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

(11) BR 112013003045-3 B1

(22) Data do Depósito: 08/08/2011

(45) Data de Concessão: 31/08/2021

(54) Título: COMPOSTO E RESPECTIVO USO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, RECIPIENTE ESTÉRIL E MÉTODO PARA PREPARAR COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA ADMINISTRAÇÃO

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

(30) Prioridade Unionista: 10/08/2010 US 61/372,296; 20/05/2011 US 61/488,655.

(73) Titular(es): REMPEX PHARMACEUTICALS, INC..

(72) Inventor(es): GAVIN HIRST; RAJA REDDY; SCOTT HECKER; MAXIM TOTROV; DAVID C. GRIFFITH; OLGA RODNY; MICHEL N. DUDLEY; SERGE BOYER.

(86) Pedido PCT: PCT US2011046957 de 08/08/2011

(87) Publicação PCT: WO 2012/021455 de 16/02/2012

(85) Data do Início da Fase Nacional: 07/02/2013

(57) Resumo: COMPOSTO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E RESPECTIVOS USOS, RECIPIENTE ESTÉRIL E MÉTODO PARA PREPARAR COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA ADMINISTRAÇÃO. São aqui reveladas composições de compostos antimicrobianos, composições farmacêuticas, o seu uso e a sua preparação. A invenção refere-se aos derivados de éster de ácido borônico cíclico da fórmula I e ao seu uso como agente terapêuticos especialmente no tratamento de infecções bacterianas.

“COMPOSTO E RESPECTIVO USO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, RECIPIENTE ESTÉRIL E MÉTODO PARA PREPARAR COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA ADMINISTRAÇÃO”

RELATÓRIO DESCRITIVO

PEDIDOS RELACIONADOS

[001] Este Pedido reivindica o benefício dos Pedidos Provisórios U.S. de Números 61/372.296, depositado aos 10 de Agosto de 2010 e 61/488.655, depositado aos 20 de Maio de 2011, ambos os quais são aqui incorporados em suas totalidades como referências.

CAMPO DA INVENÇÃO

[002] A presente invenção refere-se a compostos antimicrobianos, às composições, ao seu uso e à sua preparação como agentes terapêuticos. Especialmente, a presente invenção refere-se aos compostos de éster de ácido borônico cíclico.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[003] Antibióticos têm sido ferramentas efetivas no tratamento de doenças infecciosas durante os últimos cinquenta anos. A partir do desenvolvimento da terapia com antibiótico até o final dos anos 1980 havia controle quase completo sobre as infecções bacterianas em países desenvolvidos. Contudo, em resposta à pressão de uso de antibióticos, múltiplos mecanismos de resistência têm se tornado muito difundidos e estão ameaçando a utilidade clínica da terapia antibacteriana. O aumento em cepas resistentes a antibióticos têm se tornado especialmente comum em centros de cuidado e hospitais importantes.

As consequências do aumento em cepas resistentes incluem morbidez e mortalidade mais altas hospitalização mais demorada do paciente e um aumento em custos de tratamento.

[004] Várias bactérias têm desenvolvido enzimas desativadoras de β-lactama, a saber, β-lactamases, que impedem a eficácia das várias β-lactamas. β-lactamases podem ser agrupadas em 4 classes baseadas em suas sequências de aminoácidos, a saber classes Ambler A, B, C e D. Enzimas em classes A, C e D incluem as serina-β-lactamases de sítio ativo e as enzimas de classe B, que são encontradas menos frequentemente, são dependentes de Zn. Estas enzimas catalisam a degradação química de antibióticos de β-lactama, tornando-os inativos. Algumas β-lactamases podem ser transferidas dentro e entre várias espécies e cepas bacterianas. A rápida disseminação de resistência bacteriana e a evolução de cepas multirresistentes limita muito as opções de tratamento com β-lactama disponíveis.

[005] O aumento de cepas bacterianas expressando β-lactamase de classe D tal como *Acinetobacter baumannii* tem se tornado uma ameaça emergente de resistência a multidrogas. Cepas de *A. baumannii* expressam β-lactamases de classes A, C e D. As β-lactamases de classe D tais como as das famílias OXA são especialmente efetivas na destruição de antibióticos de β-lactama do tipo carbapenem, por exemplo, imipenem, o componente carbapenem ativo de Primaxin® da Merck (Montefour, K.; *et al. Crit. Care Nurse* **2008**, 28, 15; Perez, F. *et al. Expert Rev. Anti Infect. Ther.* **2008**, 6, 269; Bou, G.; Martinez-Beltran, *J. Antimicrob. Agents Chemother.* **2000**, 40, 428. 2006, 50, 2280; Bou, G. *et al.*, *J. Antimicrob. Agents Chemother.* **2000**, 44, 1556). Isto tem imposto uma intimidação premente para o uso efetivo de drogas naquela categoria para tratar e prevenir infecções bacterianas. De fato, o número de β-lactamases baseadas em serina catalogadas tem explodido de menos do que dez nos anos 1970s a mais do que 300 variantes. Estes problemas estimularam o desenvolvimento de cinco “gerações” de cefalosporinas. Quando inicialmente licenciadas para a

prática clínica, cefalosporinas de espectro ampliado resistiram à hidrólise pelas β-lactamases de classe A prevalentes, TEM-1 e SHV-1. Contudo, o desenvolvimento de cepas resistentes pela evolução de substituições de aminoácido único em TEM-1 e SHV-1 resultou na emergência do fenótipo de β-lactamase de espectro ampliado (*extended-spectrum β-lactamase,* ESBL).

[006] Têm sido recentemente desenvolvidas novas β-lactamases que hidrolisam a classe de carbapenem de antimicrobianos, incluindo imipenem, biapenem, doripenem, meropenem e ertapenem e também outros antibióticos de β-lactama. Estas carbapenemases pertencem às classes moleculares A, B e D. Carbapenemases de classe A do tipo KPC predominantemente em *Klebsiella pneumoniae* são agora também relatadas em outras *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*. A carbapenemase KPC foi primeiro descrita em 1996 na Carolina do Norte, mas desde, então, tem sido disseminada amplamente nos E.U.A. Tem sido especialmente problemática na área da Cidade de Nova Iorque, onde vários notícias de disseminação dentro de hospitais principais e morbidez de pacientes têm sido relatadas. Estas enzimas também têm sido recentemente noticiadas na França, Grécia, Suécia, Reino Unido e uma irrupção na Alemanha tem sido recentemente relatada. Tratamento de cepas resistentes com carbapenens pode estar associado com resultados insatisfatórios.

[007] Outro mecanismo de resistência mediada por β-lactamase aos carbapenens envolve a combinação de mecanismos de permeabilidade ou efluxo combinados com a hiperprodução de beta-lactamases. Um exemplo é que a perda de uma porina combinada em hiperprodução de beta-lactamase AmpC resulta em resistência ao imipenem em *Pseudomonas aeruginosa*. Sobre-expressão de bomba de efluxo combinada com hiperprodução da β-lactamase AmpC também pode resultar em resistência a um carbapenem tal como meropenem.

