino)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.

[00294] Preparado a partir do ácido (R)-2-hidróxi-3-(2-(trans-4-(piperidin-4-ilmetilamino)ciclo-hexil)acetamido)-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico (Exemplo 33) e (1H-pirazol-1-il)metanodiilidenodicarbamato de terc-butila após o procedimento do Exemplo 4. O produto foi purificado utilizando HPLC de fase inversa para proporcionar o composto do título. ESI-MS m/z 486 (MH)<sup>+</sup>.

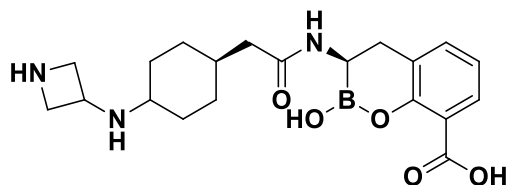
**EXEMPLO 34:** ácido (3R)-3-(2-(4-(3-aminoazetidin-1-il)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



[00295] Síntese de ácido (3R)-3-(2-(4-(3-aminoazetidin-1-il)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.

[00296] Preparado a partir do azetidin-3-ilcarbamato de terc-butila após o procedimento descrito no Exemplo 16. O produto foi purificado utilizando HPLC de fase inversa para proporcionar o composto do título. ESI-MS m/z 402 (MH)<sup>+</sup>.

**EXEMPLO 35:** ácido (3R)-3-(2-(4-(azetidin-3-ilamino)ciclo-hexil) acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico

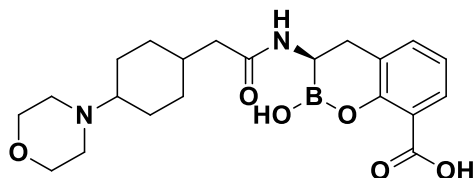


[00297] Síntese de ácido (3R)-3-(2-(4-(azetidin-3-ilamino)ciclo-hexil) acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.

[00298] Preparado a partir do 3-aminoazetidina-1-carboxilato de terc-butila após o procedimento descrito no Exemplo 16. O produto foi purificado utilizando HPLC de fase inversa para proporcionar o

composto do título. ESI-MS m/z 402 (MH)<sup>+</sup>.

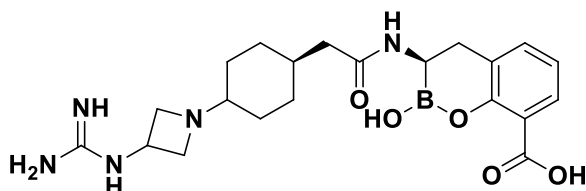
**EXEMPLO 40:** ácido (R)-2-hidróxi-3-(2-(4-morfolinociclo-hexil)acetamido)-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



[00299] Síntese de ácido (R)-2-hidróxi-3-(2-(4-morfolinociclo-hexil)acetamido)-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.

[00300] Preparado a partir da morfolina e do ácido 2-(4-oxociclo-hexil) acético após o procedimento descrito no Exemplo 16. O produto foi purificado utilizando HPLC de fase inversa para proporcionar o composto do título. ESI-MS m/z 417 (MH)<sup>+</sup>.

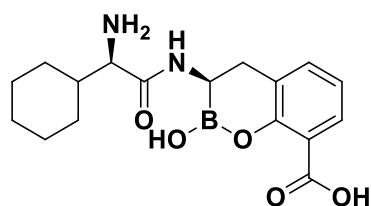
**EXEMPLO 41:** ácido (3R)-3-(2-(4-(3-guanidinoazetidin-1-il)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



[00301] Síntese de ácido (3R)-3-(2-(4-(3- guanidinoazetidin-1-il)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.

[00302] Preparado a partir do ácido (3R)-3-(2-(4-(3-aminoazetidin-1-il)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico (Exemplo 35) e do (1H-pirazol-1-il)metanodiilideno-dicarbamato de terc-butila após o procedimento do Exemplo 4. O produto foi purificado utilizando HPLC de fase inversa para proporcionar o composto do título. ESI-MS m/z 444 (MH)<sup>+</sup>.

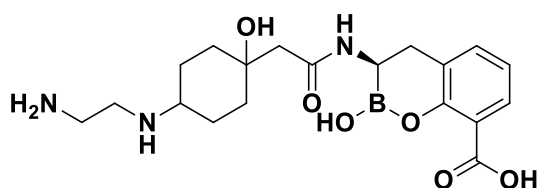
**EXEMPLO 42:** ácido (R)-3-((R)-2-amino-2-ciclo-hexilacetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



[00303] Síntese de ácido (R)-3-((R)-2-amino-2-ciclo-hexilacetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.

[00304] Preparado a partir do ácido (R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-ciclo-hexilacético utilizando o procedimento descrito na etapa 1 e etapa 2, Exemplo 1. O produto foi purificado utilizando HPLC de fase inversa para proporcionar o composto do título. ESI-MS  $m/z$  347 (MH)<sup>+</sup>.

EXEMPLO 43: ácido 3-{2-[4-(2-Amino-etilamino)-1-hidróxi-ciclo-hexil]-acetilamino}-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2] oxaborinina-8-carboxílico



Etapa 1: Síntese de éster benzílico de ácido (1-Hidróxi-4-oxo-ciclo-hexil)-acético.

[00305] A uma suspensão de pó de zinco (2,06 g, 31,5 mmol) em éter dietílico (50 mL) sob argônio foi adicionado cloreto de trimetilsilila (3,0 mL, 23,6 mmol) e a reação agitada durante 15 min na TA. A reação foi depois aquecida em refluxo durante 25 min. Bromoacetato de benzila (3,9 mL, 24,6 mmol) e 1,4-ciclo-hexanodiona monoetileno acetal (3,05 g, 19,6 mmol) foram adicionados e a reação foi mantida em refluxo durante 1,3 h. A reação foi depois esfriada para a TA, esfriada rapidamente com 1N HCl (125 mL) e agitada durante a noite. A camada aquosa foi extraída com Et<sub>2</sub>O (3x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaHCO<sub>3</sub> sat., secadas por MgSO<sub>4</sub>, filtradas, e concentradas. O produto bruto foi purificado por

cromatografia cintilante em sílica-gel (0 - 60 % EtOAc:Hexano) para fornecer 2,79 g (54 %) de produto puro. ESI-MS m/z 285 (M+Na)+.

[00306] Etapa 2: Síntese de éster benzílico de ácido [4-(2-terc-butoxicarbonilamino-etilamino)-1-hidróxi-ciclo-hexil]-acético.

[00307] Etóxido de titânio (0,47 mL, 2,24 mmol) foi adicionado a uma solução de éster benzílico de ácido (1-hidróxi-4-oxo-ciclo-hexil)-acético (1,22 g, 4,65 mmol) e 2-(Boc-amino)etilamina (0,97 g, 6,05 mmol) em DCM (5,0 mL) sob argônio. A reação foi agitada na TA durante 5 h. A reação foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi diluído com metanol (23 mL) sob argônio e esfriado para -78°C. Triacetoxiboroidreto de sódio (1,49 g, 7,03 mmol) foi adicionado em uma única porção e a reação deixada aquecer lentamente para a TA durante a noite. A reação foi esfriada rapidamente com 10 % Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e extraída com acetato de etila (2x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas por Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas, e concentrada. O produto bruto foi conduzido adiante sem purificação. ESI-MS m/z 407 (MH)+.

Etapa 3: Síntese de éster benzílico de ácido {4-[terc-butoxicarbonil-(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-amino]-1-hidróxi-ciclo-hexil}-acético.

[00308] Trietilamina (1,1 mL, 7,89 mmol) e dicarbonato de di-terc-butila (1,22 g, 5,59 mmol) foram adicionados a uma solução de éster benzílico de ácido [4-(2-terc-butoxicarbonilamino-etilamino)-1-hidróxi-ciclo-hexil]-acético (1,89 g, 4,65 mmol) em DCM (46 mL) sob argônio. A reação foi agitada na TA durante 17 h. A reação foi esfriada rapidamente com salmoura e extraída com DCM (2x). As camadas orgânicas combinadas foram secadas por Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas. O produto bruto foi purificado por cromatografia cintilante em sílica-gel (0 - 75 % EtOAc:Hexano). ESI-MS m/z 507 (MH)+.

Etapa 4: Síntese de ácido {4-[terc-butoxicarbonil-(2-terc-butoxicarbo-



nilamino-etil)-amino]-1-hidróxi-ciclo-hexil}-acético.

[00309] Uma solução de éster benzílico de ácido {4-[terc-butoxicarbonil-(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-amino]-1-hidróxi-ciclo-hexil}-acético (0,540 g, 1,07 mmol) em metanol (15 mL) foi expurgada com argônio durante 5 min. Paládio em carbono (10 %, 0,127 g) foi adicionado, o frasco evacuado, e a reação agitada sob uma atmosfera de H<sub>2</sub> durante 19 h. A reação foi filtrada através de um frita de filtro obstruída de Celite, lavada com metanol e DCM, e concentrada. O produto bruto foi conduzido adiante sem purificação. ESI-MS m/z 439 (M+Na)+.

Etapa 5: Síntese de éster terc-butílico de ácido 3-[2-(2-{4-[terc-butoxicarbonil-(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-amino]-1-hidróxi-ciclo-hexil}-acetilamino)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,02,6]dec-4-il)-etil]-2-metóxi-benzoico.

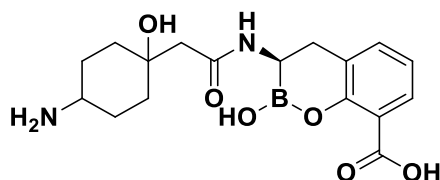
[00310] Preparado a partir do éster terc-butílico de ácido 2-metóxi-3-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,02,6]dec-4-ilmetil)-benzoico e do ácido {4-[terc-butoxicarbonil-(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-amino]-1-hidróxi-ciclo-hexil}-acético após o procedimento descrito na etapa 1 do Exemplo 1. O produto bruto foi purificado por cromatografia cintilante em sílica-gel (5-100 % EtOAc:Hexano). ESI-MS m/z 828 (MH)+.

Etapa 6: Síntese de ácido 3-{2-[4-(2-amino-etilamino)-1-hidróxi-ciclo-hexil]-acetilamino)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.

[00311] Preparado a partir do éster terc-butílico de ácido 3-[2-(2-{4-[terc-butoxicarbonil-(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-amino]-1-hidróxi-ciclo-hexil}-acetilamino)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo [6,1,1,02,6]dec-4-il)-etil]-2-metóxi-benzoico e BCl<sub>3</sub> após o procedimento descrito na Etapa 2 do Exemplo 1. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa de fase inversa e secado utilizando

liofilização. ESI-MS m/z 406 (MH)<sup>+</sup>.

**EXEMPLO 44:** ácido 3-[2-(4-amino-1-hidróxi-ciclo-hexil)-acetilamino]-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



**Etapa 1:** Síntese de éster benzílico de ácido (4-benzilamino-1-hidróxi-ciclo-hexil)-acético.

[00312] Preparado a partir do éster benzílico de ácido (1-hidróxi-4-oxo-ciclo-hexil)-acético e benzilamina após o procedimento descrito na Etapa 2 do Exemplo 43. O produto bruto foi purificado por cromatografia cintilante em sílica-gel (0 - 10 % CH<sub>3</sub>OH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). ESI-MS m/z 354 (MH)<sup>+</sup>.

**Etapa 2:** Síntese de ácido (4-terc-butoxicarbonilamino-1-hidróxi-ciclo-hexil)-acético.

[00313] Uma solução de éster benzílico de ácido (4-benzilamino-1-hidróxi-ciclo-hexil)-acético (1,41 g, 3,99 mmol) e dicarbonato de di-terc-butila (0,952 g, 4,36 mmol) em etanol (35 mL) foi expurgada com argônio durante 5 min. Hidróxido de paládio (20 %, 0,608 g) foi adicionado, o frasco evacuado, e a reação agitada sob uma atmosfera de H<sub>2</sub> a 65°C durante 43 h. A reação foi esfriada para a TA, filtrada através de um frita de filtro obstruída de Celite, lavada com metanol e DCM, e concentrada. O produto bruto foi conduzido adiante sem purificação. ESI-MS m/z 296 (M+Na)<sup>+</sup>.

**Etapa 3:** Síntese de éster terc-butílico de ácido 3-[2-[2-(4-terc-butoxicarbonilamino-1-hidróxi-ciclo-hexil)-acetilamino]-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)-etil]-2-metóxi-benzoico.

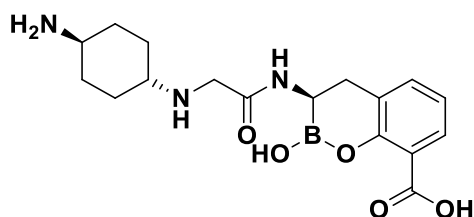
[00314] Preparado a partir do éster terc-butílico de ácido 2-metóxi-3-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-ilmetil)-benzoico e do ácido (4-terc-butoxicarbonilamino-1-hidróxi-ciclo-hexil)-acético

após o procedimento descrito na etapa 1 do Exemplo 1. O produto bruto foi purificado por cromatografia cintilante em sílica-gel (5 - 100 % EtOAc:Hexano). ESI-MS m/z 685 (MH)<sup>+</sup>.

**Etapla 4:** Síntese de ácido 3-[2-(4-amino-1-hidróxi-ciclo-hexil)-acetilamino]-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.

[00315] Preparado a partir do éster terc-butílico de ácido 3-[2-[2-(4-terc-butoxicarbonilamino-1-hidróxi-ciclo-hexil)-acetilamino]-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0,2,6]dec-4-il)-etil]-2-metóxi-benzoico e BCl<sub>3</sub> após o procedimento descrito na Etapa 2 do Exemplo 1. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa de fase inversa e secado utilizando liofilização. ESI-MS m/z 363 (MH)<sup>+</sup>.

**EXEMPLO 45:** ácido 3-[2-(4-amino-ciclo-hexilamino)-acetilamino]-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



**Etapla 1:** Síntese de éster benzílico de ácido (4-terc-butoxicarbonilamino-ciclo-hexilamino)-acético.

[00316] A uma suspensão de trans-N-Boc-1,4-diaminociclo-hexano (0,256 g, 1,19 mmol) e carbonato de potássio (0,663 g, 4,80 mmol) em acetonitrila (15 mL) e DMF (5 mL) foi adicionado bromoacetato de benzila (0,21 mL, 1,33 mmol) sob argônio e a reação foi agitada na TA durante 19 h. A reação foi diluída com acetato de etila e lavada com NaHCO<sub>3</sub> sat. e salmoura. A camada orgânica foi secada por Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O produto bruto foi conduzido adiante sem purificação. ESI-MS m/z 363 (MH)<sup>+</sup>.

**Etapla 2:** Síntese de éster benzílico de ácido [terc-butoxicarbonil-(4-terc-butoxicarbonilamino-ciclo-hexil)-amino]-acético.

[00317] Preparado a partir do éster benzílico de ácido (4-terc-butoxicarbonilamino-ciclo-hexilamino)-acético e dicarbonato de di-terc-

butila após o procedimento descrito na Etapa 3 do Exemplo 43. O produto bruto foi purificado por cromatografia cintilante em sílica-gel (0 - 50 % EtOAc:Hexano). ESI-MS m/z 463 (MH)<sup>+</sup>.

**Etapa 3:** Síntese de ácido [terc-butoxicarbonil-(4-terc-butoxicarbonilamino-ciclo-hexil)-amino]-acético.

[00318] Uma solução de éster benzílico de ácido [terc-butoxicarbonil-(4-terc-butoxicarbonilamino-ciclo-hexil)-amino]-acético (0,277 g, 0,599 mmol) em metanol (6 mL) foi expurgada com argônio durante 5 min. Hidróxido de paládio (20 %, 0,053 g) foi adicionado, o frasco evacuado, e a reação agitada sob uma atmosfera de H<sub>2</sub> durante 19 h. A reação foi filtrada através de um frita de filtro obstruída de Celite, lavada com metanol e DCM, e concentrada. O produto bruto foi conduzido adiante sem purificação. ESI-MS m/z 395 (M+Na)<sup>+</sup>.

**Etapa 4:** Síntese de éster terc-butílico de ácido 3-[2-{2-[terc-butoxicarbonil-(4-terc-butoxicarbonilamino-ciclo-hexil)-amino]-acetilamino}-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)-etil]-2-metóxi-benzoico.

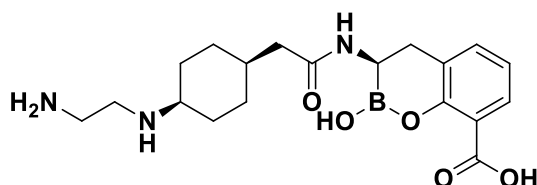
[00319] Preparado a partir do éster terc-butílico de ácido 2-metóxi-3-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-ilmetil)-benzoico e do ácido [terc-butoxicarbonil-(4-terc-butoxicarbonilamino-ciclo-hexil)-amino]-acético após o procedimento descrito na etapa 1 do Exemplo 1. O produto bruto foi purificado por cromatografia cintilante em sílica-gel (5 - 100 % EtOAc:Hexano). ESI-MS m/z 784 (MH)<sup>+</sup>.

**Etapa 5:** Síntese de ácido 3-[2-(4-amino-ciclo-hexilamino)-acetilamino]-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.

[00320] Preparado a partir do éster terc-butílico de ácido 3-[2-{2-[terc-butoxicarbonil-(4-terc-butoxicarbonilamino-ciclo-hexil)-amino]-acetilamino}-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)-etil]-2-metóxi-benzoico e BCl<sub>3</sub> após o procedimento descrito na Etapa 2 do Exemplo 1. O produto bruto foi purificado por HPLC

preparativa de fase inversa e secado utilizando a liofilização. ESI-MS m/z 362 (MH)<sup>+</sup>.

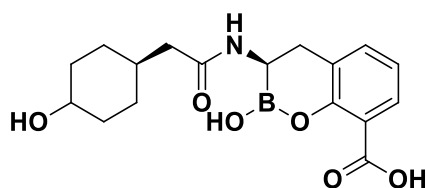
**EXEMPLO 46:** ácido (R)-3-(2-(cis-4-(2-aminoetilamino)ciclo-hexil) acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



[00321] Síntese de ácido (R)-3-(2-(cis-4-(2-aminoetilamino)ciclo-hexil) acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-ácido.

[00322] Preparado a partir do ácido (R)-3-(2-(cis-4-aminociclo-hexil) acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico (Exemplo 7) após o mesmo procedimento descrito no Exemplo 10. O produto foi purificado utilizando HPLC de fase inversa para proporcionar o composto do título. ESI-MS m/z 390 (MH)<sup>+</sup>.

**EXEMPLO 47:** ácido (3R)-2-hidróxi-3-(2-(4-hidroxíciclo-hexil) acetamido)-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



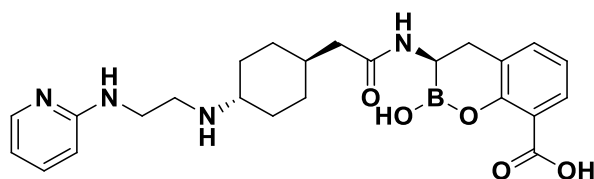
**Etapa 1:** Síntese de 3-((2R)-2-(hexahidrobenczo[d][1,3,2]dioxaborol-2-il)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butila

[00323] Preparado a partir do éster terc-butilico de ácido 2-metóxi-3-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-ilmetil)-benzoico e do ácido 2-(4-oxociclo-hexil)acético após o procedimento descrito na etapa 1 do Exemplo 1. O produto bruto foi purificado por cromatografia cintilante em sílica-gel (Hexano/EtOAc). ESI-MS m/z 568,1 (MH)<sup>+</sup>.

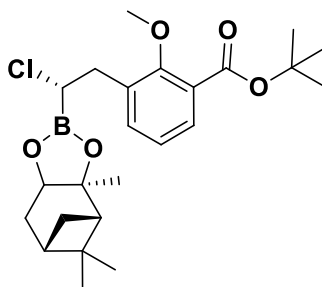
Etapa 2: Síntese de ácido (3R)-2-hidróxi-3-(2-(4-hidroxiciclo-hexil)acetamido)-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.

[00324] Ácido (R)-2-hidróxi-3-(2-(4-oxociclo-hexil)acetamido)-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico foi preparado de 3-((2R)-2-(hexahidrobenzo[d][1,3,2]dioxaborol-2-il)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de *terc*-butila como descrito na Etapa 2, Exemplo 1. Ao produto bruto em H<sub>2</sub>O e MeOH foi adicionado NaBH<sub>4</sub>. A mistura de reação resultante foi agitada na temperatura ambiente durante 4 h. Após a remoção de MeOH, o produto foi purificado por HPLC preparativa de fase inversa e secado utilizando liofilização. ESI-MS m/z 348 (MH)<sup>+</sup>.

EXEMPLO 48: ácido (R)-2-hidróxi-3-(2-(trans-4-(2-(piridin-2-ilamino)etilamino)ciclo-hexil)acetamido)-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.



Etapa 1: Síntese de diéster de (+) pinanodiolato de ácido [(1S)-2-(3-*terc*-butoxicarbonil-2-metóxi-fenil)-1-cloro-etil]borônico.



Etapa 1a: Síntese de diéster de (+) pinanodiolato de ácido 3-carbóxi-2-metóxi-fenil borônico.

[00325] A uma mistura de ácido 3-carbóxi-2-metóxi-fenil borônico (35,0 g, 178,5 mmol,) e (+) pinanodiol (30,35 g, 178,5 mmol) foi adicionado tolueno (400 mL). A mistura resultante foi agitada durante 3 h depois concentrada sob vácuo (28 mmHg, temperatura de banho

40°C). O sólido resultante foi secado por azeótropo de tolueno (2 vezes, aproximadamente 100 mL). Este resíduo foi secado sob vácuo elevado (aprox. 1 mmHg) em temperatura ambiente durante 17,5 h para fornecer o composto do título bruto que pode ser utilizado sem mais purificação. 48,06 g deste produto bruto foram recristalizados a partir de 150 mL de clorofórmio/hexano (1:5 v/v) para fornecer o composto do título bruto. O licor-mãe da cristalização foi concentrado e purificado por cromatografia em sílica (120 g de sílica eluída com 40 - 100 % acetato de etila em hexano) para fornecer uma batelada adicional do composto do título.

Etapla 1b: Síntese de diéster de (+) pinanodiolato de ácido 3-*terc*-butiloxicarbonil-2-metóxi-fenil borônico.

[00326] Ao diéster de (+) pinanodiolato de ácido 3-carbóxi-2-metóxi-fenil borônico recristalizado (9,90 g , 30 mmol) foi adicionado cloreto de tionila (20 mL, grau de reagente) e o frasco de reação ventilado através de um sifão de CaCl<sub>2</sub>. A solução resultante foi aquecida em um banho de óleo mantido a 95°C e agitada durante 1 h. Esta solução foi esfriada para a temperatura ambiente durante cerca de 10 min, depois concentrada sob pressão reduzida (20 - 30 mm H g, 35 0C) até que um peso constante de 10,57 g foi alcançado.

[00327] Em um frasco separado, a uma solução esfriado (-5°C) de t-BuOH (3,7 mL, 39 mmol) em THF (100 mL) foi adicionado, por gotejamento, BuLi (14,4 mL, 2,5 M em hexano, 36 mmol) durante cerca de 5 min. Na adição completa, a solução resultante foi agitada durante 20 min. A esta solução foi adicionado o cloreto ácido bruto (acima) (10,57 g, 30 mmol) em THF (15 mL) durante cerca de 30 seg. Na adição completa, o banho frio foi removido e a agitação continuou durante 4 h. A esta solução foi adicionado HCl ( 50 mL, 0,2 M aq). A mistura (pH = 3) foi extraída com éter e o extrato de éter lavado com salmoura, secado por sulfato de magnésio e concentrado. O resíduo

foi purificado por cromatografia em sílica (120 g sílica eluída com 2 - 20 % acetato de etila em hexano) para fornecer o composto do título como sólido de cor creme.

Etapa 1c: Síntese de diéster de (+) pinanodiolato de ácido (3-*terc*-butoxicarbonil-2-metóxi-fenil)metilborônico.

[00328] A uma solução esfriada (-100°C temperatura externa) de diéster de (+) pinanodiolato de ácido 3-*terc*-butiloxicarbonil-2-metóxi-fenil borônico (34,6 g, 89,6 mmol) e cloro-iodometano (10,3 mL, 140 mmol) em THF (250 mL) foi adicionado, por gotejamento pelo lado do frasco, BuLi (54 mL, 2,5 M em hexanos, 135 mmol) durante 80 min. Na adição completa, a solução de reação foi agitada 15 min. À solução resultante foi adicionado ZnCl<sub>2</sub> (90 mL, 1M em éter), por gotejamento pelo lado do frasco, durante aproximadamente 40 min. Na adição completa, o banho frio foi removido e a agitação continuou durante 16,5 h. A mistura de reação foi diluída com NH<sub>4</sub>Cl (300 mL, saturado aquoso) e acetato de etila (700 mL). O extrato orgânico separado foi lavado com uma outra porção de NH<sub>4</sub>Cl aq saturado (100 mL) e salmoura (100 mL), secado por sulfato de magnésio e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica (224 g de sílica eluída com hexano (1L), depois 10 % acetato de etila em hexano (2 L) para fornecer o composto do título como um óleo incolor. Este material foi lentamente cristalizado a -10°C.

Etapa 1d: Síntese de diéster de (+) pinanodiolato de ácido [(1S)-2-(3-*terc*-butoxicarbonil-2-metóxi-fenil)-1-cloro-etil]borônico

[00329] Método 1: A uma solução esfriada (-100°C temperatura externa) de diclorometano (2,27 mL, 35 mmol) em THF (44 mL) foi adicionado, por gotejamento pelo lado do frasco, BuLi (8,88 mL, 2,5 M em hexanos, 22 mmol) durante 45 min. Após aprox. 80 % do BuLi ter sido adicionado, um precipitado branco se formou. Na adição completa, a mistura de reação foi agitada 30 min. A esta mistura foi



adicionado, por gotejamento pelo lado do frasco, diéster de (+) pinanodiolato de ácido (3-terc-butoxicarbonil-2-metóxi-fenil)metilborônico (8,0 g, 20 mmol) em THF (20 mL) durante aproximadamente 30 min. Na adição completa, a solução resultante foi agitada durante 5 minutos. A esta solução foi adicionado  $\text{ZnCl}_2$  (22 mL, 1M em éter) por gotejamento pelo lado do frasco, durante aproximadamente 12 min. Na adição completa, o banho frio foi removido e substituído com um banho a  $-10^\circ\text{C}$ . A mistura de reação foi agitada durante 1,25 h. A esta solução foi adicionado éter gelado (300 mL) e  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado aquoso gelado (125 mL). A fase orgânica foi lavada com salmoura, secada por sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica (120 g sílica eluída com 2 - 20 % acetato de etila em hexano) para fornecer o composto do título como um óleo incolor. Este material foi lentamente cristalizado a  $-10^\circ\text{C}$ .