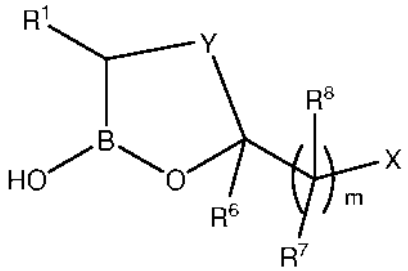
[008] Devido ao fato de haver três classes moleculares principais de β-lactamases baseadas em serina e cada uma destas classes conter

números significativos de variantes de β-lactamase, inibição de uma ou de um número pequeno de β-lactamases é de valor terapêutico improvável. Inibidores de β-lactamase mais antigos são predominantemente ineficazes contra carbapenemases de pelo menos Classe A, contra cefalosporinas de Classe C mediadas por plasmídeo e contra muitas das oxacilinases de Classe D. Portanto, há uma necessidade de inibidores de β-lactamase aperfeiçoados.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[009] A presente invenção refere-se aos agentes antimicrobianos e aos seus potencializadores. Algumas modalidades incluem compostos, composições, composições farmacêuticas, seu uso e sua preparação. Especialmente, algumas modalidades referem-se aos derivados de éster de ácido borônico cíclico.

[0010] Algumas modalidades incluem compostos tendo a estrutura de fórmula I:



I

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que:

Y é um grupo de ligação alquileno de 1-4 átomos ou alquenileno de 2-4 átomos, opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em Cl, F, CN, CF_3, $-R^9$, $–OR^9$, $–C(=O)NR^9R^{10}$ e $–C(=O)OR^9$, em que dito grupo de ligação alquileno ou alquenileno está opcionalmente fusionado em uma arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída,

carbociclila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída;

R^1 é selecionado do grupo consistindo em $–C_{1-9}$alquila, $–C_{2-9}$alquenila, $–C_{2-9}$alquinila, $–NR^9R^{10}$, $–C_{1-9}$alquil$–R^{11}$, $–C_{2-9}$alquenil$–R^{11}$, $–C_{2-9}$alquinil$–R^{11}$, –carbociclil$–R^{11}$, $–CH(OH)C_{1-9}$alquil$–R^9$, $–CH(OH)C_{2-9}$alquenil$–R^9$, $–CH(OH)C_{2-9}$alquinil$–R^9$, –CH(OH)carbociclil$–R^9$, $–C(=O)R^9$, $–C(=O)C_{1-9}$alquil$–R^9$, $–C(=O)C_{2-9}$alquenil$–R^9$, $–C(=O)C_{2-9}$alquinil$–R^9$, $–C(=O)C_{2-9}$carbociclil$–R^9$, $–C(=O)NR^9R^{10}$, $–N(R^9)C(=O)R^9$, $–N(R^9)C(=O)NR^9R^{10}$, $–N(R^9)C(=O)OR^9$, $–N(R^9)C(=O)C(=NR^{10})R^9$, $–N(R^9)C(=O)C(=CR^9R^{10})R^9$, $–N(R^9)C(=O)C_{1-4}$alquil$–N(R^9)C(=O)R^9$, $–N(R^9)C(=NR^{10})R^9$, $–C(=NR^{10})NR^9R^{10}$, $–N=C(R^9)NR^9R^{10}$, $–N(R^9)SO_2R^9$, $–N(R^9)SO_2NR^9R^{10}$, $–N=CHR^9$, arila substituída ou não-substituída, heteroarila substituída ou não-substituída, carbociclila substituída ou não-substituída e heterociclila substituída ou não-substituída;

R^6 é selecionado do grupo consistindo em H, $–C_{1-9}$alquila, $–C_{2-9}$alquenila, $–C_{2-9}$alquinila, carbociclila, $–C_{1-9}$alquil$–R^{11}$, $–C_{2-9}$alquenil$–R^{11}$, $–C_{2-9}$alquinil$–R^{11}$, carbociclil$–R^{11}$, $–C(=O)OR^9$, $–C_{1-9}$alquil-CO_2R^9, $–C_{2-9}$alquenil-CO_2R^9, $–C_{2-9}$alquinil-CO_2R^9 e –carbociclil-CO_2R^9 ou alternativamente:

(i) R^6 e um R^7 são considerados juntos com os átomos nos quais estão ligados para formarem uma carbociclila substituída ou não-substituída ou heterociclila substituída ou não-substituída,

(ii) R^6 e um átomo de carbono em Y são considerados juntos com átomos intervenientes para formarem carbociclila substituída ou não-substituída ou heterociclila substituída ou não-substituída ou

(iii) R^6 está ausente quando o carbono no qual está ligado é um átomo de anel em um anel arila ou heteroarila;

cada R^7 é independentemente selecionado do grupo

consistindo em H, halo , $–C_{1-9}$alquila, $–C_{2-9}$alquenila, $–C_{2-9}$alquinila, $–NR^9R^{10}$, $–OR^9$, $–C_{1-9}$alquil-CO_2R^9, $–C_{2-9}$alquenil-CO_2R^9, $–C_{2-9}$alquinil-CO_2R^9 e –carbociclil-CO_2R^9 ou independentemente:

(i) R^6 e um R^7 são considerados juntos com os átomos nos quais estão ligados para formarem uma carbociclila substituída ou não-substituída ou heterociclila substituída ou não-substituída,

(ii) R^7 e um R^8 são considerados juntos com os átomos nos quais estão ligados para formarem uma carbociclila substituída ou não-substituída ou heterociclila substituída ou não-substituída,

(iii) um R^7 e um átomo de carbono em Y são considerados juntos com átomos intervenientes para formarem carbociclila substituída ou não-substituída ou heterociclila substituída ou não-substituída,

(iv) cada uma das seguintes condições são atendidas:

(a) Y é um grupo de ligação alquileno de 3-4 átomos ou alquenileno de 3-4 átomos,

(b) R^6 está ausente,

(c) R^7 e um átomo de carbono em Y são considerados juntos com átomos intervenientes para formarem arila substituída ou não-substituída ou a heteroarila substituída ou não-substituída, e

(d) cada R^8 ligado em um átomo de anel formando parte da arila substituída ou não-substituída ou de uma heteroarila substituída ou não-substituída formado por R^7 e Y está ausente;

cada R^8 é independentemente selecionado do grupo consistindo

em H, halo , –C_{1-9}alquila, –C_{2-9}alquenila, –C_{2-9}alquinila, –NR^9R^{10}, –OR^9, –C_{1-9}alquil-CO_2R^9, –C_{2-9}alquenil-CO_2R^9,–C_{2-9}alquinil-CO_2R^9, –carbociclil-CO_2R^9 ou independentemente:

(i) um R^7 e um R^8 são considerados juntos com os átomos nos quais estão ligados para formarem uma carbociclila substituída ou não-substituída ou heterociclila substituída ou não-substituída,

(ii) um R^7 geminal R^7 e R^8 geminal juntos formam –C_{2-9} alquenilenil-CO_2R^9, ou

(iii) cada R^8 ligado em um átomo de anel formando parte de uma arila substituída ou não-substituída está ausente;

cada R^9 é independentemente selecionado do grupo consistindo em H, –C_{1-9}alquila, C_{2-9}alquenila, –C_{2-9}alquinila, carbociclila, –C_{1-9}alquil–R^{11}, –C_{2-9}alquenil–R^{11}, –C_{2-9}alquinil–R^{11}, –carbociclil–R^{11}, arila substituída ou não-substituída, heteroarila substituída ou não-substituída, carbociclila substituída ou não-substituída e heterociclila substituída ou não-substituída;

cada R^{10} é independentemente selecionado do grupo consistindo em H, –C_{1-9}alquila, –OR^9, –CH(=NH), –C(=O)OR^9, arila substituída ou não-substituída, heteroarila substituída ou não-substituída, carbociclila substituída ou não-substituída e heterociclila substituída ou não-substituída;

cada R^{11} é independentemente selecionado do grupo consistindo em arila substituída ou não-substituída, heteroarila substituída ou não-substituída, carbociclila substituída ou não-substituída e heterociclila substituída ou não-substituída;

X é selecionado do grupo consistindo em –CO_2R^{12} e isósteros de ácido carboxílico;

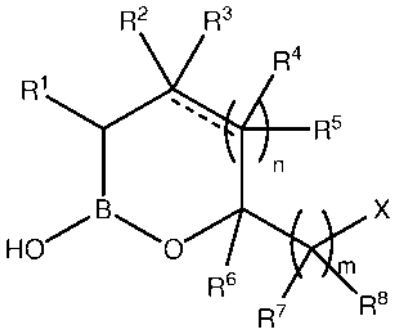
R^{12} é selecionado do grupo consistindo em H, C_{1-9}alquila, $–(CH_2)_{0-3}–R_{11}$, $–C(R^{13})_2OC(O)C_{1-9}$alquila, $–C(R^{13})_2OC(O)R^{11}$, $–C(R^{13})_2OC(O)OC_{1-9}$ alquila e $–C(R^{13})_2OC(O)OR^{11}$;

cada R^{13} é independentemente selecionado do grupo consistindo em H e C_{1-4}alquila; e

m é independentemente zero ou um número inteiro de 1 a 2,

em que cada C_{1-9}alquila, C_{2-9}alquenila e C_{2-9}alquinila está independentemente opcionalmente substituída.

[0011] Em algumas modalidades, o composto de fórmula I tem a estrutura de fórmula II:



II

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que:

a ligação representada por uma linha tracejada e sólida representa uma ligação selecionada do grupo consistindo em uma ligação simples ou uma ligação dupla com a condição de que a linha tracejada e sólida possa apenas ser uma ligação dupla quando n for 1;

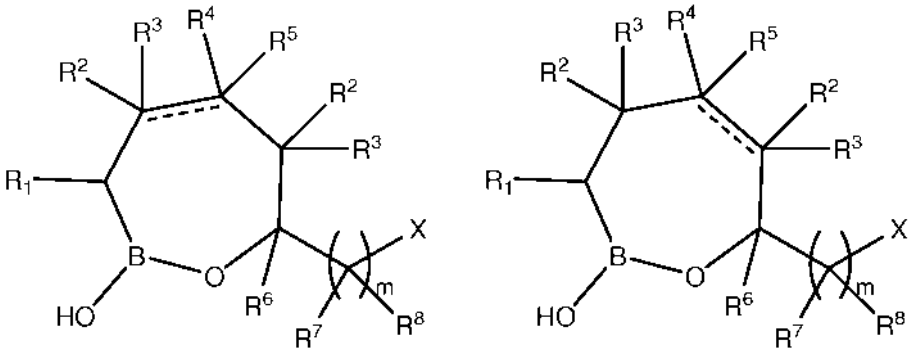
R^2 e R^4 são independentemente selecionados de um grupo consistindo em Cl, F, CN, CF_3, $–R^9$, $–OR^9$, $–C(=O)NR^9R^{10}$ e $–C(=O)OR^9$; ou, alternativamente, R^2 e R^4 são considerados juntos com os átomos nos quais estão ligados para formarem uma arila substituída ou não-

substituída, heteroarila substituída ou não-substituída, carbociclila substituída ou não-substituída ou heterociclila substituída ou não-substituída;

R^3 e R^5 são independentemente selecionados de um grupo consistindo em Cl, F, CN, CF_3, $–R^9$, $–OR^9$, $–C(=O)NR^9R^{10}$ e $–C(=O)OR^9$, com a condição de que se a ligação representada por uma linha tracejada e sólida for uma ligação dupla, então, R^3 e R^5 estarão ausentes; e

n é independentemente zero ou um número inteiro de 1 a 2.

[0012] Em algumas modalidades, o composto de fórmula I tem a estrutura de fórmula IIIa ou IIIb:



IIIa **IIIb**

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que:

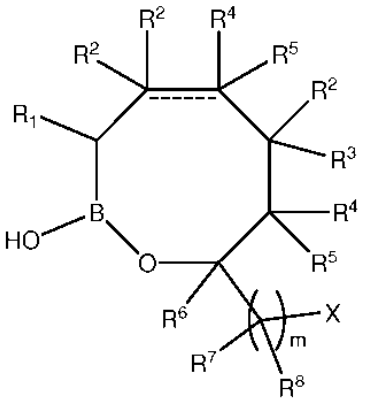
a ligação representada por uma linha tracejada e sólida representa uma ligação selecionada do grupo consistindo numa ligação simples e uma ligação dupla;

cada R^2 e R^4 são independentemente selecionados de um grupo consistindo em Cl, F, CN, CF_3, $–R^9$, $–OR^9$, $–C(=O)NR^9R^{10}$ e $–C(=O)OR^9$; ou, alternativamente, um R^2 e R^4 são considerados juntos com os átomos nos quais estão ligados para formarem uma arila substituída ou

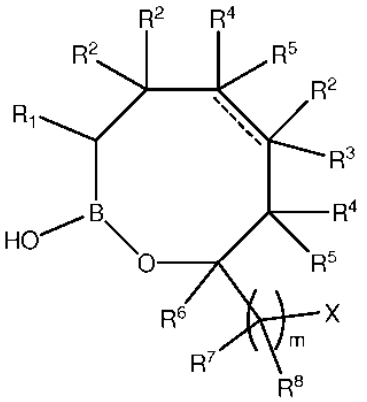
não-substituída, heteroarila substituída ou não-substituída, carbociclila substituída ou não-substituída ou heterociclila substituída ou não-substituída;

cada R^3 e R^5 são independentemente selecionados de um grupo consistindo em Cl, F, CN, CF_3, $–R^9$, $–OR^9$, $–C(=O)NR^9R^{10}$ e $–C(=O)OR^9$, com a condição de que se a ligação representada por uma linha tracejada e sólida for uma ligação dupla, então, R^3 e R^5 estarão ausentes.