[00330] Método 2: diéster de (+) pinanodiolato de ácido (3-terc-butoxicarbonil-2-metóxi-fenil)metilborônico (2,0 g, 5 mmol ) e diclorometano ( 1,6 mL, 25 mmol ) em THF (20 mL) foi agitado a  $-60^\circ\text{C}$  durante 30 min. A esta solução foi adicionado LDA (6,5 mmol, 2 M solução da Aldrich) durante um período de 10 min. A mistura de reação resultante foi agitada a  $-60^\circ\text{C}$  durante 20 min.  $\text{ZnCl}_2$  (8,75 mmol, 1M solução em éter) foi adicionado a  $-60^\circ\text{C}$  lentamente. A mistura de reação foi agitada a  $-50$  a  $-60^\circ\text{C}$  durante 30 min. Esta mistura resultante foi aquecida para  $0^\circ\text{C}$  durante um período de 1 h, em cujo tempo, 10 % solução de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (10 mL) foi adicionada e a mistura de reação agitada durante 10 min. Após a separação de fase, a fase orgânica foi lavada com água e salmoura. A fase orgânica foi depois secada e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi depois purificado pela cromatografia cintilante em sílica (EtOAc/Hexano :4/1) para fornecer o composto do título.

Etapa 2: Síntese de 2-[4-[2-(2-piridilamino)etilamino]ciclo-hexil]acetato de etila.

[00331] A uma mistura de 2-(N-[2-(amino)-etil]-amino)-piridina (685 mg, 5 mmol) e 2-(4-oxociclo-hexil)acetato de etila (786 mg, 4 mmol) foi adicionado diclorometano (4 mL) seguido por etóxido de titânio (420 µL, 2 mmol, grau técnico). A mistura resultante foi agitada durante 4 h, depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi absorvido em metanol (10 mL) e esfriado para -78°C. A esta solução foi adicionado boroidreto de sódio (228 mg, 6 mmol). Na adição completa, o banho frio foi removido e a agitação continuou durante 1,25 h. A mistura foi diluída com diclorometano e despejada em solução saturada de carbonato de sódio (15 mL). A fase orgânica foi separada, secada por sulfato de magnésio e concentrada para fornecer o composto do título bruto como uma mistura 6:1 de isômeros trans:cis. Esta mistura foi utilizada sem mais purificação.

Etapa 3: Síntese de 2-[4-[terc-butoxicarbonil-[2-[terc-butoxicarbonil(2-piridil)amino]etil]amino]ciclo-hexil]acetato de etila.

[00332] A uma solução de 2-[4-[2-(2-piridilamino)etilamino]ciclo-hexil]acetato de etila (1,31 g, 4 mmol) em diclorometano (12 mL) foi adicionado di-*terc*-butil-dicarbonato (2,18 g, 10 mmol) seguido por diisopropiletilamina (1,76 mL, 10 mmol). A solução resultante foi agitada durante 4 h, diluída com acetato de etila, lavada com salmoura, secada por sulfato de magnésio e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica (30 g sílica; eluída com 20 % acetato de etila / 10 % diclorometano em hexanos) para fornecer o composto do título como uma mistura 6:1 de isômeros trans:cis.

Etapa 4: Síntese de ácido 2-[4-[terc-butoxicarbonil-[2-[terc-butoxicarbonil(2-piridil)amino]etil]amino]ciclo-hexil]acético.

[00333] A uma solução de 2-[4-[terc-butoxicarbonil-[2-[terc-butoxicarbonil(2-piridil)amino]etil]amino]ciclo-hexil]acetato de etila (968 mg,

1,91 mmol) em THF (3 mL); metanol (3 mL) e água (6 mL) foi adicionado monohidrato de hidróxido de lítio (397 mg, 9,7 mmol). A solução resultante foi agitada durante 2,25 h, depois acidificada para pH 3 com 1 N HCl. A mistura resultante foi extraída com diclorometano (4 vezes). O extrato orgânico combinado foi secado por sulfato de magnésio e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica (10 g sílica; eluída com 40 - 100 % acetato de etila em hexanos) para fornecer o composto do título como uma mistura 6:1 de isômeros trans:cis.

Etapa 5: Síntese de 2-metóxi-3-((2R)-2-(2-(trans-4-(2-(piridin-2-ilamino)etilamino)ciclo-hexil)acetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-tri-ciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)benzoato de terc-butila.

[00334] A uma solução esfriada (-78°C) de diéster de (+) pinanodiolato de ácido [(1S)-2-(3-*terc*-butoxicarbonil-2-metóxi-fenil)-1-cloro-etil]borônico (da etapa 1) (1,35 g, 3 mmol) em THF (9 mL) foi adicionado por gotejamento uma solução de bistrimetilsililamida de lítio (3,0 mL, 1M em THF, 3 mmol). Na adição completa, o banho frio foi removido e a agitação continuou durante 16,75 horas. A solução resultante, que foi aproximadamente 0,25 M ácido benzoico, 3-[(2R)-2-[bis(trimetilsilil)amino]-2-[(3a*S*,4*S*,6*S*,7a*R*)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]etil]-2-metóxi, éster 1,1-dimetiletílico em THF, foi utilizada sem mais purificação.

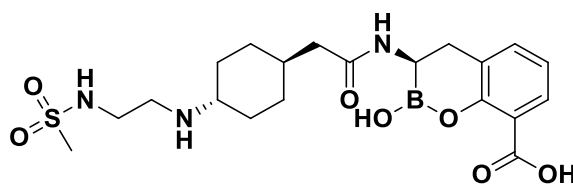
[00335] Em um frasco separado, em uma mistura de ácido 2-[4-[*terc*-butoxicarbonil-[2-[*terc*-butoxicarbonil(2-piridil)amino]etil]amino]ciclo-hexil] acético (477 mg, 1 mmol) e HATU (418 mg, 1,1 mmol) foi adicionado DMA (3mL) seguido por N-metil-morfolina (120 µl, 1,1 mmol). A solução resultante foi agitada durante 90 minutos. A esta solução foi adicionado uma solução de ácido benzoico, 3-[(2R)-2-[bis(trimetilsilil)amino]-2-[(3a*S*,4*S*,6*S*,7a*R*)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]etil]-2-

metóxi, éster 1,1-dimetiletílico (4 mL, 0,25 M em THF 1 mmol). A mistura resultante foi agitada durante 2,5 horas, diluída com acetato de etila, lavada com água e salmoura, secada por sulfato de magnésio e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica (10 g sílica; eluída com 20 - 100 % acetato de etila em hexanos) para fornecer o composto do título.

Etapa 6: Síntese de ácido (R)-2-hidróxi-3-(2-(trans-4-(2-(piridin-2-ilamino)etilamino)ciclo-hexil)acetamido)-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.

[00336] A uma solução de 2-metóxi-3-((2R)-2-(2-(trans-4-(2-(piridin-2-ilamino)etilamino)ciclo-hexil)acetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)benzoato de terc-butila (396 mg, 0,45 mmol) em 1,4-dioxano (6 mL) foi adicionado HCl (6 mL, 3M em água). A solução resultante foi aquecida em refluxo e agitada nesta temperatura durante 3,5 horas. A mistura resultante foi esfriada para a temperatura ambiente e extraída com éter (2X). A solução aquosa remanescente foi purificada diretamente por HPLC de fase inversa coluna Phenomenex Luna C18 35 x 75 mm; taxa de fluxo 40 mL/min; eluída com 5 - 70 % CH<sub>3</sub>CN em H<sub>2</sub>O/0,1 % TFA durante 8 minutos. O composto do título foi isolado como o sal de TFA através de liofilização.

EXEMPLO 49: ácido (R)-2-hidróxi-3-(2-(trans-4-(2-(metilsulfonamido)etilamino)ciclo-hexil)acetamido)-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



Etapa 1: Síntese de N-[2-(metanossulfonamido)etil]carbamato de terc-butila.

[00337] A uma solução esfriada (-10°C) de N-(2-aminoetil)carba-

mato de 2-terc-butila (1,60 g, 10 mmol) em diclorometano (25 mL) foi adicionada trietilamina (1,38 mL, 10 mmol) seguido por cloreto de metanossulfonila (770 µl, 10 mmol). A solução resultante foi agitada durante 5 minutos, depois o banho frio foi removido e a agitação continuou durante 1 h. A mistura de reação foi depois diluída com acetato de etila, lavada com água e salmoura, secada por sulfato de magnésio e concentrada para fornecer o composto do título como um sólido. Este material foi utilizado sem mais purificação.

Etapa 2: Síntese de N-(2-aminoetil)metanossulfonamida; sal de ácido 2,2,2-trifluoroacético.

[00338] A uma solução de N-[2-(metanossulfonamido)etil]carbamato terc-butila (2,23 g, 9,4 mmol) em diclorometano (30 mL) foi adicionado ácido trifluoroacético (7,5 mL). A solução resultante foi agitada durante 1,5 h, depois concentrada sob vácuo para fornecer o composto do título como um sólido branco. Este material foi utilizado sem mais purificação.

Etapa 3: Síntese de 2-[4-[2-(metanossulfonamido)etilamino]ciclo-hexil] acetato de etila.

[00339] A uma mistura de 2-(4-oxociclo-hexil)acetato de etil (736mg, 4 mmol) e N-(2-aminoetil)metanossulfonamida; sal de ácido 2,2,2-trifluoroacético (1,26 g, 5 mmol) em diclorometano (6 mL) foi adicionada trietilamina (690 µl, 5 mmol) seguido por etóxido de titânio (IV) (420 µl, 2 mmol, grau técnico). A mistura turva resultante foi agitada durante 4 horas, depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi absorvido em metanol (6 mL). Esta mistura foi esfriada para -78°C. À mistura resultante foi adicionado boroidreto de sódio (187mg, 4,8 mmol). Na adição completa, o banho frio foi deixado expirar e a agitação continuou durante 15,5 horas. A mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer uma massa espessa. Este resíduo foi absorvido em diclorometano (40 mL). A esta mistura

foi adicionado  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (5,5 mL, solução saturada aquosa). A mistura resultante foi agitada durante 5 minutos. A esta mistura foi adicionado celita (1,8 g). Esta mistura foi agitada durante 5 minutos, depois filtrada através de um tampão de celita. O filtrado é lavado com  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  saturado aquoso, secado por sulfato de magnésio e concentrado para fornecer o composto do título como uma mistura 6:1 de isômeros trans:cis. Este material foi utilizado sem mais purificação.

Etapa 4: Síntese de 2-[4-[terc-butoxicarbonil-[2-(metanossulfonamido)etil]amino]ciclo-hexil]acetato de etila

[00340] A uma solução de 2-[4-[2-(metanossulfonamido)etilamino]ciclo-hexil] acetato de etila (1,1 g, 4 mmol) em diclorometano (12 mL) foi adicionado di-terc-butil-dicarbonato (1,74 g, 8 mmol) seguido por di-isopropiletilamina (1,4 mL, 8 mmol). A solução resultante foi agitada durante 4 horas, depois diluída com diclorometano, lavada com água, secada por sulfato de magnésio e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica (25 g sílica; eluída com 5 - 50 % acetato de etila em hexanos) para fornecer o composto do título como um óleo 6:1 isômeros trans:cis.

Etapa 5: Síntese de ácido trans 2-[4-[terc-butoxicarbonil-[2-(metanossulfonamido)etil]amino]ciclo-hexil]acético.

[00341] A uma solução de 2-[4-[terc-butoxicarbonil-[2-(metanossulfonamido)etil]amino]ciclo-hexil]acetato de etila (0,842 g, 2,06 mmol) em metanol ( 4 mL); THF( 4 mL) e água ( 4 mL) foi adicionado monohidrato de hidróxido de lítio (252 mg, 6 mmol). A solução resultante foi agitada durante 2 horas, depois acidificada com HCl (7 mL, 1M aq.), diluída com acetato de etila, lavada com salmoura, secada por sulfato de magnésio e concentrada. O resíduo foi triturado com éter para fornecer o composto do título como um sólido.

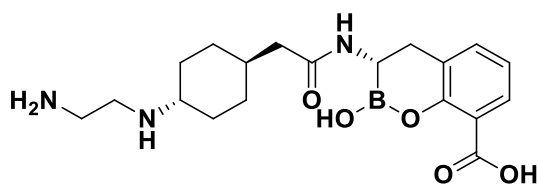
Etapa 6: Síntese de diéster de (+) pinanodiolato de ácido [(1R)-1-[[2-[4-[terc-butoxicarbonil-[2-(metanossulfonamido)etil]amino]ciclo-

hexil]acetil] amino]-2-(3-*terc*-butoxicarbonil-2-metóxi-fenil)etil]borônico [00342] O composto do título foi preparado utilizando o mesmo procedimento como descrito no Exemplo 48; Etapa 4 a não ser que utilizando o ácido trans 2-[4-[*terc*-butoxicarbonil-[2-(metanossulfonamido) etil]amino] ciclo-hexil]acético em vez do ácido 2-[4-[*terc*-butoxicarbonil-[2-[*terc*-butoxicarbonil(2-piridil)amino]etil]amino]ciclo-hexil]acético.

Etapa 7: Síntese de ácido (R)-2-hidróxi-3-(2-(trans-4-(2-(metilsulfonamido)etilamino)ciclo-hexil)acetamido)-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.

[00343] A uma solução de diéster de (+) pinanodiolato de ácido [(1R)-1-[[2-[4-[*terc*-butoxicarbonil-[2-(metanossulfonamido)etil]amino] ciclo-hexil]acetil] amino]-2-(3-*terc*-butoxicarbonil-2-metóxi-fenil)etil]borônico (460 mg, 0,55 mmol) em 1,4-dioxano (4 mL) foi adicionado HCl (4 mL, 3 M em água). A solução resultante foi aquecida em refluxo e agitada nesta temperatura durante 3,5 horas. A mistura resultante foi esfriada para a temperatura ambiente e extraída com éter (2 vezes). A solução aquosa remanescente foi concentrada em 25 % volume e o resíduo foi purificado diretamente por HPLC de fase inversa coluna Phenomenex Luna C18 35 x 75 mm; taxa de fluxo 40 mL/min; eluída com 5 - 70 % CH<sub>3</sub>CN em H<sub>2</sub>O/0,1 % TFA durante 8 minutos. O composto do título foi isolado como o sal de TFA através de liofilização.

EXEMPLO 50: ácido (S)-3-(2-(trans-4-(2-aminoetilamino)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.



Etapa 1: Síntese de 3-iodo-2-metóxi-benzaldeído.

[00344] A uma solução de 3-iodo-2-hidróxi-benzaldeído (4,0 g, 16,06 mmol) em DMA (32 mL) foi adicionado carbonato de cézio (5,85 g, 18 mmol) seguido por iodeto de metila (1,12 mL, 18 mmol). A mistura resultante foi agitada durante 4,75 horas, depois diluída com éter, lavada com água, secada por sulfato de magnésio e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica (50 g sílica; eluída com 0 - 20 % acetato de etila em hexanos) para fornecer o composto do título como um óleo.

Etapa 2: Síntese de ácido 3-iodo-2-metóxi-benzoico.

[00345] A uma solução de 3-iodo-2-metóxi-benzaldeído (3,68 g, 14 mmol) em *tert*-butanol (70 mL) foi adicionado 2,3-dimetil-but-2-eno (7 mL) seguido por uma solução compreendendo monidrato de hidrogênio fosfato dissódico (7,56 g 56 mmol) e cloreto de sódio (7,56 g, aprox. 66 mmol, grau técnico) em água (70 mL). A mistura resultante foi agitada durante 20 minutos, depois diluída com acetato de etila, lavada com salmoura, secada por sulfato de magnésio e concentrada. O sólido residual foi recristalizado a partir de ciclo-hexano para fornecer o composto do título como um sólido branco.

Etapa 3: Síntese de cloreto de 3-iodo-2-metóxi-benzoíla.

[00346] Ao ácido 3-iodo-2-metóxi-benzoico (8,29 g, 29,8 mmol) foi adicionado cloreto de tionila (15 mL). A solução resultante foi agitada durante 2 minutos depois aquecida para 82°C e agitada nesta temperatura durante 30 minutos. A solução foi depois concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto do título. Este material foi utilizado sem mais purificação.

Etapa 4: Síntese de 3-iodo-2-metóxi-benzoato de *tert*-butila.

[00347] A uma solução esfriada (-5°C) de *tert*-butanol (12,87 mL, 30 mmol) em THF (30 mL) foi adicionado, por gotejamento, BuLi (12,0 mL, 2,5 M em hexanos, 30 mmol). Na adição completa, a solução foi agitada durante 20 minutos. A esta solução é adicionado uma solução



de cloreto de 3-iodo-2-metóxi-benzoíla (8,8 g, 29,8 mmol) em THF (12 mL). Na adição completa, o banho frio foi removido e a agitação continuou durante 1,5 h. Esta solução foi diluída com acetato de etila, lavada com água e salmoura, secada por sulfato de magnésio e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica (50 g de sílica; eluída com 0 - 20 % acetato de etila em hexanos) para fornecer o composto do título como um óleo.

Etapa 5: Síntese de diéster de (-) pinanodiolato de ácido (3-terc-butoxicarbonil-2-metóxi-fenil)metilborônico

[00348] A uma solução esfriada (-40°C) de 3-iodo-2-metóxi-benzoato de *terc*-butila (3,34 g, 10 mmol) em THF (25 mL) foi adicionado, por gotejamento, complexo de cloreto de isopropilmagnésio:cloreto de lítio (7,69 mL, 1,3 M em THF, 10 mmol). Na adição completa, a solução foi agitada durante 20 minutos, depois esfriada para -78°C. A esta solução foi adicionado, por gotejamento pelo lado do frasco, diéster de (-) pinanodiolato de ácido cloro-metilborônico (2,28 g, 10 mmol) em THF (2 mL) (diéster de (-) pinanodiolato de ácido cloro-metilborônico foi preparado de acordo com Strynadka et al. *Biochemistry* 2000, 39, 5312; a não ser que utilizando (-) pinanodiol em vez de (+) pinanodiol). A solução resultante foi agitada durante 45 minutos. A esta solução foi adicionado, por gotejamento,  $\text{ZnCl}_2$  (10 mL, 1M em éter, 10 mmol). A mistura resultante foi agitada durante 5 minutos, depois o banho frio foi removido e a agitação continuou durante 2 horas. Esta mistura foi diluída com éter, lavada com 0,1 M HCl e salmoura, secada por sulfato de magnésio e concentrada. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica (50 g sílica; eluída com 0 - 20 % acetato de etila em hexanos) para fornecer o composto do título como um óleo. Este material cristaliza em repouso a -10°C.

Etapa 6: Síntese de diéster de (-) pinanodiolato de ácido [(1R)-2-(3-*terc*-butoxicarbonil-2-metóxi-fenil)-1-cloro-etil]borônico

[00349] A uma solução esfriada (-100°C) de diclorometano (518 µl, 8 mmol) em THF (10 mL) foi adicionado, por gotejamento pelo lado do frasco, BuLi (2,0 mL, 2,5 M em hexanos, 5 mmol) durante cerca de 20 minutos. Um precipitado se forma após cerca de 75 % do BuLi ter sido adicionado. Na adição completa, a solução turva resultante foi agitada durante 40 minutos. A esta mistura foi adicionado, por gotejamento pelo lado do frasco, uma solução de diéster de (-) pinanodiolato de ácido (3-*terc*-butoxicarbonil-2-metóxi-fenil)metilborônico (1,8 g, 4,5 mmol) em THF (4 mL). Na adição completa, uma solução de ZnCl<sub>2</sub> (5 mL, 1 M em éter, 5 mmol) foi adicionado, por gotejamento, durante cerca de 8 minutos. O banho a -100°C foi substituído com um banho a -10°C e a mistura resultante foi deixada agitar durante 1 hora. A esta mistura foi adicionado uma solução saturada fria de NH<sub>4</sub>Cl seguido de éter frio (5°C). A fase orgânica foi separada, lavada com salmoura, secada por sulfato de magnésio e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica (25 g sílica; eluída com 0 - 20 % acetato de etila em hexanos) para fornecer o composto do título como um óleo. Este material cristaliza em repouso a -10°C.

Etapa 7: Síntese de 2-[4-[*terc*-butoxicarbonil-[3-(*terc*-butoxicarbonilamino)etil]amino]ciclo-hexil]acetato de etila.

[00350] O composto do título (isolado como uma mistura 6,8:1 de isômeros trans:cis) foi preparado utilizando essencialmente o mesmo procedimento utilizado no Exemplo 48, Etapa 2, a não ser que utilizando etil 2-[4-[3-(*terc*-butoxicarbonilamino)etilamino]ciclo-hexil]acetato de *terc*-butila em vez de 2-[4-[2-(2-piridilamino)etilamino] ciclo-hexil] acetato de etila.

Etapa 8: Síntese de ácido trans-2-[4-[*terc*-butoxicarbonil-[3-(*terc*-butoxicarbonilamino)etil]amino]ciclo-hexil]acético.

[00351] O composto do título foi preparado utilizando essencialmente o mesmo procedimento utilizado no Exemplo 63,

Etapa 3, a não ser que utilizando 2-[4-[*tert*-butoxicarbonil-[3-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil] amino]ciclo-hexil]acetato de etila em vez de 2-[4-[*tert*-butoxicarbonil-[3-(*tert*-butoxicarbonilamino)propil]amino]ciclo-hexil]acetato de etila.

Etapa 9: Síntese de diéster de (-) pinanodiolato de ácido [(1S)-1-[[2-[trans-4-[*tert*-butoxicarbonil-[2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil]amino]ciclo-hexil]acetil]amino]-2-(3-*tert*-butoxicarbonil-2-metóxi-fenil)etil]borônico

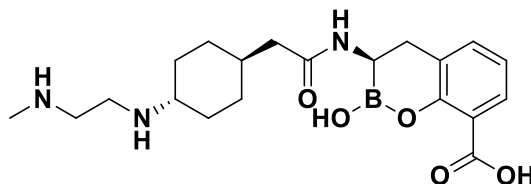
[00352] A uma solução esfriada (-20°C) de diéster de (-) pinanodiolato de ácido [(1R)-2-(3-*tert*-butoxicarbonil-2-metóxi-fenil)-1-cloro-etil]borônico (430 mg, 1 mmol) em THF (2 mL) foi adicionado, por gotejamento, uma solução de bistrimetilsililamida de lítio (1,0 mL, 1M em THF, 1 mmol). Na adição completa, o banho frio foi removido e a agitação continuou durante 1 hora. A solução resultante em aproximadamente 0,29 M diéster de (-) pinanodiolato de ácido [(1S)-1-[bis(trimetilsilil)amino]-2-(3-*tert*-butoxicarbonil-2-metóxi-fenil)etil]borônico foi utilizado sem outro procedimento.

[00353] Em um frasco separado, em uma mistura de ácido 2-[4-trans-[*tert*-butoxicarbonil-[2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil]amino]ciclo-hexil]acético (400 mg, 1 mmol) e HATU (418 mg, 1,1 mmol) foi adicionado DMA (2 mL) seguido por N-metil-morfolina (120 µl, 1,1 mmol). A solução resultante foi agitada durante 90 minutos. A esta solução foi adicionado a solução de aproximadamente 0,29 M diéster de (-) pinanodiolato de ácido [(1S)-1-[bis(trimetilsilil)amino]-2-(3-*tert*-butoxicarbonil-2-metóxi-fenil)etil]borônico preparado acima. A mistura resultante foi agitada durante 4 horas, diluída com acetato de etila, lavada com água e salmoura, secada por sulfato de magnésio e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica (10 g sílica; eluída com 20 - 100 % acetato de etila em hexanos) para fornecer o composto do título como uma espuma.

Etapa 10: Síntese de ácido (S)-3-(2-(trans-4-(2-aminoetilamino) ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.

[00354] A uma solução esfriada (-78°C) de diéster de (-) pinanodiolato de ácido [(1S)-1-[[2-[trans-4-[*terc*-butoxicarbonil-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)etil]amino]ciclo-hexil]acetil]amino]-2-(3-*terc*-butoxicarbonil-2-metóxi-fenil)etil]borônico (468 mg, 0,59 mmol) em diclorometano (2 mL) foi adicionado, por gotejamento, uma solução de BCl<sub>3</sub> (3 mL, 1M em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 3 mmol). Na adição completa, a mistura resultante foi agitada durante 30 minutos depois aquecida para 0°C durante 30 minutos. A esta mistura foi adicionado água (6 mL). A mistura resultante foi deixada aquecer para a temperatura ambiente durante 20 minutos. Esta mistura foi extraída com éter e a fase aquosa remanescente foi purificada por HPLC de fase inversa (coluna Phenomenex Luna C18 35 x 75 mm; Taxa de fluxo 40 mL/min; eluída com 5 - 45 % CH<sub>3</sub>CN em H<sub>2</sub>O/0,1 % TFA durante 8 minutos). O composto do título foi isolado como o sal de TFA através da liofilização. ESI-MS m/z 390 (MH)<sup>+</sup>.

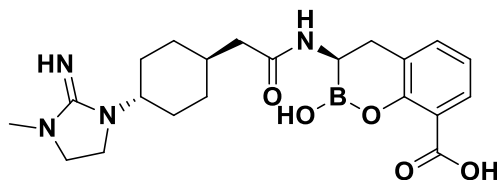
EXEMPLO 51: ácido (R)-2-hidróxi-3-(2-(trans-4-(2-(metilamino)etilamino)ciclo-hexil)acetamido)-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



[00355] Preparado a partir do ácido 2-(trans-4-(*terc*-butoxicarbonil-2-(*terc*-butoxicarbonil(metil)amino)etil)amino)ciclo-hexil)acético utilizando o procedimento descrito na etapa 1 e etapa 2, Exemplo 1. O produto foi purificado utilizando HPLC de fase inversa para proporcionar o composto do título. ESI-MS m/z 404 (MH)<sup>+</sup>.

EXEMPLO 52: ácido (R)-2-hidróxi-3-(2-(trans-4-(2-imino-3-metilimida-

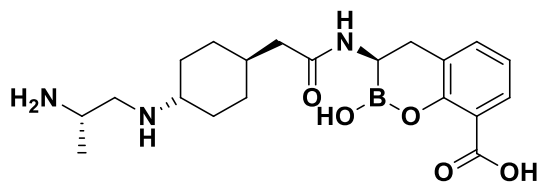
olidin-1-il)ciclo-hexil)acetamido)-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]  
oxaborinina-8-carboxílico



[00356] Síntese de ácido (R)-2-hidróxi-3-(2-(trans-4-(2-imino-3-metilimidazolidin-1-il)ciclo-hexil)acetamido)-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2] oxaborinina-8-carboxílico.