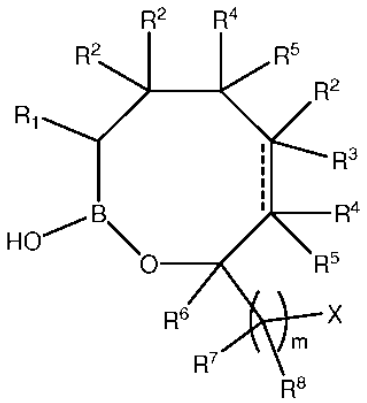
[0013] Em algumas modalidades, o composto de fórmula I tem a estrutura de fórmula IVa, IVb ou IVc:



IVa



IVb



IVc

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que:

a ligação representada por uma linha tracejada e sólida

representa uma ligação selecionada do grupo consistindo numa ligação simples e uma ligação dupla;

cada R^2 e cada R^4 são independentemente selecionados de um grupo consistindo em Cl, F, CN, CF_3, $–R^9$, $–OR^9$, $–C(=O)NR^9R^{10}$ e $–C(=O)OR^9$; ou, alternativamente, um R^2 e um R^4 são considerados juntos com os átomos nos quais estão ligados para formarem uma arila substituída ou não-substituída, heteroarila substituída ou não-substituída, carbociclila substituída ou não-substituída ou heterociclila substituída ou não-substituída;

cada R^3 e cada R^5 são independentemente selecionados de um grupo consistindo em Cl, F, CN, CF_3, $–R^9$, $–OR^9$, $–C(=O)NR^9R^{10}$ e $–C(=O)OR^9$, com a condição de que se a ligação representada por uma linha tracejada e sólida for uma ligação dupla, então, os R^3 e R^5 ligados nos átomos de carbono ligados naquela ligação estarão ausentes.

[0014] Algumas modalidades incluem uma composição farmacêutica contendo uma quantidade terapeuticamente efetiva de qualquer um dos compostos precedentes e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

[0015] Algumas modalidades incluem qualquer um(a) dos(as) compostos ou composições precedentes para uso no tratamento ou na prevenção de uma infecção bacteriana.

[0016] Algumas modalidades incluem métodos para tratar ou prevenir uma infecção bacteriana compreendendo administrar a um sujeito em necessidade da mesma, uma quantidade efetiva de qualquer um(a) dos(as) compostos ou composições precedentes.

[0017] Algumas modalidades incluem o uso de qualquer um(a) dos(as) compostos ou composições precedentes na preparação de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de uma infecção bacteriana.

[0018] Algumas modalidades adicionalmente compreendem

administrar um medicamento adicional, quer em uma composição separada quer na mesma composição.

[0019] Em algumas modalidades, o medicamento adicional inclui um agente antibacteriano, um agente antifúngico, um agente antiviral, um agente antiinflamatório ou um agente antialérgico.

[0020] Em algumas modalidades, o medicamento adicional compreende um agente antibacteriano tal como uma β-lactama.

[0021] Em algumas modalidades, a β-lactama inclui Amoxicilina, Ampicilina (Pivampicilina, Hetacilina, Bacampicilina, Metampicilina, Talampicilina), Epicilina, Carbenicilina (Carindacilina), Ticarcilina, Temocilina, Azlocilina, Piperacilina, Mezlocilina, Mecilinam (Pivmecilinam), Sulbenicilina, Benzil-penicilina (G), Clometocilina, Benzaina-benzil-penicilina, Procaína-benzil-penicilina, Azidocilina, Penamecilina, Fenóxi-metil-penicilina (V), Propicilina, Benzatina-fenóxi-metil-penicilina, Feneticilina, Cloxacilina (Dicloxacilina, Flucloxacilina), Oxacilina, Meticilina, Nafcilina, Faropenem, Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem, Panipenem, Tomopenem, Razupenem, Cefazolina, Cefacetril, Cefadroxil, Cefalexina, Cefaloglicina, Cefalônio, Cefaloridina, Cefalotina, Cefapirina, Cefatrizina, Cefazedona, Cefazaflur, Cefradina, Cefroxadina, Ceftezol, Cefaclor, Cefamandol, Cefminox, Cefonicida, Ceforanida, Cefotiam, Cefprozil, Cefbuperazona, Cefuroxima, Cefuzonam, Cefoxitina, Cefotetano, Cefmetazol, Loracarbef, Cefixima, Ceftazidima, Ceftriaxona, Cefcapeno, Cefdaloxima, Cefdinir, Cefditoreno, Cefetamet, Cefmenoxima, Ceftazidima, Cefoperazona, Cefotaxima, Cefpimizol, Cefpiramida, Cefpodoxima, Cefsulodina, Cefteram, Ceftibuteno, Ceftioleno, Ceftizoxima, Flomoxef, Latamoxef, Cefepima, Cefozoprano, Cefpiroma, Cefquinoma, Ceftobiprol, Ceftarolina, CXA-101, RWJ-54428, MC-04.546, ME1036, BAL30072, SYN 2416, Ceftiofur, Cefquinoma, Cefovecina, Aztreonam, Tigemonam, Carumonam, RWJ-442831, RWJ-333441 ou RWJ-333442.

[0022] Em algumas modalidades, a β-lactama inclui Ceftazidima, Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem ou

Panipenem.

[0023] Em algumas modalidades, a β-lactama é selecionada de Aztreonam, Tigemonam, BAL30072, SYN 2416 ou Carumonam.

[0024] Em algumas modalidades, a β-lactama é Tigemonam, a composição é adequada para administração oral, X é $–CO_2R^{12}$ e R^{12} é selecionado do grupo consistindo em C_{1-9}alquila, $–(CH_2)_{0-3}–R^{11}$, $–C(R^{13})_2OC(O)C_{1-9}$alquila, $–C(R^{13})_2OC(O)R^{11}$, $C(R^{13})_2OC(O)OC_{1-9}$alquila e $–C(R^{13})_2OC(O)OR^{11}$.

[0025] 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 Bacteroides 3452A, Bacteroides vulgatus, Bacteroides*

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

[0026] Em algumas modalidades, a infecção que é tratada ou prevenida compreende uma bactéria que inclui *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*.

[0027] Algumas modalidades incluem um recipiente estéril, contendo qualquer um dos compostos precedentes em forma sólida e um agente antibacteriano em forma sólida. Em algumas modalidades, a agente antimicrobiano é um dos medicamentos adicionais descritos acima. Algumas modalidades incluem um método de preparação de

uma composição farmacêutica para administração, compreendendo reconstituir os conteúdos do recipiente estéril usando um diluente farmaceuticamente. Em algumas modalidades, a solução reconstituída é administrada intravenosamente a um paciente.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0028] A **FIG. 1** é um gráfico representando o perfil de concentração plásmica de um derivado de éster de ácido borônico cíclico como uma função do tempo após administração a ratos Sprague Dawley.

[0029] A **FIG**. **2** é um gráfico representando o perfil de concentração plásmica de uma pró-droga do derivado de éster de ácido borônico cíclico de Figura 1 como uma função do tempo após administração a ratos Sprague Dawley.

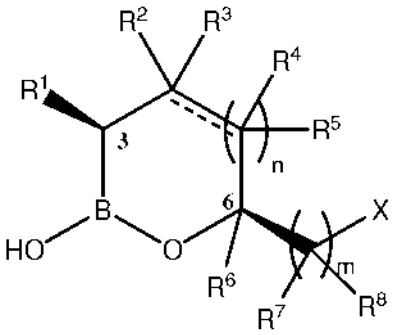
[0030] A **FIG**. **3** é uma difração de raios-X em pó de uma forma cristalina de um derivado de éster de ácido borônico cíclico.

[0031] A **FIG**. **4** é um gráfico representando uma sobreposição de resultados de calorimetria diferencial de varredura e termogravimetria para a forma cristalina de Figura 3.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0032] A presente invenção refere-se aos agentes antimicrobianos e aos seus potencializadores. Algumas modalidades incluem compostos, composições, composições farmacêuticas, seus usos, incluindo métodos de preparação e métodos de tratamento. Especialmente, a presente invenção refere-se aos derivados de éster de ácido borônico cíclico. Em algumas modalidades, os derivados de éster de ácido borônico cíclico têm a estrutura de fórmula I, II, IIIa, IIIb, IVa, IVb ou IVc como descrita acima.

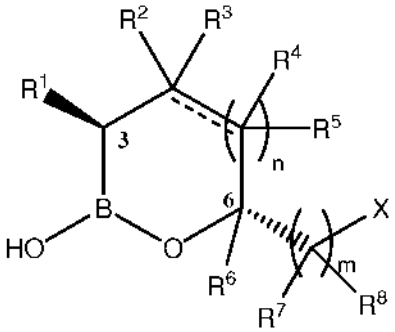
[0033] Algumas modalidades do composto de fórmula II têm a estereoquímica-3,6-cis definida mostrada em fórmula IIa:



IIa

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

[0034] Algumas modalidades do composto de fórmula II a estereoquímica-3,6-trans definida mostrada em fórmula IIb:



IIb

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

[0035] Em uma modalidade do composto de fórmula II:

R^1 é selecionado do grupo consistindo em $–C_{1-9}$alquila, $–C_{2-9}$alquenila, $–C_{2-9}$alquinila, $–NR^9R^{10}$, $–C_{1-9}$alquil$–R^{11}$, $–C_{2-9}$alquenil$–R^{11}$, $–C_{2-9}$alquinil$–R^{11}$, $–CH(OH)C_{1-9}$alquil$–R^9$, $–CH(OH)C_{2-9}$alquenil$–R^9$, $–CH(OH)C_{2-9}$alquinil$–R^9$, $–C(=O)R^9$, $–C(=O)C_{1-9}$alquil$–R^9$, $–C(=O)C_{2-9}$alquenil$–R^9$, $–C(=O)C_{2-9}$alquinil$–R^9$, $–C(=O)NR^9R^{10}$, $–N(R^9)C(=O)R^9$, $–N(R^9)C(=O)NR^9R^{10}$, $–N(R^9)C(=O)OR^9$, $–N(R^9)C(=O)C(=NR^{10})R^9$, –N(R9)C(=O)C1-4alqualquil–N(R9)C(=O)R9, $N(R^9)C(=NR^{10})R^9$, $–C(=NR^{10})NR^9R^{10}$, $–N=C(R^9)NR^9R^{10}$, $–N(R^9)SO_2R^9$, $–N(R^9)SO_2NR^9R^{10}$, arila

substituída ou não-substituída, heteroarila substituída ou não-substituída, carbociclila substituída ou não-substituída ou heterociclila substituída ou não-substituída;

R^6 é selecionado do grupo consistindo em H, $–C_{1-9}$alquila, C_{2-9}alquenila, $–C_{2-9}$alquinila, $–C_{1-9}$alquil–R^{11}, $–C_{2-9}$alquenil–R^{11}, $–C_{2-9}$alquinil–R^{11}, $–C(=O)OR^9$ e $–C_{1-9}$alquil-CO_2R^9, $–C_{2-9}$alquenil-CO_2R^9 e $–C_{2-9}$alquinil-CO_2R^9 ou alternativamente R^6 e um R^7 são considerados juntos com os átomos nos quais estão ligados para formarem uma carbociclila substituída ou não-substituída ou uma heterociclila substituída ou não-substituída;

cada R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em H, $–NR^9R^{10}$, $–OR^9$ e $–C_{1-9}$alquil-CO_2R^9, $–C_{2-9}$alquenil-CO_2R^9 e $–C_{2-9}$alquinil-CO_2R^9 ou independentemente, R^6 e um R^7 ou independentemente um R^7 e um R^8 são considerados juntos com os átomos nos quais estão ligados para formarem uma carbociclila substituída ou não-substituída ou uma heterociclila substituída ou não-substituída;

cada R^8 é independentemente selecionado do grupo consistindo em H, $–NR^9R^{10}$, $–OR^9$ e $–C_{1-9}$alquil-CO_2R^9, $–C_{2-9}$alquenil-CO_2R^9 e $–C_{2-9}$alquinil-CO_2R^9 ou independentemente, um R^7 e um R^8 são considerados juntos com os átomos nos quais estão ligados para formarem uma carbociclila substituída ou não-substituída ou uma heterociclila substituída ou não-substituída;

cada R^9 é independentemente selecionado do grupo consistindo em H, $–C_{1-9}$alquila, C_{2-9}alquenila, $–C_{2-9}$alquinila, $–C_{1-9}$alquil–R^{11}, $–C_{2-9}$alquenil–R^{11}, $–C_{2-9}$alquinil–R^{11}, arila substituída ou não-substituída, heteroarila substituída ou não-substituída, $-(CH_2)_{0-3}$carbociclila substituída ou não-substituída e heterociclila substituída ou não-substituída;

cada R^{10} é independentemente selecionado do grupo consistindo em H, $–C_{1-9}$alquila, $–OR^9$, –CH(=NH), arila substituída ou não-substituída, heteroarila substituída ou não-substituída, carbociclila substituída ou não-substituída ou heterociclila substituída ou não-substituída; e

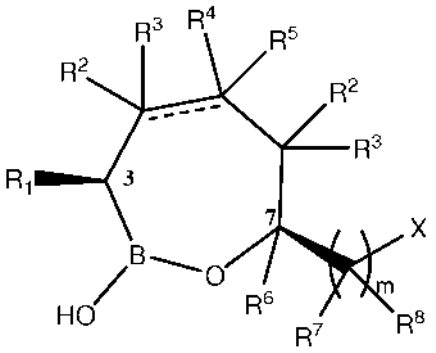
X é selecionado do grupo consistindo em H, $–CO_2H$ e isósteros de ácido carboxílico.