[00357] Ao ácido (R)-2-hidróxi-3-(2-(trans-4-(2-(metilamino)etilamino)ciclo-hexil) acetamido)-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico do Exemplo 51 (10 mg) em MeOH (1 mL) foi adicionado (1H-pirazol-1-il)metanodiilidenodicarbamato de terc-butila (12 mg) e TEA (0,1 mL). A mistura de reação foi agitada na TA durante 48 h. O solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo foi tratado com uma mistura de TFA (3 mL) e DCM (2 mL) e agitado durante 1 h. O solvente foi depois removido *in vacuo* e o produto bruto foi purificado por HPLC preparativa de fase inversa e secado utilizando a liofilização. ESI-MS m/z 429 (MH)<sup>+</sup>.

EXEMPLO 53: ácido (R)-3-(2-(trans-4-((S)-2-aminopropilamino) ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2] oxaborinina-8-carboxílico



Etapa 1: Síntese de ácido 3-((2R)-2-(2-(trans-4-aminociclo-hexil)acetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoico.

[00358] Ao 3-((2R)-2-(2-(trans-4-(terc-butoxicarbonilamino)ciclo-hexil)acetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butila da etapa 1 do Exemplo 6 (640

mg) foi adicionado 4 N HCl em dioxano (4 mL). A mistura de reação resultante foi agitada na TA durante 1 h. Éter dietílico foi adicionado ao precipitado fora do produto como sólido branco (500 mg) que foi utilizado diretamente na próxima etapa.

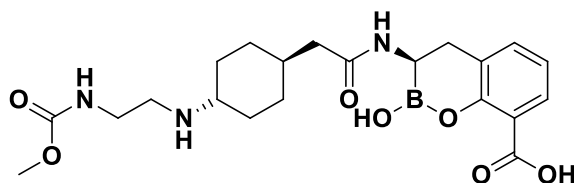
Etapa 2: Síntese de ácido 3-((2R)-2-(2-(trans-4-((S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propilamino)ciclo-hexil)acetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoico.

[00359] Preparado a partir do ácido 3-((2R)-2-(2-(trans-4-amino) ciclo-hexil) acetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo [6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoico e do 1-oxopropan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butila após o procedimento descrito no Exemplo 27.

Etapa 3: Síntese de ácido (R)-3-(2-(trans-4-((S)-2-aminopropilamino) ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.

Ao ácido 3-((2R)-2-(2-(trans-4-((S)-2-(terc-butoxicarbonilamino) propilamino)ciclo-hexil)acetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoico da etapa 2 em um frasco foi adicionado 3 N HCl aquoso e a mistura de reação foi agitada em refluxo durante 1 h. O produto foi purificado utilizando HPLC de fase inversa e secado utilizando a liofilização. ESI-MS m/z 409 (MH)<sup>+</sup>.

EXEMPLO 54: ácido (R)-2-hidróxi-3-(2-(trans-4-(2-(metoxycarbonilamino)etilamino)ciclo-hexil)acetamido)-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico

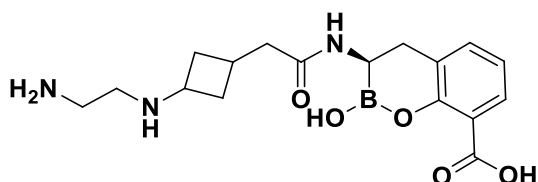


[00360] Síntese de ácido (R)-2-hidróxi-3-(2-(trans-4-(2-(metoxycarbonilamino) etilamino) ciclo-hexil) acetamido)-3,4-di-hidro-2H-benzo [e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.

[00361] Ao ácido (R)-2-hidróxi-3-(2-(trans-4-(2-(metilamino)etila-

mino)ciclo-hexil) acetamido)-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico do Exemplo 51 (39 mg) em uma mistura de H<sub>2</sub>O (1 mL), THF (1 mL) e MeOH (1 mL) foi adicionado NaHCO<sub>3</sub> (200 mg), seguido por cloroformiato de metila (1,2 eq). A mistura de reação foi agitada na TA durante a noite. O solvente foi depois removido *in vacuo* e o produto bruto foi purificado por HPLC preparativa de fase inversa e secado utilizando a liofilização. ESI-MS m/z 448 (MH)<sup>+</sup>.

**EXEMPLO 55:** ácido (R)-3-(2-(3-(2-aminoetilamino)ciclobutil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



**Etapa 1:** Síntese de 2-(3-(2-(terc-butoxicarbonilamino)etilamino)ciclobutil)acetato de metila.

[00362] Ao 2-(3-oxociclobutil) acetato de metila (284 mg) e 2-aminoetilcarbamato de terc-butila (336 mg) em um frasco, foi adicionado MeOH (10 mL) e Pd/C (10 %, 50 mg). A mistura de reação foi agitada sob atmosfera de hidrogênio durante a noite. No final da reação, o catalisador foi filtrado através do tampão de Celite e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto (577 mg) foi conduzido para a próxima etapa sem mais purificação.

**Etapa 2:** Síntese de 2-(3-(terc-butoxicarbonil(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)amino) ciclobutil)acetato de metila.

[00363] Ao produto da etapa 1 em DCM (15 mL) foi adicionado TEA (0,35 mL) e dicarbonato de di-terc-butila (480 mg). A mistura de reação foi agitada na TA durante a noite. A fase orgânica foi lavada com 1 N HCl, água e salmoura, secada por sulfato de sódio. A remoção de solventes sob pressão reduzida proporcionou o produto (1,0 g) sem outra caracterização.

**Etapa 3:** Síntese de ácido 2-(3-(terc-butoxicarbonil(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)amino) ciclobutil)acético.

[00364] Ao 2-(3-(terc-butoxicarbonil(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)amino) ciclobutil)acetato de metila da etapa 2 em uma mistura de MeOH e H<sub>2</sub>O foi adicionado 1N NaOH (8 mL). A mistura de reação resultante foi agitada na TA durante a noite. Metade dos solventes foi removida sob pressão reduzida e 1N HCl foi adicionado para ajustar o pH da solução para 4. A fase aquosa foi extraída com EtOAc por três vezes. A fase orgânica combinada foi depois secada e concentrada *in vacuo* para proporcionar o ácido (0,9 g).

**Etapa 4:** Síntese de 3-((R)-2-(2-(3-(terc-butoxicarbonil(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)amino)ciclobutil)acetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butila

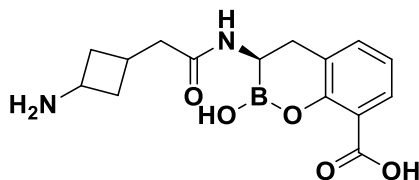
[00365] Preparado a partir do éster terc-butílico de ácido 2-metóxi-3-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-ilmetil)-benzoico e do ácido 2-(3-(terc-butoxicarbonil(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)amino) ciclobutil)acético após o procedimento descrito na Etapa 1 do Exemplo 1. O produto bruto foi purificado por cromatografia cintilante em sílica-gel (hexano/EtOAc, 2:1 a 1:2). ESI-MS m/z 784,1 (MH)<sup>+</sup>.

**Etapa 5:** Síntese de ácido (R)-3-(2-(3-(2-aminoetilamino)ciclobutil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.

[00366] Preparado a partir do 3-((R)-2-(2-(3-(terc-butoxicarbonil(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)amino)ciclobutil)acetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butila e BCl<sub>3</sub> após o procedimento descrito na Etapa 2 do Exemplo 1. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa de fase inversa e secado utilizando a liofilização. ESI-MS m/z 362 (MH)<sup>+</sup>.



**EXEMPLO 56:** (R)-3-(2-(3-aminociclobutil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-ácido carboxílico



**Etapa 1:** Síntese de 2-(3-(2,4-dimetoxibenzilamino)ciclobutil)acetato de metila.

[00367] Ao 2-(3-oxociclobutil)acetato de metila (426 mg) e (2,4-dimetoxifenil)metanamina (501 mg) em um frasco foi adicionado MeOH (20 mL) e Pd/C (10 %, 100 mg). A mistura de reação foi agitada sob atmosfera de hidrogênio durante a noite. O catalisador foi removido por meio de filtração através do tampão de Celite. A remoção do solvente proporcionou o produto bruto (850 mg) que foi utilizado diretamente na próxima etapa sem mais purificação.

**Etapa 2:** Síntese de 2-(3-(terc-butoxicarbonil(2,4-dimetoxibenzil)amino)ciclobutil)acetato de metila.

[00368] Ao produto da etapa 1 em DCM (20 mL) foi adicionado TEA (0,56 mL) e dicarbonato de di-terc-butila (900 mg). A mistura de reação foi agitada na TA durante a noite. A fase orgânica foi lavada com 1 N HCl, água e salmoura, secada por sulfato de sódio anidro. Remoção de solventes sob pressão reduzida para proporcionar o produto que foi purificado por cromatografia cintilante (0,75 g).

**Etapa 3:** Síntese de ácido 2-(3-(terc-butoxicarbonil(2,4-dimetoxibenzil)amino)ciclobutil)acético.

[00369] Ao 2-(3-(terc-butoxicarbonil(2,4-dimetoxibenzil)amino)ciclobutil)acetato de metila da etapa 2 em uma mistura de MeOH, THF e H<sub>2</sub>O foi adicionado 1N NaOH (10 mL). A mistura de reação resultante foi agitada na TA durante 2 h. Metade dos solventes foi removida sob pressão reduzida e 1N HCl foi adicionado para ajustar o pH da solução para 4. A fase aquosa foi extraída com EtOAc por três vezes. A fase

orgânica combinada foi depois secada e concentrada *in vacuo* para proporcionar o ácido (0,67 g).

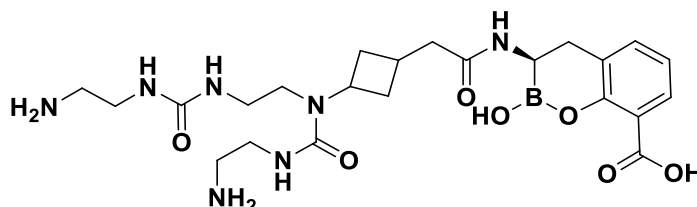
Etapa 4: Síntese de 3-((2R)-2-(2-(3-(terc-butoxicarbonilamino) ciclobutil) acetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butila.

[00370] Preparado a partir do éster terc-butílico de ácido 2-metóxi-3-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-ilmetil)-benzoico e do ácido 2-(3-(terc-butoxicarbonil(2,4-dimetoxibenzil)amino) ciclobutil) acético após o procedimento descrito na Etapa 1 do Exemplo 1. O produto bruto foi purificado por cromatografia cintilante em sílica-gel (hexano/EtOAc, 2:1 a 1:2). ESI-MS m/z 641,1 (MH)<sup>+</sup>.

Etapa 5. Síntese de ácido (R)-3-(2-(3-(2-aminoetilamino)ciclobutil) acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.

[00371] Preparado a partir do 3-((2R)-2-(2-(3-(terc-butoxicarbonilamino)ciclobutil)acetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butila e BCl<sub>3</sub> após o procedimento descrito na Etapa 2 do Exemplo 1. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa de fase inversa e secado utilizando liofilização. ESI-MS m/z 319 (MH)<sup>+</sup>.

EXEMPLO 57: ácido (R)-3-(2-(3-(3-(2-aminoetil)-1-(2-(3-(2-aminoetil) ureído)etil)ureído)ciclobutil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



Etapa 1: Síntese de ácido 3-((2R)-2-(2-(3-(2-aminoetilamino)ciclobutil) acetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoico.

[00372] Preparado a partir do 3-((R)-2-(2-(3-(terc-butoxicarbonil(2-

(terc-butoxicarbonilamino)etil)amino)ciclobutil)acetamido)-2(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butila (Etapa 4 do Exemplo 55) e 4 N HCl após o procedimento descrito em Etapa 1 do Exemplo 53.

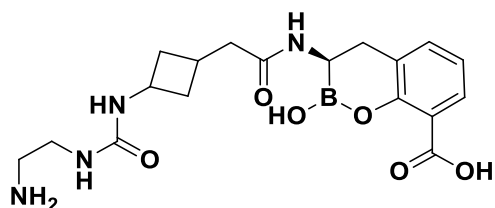
Etapa 2: Síntese de ácido (R)-3-(2-(3-(3-(2-aminoetil)-1-(2-(3-(2-aminoetil)ureído)etil)ureído)ciclobutil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.

[00373] Ao 1,1'-carbonildiimidazol (180 mg) em DCM (5 mL) foi adicionado 2-aminoetilcarbamato de terc-butila (160 mg). A mistura de reação resultante foi agitada na TA durante 1 h. Uma parte desta solução (1 mL) foi depois adicionada ao ácido 3-((2R)-2-(2-(3-(2-aminoetilamino) ciclobutil)acetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo [6,1,1,0<sup>2,6</sup>] dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoico da etapa 1 (20 mg) em DMF e TEA (2 eq) em um frasco diferente. A mistura de reação foi agitada durante a noite. Água foi adicionada e extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secadas e concentradas *in vacuo* para proporcionar o produto que foi utilizado diretamente na próxima etapa.

Etapa 3: Síntese de ácido (R)-3-(2-(3-(3-(2-aminoetil)-1-(2-(3-(2-aminoetil)ureído)etil)ureído)ciclobutil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.

[00374] Preparado a partir do ácido (R)-3-(2-(3-(3-(2-aminoetil)-1-(2-(3-(2-aminoetil)ureído)etil)ureído)ciclobutil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico e BCl<sub>3</sub> após o procedimento descrito na Etapa 2 do Exemplo 1. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa de fase inversa e secado utilizando a liofilização. ESI-MS m/z 534 (MH)<sup>+</sup>.

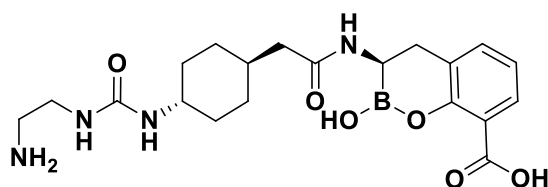
EXEMPLO 58: ácido (R)-3-(2-(3-(3-(2-aminoetil)ureído)ciclobutil) acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



[00375] Síntese de ácido (R)-3-(2-(3-(3-(2-aminoetil)ureído) ciclobutil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.

[00376] Preparado a partir do 3-((2R)-2-(2-(3-(terc-butoxicarbonilamino) ciclobutil)acetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,02,6] dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butila (Etapa 4 do Exemplo 56) após o procedimento descrito no Exemplo 57. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa de fase inversa e secado utilizando a liofilização. ESI-MS m/z 405 (MH)<sup>+</sup>.

EXEMPLO 59: ácido (R)-3-(2-(trans-4-(3-(2-aminoetil)ureído) ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2] oxaborinina-8-carboxílico

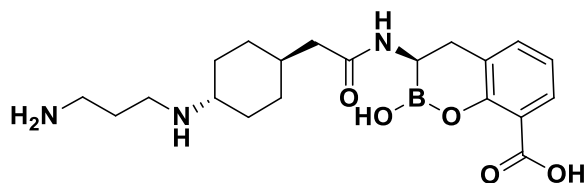


[00377] Síntese de ácido (R)-3-(2-(trans-4-(3-(2-aminoetil)ureído) ciclo-hexil) acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.

[00378] Preparado a partir do ácido 3-((2R)-2-(2-(trans-4-aminociclo-hexil) acetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,02,6] dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoico (Etapa 1 do Exemplo 53) após o procedimento descrito no Exemplo 57. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa de fase inversa e secado utilizando a liofilização. ESI-MS m/z 433 (MH)<sup>+</sup>.

EXEMPLO 60: ácido (R)-3-(2-(trans-4-(3-aminopropilamino) ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2] oxaborinina-8-

carboxílico



Etapa 1: Síntese de 2-[4-[3-(*tert*-butoxicarbonilamino)propilamino]ciclo-hexil]acetato de etila.

[00379] O composto do título (isolado como uma mistura 4:1 de isômeros trans:cis) foi preparado utilizando essencialmente o mesmo procedimento utilizado no Exemplo 48, Etapa 1, exceto que utilizando *tert*-butil N-(3-aminopropil)carbamato em vez de 2-(N-[2-(amino)-etil]-amino)-piridina.

Etapa 2: Síntese de 2-[4-[*tert*-butoxicarbonil-[3-(*tert*-butoxicarbonilamino)propil]amino]ciclo-hexil]acetato de etila.

[00380] O composto do título (isolado como uma mistura 4:1 de isômeros trans:cis) foi preparado utilizando essencialmente o mesmo procedimento utilizado no Exemplo 48, Etapa 2, exceto que utilizando etil 2-[4-[3-(*tert*-butoxicarbonilamino)propilamino]ciclo-hexil]acetato de *tert*-butila em vez de 2-[4-[2-(2-piridilamino)etilamino]ciclo-hexil]acetato de etila.

Etapa 3. Síntese de ácido trans-2-[4-[*tert*-butoxicarbonil-[3-(*tert*-butoxicarbonilamino)propil]amino]ciclo-hexil]acético.

[00381] A uma solução de 2-[4-[*tert*-butoxicarbonil-[3-(*tert*-butoxicarbonilamino)propil]amino]ciclo-hexil]acetato de etila (1,53 g, 3,47 mmol) em metanol (3 mL) e THF (3 mL) foi adicionado NaOH (7,5 mL, 1M aquoso). A solução resultante foi agitada durante 2,75 horas, acidificada com HCl (8 mL, 1M aquoso). Esta mistura foi extraída com acetato de etila, lavada com salmoura, secada por sulfato de magnésio e concentrada. O resíduo foi absorvido em éter (5 mL). A esta solução foi adicionado (-)  $\alpha$ -metil-benzilamina (428  $\mu$ l, 347 mmol) e a solução resultante deixada em repouso durante a noite. A massa cristalina foi

filtrada, lavada com éter e o sólido coletado recristalizado a partir de isopropanol / éter para fornecer 1,1 g de sólido. Este material foi colocado em suspensão com acetato de etila, lavado com 1 M HCl aquoso, seguido por salmoura, secado por sulfato de magnésio e concentrado para fornecer o composto do título.

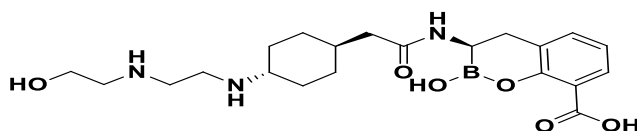
**Etapa 4:** Síntese de diéster de (+) pinanodiolato de ácido [1-[[2-[4-[*tert*-butoxicarbonil-[3-(*tert*-butoxicarbonilamino)propil]amino]ciclo-hexil]acetil] amino]-2-(3-*tert*-butoxicarbonil-2-metóxi-fenil)etil]borônico.

[00382] O composto do título foi preparado utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 50; etapa 9, exceto que utilizando ácido trans-2-[4-[*tert*-butoxicarbonil-[3-(*tert*-butoxicarbonilamino)propil]amino]ciclo-hexil]acético em vez de ácido 2-[4-trans-[*tert*-butoxicarbonil-[2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil]amino]ciclo-hexil] acético.

**Etapa 5:** Síntese de ácido (R)-3-(2-(trans-4-(3-aminopropilamino) ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.

[00383] O composto do título foi preparado utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 49; etapa 7 exceto que utilizando diéster de (+) pinanodiolato de ácido [1-[[2-[4-[*tert*-butoxicarbonil-[3-(*tert*-butoxicarbonilamino)propil]amino]ciclo-hexil]acetil]amino]-2-(3-*tert*-butoxicarbonil-2-metóxi-fenil)etil]borônico em vez de diéster de (+) pinanodiolato de ácido [(1R)-1-[[2-[4-[*tert*-butoxicarbonil-[2-(metanossulfonamido)etil]amino]ciclo-hexil]acetil]amino]-2-(3-*tert*-butoxicarbonil-2-metóxi-fenil)etil]borônico.

**EXEMPLO 61:** ácido (R)-2-hidróxi-3-(2-(trans-4-(2-(2-hidroxi-etilamino)etilamino)ciclo-hexil)acetamido)-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



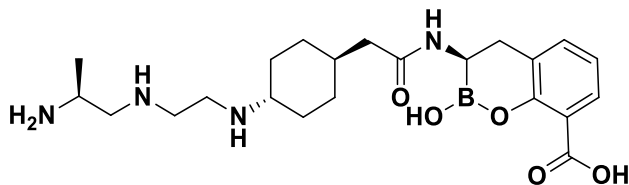
Etapa 1: Síntese de ácido (R)-3-(2-(trans-4-(2-(2-(terc-butildimetilsililóxi)etilamino)etilamino)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.

[00384] Ao ácido (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoetilamino)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico do Exemplo 15 (92 mg) em MeOH (2 mL) foi adicionado TEA (70 µl), ácido acético (30 µl), 2-(terc-butildimetilsililóxi)acetaldeído (35 mg) e triacetoxiboroidreto de sódio (212 mg). A mistura de reação foi agitada durante a noite na TA. Solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto foi conduzido para a próxima etapa sem mais purificação.

Etapa 2: Síntese de ácido (R)-2-hidróxi-3-(2-(trans-4-(2-(2-hidroxietilamino)etilamino)ciclo-hexil)acetamido)-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico

[00385] Ao composto da etapa 1 foi adicionado uma mistura de TFA (2 mL) e H<sub>2</sub>O (0,2 mL). A mistura de reação resultante foi agitada na TA durante 2 h. Os solventes foram depois removidos *in vacuo* e o resíduo purificado por HPLC preparativa de fase inversa e secado utilizando a liofilização. ESI-MS m/z 434 (MH)<sup>+</sup>.

EXEMPLO 62: ácido (R)-3-(2-(trans-4-(2-((S)-2-aminopropilamino)etilamino)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



Etapa 1: Síntese de ácido (R)-3-(2-(trans-4-(2-((S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propilamino)etilamino)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.

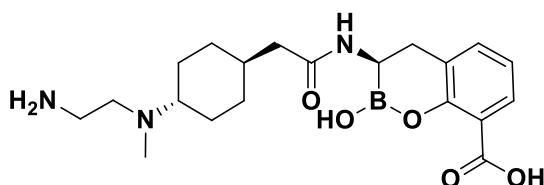
[00386] Ao ácido (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoetilamino)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carbo-

xílico do Exemplo 15 (92 mg) em MeOH (2 mL) foi adicionado TEA (70 µl), ácido acético (30 µl), 1-oxopropan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butila (86 mg) e triacetoxiboroidreto de sódio (212 mg). A mistura de reação foi agitada durante a noite na TA. O solvente foi removido e o produto foi conduzido para a próxima etapa sem mais purificação.

Etapa 2: Síntese de ácido (R)-3-(2-(trans-4-(2-((S)-2-aminopropilamino)etilamino)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.

[00387] Ao composto da etapa 1 foi adicionado 3N HCl (2 mL) e a mistura de reação resultante foi aquecida em refluxo durante 1 h. Os solventes foram depois removidos *in vacuo* e o resíduo purificado por HPLC preparativa de fase inversa e secado utilizando a liofilização. ESI-MS m/z 447 (MH)<sup>+</sup>.

EXEMPLO 63: ácido (R)-3-(2-(trans-4-((2-aminoetil)(metil)amino)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.



Etapa 1: Síntese de 2-[4-[2-(terc-butoxicarbonilamino)etilamino] ciclo-hexil]acetato de etila.

[00388] O composto do título (isolado como uma mistura 6,5:1 de isômeros trans:cis) foi preparado utilizando essencialmente o mesmo procedimento utilizado no Exemplo 48, Etapa 1, exceto que utilizando N-(3-aminoetil)carbamato de *terc*-butila em vez de 2-(N-[2-(amino)-etil]-amino)-piridina.

Etapa 2: Síntese de 2-[4-[2-(terc-butoxicarbonilamino)etil-metil-amino] ciclo-hexil]acetato de etila.

[00389] A uma solução de 2-[4-[2-(terc-butoxicarbonilamino)etilamino]ciclo-hexil] acetato de etila (326 mg, 1 mmol) em diclorometano (4



mL) foi adicionada formalina (97 µl, 1,2 mmol) seguido por ácido acético (60 µl, 1 mmol) e triacetoxiboroidreto de sódio (255 mg, 1,2 mmol). A solução turva resultante foi agitada durante 19 horas. A esta mistura foi adicionado carbonato de sódio (2 mL, solução saturada aquosa). A mistura foi diluída com acetato de etila e separada. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, secado por sulfato de magnésio e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica (10 g sílica; eluída com 2 a 20 % metanol em diclorometano) para fornecer o composto do título.

Etapa 3: Síntese de ácido 2-[4-[2-(terc-butoxicarbonilamino)etil-metil-amino]ciclo-hexil]acético.

[00390] A uma solução de 2-[4-[2-(terc-butoxicarbonilamino)etil-metil-amino]ciclo-hexil]acetato de etila (231 mg, 0,67 mmol) em metanol (2 mL) e THF (2 mL) foi adicionado NaOH (1 mL, 2 M solução aquosa). A solução resultante foi agitada durante 2,75 horas, depois concentrada sob pressão reduzida em aproximadamente ¼ do volume original. O resíduo foi acidificado com HCl (3 mL, 1 M solução aquosa). Esta solução foi purificada diretamente por cromatografia de fase inversa em sílica (30 g de C<sub>18</sub> sílica; eluída com 5 - 100 % acetonoitrila/água/0,1 % TFA) para fornecer o composto do título.

Etapa 4: Síntese de diéster de (+) pinanodiolato de ácido [1-[[2-[4-[2-(terc-butoxicarbonilamino)etil-metil-amino]ciclo-hexil]acetil]amino]-2-(3-terc-butoxicarbonil-2-metóxi-fenil)etil]borônico.

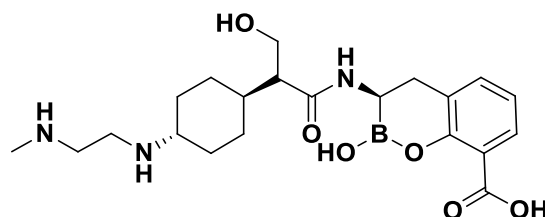
[00391] O composto do título foi preparado utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 50; etapa 9, exceto que utilizando ácido 2-[4-[2-(terc-butoxicarbonilamino)etil-metil-amino] ciclo-hexil]acético em vez de ácido 2-[4-trans-[terc-butoxicarbonil-[2-(terc-butoxicarbonilamino)etil]amino]ciclo-hexil]acético.