[0036] Em algumas modalidades de compostos de fórmulas II, IIa ou IIb, n é 1.

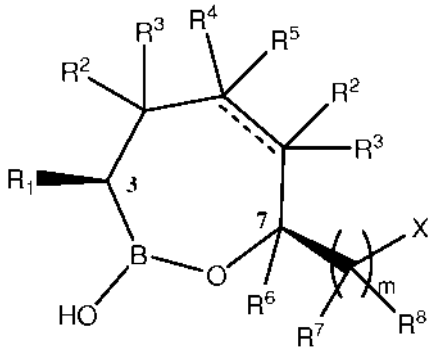
[0037] Em algumas modalidades de compostos de fórmulas II, IIa ou IIb, n é zero.

[0038] Em algumas modalidades de compostos de fórmulas II, IIa ou IIb, n é 2.

[0039] Algumas modalidades dos compostos de fórmula IIIa ou IIIb têm a estereoquímica-3,7-cis mostrada em fórmulas IIIc e IIId:



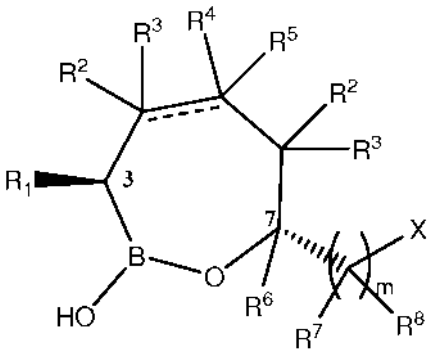
IIIc



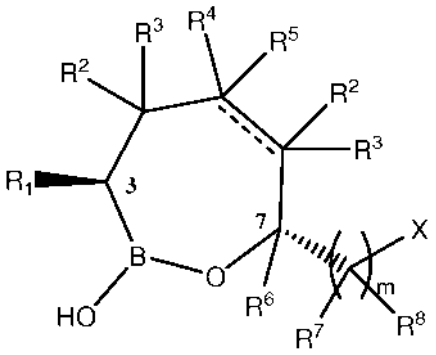
IIId

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

[0040] Algumas modalidades dos compostos de fórmula IIIa ou IIIb têm a estereoquímica-3,7-trans mostrada em fórmulas IIIe e IIIf:



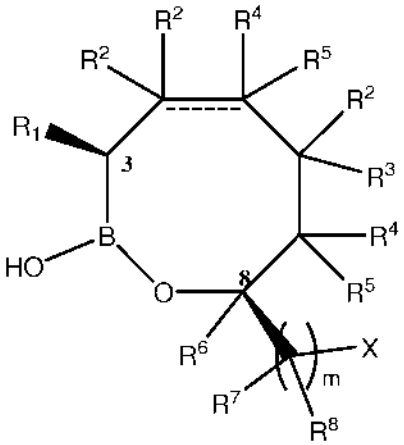
IIIe



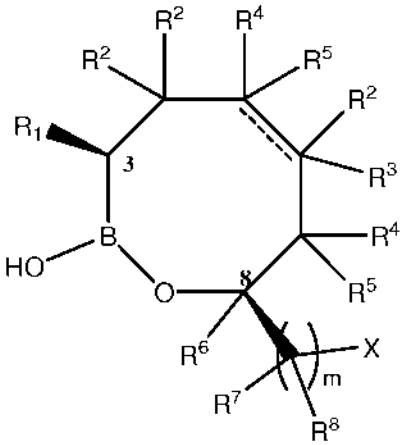
IIIf

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

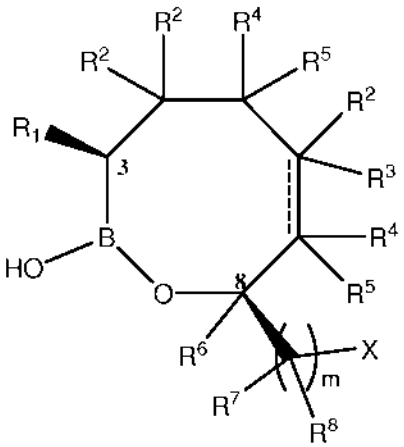
[0041] Algumas modalidades dos compostos de fórmulas IVa, IVb ou IVc têm a estereoquímica-3,8-cis mostrada em fórmulas IVd, IVe e IVf:



IVd



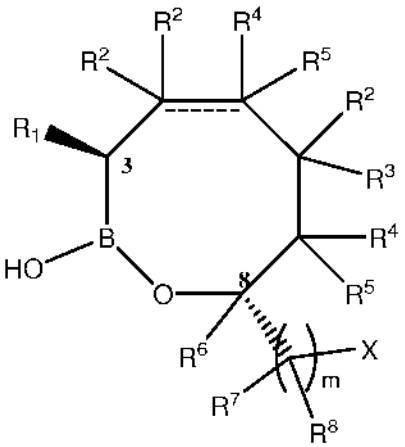
IVe



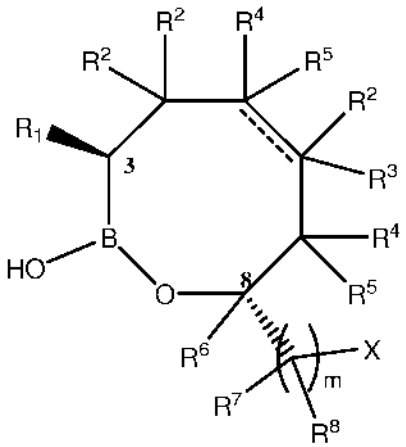
IVf

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

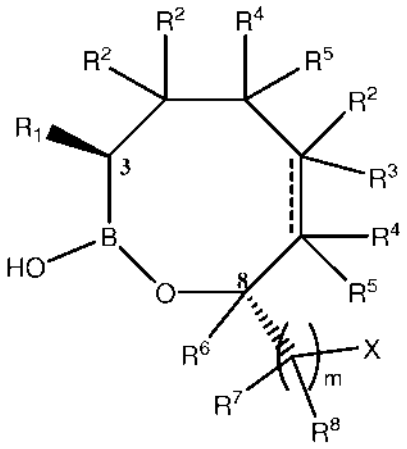
[0042] Algumas modalidades dos compostos de fórmulas IVa, IVb ou IVc têm a estereoquímica-3,8-trans mostrada em fórmulas IVg, IVh e IVi:



IVg



IVh



IVi

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

[0043] Em algumas modalidades dos compostos de fórmulas II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh e IVi, cada R^2, R^3, R^4 e R^5 são hidrogênio.