Etapa 6: Síntese de ácido (R)-3-(2-(trans-4-((2-aminoetil)(metil amino)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]

oxaborinina-8-carboxílico.

[00392] O composto do título foi preparado utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 49; etapa 7 exceto que utilizando diéster de (+) pinanodiolato de ácido [1-[[2-[4-[2-(terc-butoxicarbonilamino)etil-metil-amino]ciclo-hexil]acetil]amino]-2-(3-terc-butoxicarbonil-2-metóxi-fenil)etil]borônico em vez de diéster de (+) pinanodiolato de ácido [(1R)-1-[[2-[4-[terc-butoxicarbonil-[2-(metanosulfonamido)etil]amino]ciclo-hexil]acetil]amino]-2-(3-terc-butoxicarbonil-2-metóxi-fenil)etil]borônico.

EXEMPLO 64: ácido (R)-2-hidróxi-3-(3-hidróxi-2-(trans-4-(2-(metilamino)etilamino)ciclo-hexil)propanamido)-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



Etapa 1: Síntese de 3-((2R)-2-(2-(trans-4-(terc-butoxicarbonil(2-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)etil)amino)ciclo-hexil)acetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butila.

[00393] Preparado a partir do éster terc-butílico de ácido 2-metóxi-3-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-ilmetil)-benzoico e ácido 2-(trans-4-(terc-butoxicarbonil(2-(terc-butoxicarbonil (metil)amino)etil)amino)ciclo-hexil)acético após o procedimento descrito na etapa 1 do Exemplo 1. O produto bruto foi purificado por cromatografia cintilante em sílica-gel (hexano/EtOAc, 2:1 a 1:2).

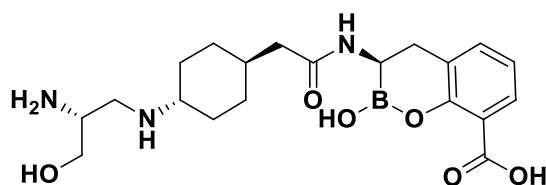
Etapa 2. Síntese de 3-((2R)-2-(2-(trans-4-(terc-butoxicarbonil(2-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)etil)amino)ciclo-hexil)-3-hidroxipropanamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butila.

[00394] Ao 3-((2R)-2-(2-(trans-4-(terc-butoxicarbonil(2-(terc-butoxicarbonil (metil)amino)etil)amino)ciclo-hexil)acetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butila (110 mg) em THF (5 mL) foi adicionado LDA (2 M em benzeno, 160 µl) a -76°C. A mistura de reação foi agitada na mesma temperatura durante 30 min antes que o formaldeído (20 mg) fosse adicionado. A mistura de reação foi deixada aquecer até a TA e agitada durante 4 h. Salmoura foi adicionada e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi secada e concentrada para proporcionar o produto bruto que foi utilizado na próxima etapa sem mais purificação.

Etapa 3: Síntese de ácido (R)-2-hidróxi-3-(3-hidróxi-2-(trans-4-(2-(metilamino)etilamino)ciclo-hexil)propanamido)-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.

[00395] Preparado a partir do 3-((2R)-2-(2-(trans-4-(terc-butoxicarbonil(2-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)etil)amino)ciclo-hexil)-3-hidroxi-propanamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butila e BCl<sub>3</sub> após o procedimento descrito na Etapa 2 do Exemplo 1. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa de fase inversa e secado utilizando a liofilização. ESI-MS m/z 434 (MH)<sup>+</sup>.

EXEMPLO 65: ácido (R)-3-(2-(trans-4-((R)-2-amino-3-hidroxi-propilamino)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.



Etapa 1: Síntese de 2-[trans-4-(amino)-ciclo-hexil]acetato de benzila.

[00396] A uma solução de ácido 2-[4-(terc-butoxicarbonilamino)ciclo-hexil]acético (1,0 g, 4 mmol) em DMF (10 mL) foi adicionado K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (600 mg, 4 mmol) seguido por brometo de benzila (0,5 mL, 4,2

mmol). A mistura resultante foi agitada durante 16,75 horas, diluída com éter, lavada com água (2X) seguida por salmoura, secada por sulfato de magnésio e concentrada. O resíduo foi absorvido em diclorometano (12 mL). A esta solução foi adicionado TFA (3 mL). A solução resultante foi agitada durante 2,5 horas depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi absorvido em acetato de etila, lavado com solução saturada de bicarbonato de sódio seguido por salmoura, secado por sulfato de magnésio e concentrado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título como um sólido branco.

Etapa 2: Síntese de (3R)-4-[[[4-(2-benzilóxi-2-oxo-etil)ciclo-hexil]-*terc*-butoxicarbonil-amino]metil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butila.

[00397] A uma solução de (3R)-4-formil-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butila (460 mg, 2 mmol) em diclorometano (6 mL) foi adicionado 2-[trans-4-(amino)-ciclo-hexil]acetato de benzila (494 mg, 2 mmol) seguido por triacetoxiboroidreto de sódio (636 mg, 3 mmol) e ácido acético (120 µl, 2 mmol). A solução resultante foi agitada durante 16,75 horas. A esta solução foi adicionado carbonato de sódio (solução saturada aquosa). A mistura foi diluída com acetato de etila, lavada com salmoura, secada por sulfato de magnésio e concentrada. O resíduo foi absorvido em diclorometano (6 mL). A esta solução foi adicionado dicarbonato de di-*terc*-butila (654 mg, 3 mmol) seguido por trietilamina (460 µl, 3,3 mmol). Esta solução foi agitada durante 2 horas depois diluída com éter, lavada com salmoura, secada por sulfato de magnésio e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica (25 g sílica; eluída com 10 a 40 % acetato de etila em hexanos) para fornecer o composto do título como um sólido branco.

Etapa 3: Síntese de ácido 2-[4-[*terc*-butoxicarbonil-[(3R)-3-*terc*-butoxicarbonil-2,2-dimetil-oxazolidin-4-il]metil]amino]ciclo-hexil]acético.

[00398] A uma solução de (3R)-4-[[[4-(2-benzilóxi-2-oxo-etil)ciclo-hexil]-*terc*-butoxicarbonil-amino]metil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butila (520 mg, 0,928 mmol) em acetato de etila (4 mL) foi adicionado paládio em carbono (56 mg, 10 % paládio em pó de carbono seco). A mistura foi submetida ao tratamento de retirada de gás, esguichada com gás de hidrogênio e agitada sob esta atmosfera durante 20 minutos. O sistema foi novamente submetido ao tratamento de retirada de gás, depois esguichada com argônio. Esta mistura foi diluída com diclorometano, filtrada através de celita e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi triturado com hexano para fornecer o composto do título como um sólido branco.

Etapa 4: Síntese de diéster de (+) pinanodiolato de ácido [1-[[2-[4-[*terc*-butoxicarbonil-[(3R)-3-*terc*-butoxicarbonil-2,2-dimetil-oxazolidin-4-il]metil]amino]ciclo-hexil]acetil]amino]-2-(3-*terc*-butoxicarbonil-2-metóxi-fenil)etil]borônico.

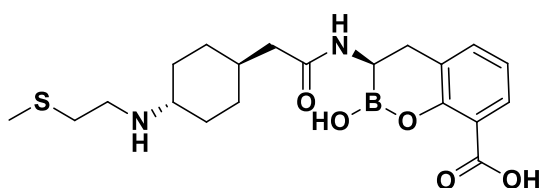
[00399] O composto do título foi preparado utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 50; etapa 9, exceto que utilizando o ácido 2-[4-[*terc*-butoxicarbonil-[(3R)-3-*terc*-butoxicarbonil-2,2-dimetil-oxazolidin-4-il]metil]amino]ciclo-hexil]acético em vez do ácido 2-[4-trans-[*terc*-butoxicarbonil-[2-(*terc*-butoxicarbonilamino) etil]amino]ciclo-hexil] acético.

Etapa 5: Síntese de ácido (R)-3-(2-(trans-4-((R)-2-amino-3-hidroxi-propilamino)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.

[00400] O composto do título foi preparado utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 49; etapa 7, exceto que utilizando diéster de (+) pinanodiolato de ácido [1-[[2-[4-[*terc*-butoxicarbonil-[(3R)-3-*terc*-butoxicarbonil-2,2-dimetil-oxazolidin-4-il]metil]amino]ciclo-hexil]acetil]amino]-2-(3-*terc*-butoxicarbonil-2-metóxi-fenil)etil]borônico em vez de diéster de (+) pinanodiolato de

ácido [(1R)-1-[[2-[4-[*tert*-butoxicarbonil-2-(metanossulfonamido)etil]amino] ciclo-hexil]acetil]amino]-2-(3-*tert*-butoxicarbonil-2-metóxi-fenil)etil] borônico.

EXEMPLO 66: ácido (R)-2-hidróxi-3-(2-(trans-4-(2-(metiltio) etilamino)ciclo-hexil)acetamido)-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2] oxaborinina-8-carboxílico



Etapa 1: Síntese de 2-[4-(2-metilsulfaniletilamino)ciclo-hexil]acetato de etila.

[00401] O composto do título foi preparado utilizando essencialmente o mesmo procedimento utilizado no Exemplo 48, Etapa 1 exceto que utilizando 2-(metiltio)-etilamina em vez de 2-(N-[2-(amino)-etil]-amino)-piridina.

Etapa 2: Síntese de 2-[4-[*tert*-butoxicarbonil(2-metilsulfaniletil)amino] ciclo-hexil]acetato de etila.

[00402] O composto do título (isolado como uma mistura 6,8:1 de isômeros trans:cis) foi preparado utilizando essencialmente o mesmo procedimento utilizado no Exemplo 48, Etapa 2, exceto que utilizando 2-[4-(2-metilsulfaniletilamino)ciclo-hexil]acetato de etila em vez de 2-[4-[2-(2-piridilamino)etilamino]ciclo-hexil]acetato de etila.

Etapa 3: Síntese de ácido 2-[4-[*tert*-butoxicarbonil(2-metilsulfaniletil)amino]ciclo-hexil]acético.

[00403] A uma solução de 2-[4-[*tert*-butoxicarbonil(2-metilsulfaniletil)amino] ciclo-hexil]acetato de etila (2,11 g, 5,89 mmol) em metanol (10 mL) e THF (10 mL) foi adicionado NaOH (10 mL, 1M aquoso). A solução resultante foi agitada durante 3,75 horas, depois acidificada com HCl (2M, aquoso para pH 2). Esta mistura foi extraída com acetato de etila, lavada com salmoura, secada por sulfato de

magnésio e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica (25 g sílica; eluída com 20 - 60 % acetato de etila em hexanos) para fornecer o composto do título como uma mistura 6,9:1 de isômeros trans a cis.

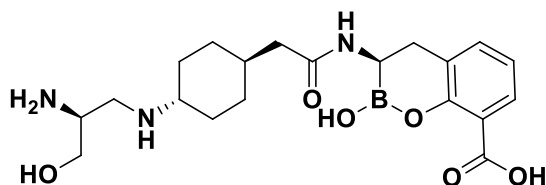
Etapa 4: Síntese de diéster de (+) pinanodiolato de ácido [2-(3-terc-butoxicarbonil-2-metóxi-fenil)-1-[[2-[4-[terc-butoxicarbonil (metilsulfanilmetil)amino]ciclo-hexil]acetil]amino]etil]borônico.

[00404] O composto do título foi preparado utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 50; etapa 9, exceto que utilizando ácido 2-[4-[terc-butoxicarbonil(2-metilsulfaniletil)amino] ciclo-hexil]acético em vez de ácido 2-[4-trans-[terc-butoxicarbonil-[2-(terc-butoxicarbonilamino)etil]amino]ciclo-hexil]acético.

Etapa 5: Síntese de ácido (R)-2-hidróxi-3-(2-(trans-4-(2-(metiltio)etila-amino)ciclo-hexil)acetamido)-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.

[00405] O composto do título foi preparado utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 49; etapa 7, exceto que utilizando diéster de (+) pinanodiolato de ácido [2-(3-terc-butoxicarbonil-2-metóxi-fenil)-1-[[2-[4-[terc-butoxicarbonil(metilsulfanilmetil)amino]ciclo-hexil] acetil]amino]etil] borônico em vez de diéster de (+) pinanodiolato de ácido [(1R)-1-[[2-[4-[terc-butoxicarbonil-[2-(metanossulfonamido)etil] amino]ciclo-hexil] acetil]amino]-2-(3-terc-butoxicarbonil-2-metóxi-fenil)etil]borônico.

EXEMPLO 67: ácido (R)-3-(2-(trans-4-((S)-2-amino-3-hidroxi-propilamino)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



Etapa 1: Síntese de (3S)-4-[[[4-(2-benzilóxi-2-oxo-etil)ciclo-hexil]-terc-

butoxicarbonil-amino]metil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butila.

[00406] O composto do título foi preparado utilizando essencialmente o mesmo procedimento utilizado no Exemplo 65; etapa 2, exceto que utilizando (3S)-4-formil-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butila em vez de (3R)-4-formil-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butila.

Etapa 2: Síntese de ácido 2-[4-[*terc*-butoxicarbonil-[(3S)-3-*terc*-butoxicarbonil-2,2-dimetil-oxazolidin-4-il]metil]amino]ciclo-hexil]acético.

[00407] O composto do título foi preparado utilizando essencialmente o mesmo procedimento utilizado no Exemplo 65; etapa 3, exceto que utilizando (3S)-4-[[[4-(2-benzilóxi-2-oxo-etil)ciclo-hexil]-*terc*-butoxicarbonil-amino]metil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butila em vez de (3R)-4-[[[4-(2-benzilóxi-2-oxo-etil)ciclo-hexil]-*terc*-butoxicarbonil-amino]metil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butila.

Etapa 3: Síntese de diéster de (+) pinanodiolato de ácido [1-[[2-[4-[*terc*-butoxicarbonil-[(3S)-3-*terc*-butoxicarbonil-2,2-dimetil-oxazolidin-4-il]metil]amino]ciclo-hexil]acetil]amino]-2-(3-*terc*-butoxicarbonil-2-metóxi-fenil)etil]borônico

[00408] O composto do título foi preparado utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 50; etapa 9, exceto que utilizando ácido 2-[4-[*terc*-butoxicarbonil-[(3S)-3-*terc*-butoxicarbonil-2,2-dimetil-oxazolidin-4-il]metil]amino]ciclo-hexil]acético em vez de ácido 2-[4-trans-[*terc*-butoxicarbonil-[2-(*terc*-butoxicarbonilamino)etil] amino]ciclo-hexil] acético.

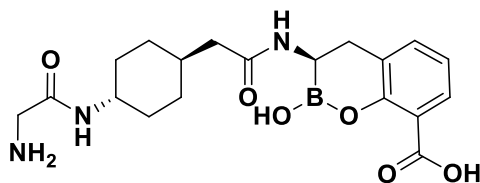
Etapa 4: Síntese de ácido (R)-3-(2-(trans-4-((S)-2-amino-3-hidroxipropilamino)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.

[00409] O composto do título foi preparado utilizando essencialmente



o mesmo procedimento descrito no Exemplo 49; etapa 7, exceto que utilizando diéster de (+) pinanodiolato de ácido [1-[[2-[4-[*tert*-butoxicarbonil-[(3*S*)-3-*tert*-butoxicarbonil-2,2-dimetil-oxazolidin-4-il]metil]amino]ciclo-hexil]acetil]amino]-2-(3-*tert*-butoxicarbonil-2-metóxi-fenil)etil]borônico em vez de diéster de (+) pinanodiolato de ácido [(1*R*)-1-[[2-[4-[*tert*-butoxicarbonil-2-(metanossulfonamido)etil]amino] ciclo-hexil]acetil]amino]-2-(3-*tert*-butoxicarbonil-2-metóxi-fenil)etil] borônico.

**EXEMPLO 68:** ácido (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoacetamido)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



**Etapa 1:** Síntese de ácido 3-((2*R*)-2-(2-(trans-4-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)acetamido)ciclo-hexil)acetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoico.

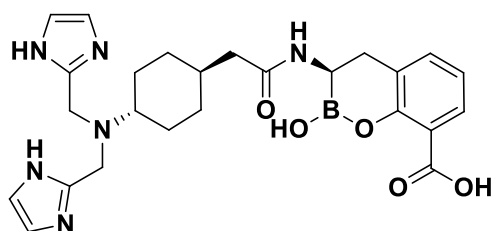
[00410] Ao ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)acético (175 mg) em um frasco foi adicionado HATU (380 mg) e N-metil morfolina (0,56 mL). Após agitação na TA durante 1 h, esta solução foi adicionada ao ácido 3-((2*R*)-2-(2-(trans-4-aminociclo-hexil)acetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoico da etapa 1 do Exemplo 53 (110 mg) em DMF (3 mL). A mistura de reação resultante foi agitada na TA durante a noite. Água foi adicionada à mistura de reação e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi secada e concentrada *in vacuo* para proporcionar o produto bruto que foi utilizado na próxima etapa sem mais purificação.

**Etapa 2:** Síntese de ácido (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoacetamido) ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.

[00411] Preparado a partir do ácido 3-((2*R*)-2-(2-(trans-4-(2-(*tert*-

butoxicarbonilamino)acetamido)ciclo-hexil)acetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoico após o procedimento descrito na Etapa 2 do Exemplo 62. O produto foi purificado por HPLC preparativa de fase inversa e secado utilizando a liofilização. ESI-MS m/z 404 (MH)<sup>+</sup>.

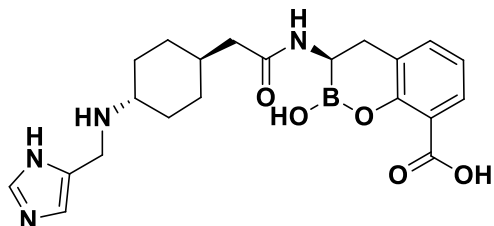
**EXEMPLO 69:** ácido (R)-3-(2-(trans-4-(bis((1H-imidazol-2-il)metil)amino)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.



[00412] Síntese de ácido (R)-3-(2-(trans-4-(bis((1H-imidazol-2-il)metil)amino) ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.

[00413] Preparado a partir do ácido (R)-3-(2-(trans-4-aminociclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2] oxaborinina-8-carboxílico (Exemplo 6) e 1H-imidazol-2-carbaldeído após o procedimento do Exemplo 27. O produto foi purificado utilizando HPLC de fase inversa para proporcionar o composto do título. ESI-MS m/z 507 (MH)<sup>+</sup>.

**EXEMPLO 70:** ácido (R)-3-(2-(trans-4-((1H-imidazol-5-il)metilamino)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.

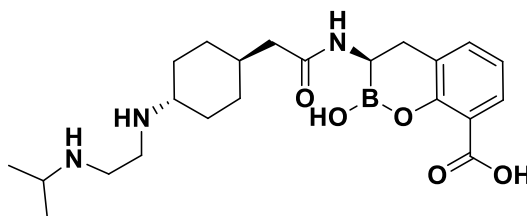


[00414] Síntese de ácido (R)-3-(2-(trans-4-((1H-imidazol-5-il)metilamino) ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]

oxaborinina-8-carboxílico.

[00415] Preparado a partir do ácido (R)-3-(2-(trans-4-aminociclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2] oxaborinina-8-carboxílico (Exemplo 6) e 1H-imidazol-5-carbaldeído após o procedimento do Exemplo 27. O produto foi purificado utilizando HPLC de fase inversa para proporcionar o composto do título. ESI-MS m/z 427 (MH)<sup>+</sup>.

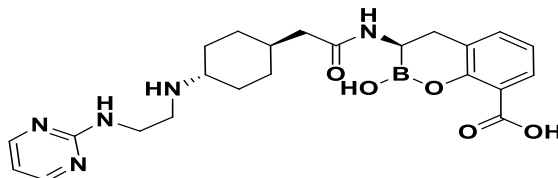
EXEMPLO 71: ácido (R)-2-hidróxi-3-(2-(trans-4-(2-(isopropilamino)etilamino)ciclo-hexil)acetamido)-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2] oxaborinina-8-carboxílico.



[00416] Síntese de ácido (R)-2-hidróxi-3-(2-(trans-4-(2-(isopropilamino)etilamino)ciclo-hexil)acetamido)-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2] oxaborinina-8-carboxílico.

[00417] Ao ácido (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoetilamino)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico do Exemplo 15 (92 mg) em MeOH (2 mL) foi adicionado TEA (70 µl), ácido acético (30 µl), acetona (0,1 mL) e triacetoxiboroidreto de sódio (212 mg). A mistura de reação foi agitada durante a noite na TA. O solvente foi removido e o produto foi purificado utilizando HPLC de fase inversa para proporcionar o composto do título. ESI-MS m/z 432 (MH)<sup>+</sup>.

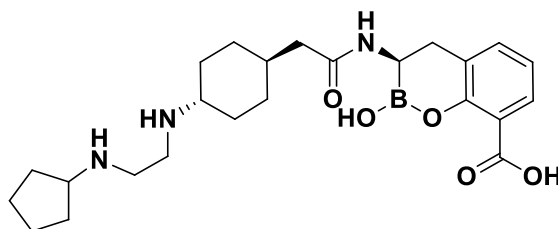
EXEMPLO 72: ácido (R)-2-hidróxi-3-(2-trans-4-(2-(pirimidin-2-ilamino)etilamino)ciclo-hexil)acetamido)-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2] oxaborinina-8-carboxílico.



[00418] Síntese de ácido (R)-2-hidróxi-3-(2-trans-4-(2-(pirimidin-2-ilamino)etilamino)ciclo-hexil)acetamido)-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.

[00419] Ao ácido (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoetilamino)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico do Exemplo 15 (46 mg) em MeOH (2 mL) foi adicionado TEA (70 µl) e 2-cloropirimidina (25 mg). A mistura de reação foi agitada a 70°C durante a noite. O solvente foi removido e o produto foi purificado utilizando HPLC de fase inversa para proporcionar o composto do título. ESI-MS m/z 468 (MH)<sup>+</sup>.

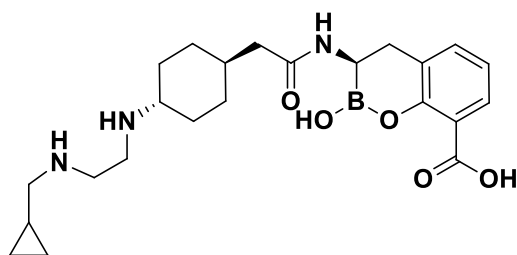
EXEMPLO 73: ácido (R)-3-(2-(trans-4-(2-(ciclopentilamino)etilamino)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.



[00420] Síntese de ácido (R)-3-(2-(trans-4-(2-(ciclopentilamino)etilamino)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.

[00421] Preparado a partir do ácido (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoetilamino)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico e ciclopentanona após o procedimento descrito no Exemplo 71. O produto foi purificado utilizando HPLC de fase inversa para proporcionar o composto do título. ESI-MS m/z 458 (MH)<sup>+</sup>.

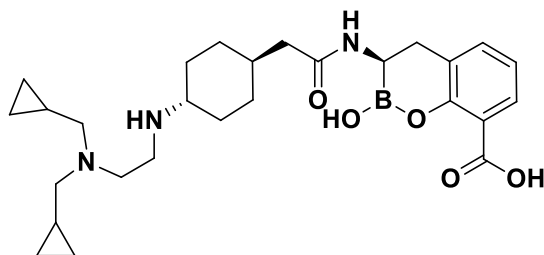
EXEMPLO 74: ácido (R)-3-(2-(trans-4-(2-(ciclopropilmetilamino)etilamino)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.



[00422] Síntese de ácido (R)-3-(2-(trans-4-(2-(ciclopropilmetilamino)etilamino)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.

[00423] Preparado a partir do ácido (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoetilamino)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico e ciclopropanocarbaldeído após o procedimento descrito no Exemplo 71. O produto foi purificado utilizando HPLC de fase inversa para proporcionar o composto do título. ESI-MS  $m/z$  444 (MH)<sup>+</sup>.

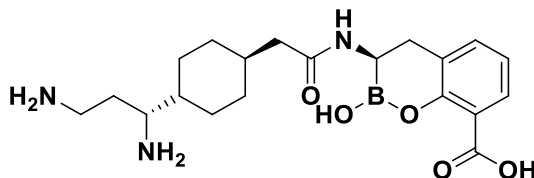
EXEMPLO 75: ácido (R)-3-(2-(trans-4-(2-(bis(ciclopropilmetil)amino)etilamino)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.



[00424] Síntese de ácido (R)-3-(2-(trans-4-(2-(bis(ciclopropilmetil)amino)etilamino)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2] oxaborinina-8-carboxílico.

[00425] Preparado a partir do ácido (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoetilamino)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico e ciclopropanocarbaldeído após o procedimento descrito no Exemplo 71. O produto foi purificado utilizando HPLC de fase inversa para proporcionar o composto do título. ESI-MS  $m/z$  498 (MH)<sup>+</sup>.

EXEMPLO 76: ácido (R)-3-(2-(trans-4-(1,3-diaminopropil)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.



[00426] Síntese de ácido 2-(trans-4-(2,2,12,12-tetrametil-4,10-dioxo-3,11-dioxa-5,9-diazatridecan-6-il)ciclo-hexil)acético.

Etapa 1: Síntese de 2-(1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-il)acetato de etila.

[00427] A uma suspensão esfriada (0 °C) de NaH (60 %, 4,4 g, 110 mmol) em THF (200 mL) foi adicionado fosfonoacetato de trietila (25,16 g, 110 mmol) em uma taxa de modo a produzir um desenvolvimento progressivo suave de gás. Após completar a adição, a solução homogênea foi agitada durante 30 min. A esta solução foi adicionado 1,4-ciclo-hexanodiona monoetileno cetil (15,62 g, 100 mmol) em THF (40 mL) durante 10 min. Após completar a adição, o banho de gelo foi removido e a agitação continuou durante 3 h. A reação foi esfriada rapidamente pela adição de NH<sub>4</sub>Cl saturado aquoso, extraída com EtOAc, lavada com salmoura, secada por Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. A filtração e a evaporação para secura forneceu o produto bruto que foi utilizado na próxima etapa sem mais purificação.

[00428] O produto bruto acima (25,3 g, 100 mmol) foi dissolvido em MeOH (80 mL) e adicionado 10 % Pd/C (1 g). A mistura resultante foi hidrogenada em 35 psi durante 3 h. Após filtração e evaporação, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna cintilante (eluente: 20 % EtOAc em hexanos a 30 %) que forneceu o produto como óleo incolor (20 g, 87 %).

Etapa 2: Síntese de 2-(1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-il)etanol.

[00429] A uma solução de 2-(1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-il)acetato de etila da etapa 1 (3,31 g, 14,5 mmol) em Et<sub>2</sub>O (80 mL) a 0 °C sob N<sub>2</sub>

foi adicionado  $\text{LiAlH}_4$  (1M em THF, 13,66 mL, 13,66 mmol) em 15 min. A mistura resultante foi agitada a 0 °C durante mais 20 min e esfriada rapidamente pela adição de solução saturada aquosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , extraída com EtOAc, secada por  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . A filtração e a evaporação para secura forneceu o álcool como sólido branco (2,76 g, 100 %). LC/MC: 187,1 (MH)  $^+$ .

Etapas 3: Síntese de 8-(2-(benzilóxi)etil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano.

[00430] A uma suspensão pré-esfriada (0 °C) de NaH (60 % em mineral, 0,44 g, 11 mmol) em THF (20 mL) foi adicionado 2-(1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-il)etanol (1,86 g, 10 mmol) em THF (10 mL). A solução resultante foi agitada a 0 °C durante 10 min, e deixada aquecer para TA, e agitada durante 1 h. À mistura acima foi adicionado brometo de benzila (1,78 g, 15 mmol) e a mistura resultante foi agitada na TA durante a noite. A reação foi esfriada rapidamente pela adição de solução saturada aquosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , extraída com EtOAc, lavada com salmoura, secada por  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . A purificação por cromatografia em coluna cintilante (eluente: 20 % EtOAc em hexanos a 30 %) forneceu o produto (2,3 g, 83 %). LC/MC: 277,1(MH)  $^+$ .

Etapas 4: Síntese de 4-(2-(benzilóxi)etil)ciclo-hexanona.

[00431] Uma solução de 8-(2-(benzilóxi)etil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano (2,30 g, 8,32 mmol) em acetonitrila (18 mL) foi adicionado solução de 6 N HCl e a solução resultante foi agitada na TA durante 2 h. Após remoção de acetonitrila através da evaporação, o resíduo foi neutralizado por  $\text{NaHCO}_3$  sólido, extraído com EtOAc, secado por  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . A filtração e evaporação para secura forneceu a cetona como sólido branco (1,84 g, 95,5 %).

Etapas 5: Síntese de ((2-(4-metilenociclo-hexil)etóxi)metil)benzeno.

[00432] A uma mistura esfriada (-78 °C) de  $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}$  (5,42 g, 14,88 mmol) em THF (25 mL) foi adicionado  $\text{CO}^t\text{Bu}$  (1M em THF,

17,05 mL, 17,05 mmol) por gotejamento sob N<sub>2</sub>. A mistura resultante foi agitada a 0 °C durante 1 h e aquecida para a TA durante mais 1,5 h. A mistura de reação foi depois esfriada para -40 °C, adicionada uma solução de 4-(2-(benzilóxi)etil)ciclo-hexanona (1,8 g, 7,75 mmol) em THF (15 mL) por gotejamento. A mistura foi depois agitada na TA durante a noite e esfriada rapidamente por salmoura, extraída com EtOAc, secada por Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. A purificação por cromatografia em coluna cintilante (eluente: 20 % EtOAc em hexanos a 30 %) forneceu o produto do título (1,77 g, 99 %). LC/MC: 231,1 (MH)<sup>+</sup>.

Etapa 6: Síntese de (trans-4-(2-(benzilóxi)etil)ciclo-hexil)metanol

[00433] A uma solução esfriada (0°C) de ((2-(4-metilenociclo-hexil)etóxi)metil) benzeno (9,68 g, 41,66 mmol) em THF (200 mL) foi adicionado complexo de B<sub>2</sub>H<sub>6</sub> Me<sub>2</sub>S (2 M em THF, 41,66 mL, 83,32 mmol) sob N<sub>2</sub>. Após ser agitada a 0°C durante 2 h e na TA durante mais 2 h, a solução foi esfriada para 0 °C e adicionada uma mistura de 3 M solução aquosa de NaOH (34 mL) e 30 % solução de peróxido de hidrogênio (34 mL) por gotejamento. A mistura resultante foi agitada a 0 °C durante 1 h e na TA durante 1,5 h. A preparação aquosa e a purificação por cromatografia em coluna cintilante (eluente: 40 % EtOAc em hexanos) forneceu o produto como um óleo amarelo (7,04 g, 68 %). LC/MC: 249,1 (MH)<sup>+</sup>.

Etapa 7: Síntese de (trans-4-(2-(benzilóxi)etil)ciclo-hexanocarbaldeído.

[00434] Uma solução de DMSO (2,20 mL, 31 mmol) em DCM (45 mL) foi adicionada por gotejamento a uma solução pré-esfriada (-78 °C) de cloreto de oxalila (2,9 mL, 33,8 mmol) em DCM (45 mL) sob N<sub>2</sub>. Após agitação a -78 °C durante 10 min, uma solução de (trans-4-(2-(benzilóxi)etil)ciclo-hexil)metanol (7,0 g, 28,18 mmol) em DCM (45 mL) foi adicionada por gotejamento. A solução resultante foi agitada a -78 °C durante 15 min, e TEA (23,6 mL, 169,1 mmol) foi adicionado. A solução foi agitada a -78 °C durante 15 min e na TA durante 20 min. A



reação foi diluída com DCM, lavada com solução de 1 M HCl e salmoura, secada por Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. A purificação por cromatografia em coluna cintilante (eluente: 20 % EtOAc em hexanos) forneceu o produto de aldeído como óleo amarelo (6,86 g, 98,8 %).

Etapa 8: Síntese de (R,E)-N-((trans-4-(2-(benzilóxi)etil)ciclo-hexil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida.

[00435] A uma solução de (trans-4-(2-(benzilóxi)etil)ciclo-hexano-carbaldeído (6,45 g, 26,18 mmol) e (R)-(+)-terc-butilsulfinamida (3,49 g, 28,8 mmol) em THF (66 mL) foi adicionado etóxido de titânio(IV) (8,78 mL, 41,89 mmol) sob N<sub>2</sub>. A solução resultante foi agitada na TA durante 20 h e esfriada rapidamente pela adição de solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> por gotejamento. A mistura foi vigorosamente agitada durante 30 min e filtrada através de um tampão de Celite, concentração. Purificação por cromatografia em coluna cintilante (eluente: 20 % EtOAc em hexanos a 30 %) forneceu o produto do título (8,38 g, 92 %). LC/MC: 350,1 (MH)<sup>+</sup>.

Etapa 9: Síntese de (R)-N-(1-(trans-4-(2-(benzilóxi)etil)ciclo-hexil)but-3-enil)-2-metilpropano-2-sulfinamida.

[00436] A uma solução esfriada (0 °C) de (R,E)-N-((trans-4-(2-(benzilóxi)etil)ciclo-hexil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida em DCM (65 mL) foi adicionado cloreto de alil magnésio (2 M em THF, 5,87 mL, 11,74 mmol) por gotejamento sob N<sub>2</sub>. A mistura resultante foi agitada a 0 °C durante 1 h e esfriada rapidamente pela adição de solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl, separada. A fase aquosa foi extraída com EtOAc e a fase orgânica combinada foram lavadas com salmoura, secadas por Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. A purificação por cromatografia em coluna cintilante (eluente: 20 % EtOAc em hexanos) forneceu o produto (2,57 g, 100 %). LC/MC: 392,1(MH)<sup>+</sup>.

Etapa 10: Síntese de 1-((trans-4-(2-(benzilóxi)etil)ciclo-hexil)but-3-enil)-carbamato de terc-butila

[00437] A uma solução agitada de (R)-N-(1-(trans-4-(2-(benzilóxi)etil)ciclo-hexil)but-3-enil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,56 g, 6,5 mmol) em MeOH (3,5 mL) foi adicionada solução de 4 M HCl em 1,4-dioxano (3,25 mL, 13 mmol). A solução resultante foi agitada na TA durante 30 min e depois concentrada. O resíduo foi dissolvido em EtOAc, lavado com salmoura, secado por Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. A filtração e a evaporação para secura forneceu o produto bruto.

[00438] A uma solução um esfriada (0 °C) do produto bruto acima em DCM (40 mL) foi adicionado dicarbonato de di-terc-butila (1,75 g, 7,8 mmol) e TEA (3,62 mL, 26 mmol). A mistura foi lentamente aquecida para a TA e agitada na TA durante 4 h. A reação foi esfriada rapidamente pela adição de solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl, separada. A fase aquosa foi extraída com DCM e os extratos de DCM combinados foram lavados com 20 % ácido cítrico, salmoura, secados por Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. A purificação por cromatografia em coluna cintilante (eluente: 20 % EtOAc em hexanos) forneceu o produto como gel incolor (2,78 g, 40 %). LC/MC: 388,1 (MH)<sup>+</sup>.

Etapas 11: Síntese de 1-(trans-4-(2-(benzilóxi)etil)ciclo-hexil)-3-oxopropilcarbamato de terc-butila.

[00439] A uma solução de 1-((trans-4-(2-(benzilóxi)etil)ciclo-hexil)but-3-enilcarbamato de terc-butila (6,5 mmol) em 1,4-dioxano (118 mL) e água (38 mL) foi adicionado N-metilmorfolina-N-óxido (1,52 g, 13 mmol) e OsO<sub>4</sub> (4 % em peso com água, 1,4 mL, 0,23 mmol). A mistura resultante foi agitada na TA durante 18 h e foi adicionado NaIO<sub>4</sub> (4,87 g, 22,75 mmol). A mistura resultante foi agitada na TA durante 4 h e esfriada rapidamente pela adição de solução saturada aquosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Após a preparação aquosa, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna cintilante (eluente: 10 % EtOAc em hexanos a 30 %) para fornecer o aldeído como óleo incolor (2,36 g, 89,7 %). LC/MC: 412,1 (MNa)<sup>+</sup>.

Etapa 12: Síntese de 1-(trans-4-(2-hidroxietil)ciclo-hexil)-3-oxopropil-carbamato de terc-butila.

[00440] Uma solução do aldeído da etapa acima (2,36 g, 6,06 mmol) em MeOH (20 mL) foi adicionado 10 % Pd/C (0,2 g). A mistura resultante foi hidrogenada por meio de um balão de H<sub>2</sub> na TA durante a noite. Filtração e evaporação para secura proporcionou o produto como um gel incolor (1,87 g, 100 %). LC/MS: 322,1 (MNa)<sup>+</sup>.

Etapa 13: Síntese de acetato de 2-(trans-4-(1-(terc-butoxicarbonilamino)-3-oxopropil)ciclo-hexil)etila.

[00441] A uma solução de 1-(trans-4-(2-hidroxietil)ciclo-hexil)-3-oxopropilcarbamato de terc-butila (1,88 g, 6,28 mmol) em DCM (60 mL) foi adicionado DMAP (quantidade cat.), seguido pela adição de TEA (2,63 mL, 18,84 mmol) e anidrido acético (0,89 mL, 9,42 mmol) a 0 °C sob N<sub>2</sub>. A mistura foi agitada na TA durante 3 h, e diluída com DCM, esfriada rapidamente pela adição de solução aquosa NaHCO<sub>3</sub>. A fase orgânica foi separada e secada por Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. A purificação por cromatografia em coluna cintilante (eluente: 40 % EtOAc em hexanos) forneceu o produto como um gel incolor (1,90 g, 88,6 %).

Etapa 14: Síntese de acetato de 2-(trans-4-(1-(terc-butoxicarbonilamino)-3-hidroxipropil)ciclo-hexil)etila.

[00442] A uma solução esfriada (etileno glicol + gelo seco) de acetato de 2-(trans-4-(1-(terc-butoxicarbonilamino)-3-oxopropil)ciclo-hexil)etila (1,88 g, 5,5 mmol) em etanol (90 mL) foi adicionado NaBH<sub>4</sub> (0,212 g, 5,5 mmol). A mistura foi agitada em -10 ~15 °C durante 10 min e 0 °C durante 10 min, e depois esfriada rapidamente pela adição de solução saturada aquosa de NH<sub>4</sub>Cl (30 mL) e salmoura (30 mL). Após remoção do volátil através da evaporação, o resíduo aquoso foi extraído com EtOAc, secado por Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. A purificação por cromatografia em coluna cintilante (eluente: 30 % EtOAc em hexanos a 40 %) forneceu o produto de álcool (1,0 g, 53 %). LC/MC: 366,1 (MNa)<sup>+</sup>.

Etapa 15: Síntese de acetato de 2-(trans-4-(3-azido-1-(terc-butoxicarbonilamino)propil)ciclo-hexil)etila

[00443] A uma solução esfriada (0 °C) de acetato de 2-(trans-4-(1-(terc-butoxicarbonilamino)-3-hidroxipropil)ciclo-hexil)etila (1,0 g, 2,9 mmol) em DCM (15 mL) foi adicionado TEA (0,81 mL, 5,82 mmol) e cloreto de metanossulfonila (0,34 mL, 4,35 mmol) por gotejamento sob N<sub>2</sub>. A mistura foi agitada na TA durante 3 h e diluída com DCM, lavada com solução aquosa de NH<sub>4</sub>Cl, secada por Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. A purificação por cromatografia em coluna cintilante (eluente: 40 % EtOAc em hexanos) forneceu o mesilato como óleo amarelo (0,96 g, 79 %). LC/MC: 444,1 (MNa)<sup>+</sup>.

[00444] Uma mistura do mesilato (0,95 g, 2,25 mmol) e NaN<sub>3</sub> (1,17 g, 18 mmol) em DMF (25 mL) foi aquecida a 80 °C durante a noite. Após a preparação aquosa, o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna cintilante (eluente: 30 % EtOAc em hexanos) para fornecer a azida como óleo amarelo (0,74 g, 89 %). LC/MS: 391,1 (MNa)<sup>+</sup>.

Etapa 16: Síntese de acetato de 2-(trans-4-(3-amino-1-(terc-butoxicarbonilamino)propil)ciclo-hexil)etila.

[00445] Uma mistura da azida da etapa 15 (0,72 g, 1,95 mmol) e 10 % Pd/C (0,1 g) em MeOH (20 mL) foi hidrogenada por meio de um balão de H<sub>2</sub> na TA durante 18 h. Filtração e evaporação para secar proporcionou a amina em um rendimento quantitativo. LC/MS: 343,1 (MH)<sup>+</sup>.

Etapa 17: Síntese de acetato de 2-(trans-4-(2,2,12,12-tetrametil-4,10-dioxo-3,11-dioxa-5,9-diazatridecan-6-il)ciclo-hexil)etila.

[00446] A uma solução esfriada (0 °C) de acetato de 2-(trans-4-(3-amino-1-(terc-butoxicarbonilamino)propil)ciclo-hexil)etila (1,95 mmol) em DCM (15 mL) foi adicionado dicarbonato de di-terc-butila (0,53 g, 2,34 mmol) e TEA (1,09 mL, 7,8 mmol). A mistura foi lentamente

aquecida para a TA e agitada na TA durante a noite. Após ser esfriada rapidamente através da solução aquosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , a reação foi extraída com DCM, lavada por solução 0,5 N aquosa de HCl, salmoura, e secada por  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Filtração e evaporação para secura proporcionou o produto bruto. LC/MS: 465,1 (MNa)<sup>+</sup>.

Etapa 18: Síntese de 1-(4-(2-hidroxietil)ciclo-hexil)propano-1,3-diildicarbamato de terc-butila.

[00447] A uma solução de acetato de 2-(trans-4-(2,2,12,12-tetrametil-4,10-dioxo-3,11-dioxa-5,9-diazatridecan-6-il)ciclo-hexil)etila (1,95 mmol) em MeOH (5 mL) foi adicionado  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,135 g, 0,975 mmol) e a mistura resultante foi agitada na TA durante 3 h. A reação foi esfriada rapidamente pela adição de solução aquosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Após a remoção de MeOH por evaporação, o resíduo foi extraído com EtOAc, secado por  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Filtração e evaporação para secura proporcionou o produto como uma espuma branca (0,71 g, 91 %). LC/MS: 423,1 (MNa)<sup>+</sup>.

Etapa 19: Síntese de ácido 2-(trans-4-(2,2,12,12-tetrametil-4,10-dioxo-3,11-dioxa-5,9-diazatridecan-6-il)ciclo-hexil)acético.

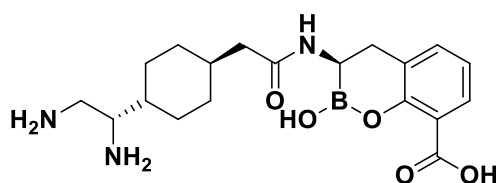
[00448] Uma mistura do 1-(4-(2-hidroxietil)ciclo-hexil)propano-1,3-diildicarbamato de terc-butila (1,95 mmol), cloreto hidratado de rutênio (III) (0,008 g, 0,039 mmol), periodato de sódio (1,67 g, 2,8 mmol) em tetracloreto de carbono (10 mL), acetonitrila (10 mL) e água (10 mL) foi agitada na TA durante 2 h. A mistura de reação foi esfriada para 0 °C e adicionado 0,5N HCl (10 mL), extraída com DCM, secada por  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . A purificação por cromatografia em coluna cintilante (eluente: 40 % EtOAc em hexanos) forneceu o ácido do título como uma espuma branca (0,67 g, 83 %). LC/MC: 437,1 (MNa)<sup>+</sup>.

[00449] Síntese de ácido (R)-3-(2-(trans-4-(1,3-diaminopropil)ciclo-hexil) acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.

[00450] A uma solução esfriada (-25 °C) de diéster de (+) pinanodiolato de ácido [(1S)-2-(3-*terc*-butoxicarbonil-2-metóxi-fenil)-1-cloro-etil]borônico (Exemplo 48, Etapa 1, 0,41 g, 0,92 mmol) em THF (2 mL) foi adicionado LHMDs (1 mL, 1M em THF) por gotejamento sob N<sub>2</sub>. Após a conclusão da adição, a reação foi agitada na TA durante 1,5 h. Enquanto isso, em um frasco separado, a uma mistura de ácido 2-(trans-4-(2,2,12,12-tetrametil-4,10-dioxo-3,11-dioxa-5,9-diazatridecan-6-il)ciclo-hexil)acético (0,38 g, 0,92 mmol) e HATU (0,38 g, 1 mmol) foi adicionado DMA (2 mL) e 4-metilmorfolina (0,11 mL) e a mistura resultante foi agitada na TA sob N<sub>2</sub> durante 1,5 h. Após 1,5 h, as duas soluções foram misturadas e agitadas na TA durante a noite. Após a preparação aquosa, o resíduo foi purificado por cromatografia FC (eluente: 30 % EtOAc em hexanos a 40 %, a 50 %) para fornecer o produto (0,25 g, 33 %). LC/MS: 848,2 (MNa)<sup>+</sup>.

[00451] A uma solução do produto acima (0,22 g, 0,266 mmol) em 1,4-dioxano (0,6 mL) foi adicionado HCl 3N aquoso (3 mL). A mistura resultante foi aquecida a 100 °C durante 3 h. Após esfriamento para a TA, o resíduo foi extraído com éter e o resíduo aquoso foi concentrado. HPLC de fase inversa e liofilização da coleta forneceram o composto do título como sólido branco. LC/MS: 404,1 (MH)<sup>+</sup>.

EXEMPLO 77: ácido (R)-3-(2-(trans-4-(1,2-diaminoetil)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.



[00452] Síntese de ácido 2-(trans-4-(2,2,11,11-tetrametil-4,9-dioxo-3,10-dioxa-5,8-diazadodecan-6-il)ciclo-hexil)acético.

Etapa 1: Síntese de 2-(4-oxociclo-hexil)acetato de etila.

[00453] A uma solução de 2-(1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-il)acetato

de etila (da etapa 1, Exemplo 77, 4,71 g, 19,44 mmol) em acetonitrila (45 mL) foi adicionado solução 6 N aquosa de HCl (45 mL). A mistura resultante foi agitada na TA durante 2 h e neutralizada com NaHCO<sub>3</sub> sólido para pH 8, extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com salmoura, secada por Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Filtração e evaporação para secar forneceu o produto de cetona como óleo incolor (2,97 g, 78,1 %).

Etapa 2: Síntese de 2-(4-metilenociclo-hexil)acetato de etila.

[00454] A uma suspensão esfriada (0°C) de brometo de metil trifenilfosfônio (8,58 g, 23,5 mmol) em THF (60 mL) foi adicionado COtBu (3,17 g, 28,3 mmol) em porções sob N<sub>2</sub>. A reação foi lentamente aquecida para a TA e agitada durante 1 h. A mistura resultante foi esfriada para 0 °C e adicionada uma solução de 2-(4-oxociclo-hexil)acetato de etila (2,9 g, 15,7 mmol) em THF (15 mL). A mistura resultante foi agitada na TA durante 2 h e a 50 °C durante a noite. Após esfriamento para a TA, a reação foi esfriada rapidamente pela adição de NH<sub>4</sub>Cl saturado, extraída com EtOAc, lavada com salmoura, secada por Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. A purificação por cromatografia em coluna cintilante (eluente: 20 % EtOAc em hexanos) forneceu o produto como óleo incolor (2,11 g, 73,7 %).

Etapa 3: Síntese de 2-(trans-4-(hidroximetil)ciclo-hexil)acetato de etila.

[00455] 9-BBN (0,5 N em THF, 57,5 mL, 28,75 mmol) foi adicionado A uma solução de 2-(4-metilenociclo-hexil)acetato de etila (2,10 g, 11,5 mmol) em THF (20 mL) a 0 °C sob N<sub>2</sub>. A mistura foi aquecida para a TA e agitada na TA durante 3 h. A mistura de reação foi esfriada para 0 °C e uma mistura de 20 % solução de NaOAc (40 mL) e 30 % H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30 mL) foi adicionada por gotejamento. A mistura resultante foi aquecida para a TA e agitada durante 40 min, esfriada rapidamente por solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl, diluída com EtOAc, e separada. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, salmoura e secada por Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Purificação por cromatografia em coluna cintilante

(eluente: 30 % EtOAc em hexanos a 40 %) forneceu o produto álcool como óleo incolor (1,66 g, 72,1 %). LC/MC: 201,1 (MH)<sup>+</sup>.

Etapa 4: Síntese de 2-(trans-4-formilciclo-hexil)acetato de etila.

[00456] Uma solução de DMSO (0,64 mL, 9,06 mmol) em DCM (2 mL) foi adicionada por gotejamento a uma solução pré-esfriada (-78 °C) de cloreto de oxalila (0,85 mL, 9,9 mmol) em DCM (2 mL) sob N<sub>2</sub>. Após agitação a -78 °C durante 10 min, uma solução de 2-(trans-4-(hidroximetil)ciclo-hexil)acetato de etila (1,65 g, 8,23 mmol) em DCM (12 mL) foi adicionada por gotejamento. A solução resultante foi agitada em -78 °C durante 15 min, e TEA (6,89 mL) foi adicionado. A solução foi agitada a -78 °C durante 15 min e na TA durante 20 min. A reação foi diluída com DCM, lavada com solução 1M HCl e salmoura, secada por Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. A purificação por cromatografia em coluna cintilante (eluente: 20 % EtOAc em hexanos a 30 %) forneceu o produto de cetona como óleo amarelo (0,76 g, 47 %). LC/MC: 199,1 (MH)<sup>+</sup>.

Etapa 5: Síntese de 2-(trans-4-(amino(ciano)metil)ciclo-hexil)acetato de etila.

[00457] Uma mistura de 2-(trans-4-formilciclo-hexil)acetato de etila (0,75 g, 3,78 mmol), NaCN (0,21 g, 4,28 mmol), solução saturada aquosa de NH<sub>4</sub>OH (0,53 mL) e NH<sub>4</sub>Cl (0,24 g) em EtOH (22 mL) e água (11 mL) foi aquecida a 70 °C durante a noite. Após remoção do solvente orgânico, o resíduo foi extraído com EtOAc, lavado com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e salmoura, secada por Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Filtração e evaporação para secura forneceu o produto bruto. LC/MC: 225,1 (MH)<sup>+</sup>.

Etapa 6: Síntese de 2-(trans-4-(terc-butoxicarbonilamino)(ciano)metil)ciclo-hexil)acetato de etila.

[00458] A uma solução de 2-(trans-4-(amino(ciano)metil)ciclo-hexil)acetato de etila (3,70 mmol) em THF (25 mL) foi adicionado di-terc-butildicarbonato (1,25 g, 5,55 mmol) e NaHCO<sub>3</sub> (0,62 g, 7,4 mmol). A



mistura resultante foi agitada na TA durante a noite. A preparação aquosa e purificação por cromatografia em coluna cintilante (eluente: 30 % EtOAc em hexanos) forneceu o produto (0,54 g, 45 %). LC/MC: 347,1 (MNa)<sup>+</sup>.

Etapa 7: Síntese de 2-(trans-4-(2-amino-1-(terc-butoxicarbonilamino)etil)ciclo-hexil)acetato de etila

[00459] Uma solução de 2-(trans-4-(terc-butoxicarbonilamino) (ciano)metil) ciclo-hexil)acetato de etila (1,63 mmol) em ácido acético (15 mL) foi adicionada Pd(OH)<sub>2</sub> (0,2 g). A mistura resultante foi hidrogenada na TA sob 55 psi durante 3 dias. Filtração e evaporação para secar forneceu o produto bruto. LC/MC: 329,1 (MH)<sup>+</sup>.

Etapa 8: Síntese de 2-(trans-4-(2,2,11,11-tetrametil-4,9-dioxo-3,10-dioxa-5,8-diazadodecan-6-il)ciclo-hexil)acetato de etila.

[00460] Uma mistura de 2-(trans-4-(2-amino-1-(terc-butoxicarbonilamino)etil) ciclo-hexil)acetato de etila (1,63 mmol), di-terc-butildicarbonato (0,44 g, 1,96 mmol) e TEA (2,27 mL, 16,3 mmol) em DCM (15 mL) foi agitada na TA durante a noite. A reação foi esfriada rapidamente pela adição de solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl e separada. A fase orgânica foi lavada com 0,5N HCl, salmoura, e secada por Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Purificação por cromatografia em coluna cintilante (eluente: 20 % EtOAc em hexanos a 30 %) forneceu o produto como óleo incolor (0,58 g, 83 %). LC/MC: 451,1 (MNa)<sup>+</sup>.

Etapa 9: Síntese de ácido 2-(trans-4-(2,2,11,11-tetrametil-4,9-dioxo-3,10-dioxa-5,8-diazadodecan-6-il)ciclo-hexil)acético.