[0044] Em algumas modalidades dos compostos de fórmulas II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh e IVi, pelo menos um

de R^2 é arila substituída ou não-substituída.

[0045] Em algumas modalidades dos compostos de fórmulas II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh e IVi, pelo menos um de R^4 é arila substituída ou não-substituída.

[0046] Em algumas modalidades dos compostos de fórmulas II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh e IVi, pelo menos um de R^2 e R^4 são considerados juntos com os átomos nos quais estão ligados para formarem uma arila substituída ou não-substituída.

[0047] Em algumas modalidades dos compostos de fórmulas II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh e IVi, a ligação representada por uma linha tracejada e sólida é uma ligação simples. Em outras modalidades, a ligação representada por uma linha tracejada e sólida é uma ligação dupla.

[0048] Em algumas modalidades dos compostos de fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh e IVi, R^6 e cada R^7 e R^8 é hidrogênio.

[0049] Em algumas modalidades dos compostos de fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh e IVi, R^1 é –NHC(=O)C_{1-9}alquil–R^{11}. Em algumas dessas modalidades, R^{11} é arila substituída ou não-substituída ou heteroarila substituída ou não-substituída. Em algumas tais modalidades, R^{11} é tien-2-ila.

[0050] Em algumas modalidades dos compostos de fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh e IVi, R^1 é –NHC(=O)C(=NOR^9)R$^{9'}$, em qual $R^{9'}$ é selecionado do grupo consistindo em C_{1-9}alquila, arila substituída ou não-substituída, heteroarila substituída ou não-substituída, carbociclila substituída ou não-substituída e heterociclila substituída ou não-substituída.

[0051] Em algumas modalidades dos compostos de fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh e IVi, R^1 é –NHC(=O)C_{1-9}alquil–R^{11}. Em algumas tais modalidades, R^{11} é arila substituída ou não-substituída, heteroarila substituída ou não-substituída, carbociclila substituída ou não-substituída ou heterociclila

substituída ou não-substituída.

[0052] Em algumas modalidades dos compostos de fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh e IVi, R^1 é –NHC(=O)$R^{9'}$, no qual $R^{9'}$ é arila substituída ou não-substituída, heteroarila substituída ou não-substituída, carbociclila substituída ou não-substituída ou heterociclila substituída ou não-substituída.

[0053] Em algumas modalidades dos compostos de fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh e IVi, R^1 é –NR^9R^{10}.

[0054] Em algumas modalidades dos compostos de fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh e IVi, R^1 é –C_{1-9}alquil–R^{11}.

[0055] Em algumas modalidades dos compostos de fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh e IVi, R^1 é –CH(OH)C_{1-9}alquil–R^9.

[0056] Em algumas modalidades dos compostos de fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh e IVi, R^1 é –C(=O)C_{1-9}alquil–R^9.

[0057] Em algumas modalidades dos compostos de fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh e IVi, R^1 é –C(=O)NR^9R^{10}.

[0058] Em algumas modalidades dos compostos de fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh e IVi, R^1 é –N(R^8)C(=O)NR^9R^{10}.

[0059] Em algumas modalidades dos compostos de fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh e IVi, R^1 é –N(R^9)C(=O)OR^9.

[0060] Em algumas modalidades dos compostos de fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh e IVi, R^1 é –N(R^9)C(=O)C_{1-4}alqualquil–N(R^9)C(=O)R^9.

[0061] Em algumas modalidades dos compostos de fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh e IVi, R^1 é

$–N(R^9)C(=NR^{10})R^9$.

[0062] Em algumas modalidades dos compostos de fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh e IVi, R^1 é $–C(=NR^{10})NR^9R^{10}$.

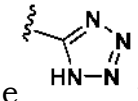
[0063] Em algumas modalidades dos compostos de fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh e IVi, R^1 é $–N=C(R^9)NR^9R^{10}$.

[0064] Em algumas modalidades dos compostos de fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh e IVi, R^1 é $–C(=O)C(=NR^{10})R^9$.

[0065] Em algumas modalidades dos compostos de fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh e IVi, R^1 é $–N(R^9)SO_2R^9$.

[0066] Em algumas modalidades dos compostos de fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh e IVi, R^1 é $–N(R^9)SO_2NR^9R^{10}$.

[0067] Em algumas modalidades dos compostos de fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh e IVi, X é $–CO_2H$.

[0068] Em algumas modalidades dos compostos de fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh e IVi, X é um isóstero de ácido carboxílico. Em algumas tais modalidades, o isóstero de ácido carboxílico é selecionado do grupo consistindo em $–P(O)(OR^9)_2$, $–P(O)(R^9)(OR^9)$, $–P(O)(OR^{12'})_2$, $–P(O)(R^9)(OR^{12'})$, $–CON(R^9)OH$, $–SO_3H$, $–SO_2N(R^9)OH$, e , em que $R^{12'}$ é selecionado do grupo consistindo em H, R_{11}, $–C(R^{13})_2OC(O)C_{1\text{-}9}$alquila, $–C(R^{13})_2OC(O)R^{11}$, $C(R^{13})_2OC(O)OC_{1\text{-}9}$alquila e $–C(R^{13})_2OC(O)OR^{11}$.