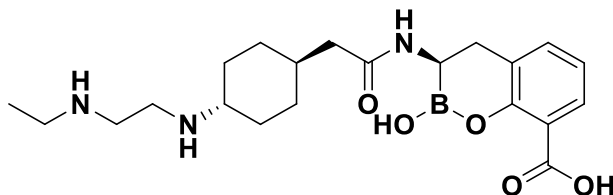
[00461] A uma solução de 2-(trans-4-(2,2,11,11-tetrametil-4,9-dioxo-3,10-dioxa-5,8-diazadodecan-6-il)ciclo-hexil)acetato de etila (0,58 g, 1,35 mmol) em THF (5 mL) e MeOH (5 mL) foi adicionado 3N NaOH (2,25 mL, 6,75 mmol). A mistura resultante foi agitada na TA durante 3 h. Após remoção dos voláteis através da evaporação, o resíduo foi acidificado por solução 0,5 N de HCl para pH ~4,5 e extraído com

EtOAc, secado por Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Filtração e evaporação para secar forneceu o ácido em um rendimento quantitativo. LC/MS: 423,1 (MNa)<sup>+</sup>.

[00462] Síntese de ácido (R)-3-(2-(trans-4-(1,2-diaminoetil)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.

[00463] Preparado a partir do ácido 2-(trans-4-(2,2,11,11-tetrametil-4,9-dioxo-3,10-dioxa-5,8-diazadodecan-6-il)ciclo-hexil)acético após o procedimento de acoplamento e desproteção descrito no Exemplo 76. O produto foi obtido como sólido branco. LC/MS: 390,1 (MH)<sup>+</sup>.

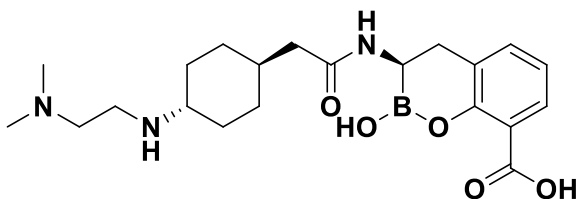
**EXEMPLO 78:** ácido (R)-3-(2-(trans-4-(2-(etilamino)etilamino) ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2] oxaborinina-8-carboxílico.



[00464] Síntese de ácido (R)-3-(2-(trans-4-(2-(etilamino)etilamino) ciclo-hexil) acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.

[00465] Preparado a partir do ácido (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoetila-mino)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2] oxaborinina-8-carboxílico e acetaldeído após o procedimento descrito no Exemplo 71. O produto foi purificado utilizando HPLC de fase inversa para proporcionar o composto do título. ESI-MS m/z 418 (MH)<sup>+</sup>.

**EXEMPLO 79:** ácido (R)-3-(2-(trans-4-(2-(dimetilamino)etilamino) ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2] oxaborinina-8-carboxílico.



Etapa 1: Síntese de ácido 2-(trans-4-(terc-butoxicarbonil(2-(dimetilamino)etil)amino)ciclo-hexil)acético.

[00466] Ao ácido 2-(trans-4-(terc-butoxicarbonilamino)ciclo-hexil)acético (1,47 g) em DMF (10 mL) foi adicionado  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,907 g) e brometo de benzila (0,75 mL). A mistura de reação resultante foi agitada na TA durante a noite. Água foi depois adicionada e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi secada e concentrada para proporcionar o produto desejado como sólido branco (1,60 g). A este sólido foi adicionado 4N HCl (10 mL) e a mistura de reação foi agitada na TA durante 1 h. Éter dietílico foi depois adicionado à mistura de reação para precipitar o sal de 2-(trans-4-aminociclo-hexil)acetato de benzila HCl salt como sólido branco.

[00467] Ao sal de 2-(trans-4-aminociclo-hexil)acetato de benzila HCl (860 mg) em DMF foi adicionado  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (414 mg) e sal de 2-bromo-N,N-dimetiletanamina HBr (700 mg). A mistura de reação resultante foi agitada a 60°C durante a noite. Água foi depois adicionada e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi secada e concentrada para proporcionar o produto bruto que foi utilizado diretamente na próxima etapa.

[00468] Ao produto acima em DCM (20 mL) foi adicionado TEA (1 mL) e dicarbonato de di-terc-butila (1,5 g). A mistura de reação foi agitada na TA durante a noite. A fase orgânica foi lavada com salmoura, secada e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC. A este produto em MeOH (10 mL) foi adicionado Pd/C (10 %, 50 mg) e a mistura de reação foi agitada sob atmosfera de hidrogênio durante a noite. O catalisador foi filtrado através de tampão de Celite e o solvente removido sob pressão reduzida para proporcionar o ácido 2-(trans-4-(terc-butoxicarbonil(2-(dimetilamino)etil)amino)ciclo-hexil)acético como uma espuma amarela (250 mg).

Etapa 2: Síntese de 3-((2R)-2-(2-(trans-4-(terc-butoxicarbonil(2-(dimetilamino)etil)amino)ciclo-hexil)acetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-

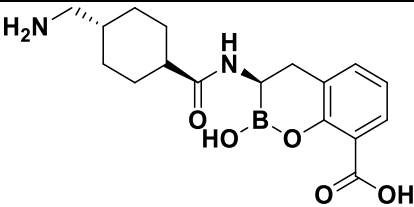
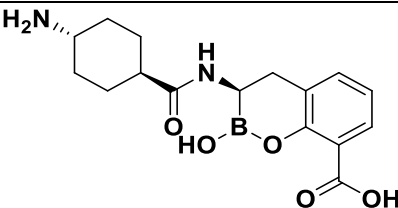
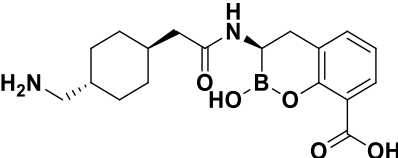
bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butila

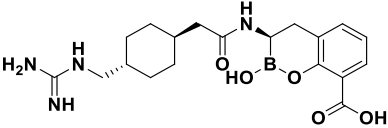
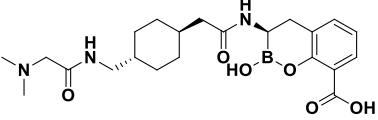
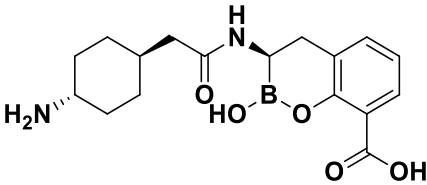
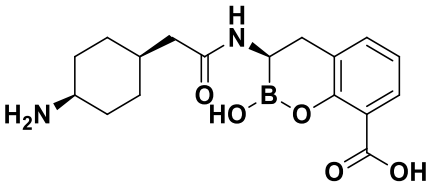
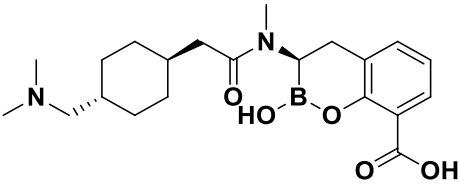
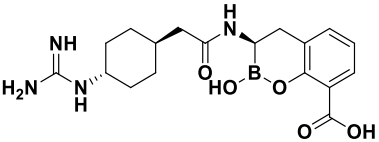
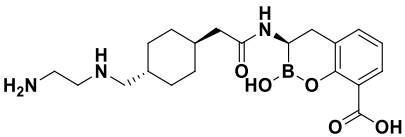
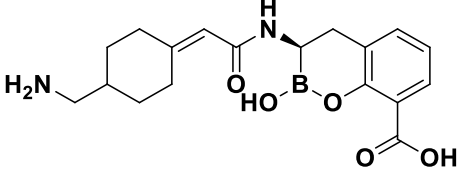
[00469] Preparado a partir do éster terc-butílico de ácido 2-metóxi-3-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6,1,1,0<sup>2,6</sup>]dec-4-ilmetil)-benzoico e ácido 2-(trans-4-(terc-butoxicarbonil(2-(dimetilamino)etil) amino)ciclo-hexil)acético após o procedimento descrito na Etapa 1 do Exemplo 1.

Etapa 3: Síntese de ácido (R)-3-(2-(trans-4-(2-(dimetilamino)etilamino)ciclo-hexil)acetamido)-2-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.

[00470] Ao composto da etapa 2 (40 mg) foi adicionado 3N HCl (2 mL) e a mistura de reação resultante foi aquecida em refluxo durante 1 h. Os solventes foram depois removidos *in vacuo* e o resíduo purificado por HPLC preparativa de fase inversa e secado utilizando a liofilização. ESI-MS m/z 418 (MH)<sup>+</sup>.

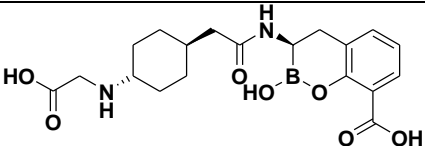
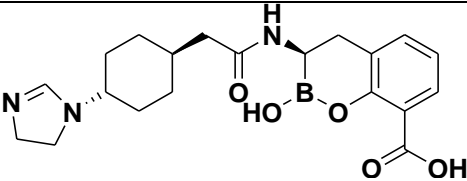
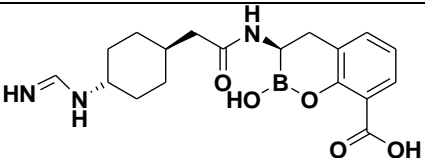
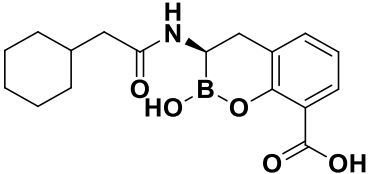
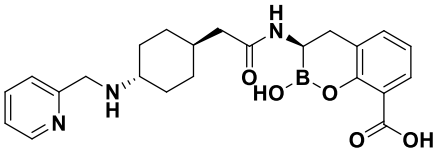
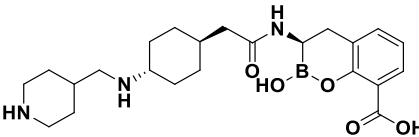
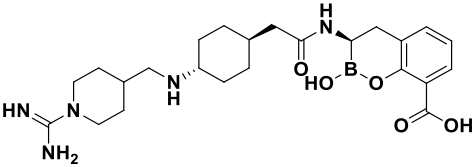
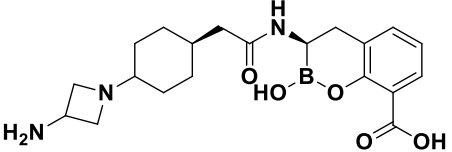
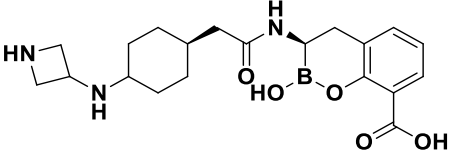
Tabela 1. Exemplos de compostos

| Exemplo | Estrutura                                                                           | MW  | ESI-MS<br>(m/z) para<br>[MH] <sup>+</sup> |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------|
| 1       |  | 346 | 347                                       |
| 2       |  | 332 | 333                                       |
| 3       |  | 360 | 361                                       |

| Exemplo | Estrutura                                                                           | MW  | ESI-MS<br>(m/z) para<br>[MH] <sup>+</sup> |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------|
| 4       |    | 402 | 403                                       |
| 5       |    | 445 | 446                                       |
| 6       |    | 346 | 347                                       |
| 7       |  | 346 | 347                                       |
| 8       |  | 402 | 403                                       |
| 9       |  | 388 | 389                                       |
| 10      |  | 403 | 404                                       |
| 11      |  | 358 | 359                                       |



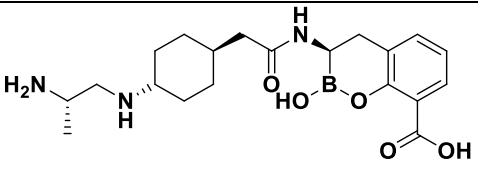
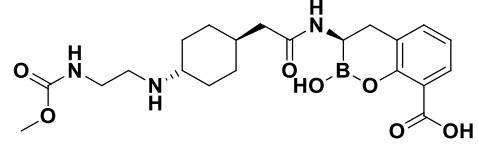
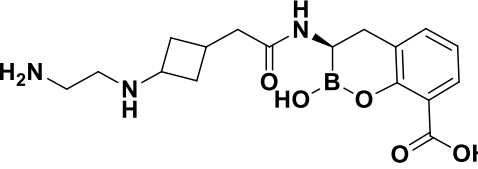
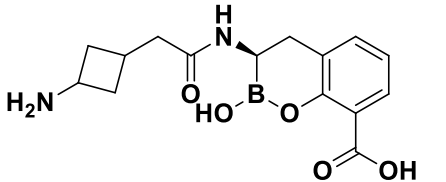
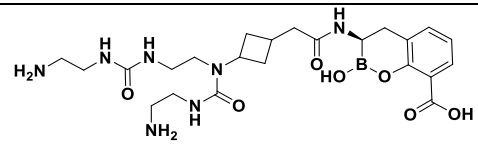
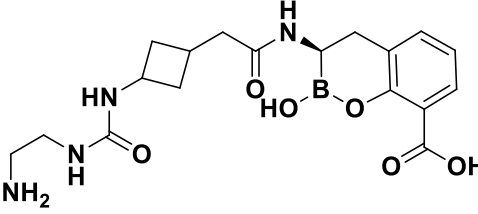
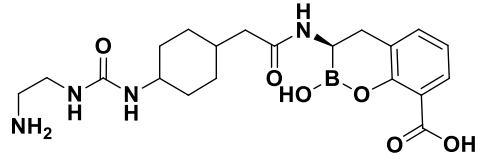
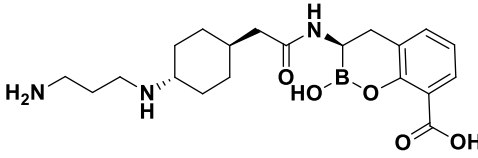
| Exemplo | Estrutura | MW  | ESI-MS<br>(m/z) para<br>[MH] <sup>+</sup> |
|---------|-----------|-----|-------------------------------------------|
| 20      |           | 347 | 348                                       |
| 21      |           | 360 | 361                                       |
| 22      |           | 402 | 403                                       |
| 23      |           | 431 | 432                                       |
| 24      |           | 457 | 458                                       |
| 25      |           | 431 | 432                                       |
| 26      |           | 390 | 391                                       |
| 27      |           | 437 | 438                                       |

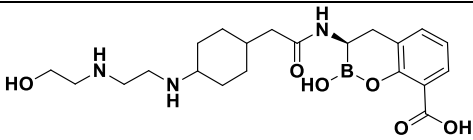
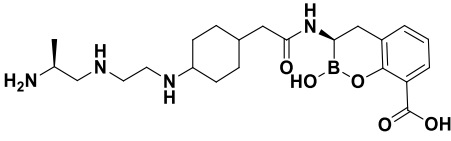
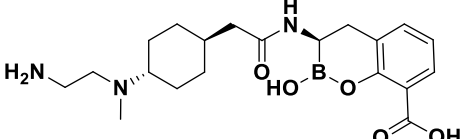
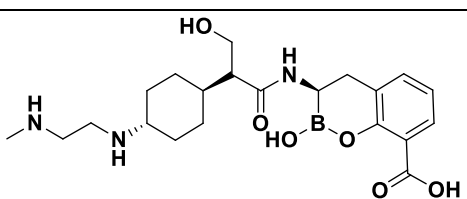
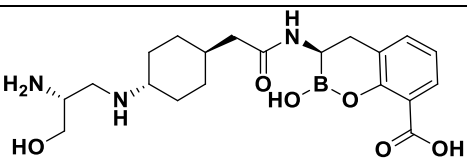
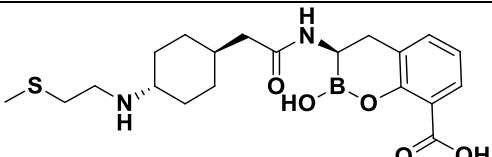
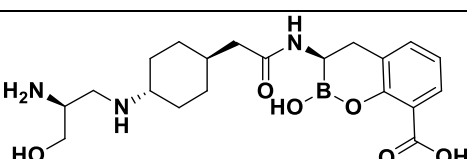
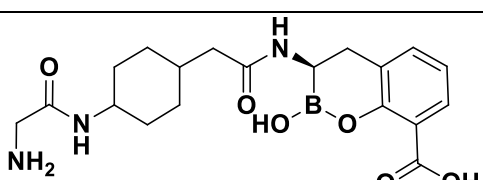
| Exemplo | Estrutura                                                                           | MW    | ESI-MS<br>(m/z) para<br>[MH] <sup>+</sup> |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------|
| 28      |    | 404   | 405                                       |
| 29      |    | 399   | 400                                       |
| 30      |    | 373   | 374                                       |
| 31      |   | 331,2 | 332                                       |
| 32      |  | 437,3 | 438                                       |
| 33      |  | 443,3 | 444                                       |
| 34      |  | 485,4 | 486                                       |
| 35      |  | 401,3 | 402                                       |
| 36      |  | 401,3 | 402                                       |

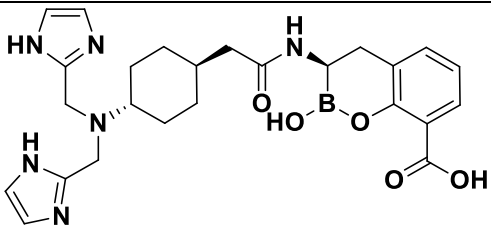
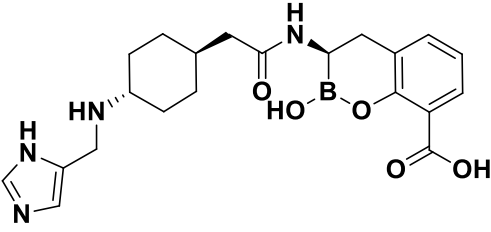
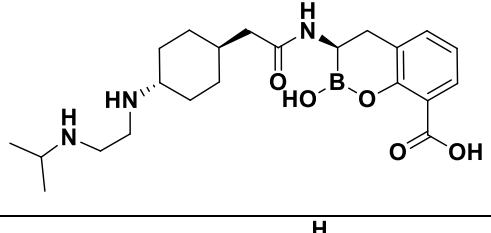
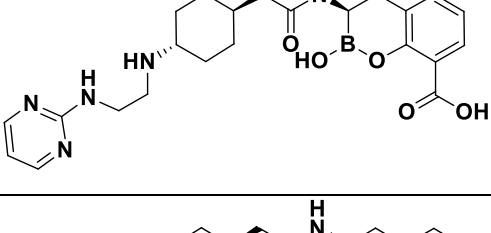
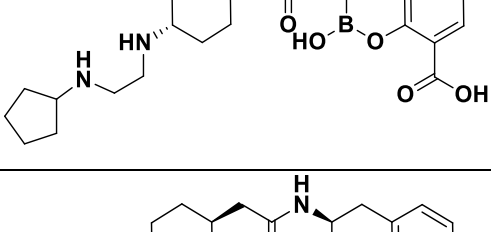
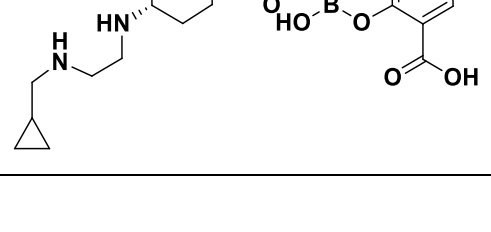


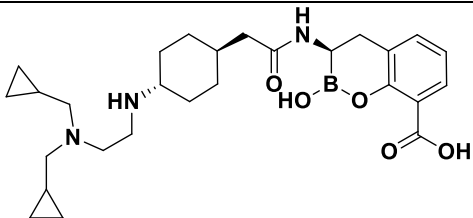
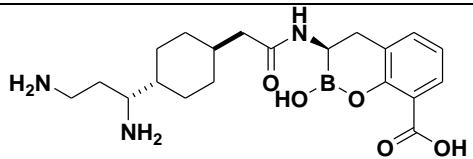
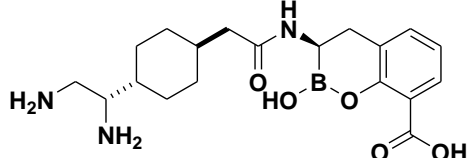
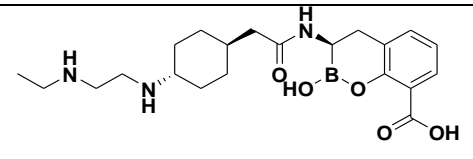
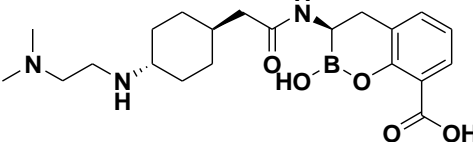
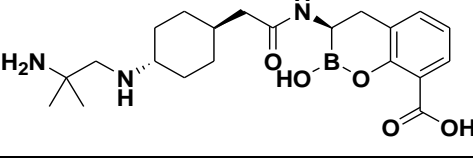
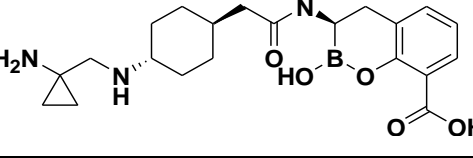
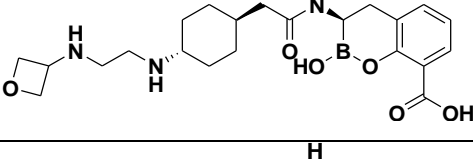
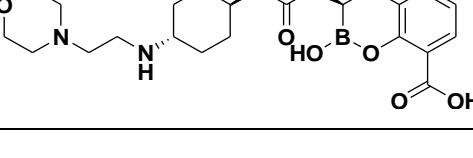
| Exemplo | Estrutura | MW    | ESI-MS<br>(m/z) para<br>[MH] <sup>+</sup> |
|---------|-----------|-------|-------------------------------------------|
| 37      |           | 347,2 | 348                                       |
| 38      |           | 404,2 | 405                                       |
| 39      |           | 443,3 | 444                                       |
| 40      |           | 416,3 | 417                                       |
| 41      |           | 443,3 | 444                                       |
| 42      |           | 346,2 | 347                                       |
| 43      |           | 405,2 | 406                                       |
| 44      |           | 362,2 | 363                                       |

| Exemplo | Estrutura | MW    | ESI-MS<br>(m/z) para<br>[MH] <sup>+</sup> |
|---------|-----------|-------|-------------------------------------------|
| 45      |           | 361,2 | 362                                       |
| 46      |           | 389,2 | 390                                       |
| 47      |           | 347,2 | 348                                       |
| 48      |           | 466,3 | 467                                       |
| 49      |           | 467,3 | 468                                       |
| 50      |           | 389,2 | 390                                       |
| 51      |           | 403,2 | 404                                       |
| 52      |           | 428,3 | 429                                       |

| Exemplo | Estrutura                                                                           | MW    | ESI-MS<br>(m/z) para<br>[MH] <sup>+</sup> |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------|
| 53      |    | 408,3 | 409                                       |
| 54      |    | 447,3 | 448                                       |
| 55      |    | 361,2 | 362                                       |
| 56      |   | 318,1 | 319                                       |
| 57      |  | 533,4 | 534                                       |
| 58      |  | 404,2 | 405                                       |
| 59      |  | 432,3 | 433                                       |
| 60      |  | 403,3 | 404                                       |

| Exemplo | Estrutura                                                                           | MW    | ESI-MS<br>(m/z) para<br>[MH] <sup>+</sup> |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------|
| 61      |    | 433,3 | 434                                       |
| 62      |    | 446,4 | 447                                       |
| 63      |    | 403,3 | 404                                       |
| 64      |   | 433,2 | 434                                       |
| 65      |  | 419,2 | 420                                       |
| 66      |  | 420,2 | 421                                       |
| 67      |  | 419,2 | 420                                       |
| 68      |  | 403,2 | 404                                       |

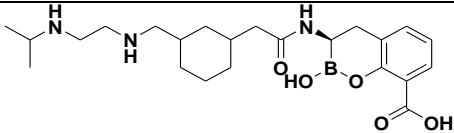
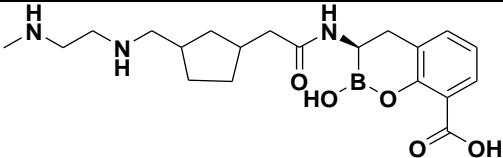
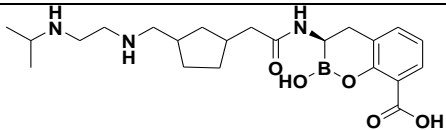
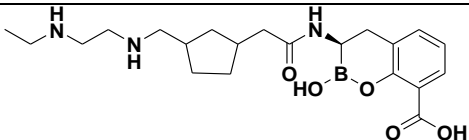
| Exemplo | Estrutura                                                                           | MW    | ESI-MS<br>(m/z) para<br>[MH] <sup>+</sup> |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------|
| 69      |    | 506,3 | 507                                       |
| 70      |    | 426,2 | 427                                       |
| 71      |   | 431,3 | 432                                       |
| 72      |  | 467,3 | 468                                       |
| 73      |  | 457,3 | 458                                       |
| 74      |  | 443,3 | 444                                       |

| Exemplo | Estrutura                                                                           | MW    | ESI-MS<br>(m/z) para<br>[MH] <sup>+</sup> |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------|
| 75      |    | 497,3 | 498                                       |
| 76      |    | 403,2 | 404                                       |
| 77      |   | 389,2 | 390                                       |
| 78      |  | 417,3 | 418                                       |
| 79      |  | 417,3 | 418                                       |
| 80      |  |       |                                           |
| 81      |  |       |                                           |
| 82      |  |       |                                           |
| 83      |  |       |                                           |

| Exemplo | Estrutura | MW | ESI-MS<br>(m/z) para<br>[MH] <sup>+</sup> |
|---------|-----------|----|-------------------------------------------|
| 84      |           |    |                                           |
| 85      |           |    |                                           |
| 86      |           |    |                                           |
| 87      |           |    |                                           |
| 88      |           |    |                                           |
| 89      |           |    |                                           |
| 90      |           |    |                                           |
| 91      |           |    |                                           |
| 92      |           |    |                                           |
| 93      |           |    |                                           |

| Exemplo | Estrutura | MW | ESI-MS<br>(m/z) para<br>[MH] <sup>+</sup> |
|---------|-----------|----|-------------------------------------------|
| 94      |           |    |                                           |
| 95      |           |    |                                           |
| 96      |           |    |                                           |
| 97      |           |    |                                           |
| 98      |           |    |                                           |
| 99      |           |    |                                           |
| 100     |           |    |                                           |
| 101     |           |    |                                           |
| 102     |           |    |                                           |



| Exemplo | Estrutura                                                                          | MW | ESI-MS<br>(m/z) para<br>[MH] <sup>+</sup> |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------|----|-------------------------------------------|
| 103     |   |    |                                           |
| 104     |   |    |                                           |
| 105     |   |    |                                           |
| 106     |  |    |                                           |

**EXEMPLO 107:** Composição Parenteral de um Composto da Fórmula I ou Fórmula Ia

[00471] Para preparar uma composição farmacêutica parenteral adequada para administração por injeção, 100 mg de um composto de Fórmula I ou Fórmula Ia, ou um sal farmaceuticamente aceitável solúvel em água deste, é dissolvido em DMSO e depois misturado com 10 mL de solução salina estéril a 0,9 %. A mistura é incorporada em uma unidade de dosagem adequada para administração por injeção.

**EXEMPLO 108:** Composição oral de um Composto de Fórmula I ou Fórmula Ia

[00472] Para preparar uma composição farmacêutica para liberação oral, 400 mg de um composto de Fórmula I ou Fórmula Ia e os seguintes ingredientes são misturados intimamente e prensados em comprimidos marcados individuais.

Formulação de Comprimidos

| Ingrediente           | Quantidade por comprimido |
|-----------------------|---------------------------|
|                       | Mg                        |
| Composto              | 400                       |
| amido de milho        | 50                        |
| croscarmelose sódio   | 25                        |
| lactose               | 120                       |
| estearato de magnésio | 5                         |

[00473] Os seguintes ingredientes são misturados intimamente e carregados em uma cápsula de gelatina de estrutura sólida.

Formulação de Cápsula

| Ingrediente                  | Quantidade por cápsula |
|------------------------------|------------------------|
|                              | Mg                     |
| Composto                     | 200                    |
| Pulverização de lactose seca | 148                    |
| Estearato de magnésio        | 2                      |

Exemplos BiológicosEXEMPLO I: Método Experimental para Ensaio Enzimáticos de  $\beta$ -LactamaseIsolamento de  $\beta$ -lactamases.

[00474] Para as  $\beta$ -lactamases SHV-5, Kpc-2, p99AmpC e OXA-1, as células bacterianas que carregam os plasmídeos de expressão (expressos como proteínas nativas não rotuladas) para as  $\beta$ -lactamases individuais foram cultivadas em 1 L de Superbroth (Teknova Inc. Hollister, CA) suplementado com 100  $\mu\text{g/mL}$  de seleção de canamicina e 1x 5052 (0,5 % de glicerol, 0,05 % de glicose e 0,2 %  $\alpha$ -lactose) a 35 °C durante 18 a 20 horas. As células foram colhidas por centrifugação (4000 x g, 4 °C, 20 min), colocadas novamente em suspensão em 50 mL de 10 mM HEPES pH 7,5 (1/20 do volume inicial). As células foram submetidas à lise por sonicação (5 impulsos de 45 segundos) a 45 W

em gelo. Os lisados foram clarificados por centrifugação a 10.000 x g durante 40 minutos a 4 °C. As amostras foram diluídas 5 vezes em acetato de sódio 50 mM, pH 5,0, armazenadas durante a noite a 4°C, após o que foram centrifugadas a 10.000 x g durante 30 minutos para clarificar, e filtradas através de filtros de 0,45 µm. As amostras foram carregadas em uma coluna de troca catiônica de 5 mL Capto S Sepharose (GE Healthcare) pré-equilibrada com acetato de sódio 50 mM pH 5,0. A coluna foi lavada com 5 volumes de coluna de 50 mM acetato de sódio pH 5,0 para lavar a proteína não ligada e um gradiente linear de NaCl (0 a 500 mM) foi utilizado para eluir a proteína (mais de 16 CV) a partir da coluna. As frações foram experimentadas quanto à atividade de β-lactamase utilizando Centa (Calbiochem, Gibbstown, NJ) ou Nitrocefina (EMD Millipore chemicals, Darmstadt, Germany) como um substrato de β-lactamase repórter para a atividade nas frações isoladas. As frações ativas foram reunidas, concentradas e ainda purificadas por cromatografia de filtração em gel em uma coluna de filtração em gel de grau prep Superdex 75 (GE Healthcare, Piscataway, NJ) pré-equilibrada com 50 mM Hepes pH 7,5, 150 mM NaCl. As frações ativas foram reunidas concentradas, quantificadas por determinação de proteína BCA (Thermo Scientific, Rockford, IL), submetidas a diálise em PBS e congeladas a -80 °C em glicerol a 20 % até o seu uso.

[00475] Para o Vim 2-metallo β-lactamase, o procedimento foi idêntico com as seguintes exceções, em primeiro lugar a proteína não foi ajustada com relação ao pH para o pH 5 com acetato de sódio 50 mM, em segundo lugar, a etapa de cromatografia foi alterada para uma coluna de troca aniônica de 5 mL Q-Sepharose pré-equilibrada com 50 mM Hepes pH 7,5, e a eluição da proteína foi alcançada por um gradiente linear de NaCl (0 a 600 mM). Finalmente, a purificação VIM-2 requereu uma segunda operação (3ª etapa) na coluna de troca aniônica Q Sepharose para atingir uma pureza aceitável (> 90 %).

Inibição de  $\beta$ -Lactamase.

[00476] Para determinar o nível de inibição de enzimas de  $\beta$ -lactamase, os compostos foram diluídos com PBS em pH 7,4, para produzir concentrações que variam de 100 a 0,00005  $\mu$ M em placas de microtitulação de 96 reservatórios. Um volume igual de matéria-prima de enzima diluída foi adicionado, e as placas foram incubadas a 37 °C durante 15 min. Nitrocefina foi utilizada como substrato para p99 AmpC, VIM-2 e OXA-1 e dispensada em cada reservatório a uma concentração final de 100  $\mu$ M. A absorvência em 486 nm foi imediatamente monitorada durante 10 min utilizando um espectrofotômetro de microplacas Biotek Powerwave XS2 utilizando o pacote de software GEN5 (Biotek Instruments, Winooski VT). De um modo análogo, o imipenem foi utilizado como substrato para KPC-2 e Cefotaxime foi utilizado para SHV-5, enquanto que as alterações na absorvência após a hidrólise do anel de  $\beta$ -lactama foram monitoradas a 300 nm e 260 nm, respectivamente, nas placas de ensaio de microtitulação de 96 reservatórios transparentes a UV. As taxas máximas de hidrólise foram comparadas com aquelas nos reservatórios de controle (sem inibidor), e as porcentagens de inibição da enzima foram calculadas para cada concentração de inibidor. A concentração de inibidor necessária para reduzir a taxa inicial de hidrólise do substrato em 50 % ( $IC_{50}$ ) foi calculada como a atividade residual de  $\beta$ -lactamase a 486 nm, utilizando o pacote de software GraFit version 7 kinetics (Erithacus Software, Surrey, UK).

EXEMPLO II: Inibição de Diversas  $\beta$ -Lactamases através dos Compostos Exemplos

[00477] Utilizando a metodologia descrita acima, os exemplos da presente invenção foram avaliados quanto à sua capacidade de inibir as enzimas  $\beta$ -lactamases a partir de todas as quatro classificações Ambler (A até D). Os resultados destes ensaios estão resumidos na

Tabela 3 para as enzimas representativos através de diferentes subtipos (observar que SHV-5 representa um Ambler Classe A Extended Spectrum  $\beta$ -Lactamases, KPC-2 exemplifica uma carbapenemase Classe A, P99 representa AMPc Classe C cromossômico, OXA-1 representa uma oxacillinase Classe D e VIM-2 representa uma metalo- $\beta$ -lactamase dependente de zinco classe B que também possui atividade de carbapenemase), onde A representa uma  $IC_{50}$  de 10 a 100  $\mu$ M, B representa uma  $IC_{50}$  de 1 a 10  $\mu$ M, C representa uma  $IC_{50}$  de 0,1 a 1  $\mu$ M, e D representa uma  $IC_{50}$  de < 0,1  $\mu$ M. NT = Não testado.

Tabela 3. Inibição de Diversas  $\beta$ -Lactamases através de Compostos Exemplares

| EXEMPLO | Classe A |       | Classe B | Classe C | Classe D |
|---------|----------|-------|----------|----------|----------|
|         | SHV-5    | KPC-2 | VIM-2    | AmpC     | OXA-1    |
| 1       | B        | C     | C        | D        | D        |
| 2       | A        | C     | C        | D        | C        |
| 3       | D        | C     | B        | D        | D        |
| 4       | D        | D     | C        | D        | D        |
| 5       | D        | D     | B        | D        | D        |
| 6       | D        | D     | C        | D        | D        |
| 7       | D        | D     | B        | D        | C        |
| 8       | D        | D     | B        | D        | C        |
| 9       | D        | D     | C        | D        | D        |
| 10      | D        | D     | C        | D        | C        |
| 11      | C        | B     | B        | D        | C        |
| 12      | C        | C     | B        | D        | C        |
| 13      | D        | D     | C        | D        | D        |
| 14      | D        | D     | C        | D        | D        |
| 15      | D        | D     | D        | D        | C        |
| 16      | D        | D     | B        | D        | D        |
| 17      | C        | D     | B        | D        | C        |
| 18      | D        | D     | D        | D        | D        |
| 19      | C        | D     | D        | D        | D        |
| 20      | B        | C     | D        | D        | C        |
| 21      | D        | D     | B        | D        | D        |
| 22      | D        | D     | C        | D        | D        |

| EXEMPLO | Classe A |       | Classe B | Classe C | Classe D |
|---------|----------|-------|----------|----------|----------|
|         | SHV-5    | KPC-2 | VIM-2    | AmpC     | OXA-1    |
| 23      | D        | D     | C        | D        | C        |
| 24      | D        | D     | B        | D        | D        |
| 25      | D        | D     | D        | D        | D        |
| 26      | D        | D     | B        | D        | C        |
| 27      | D        | D     | C        | D        | D        |
| 28      | D        | D     | B        | D        | C        |
| 29      | D        | D     | C        | D        | D        |
| 30      | D        | D     | C        | D        | C        |
| 31      | D        | D     | B        | D        | D        |
| 32      | D        | D     | C        | D        | D        |
| 33      | D        | D     | C        | D        | D        |
| 34      | D        | D     | C        | D        | D        |
| 35      | D        | D     | C        | D        | D        |
| 36      | D        | D     | B        | D        | D        |
| 37      | B        | D     | C        | D        | D        |
| 38      | D        | C     | C        | D        | C        |
| 39      | D        | D     | B        | D        | D        |
| 40      | C        | D     | D        | D        | D        |
| 41      | D        | D     | C        | D        | D        |
| 42      | C        | D     | B        | D        | C        |
| 43      | D        | D     | D        | D        | D        |
| 44      | C        | C     | B        | C        | C        |
| 45      | D        | D     | B        | D        | C        |
| 46      | C        | D     | C        | D        | D        |
| 47      | D        | D     | B        | D        | D        |
| 48      | D        | D     | C        | D        | D        |
| 49      | D        | D     | C        | D        | D        |
| 50      | C        | C     | C        | C        | C        |
| 51      | D        | D     | D        | D        | D        |
| 52      | D        | D     | A        | D        | D        |
| 53      | D        | D     | D        | D        | D        |
| 54      | D        | D     | C        | C        | D        |
| 55      | D        | D     | D        | D        | D        |
| 56      | C        | D     | C        | D        | D        |
| 57      | D        | D     | C        | D        | D        |
| 58      | D        | D     | C        | D        | D        |
| 59      | D        | D     | C        | D        | D        |

| EXEMPLO | Classe A |       | Classe B | Classe C | Classe D |
|---------|----------|-------|----------|----------|----------|
|         | SHV-5    | KPC-2 | VIM-2    | AmpC     | OXA-1    |
| 60      | D        | D     | D        | D        | D        |
| 61      | D        | D     | D        | D        | D        |
| 62      | D        | D     | D        | D        | D        |
| 63      | D        | D     | D        | D        | D        |
| 64      | D        | C     | D        | D        | D        |
| 65      | D        | D     | D        | D        | D        |
| 66      | D        | D     | B        | D        | D        |
| 67      | D        | D     | C        | D        | D        |
| 68      | D        | D     | C        | D        | D        |
| 69      | D        | D     | D        | D        | D        |
| 70      | D        | D     | C        | D        | D        |
| 71      | D        | D     | D        | D        | D        |
| 72      | D        | D     | C        | D        | D        |
| 73      | D        | D     | D        | D        | D        |
| 74      | D        | D     | D        | D        | D        |
| 75      | D        | D     | D        | D        | D        |
| 76      | D        | D     | D        | D        | D        |
| 77      | D        | C     | C        | D        | D        |
| 78      | D        | D     | D        | D        | D        |
| 79      | D        | D     | D        | D        | D        |

**EXEMPLO III:** Ensaios Antibacterianos in vitro de Inibição da  $\beta$ -Lactamase

[00478] Para determinar a capacidade dos compostos de teste em potenciar a inibição do crescimento de cepas bacterianas que produzem enzimas beta-lactamases, os ensaios de microdiluição de caldo à base células clássicas MIC foram empregados. Seis cepas bacterianas que produzem enzimas beta-lactamases foram utilizadas: *E. coli* que expressa a Class A Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) CTX-M-15, *E. cloacae* que expressa a Class C P99, *K. pneumoniae* que expressa a carbapenemase de classe A KPC-2, *P. aeruginosa* que expressa a carbapenemase de classe B VIM-2, *K. pneumoniae* que expressa a carbapenemase de classe A KPC-2 e a carbapenemase de classe B VIM-4, e *S. aureus* que produz a

penicilinase de Classe A PC-1. O ensaio foi conduzido em Cation Adjusted Mueller Hinton Broth (CAMHB, BD # 212322, BD Diagnostic Systems, Sparks, MD). As cepas de bactérias foram cultivadas durante 3 a 5 horas em caldo CAMBH. Os compostos de teste foram adicionados a uma placa de microtitulação em diluições em série de 2 vezes com CAMHB em uma faixa de concentração final de 32 µg/mL a 0,25 µg/mL. Uma sobreposição de CAMHB contendo uma beta-lactama foi adicionada aos compostos em uma concentração estática final de 4 µg/mL. Ceftazidime (CAZ, Sigma# C3809-1G, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) foi utilizado como o antibiótico parceiro para *E. coli* que expressa Ambler Class A ESBL CTX-M-15 (MIC isoladamente > 128 µg/mL), e *E. cloacae* que expressa Class C P99 (MIC isoladamente = 128 µg/mL). Meropenem (Mero, USP # 1392454, U.S. Pharmacopeia, Rockville, MD) foi utilizado como o antibiótico parceiro para *K. pneumoniae* que expressa Ambler Class A carbapenemase KPC-3 (MIC isoladamente > 128 µg/mL), *P. aeruginosa* que expressa Class A carbapenemase VIM-2 (MIC isoladamente = 16 µg/mL), e *K. pneumoniae* que expressa o Ambler Class A carbapenemase KPC-2 e Ambler Class B carbapenemase VIM-4 (MIC isoladamente = 64 µg/mL). Piperacilina (Pip, Fisher # ICN15626801, MP Biomedicals, Solon, OH) foi utilizada como o antibiótico parceiro para *S. aureus* que produz a Class A penicillinase PC-1 (MIC isoladamente = 64 µg/mL). A titulação dos compostos de teste com leitura de MIC indica a concentração do artigo de teste necessária para suficientemente inibir a atividade da enzima beta-lactamase e proteger a atividade antibacteriana intrínseca da beta-lactama. Além da titulação dos compostos de teste as MICs de um painel de beta-lactamas de controle também são testadas para garantir que as cepas sejam de comportamento consistente de teste a teste. Assim



que o composto de teste e os antibióticos são adicionados, as placas podem ser inoculadas de acordo com o método de microdiluição em caldo CLSI. Após a inoculação, as placas são incubadas durante 16 a 20 horas a 37 °C, depois a Concentração Inibidora Mínima (MIC) do composto teste é determinada visualmente.

[00479] Utilizando a metodologia descrita acima, os exemplos da presente invenção foram avaliados quanto à sua capacidade de inibir o crescimento de bactérias produtoras de  $\beta$ -lactamase na presença de um antibiótico de  $\beta$ -lactama.

[00480] Os resultados representativos são mostrados na Tabela 3 onde A representa uma MIC > 16  $\mu\text{g/mL}$ , B representa uma MIC entre 1 e 16  $\mu\text{g/mL}$  inclusive, e C representa um valor de MIC < 1  $\mu\text{g/mL}$ . NT = Não testado.

#### EXEMPLO IV: Atividade Antibacteriana In Vitro dos Compostos Exemplares

[00481] Utilizando a metodologia descrita acima no Exemplo III, os compostos exemplares de Fórmula I ou Fórmula Ia foram avaliados quanto à sua capacidade de inibir o crescimento de bactérias produtoras de  $\beta$ -lactamase na presença de um antibiótico de  $\beta$ -lactama.

[00482] Os resultados representativos são mostrados na Tabela 4 onde A representa uma MIC do antibiótico  $\beta$ -lactama fixo na presença de > 32  $\mu\text{g/mL}$  de um inibidor de  $\beta$ -lactamase dos compostos exemplares, B representa a MIC na presença dentre 8 e 32  $\mu\text{g/mL}$  de um inibidor de  $\beta$ -lactamase dos compostos exemplares, e C representa a MIC na presença de  $\leq 4$   $\mu\text{g/mL}$  de um inibidor de  $\beta$ -lactamase dos compostos exemplares. NT = Não testado.

Tabela 4: Inibição de amplo espectro do crescimento bacteriano. A MIC dos compostos de exemplo da invenção na presença de uma

quantidade fixa (4 µg/mL) dos antibióticos de β-lactama designados ceftazidima (CAZ), meropenem (Mero), Piperacilina (Pip).

| MIC (µg/mL) de compostos exemplares na presença de β-lactamas fixas |                      |               |                                |                  |                |                  |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------|--------------------------------|------------------|----------------|------------------|
| EXEMPLO                                                             | CAZ Fixo             |               | Mero Fixo                      |                  |                | Pip Fixo         |
|                                                                     | ESBLs (Classe A e C) |               | Carbapenemases (Classes A e B) |                  |                | Penicilinase     |
|                                                                     | <i>E. coli</i>       | <i>E. cl.</i> | <i>K.P.</i>                    | <i>P. aerug.</i> | <i>K.P.</i>    | <i>S. aureus</i> |
|                                                                     | ESBL4                | 144200        | 156319                         | Ps296            | A-1797         | MSSA-7           |
|                                                                     | CTX-M-15             | p99 AmpC      | KPC-3                          | VIM-2            | KPC-2<br>VIM-4 | PC-1             |
| 1                                                                   | C                    | C             | C                              | C                | C              | B                |
| 2                                                                   | C                    | C             | C                              | C                | C              | B                |
| 3                                                                   | C                    | C             | C                              | C                | B              | C                |
| 4                                                                   | C                    | C             | C                              | C                | B              | C                |
| 5                                                                   | C                    | C             | B                              | C                | A              | C                |
| 6                                                                   | C                    | C             | C                              | C                | C              | C                |
| 7                                                                   | C                    | C             | C                              | A                | A              | B                |
| 8                                                                   | C                    | C             | B                              | B                | A              | C                |
| 9                                                                   | C                    | C             | C                              | B                | B              | C                |
| 10                                                                  | C                    | C             | C                              | B                | C              | C                |
| 11                                                                  | C                    | C             | C                              | B                | B              | NT               |
| 12                                                                  | C                    | C             | B                              | B                | A              | NT               |
| 13                                                                  | C                    | C             | B                              | C                | B              | C                |
| 14                                                                  | C                    | C             | C                              | A                | B              | C                |
| 15                                                                  | C                    | C             | C                              | C                | C              | C                |
| 16                                                                  | C                    | C             | C                              | B                | A              | C                |
| 17                                                                  | C                    | C             | C                              | A                | A              | C                |
| 18                                                                  | C                    | C             | C                              | C                | B              | NT               |
| 19                                                                  | C                    | C             | C                              | C                | C              | NT               |
| 20                                                                  | C                    | C             | C                              | C                | B              | NT               |
| 21                                                                  | C                    | C             | C                              | B                | A              | C                |
| 22                                                                  | C                    | C             | C                              | B                | C              | C                |
| 23                                                                  | C                    | C             | C                              | A                | A              | C                |
| 24                                                                  | C                    | C             | C                              | B                | C              | C                |
| 25                                                                  | C                    | C             | C                              | C                | C              | C                |
| 26                                                                  | C                    | C             | C                              | C                | C              | C                |
| 27                                                                  | C                    | C             | C                              | B                | B              | C                |
| 28                                                                  | C                    | C             | C                              | B                | A              | C                |
| 29                                                                  | C                    | C             | C                              | B                | A              | C                |

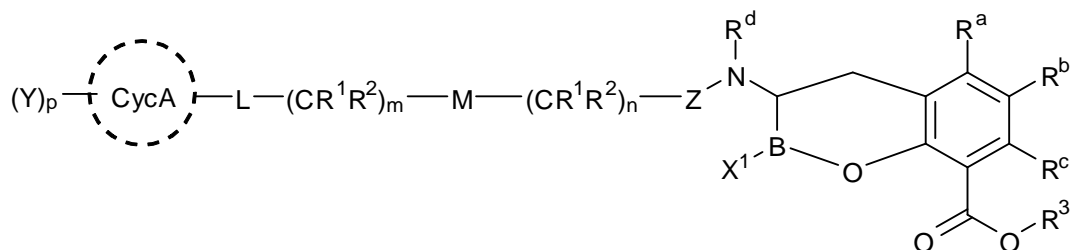
| MIC (µg/mL) de compostos exemplares na presença de β-lactamas fixas |                             |               |                                       |                  |                |                     |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------|---------------------------------------|------------------|----------------|---------------------|
| EXEMPLO                                                             | <u>CAZ Fixo</u>             |               | <u>Mero Fixo</u>                      |                  |                | <u>Pip Fixo</u>     |
|                                                                     | <u>ESBLs (Classe A e C)</u> |               | <u>Carbapenemases (Classes A e B)</u> |                  |                | <u>Penicilinase</u> |
|                                                                     | <i>E. coli</i>              | <i>E. cl.</i> | <i>K.P.</i>                           | <i>P. aerug.</i> | <i>K.P.</i>    | <i>S. aureus</i>    |
|                                                                     | ESBL4                       | 144200        | 156319                                | Ps296            | A-1797         | MSSA-7              |
|                                                                     | CTX-M-15                    | p99 AmpC      | KPC-3                                 | VIM-2            | KPC-2<br>VIM-4 | PC-1                |
| 30                                                                  | C                           | C             | C                                     | B                | B              | C                   |
| 31                                                                  | C                           | C             | B                                     | B                | A              | C                   |
| 32                                                                  | C                           | C             | C                                     | B                | A              | C                   |
| 33                                                                  | C                           | C             | C                                     | B                | B              | C                   |
| 34                                                                  | C                           | C             | C                                     | C                | B              | C                   |
| 35                                                                  | C                           | C             | C                                     | C                | B              | C                   |
| 36                                                                  | C                           | C             | C                                     | C                | B              | C                   |
| 37                                                                  | C                           | C             | C                                     | C                | B              | C                   |
| 38                                                                  | C                           | C             | C                                     | C                | C              | C                   |
| 39                                                                  | C                           | C             | C                                     | B                | B              | C                   |
| 40                                                                  | C                           | C             | C                                     | A                | A              | C                   |
| 41                                                                  | C                           | C             | C                                     | B                | C              | C                   |
| 42                                                                  | C                           | C             | C                                     | C                | B              | B                   |
| 43                                                                  | C                           | C             | C                                     | C                | A              | C                   |
| 44                                                                  | C                           | C             | C                                     | B                | C              | B                   |
| 45                                                                  | C                           | C             | C                                     | B                | B              | C                   |
| 46                                                                  | C                           | C             | C                                     | C                | C              | C                   |
| 47                                                                  | C                           | C             | C                                     | B                | A              | C                   |
| 48                                                                  | C                           | C             | C                                     | B                | B              | C                   |
| 49                                                                  | C                           | C             | C                                     | B                | B              | C                   |
| 50                                                                  | C                           | C             | A                                     | C                | B              | C                   |
| 51                                                                  | C                           | C             | C                                     | C                | C              | C                   |
| 52                                                                  | C                           | C             | B                                     | A                | A              | C                   |
| 53                                                                  | C                           | C             | C                                     | C                | C              | C                   |
| 54                                                                  | C                           | C             | C                                     | C                | B              | C                   |
| 55                                                                  | C                           | C             | C                                     | C                | C              | C                   |
| 56                                                                  | C                           | C             | C                                     | C                | C              | C                   |
| 57                                                                  | C                           | C             | C                                     | C                | B              | C                   |
| 58                                                                  | C                           | C             | C                                     | C                | C              | C                   |
| 59                                                                  | C                           | C             | C                                     | C                | B              | C                   |
| 60                                                                  | C                           | C             | C                                     | C                | C              | C                   |
| 61                                                                  | C                           | C             | C                                     | C                | C              | C                   |

| MIC (µg/mL) de compostos exemplares na presença de β-lactamas fixas |                      |               |                                |                  |                |                  |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------|--------------------------------|------------------|----------------|------------------|
| EXEMPLO                                                             | CAZ Fixo             |               | Mero Fixo                      |                  |                | Pip Fixo         |
|                                                                     | ESBLs (Classe A e C) |               | Carbapenemases (Classes A e B) |                  |                | Penicilinase     |
|                                                                     | <i>E. coli</i>       | <i>E. cl.</i> | <i>K.P.</i>                    | <i>P. aerug.</i> | <i>K.P.</i>    | <i>S. aureus</i> |
|                                                                     | ESBL4                | 144200        | 156319                         | Ps296            | A-1797         | MSSA-7           |
|                                                                     | CTX-M-15             | p99 AmpC      | KPC-3                          | VIM-2            | KPC-2<br>VIM-4 | PC-1             |
| 62                                                                  | C                    | C             | C                              | B                | C              | C                |
| 63                                                                  | C                    | C             | C                              | C                | C              | C                |
| 64                                                                  | C                    | C             | C                              | C                | C              | C                |
| 65                                                                  | C                    | C             | C                              | B                | C              | C                |
| 66                                                                  | C                    | C             | C                              | B                | B              | C                |
| 67                                                                  | C                    | C             | C                              | C                | C              | C                |
| 68                                                                  | C                    | C             | C                              | B                | B              | C                |
| 69                                                                  | C                    | C             | C                              | C                | A              | C                |
| 70                                                                  | C                    | C             | C                              | C                | B              | C                |
| 71                                                                  | C                    | C             | C                              | C                | C              | C                |
| 72                                                                  | C                    | C             | C                              | C                | B              | C                |
| 73                                                                  | C                    | C             | C                              | C                | C              | C                |
| 74                                                                  | C                    | C             | C                              | C                | C              | C                |
| 75                                                                  | C                    | C             | C                              | C                | C              | C                |
| 76                                                                  | C                    | C             | C                              | B                | C              | C                |
| 77                                                                  | C                    | C             | C                              | C                | B              | C                |
| 78                                                                  | C                    | C             | C                              | C                | C              | C                |
| 79                                                                  | C                    | C             | C                              | C                | C              | C                |

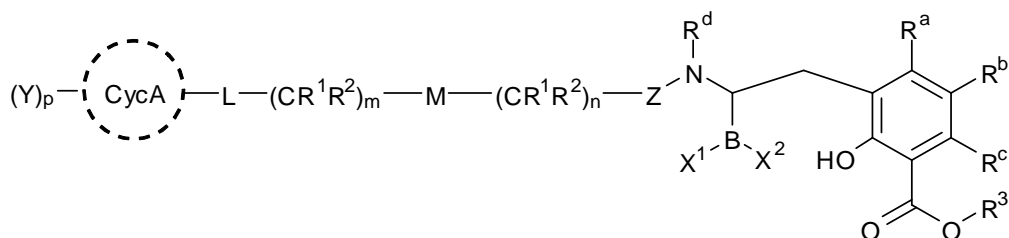
[00483] Embora as modalidades preferidas da presente invenção tenham sido aqui apresentadas e descritas, será óbvio para aqueles versados na técnica que tais modalidades são fornecidas apenas por meio de exemplo. Numerosas variações, alterações e substituições agora irão ocorrer para aqueles versados na arte sem se afastar da invenção. Deve ficar entendido que, várias alternativas para as modalidades da invenção aqui descritas podem ser empregadas na prática da invenção. Pretende-se que as seguintes reivindicações definam o escopo da invenção e que os métodos e estruturas dentro do escopo destas reivindicações e seus equivalentes sejam assim cobertos.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula (I) ou Fórmula (Ia), um sal, estereoisômero ou N-óxido deste farmaceuticamente aceitável:



Fórmula (I)



Fórmula (Ia),

nas quais

L é uma ligação,  $-\text{CR}^1\text{R}^2-$  ou  $=\text{CR}^1-$ ;

M é uma ligação;

m e n são 0;

p é 1 ou 2;

$\text{X}^1$  e  $\text{X}^2$  são independentemente selecionados de  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OR}^8$ , ou F;

Z é  $>\text{C}=\text{O}$ ;

CycA é selecionado do grupo que consiste em ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, e ciclo-hexeno, em que a funcionalidade de olefina de ciclo-hexeno, não é diretamente ligada a um substituinte de oxigênio, enxofre ou nitrogênio;

$\text{R}^a$ ,  $\text{R}^b$  e  $\text{R}^c$  são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, flúor, cloro, bromo,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  alquila opcionalmente substituída,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$  cicloalquila opcionalmente substituída,

heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, -OH, -OR<sup>10</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, e -SR<sup>10</sup>;

cada um de R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, flúor, cloro, bromo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila opcionalmente substituída, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila opcionalmente substituída, -OH, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, e -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

ou R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> tomados em conjunto formam um oxo, oxima, uma cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída com o carbono ao qual estão ligadas;

R<sup>3</sup> é hidrogênio ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila opcionalmente substituída;

cada um de R<sup>d</sup>, R<sup>4</sup>, e R<sup>5</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, -OH, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, heterociclilaquila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, e heteroaralquila opcionalmente substituída;

ou R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> tomados em conjunto formam um heterociclila opcionalmente substituída com o nitrogênio ao qual estão ligados;

cada R<sup>8</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila opcionalmente substituída e C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila opcionalmente substituída;

cada R<sup>10</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila opcionalmente substituída e C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila opcionalmente substituída;

cada Y é independentemente selecionado do grupo que consiste em -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>OR<sup>10</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

-NR<sup>5</sup>C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>5</sup>C(O)CR<sup>6</sup>(NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>N(R<sup>4</sup>)C(O)(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>6</sup>, -heteroaril-NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>, e -O(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>;

cada um de R<sup>6</sup> e R<sup>7</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, flúor, cloro, bromo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila opcionalmente substituída, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila opcionalmente substituída, -OH, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>5</sup>, -C(O)OR<sup>5</sup>, -C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -C(N=R<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída; e

cada v é independentemente 1, 2, 3 ou 4;

sendo que:

“opcionalmente substituído” significa que o substituinte é opcionalmente substituído com oxo, amino, -CO<sub>2</sub>H, nitrila, nitro, hidroxila, alquila, alcóxi, arila, cicloalquila, heterociclila, heteroarila, dialquilamina, trifluorometila, ou trifluorometóxi;

“cicloalquila” significa um anel carbocíclico não aromático, monocíclico ou policíclico, com três a quinze átomos de carbono;

“heterociclila” significa um radical de anel não aromático, com 3 a 24 membros, compreendendo 2 a 23 átomos de carbono e de 1 a 8 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, fósforo e enxofre;

“arila” significa um radical derivado de um sistema de anéis de hidrocarbonetos compreendendo hidrogênio, 6 a 30 átomos de carbono, e pelo menos um anel aromático;

“heteroarila” significa um radical de 5 a 14 membros do sistema de anéis composto de átomos de hidrogênio, um a treze átomos de carbono, um a seis heteroátomos selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, fósforo e enxofre, e pelo menos

um anel aromático;

“aralquila” significa um -(alquilen)arila;

“heteroaralquila” significa um -(alquilen)heteroarila;

“cicloalquilquila” significa um -(alquilen)cicloalquila;

“heterocicloalquila” significa um -(alquilen)heterocicloalquila;

“alquilen” significa uma cadeia de hidrocarboneto divalente, linear ou ramificada;

“sal” significa que o composto como uma base livre reage ainda com um ácido inorgânico (ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico, e similares; e ácidos orgânicos como ácido acético, ácido propiônico, ácido hexanóico, ácido ciclopentanepropiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malônico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido p-toluenossulfônico, ácido tartárico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido arilsulfônico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 1,2-etanodissulfônico, ácido 2-hidroxietanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido 2-naftalenossulfônico, ácido 4-metilbicyclo-[2,2,2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glicoheptônico, ácido 4,4'-metilenobis-3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico, ácido 3-fenilpropiônico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciário, ácido lauril sulfúrico, ácido glicônico, ácido glutâmico, ácido hidroxinaftóico, ácido salicílico, ácido esteárico, ou ácido mucônico);

“estereoisômero” significa que o composto apresenta um ou mais centros quirais e cada centro existe na configuração R ou configuração S.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que  $R^a$ ,  $R^b$  e  $R^c$  são independentemente hidrogênio, flúor ou cloro.



3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que  $R^3$  é hidrogênio.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que  $X^1$  e  $X^2$  são -OH.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que  $R^d$  é hidrogênio ou  $C_1$ - $C_4$  alquila.

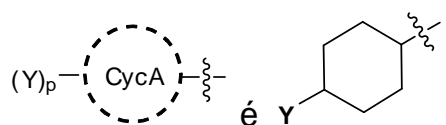
6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que:

L é  $-CR^1R^2$ ;

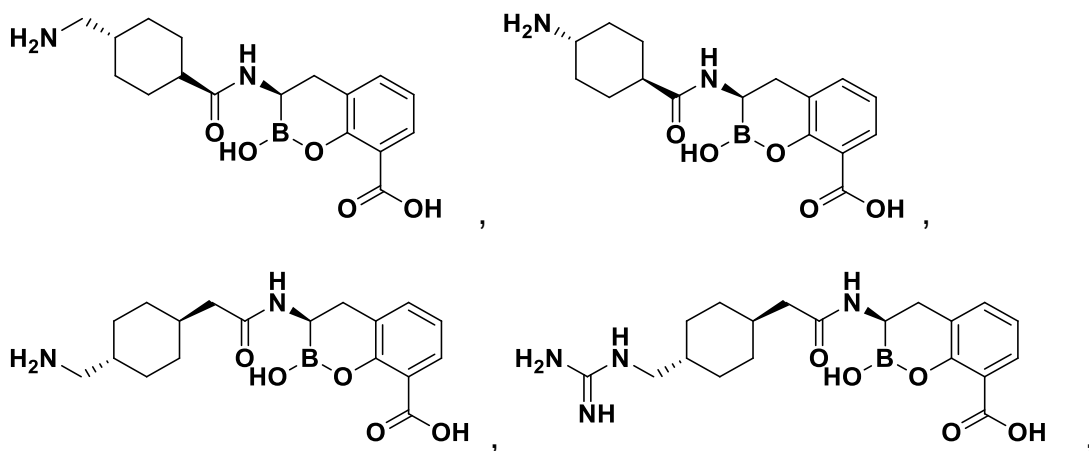
M é uma ligação; e

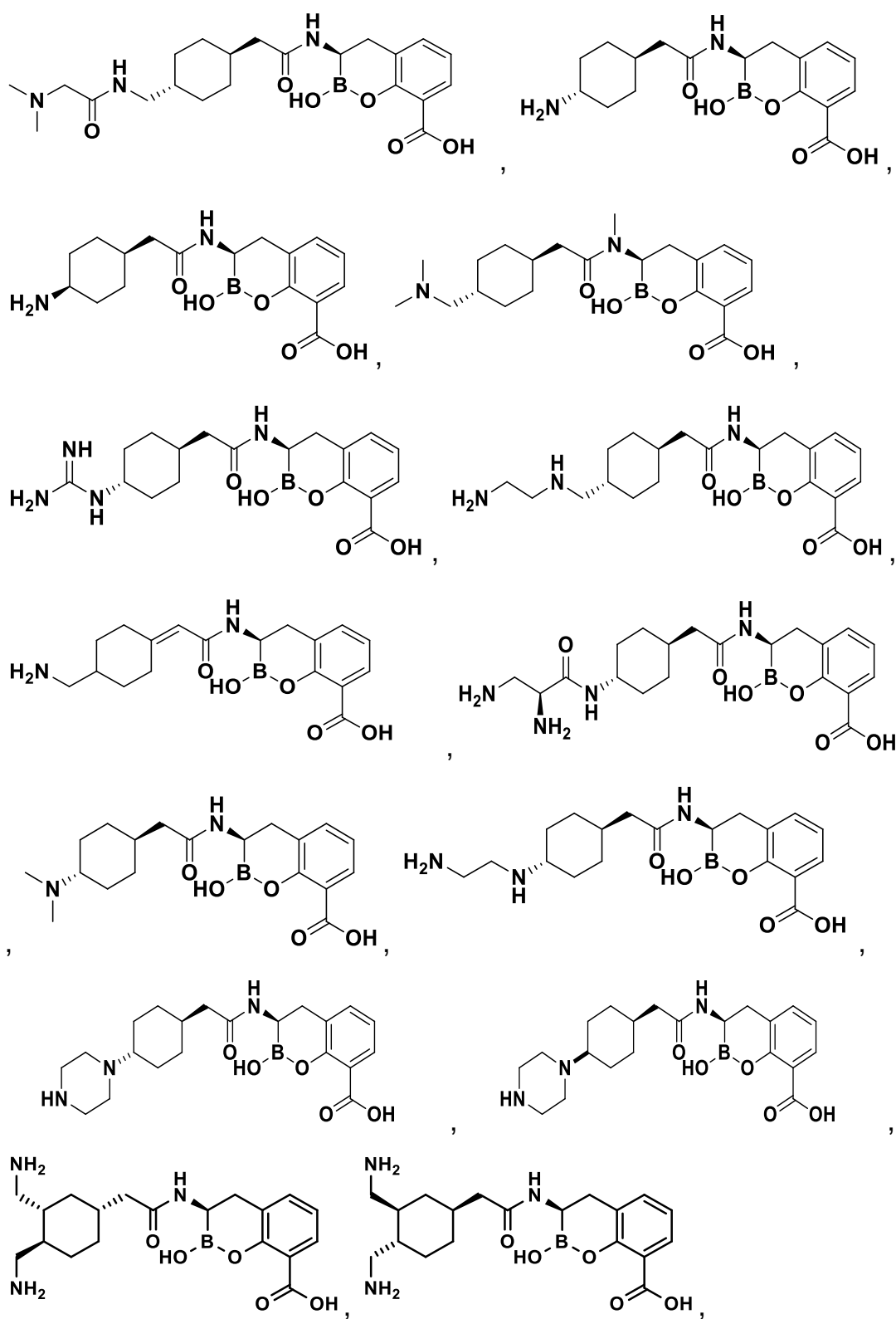
m e n são 0.

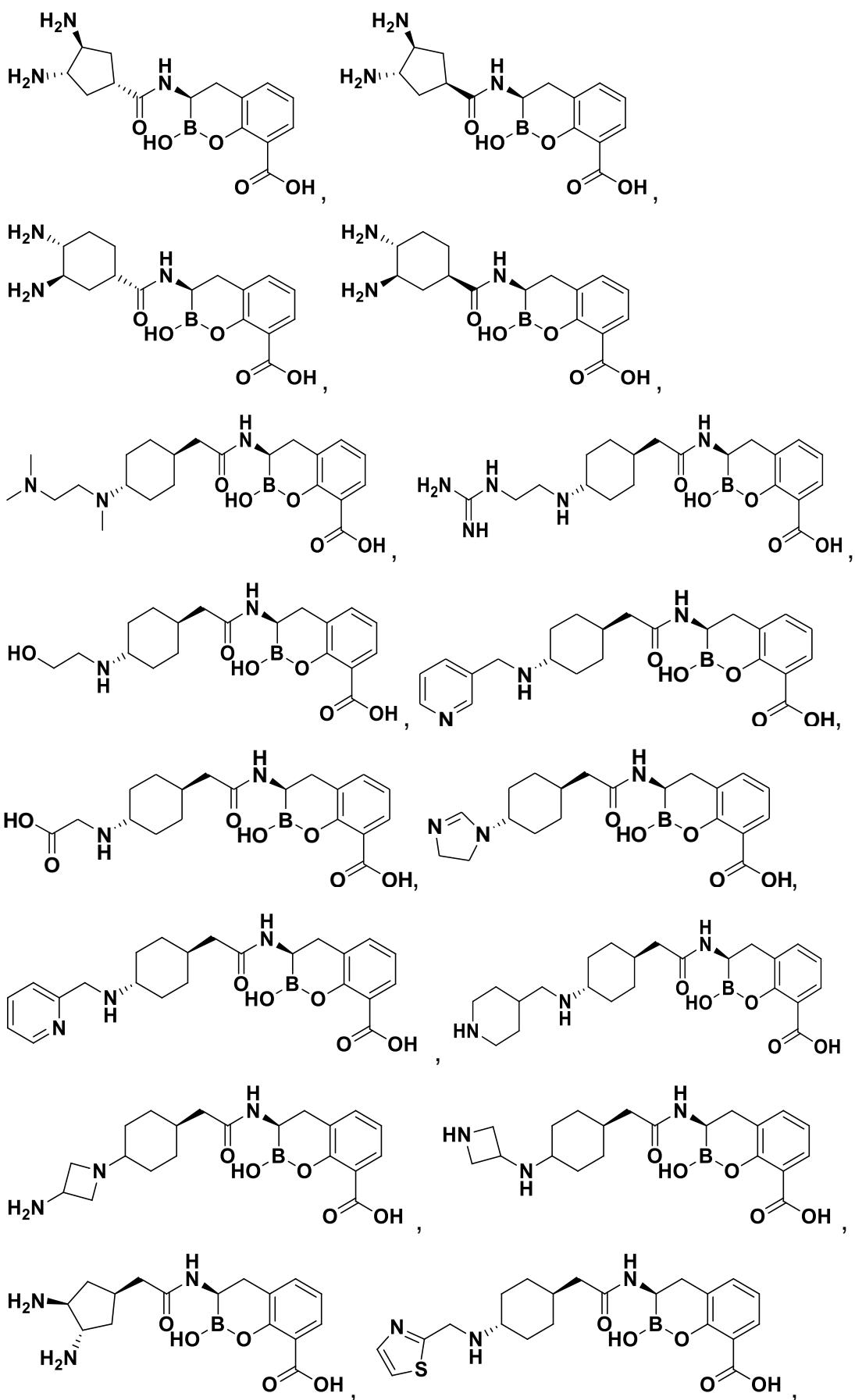
7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que:



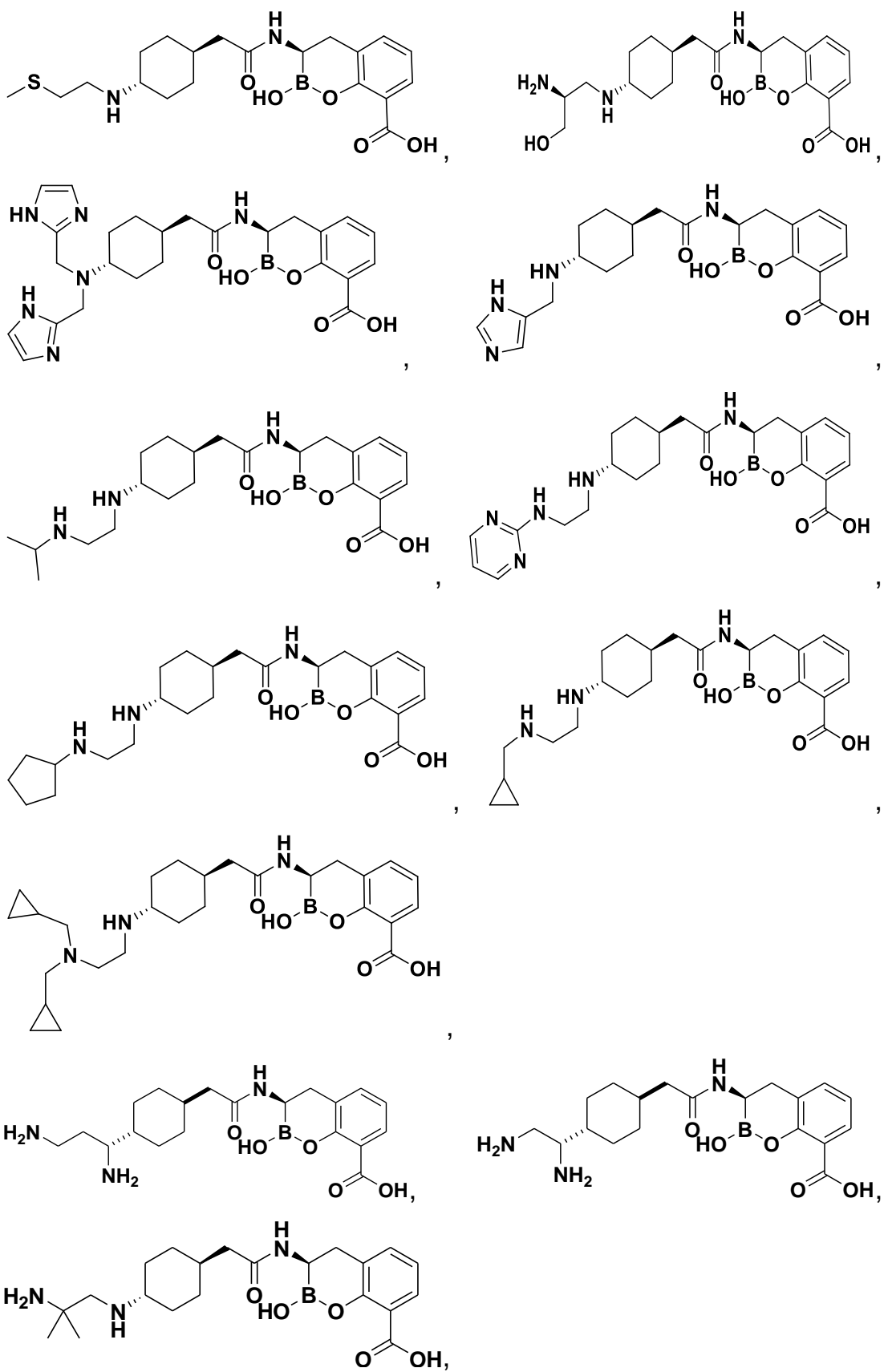
8. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo representado pelas seguintes estruturas:

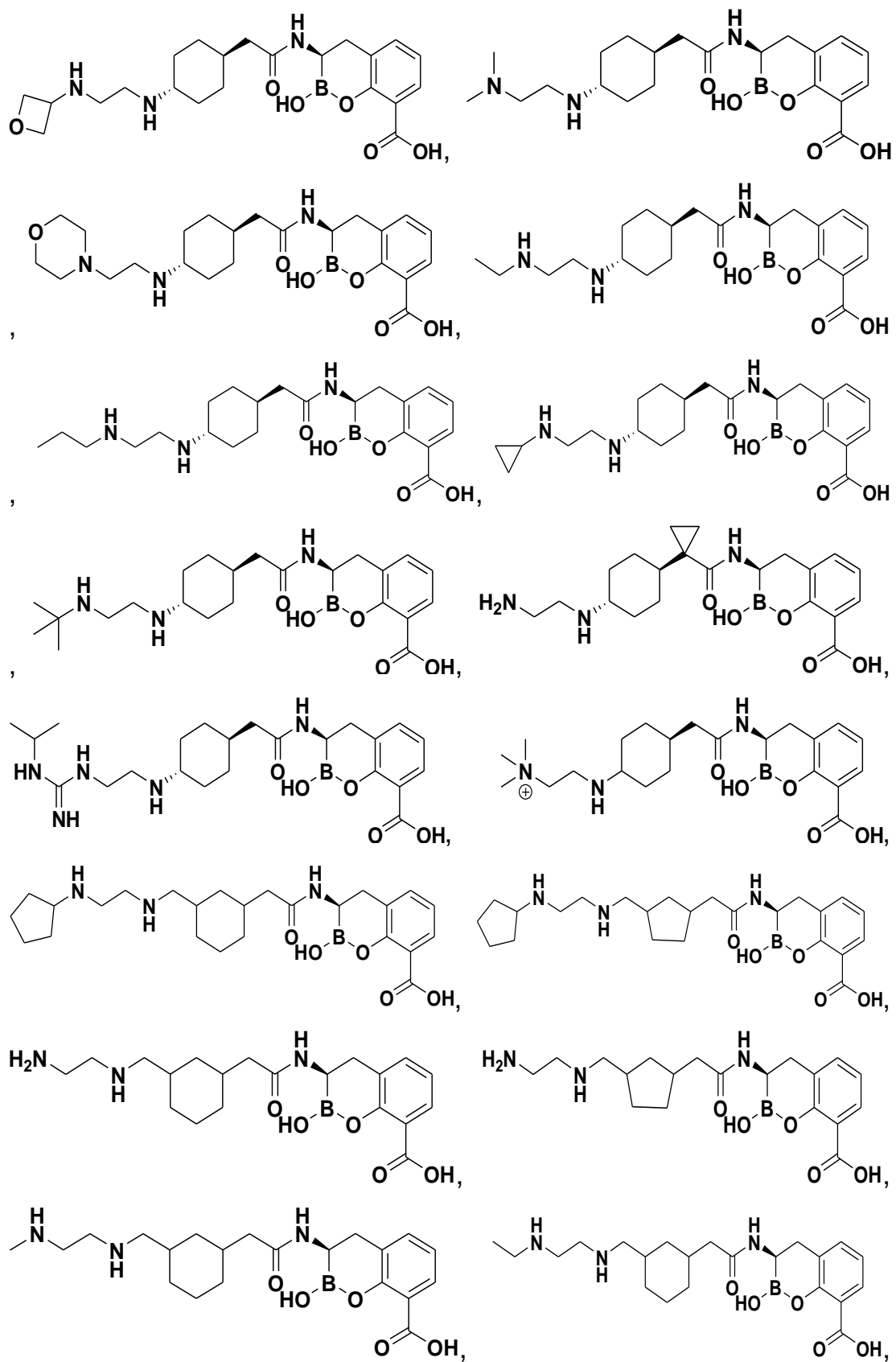


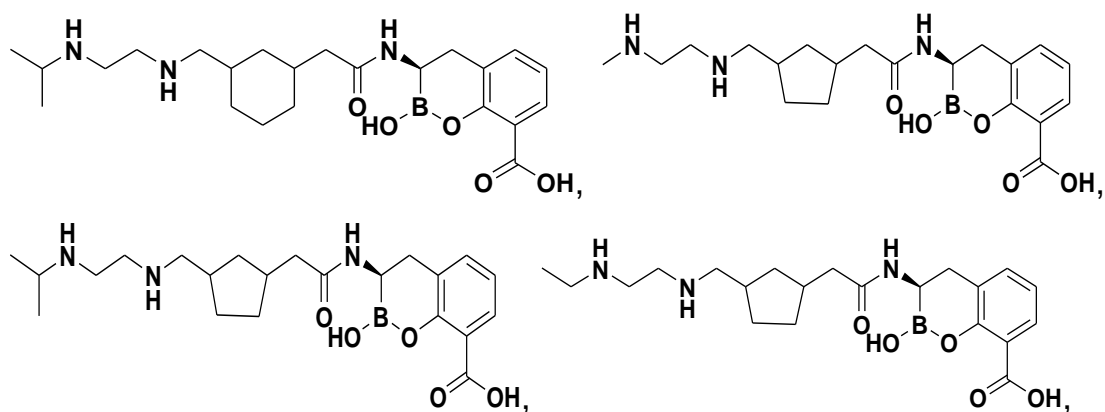






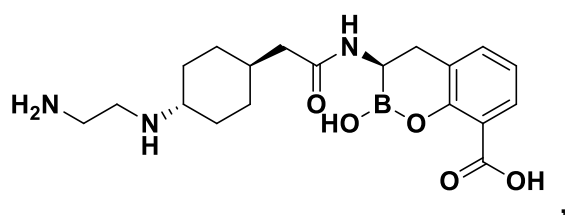






ou um sal, estereoisômero ou N-óxido farmacologicamente aceitável deste, sendo que o composto está presente em uma forma cíclica fechada, de acordo com a Fórmula (I), e como mostrado nas estruturas acima, uma forma acíclica aberta de acordo com a Fórmula (Ia), ou suas misturas.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é:



ou um sal ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo, sendo que o composto está presente em uma forma fechada cíclica, de acordo com a Fórmula I, e, como mostrado nas estruturas acima, uma forma aberta acíclica, de acordo com a Fórmula Ia, ou suas misturas.

10. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, ou um sal, estereoisômero, N-óxido ou isômero farmacologicamente aceitável deste, e um excipiente farmacologicamente aceitável.

11. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um

antibiótico de beta-lactâmico.

12. Uso, de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, ou de uma composição farmacêutica, como definida na reivindicação 10 ou 11, opcionalmente em combinação com um antibiótico beta-lactâmico, caracterizado pelo fato de que é para preparação de um medicamento para tratamento de uma infecção bacteriana em um indivíduo mamífero.