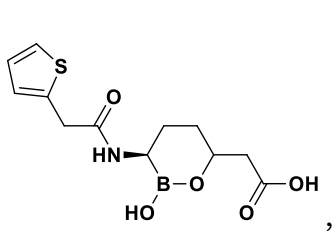
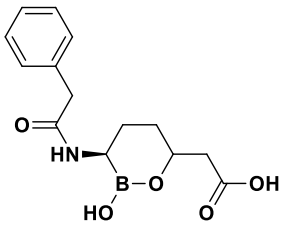
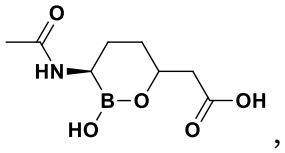
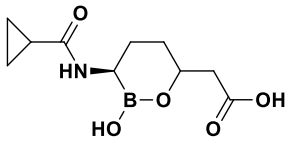
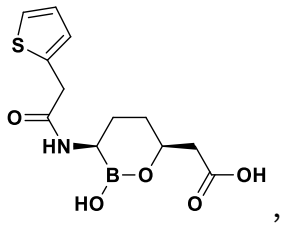
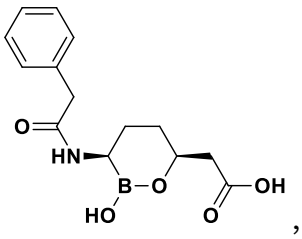
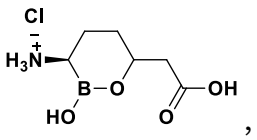
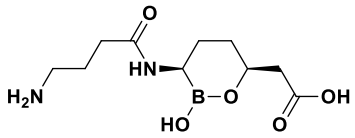
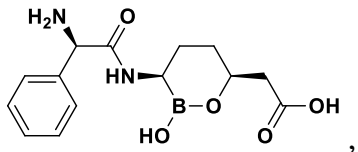
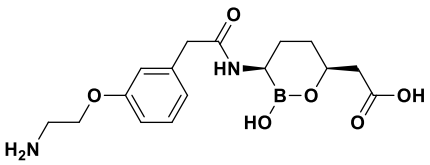
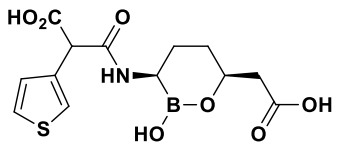
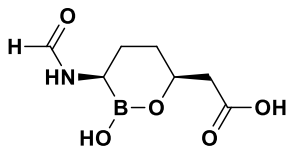
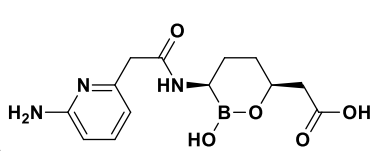
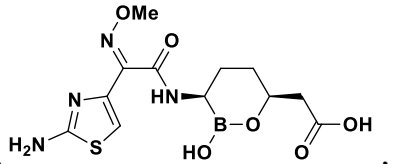
[0069] Em algumas modalidades dos compostos de fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh e IVi, m é 1.

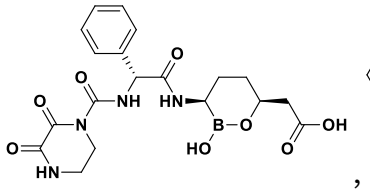
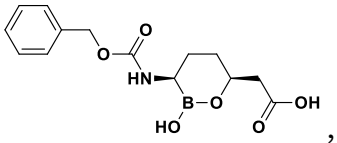
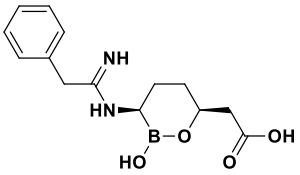
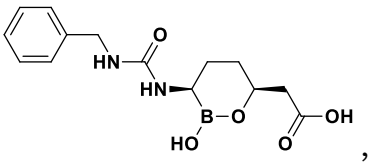
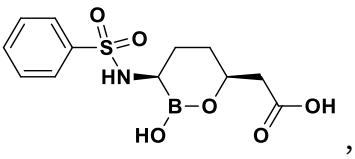
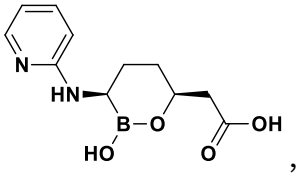
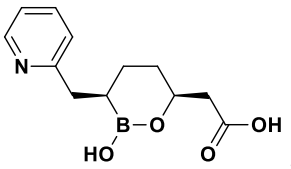
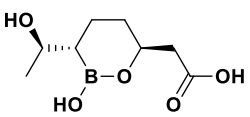
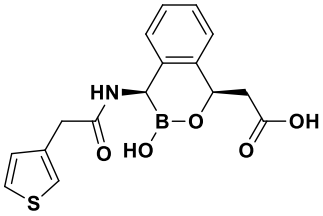
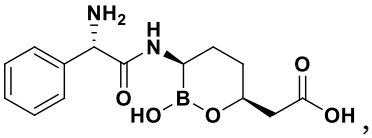
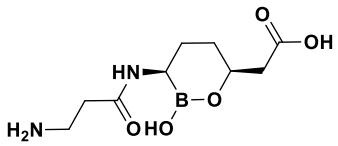
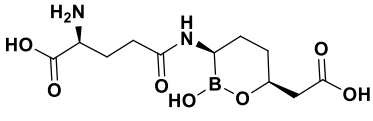
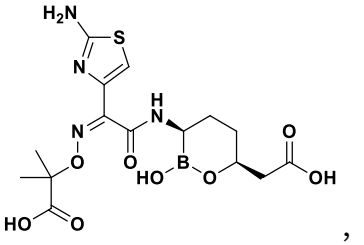
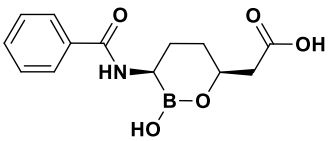
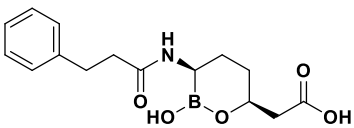
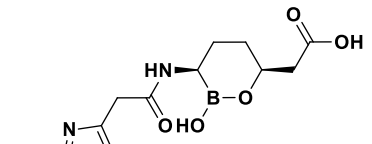
[0070] Em algumas modalidades dos compostos de fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh e IVi, R^6, R^7 e R^8

são H.

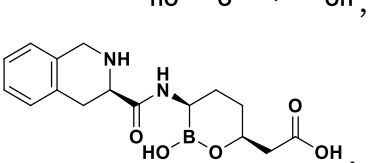
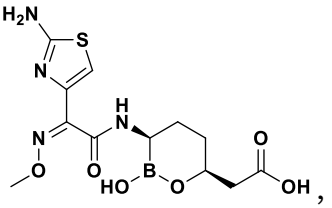
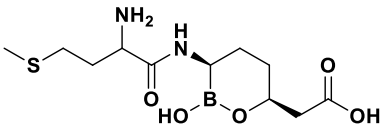
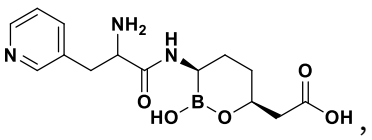
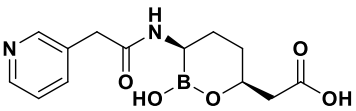
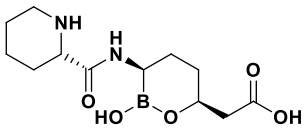
[0071] Em algumas modalidades dos compostos de fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh e IVi, R^7 é H; R^8 é $–C_{1\text{-}9}$alquil-CO_2R^9; e R^9 é H.

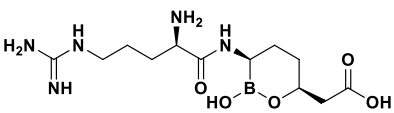
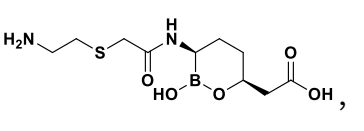
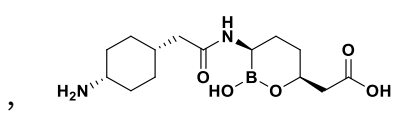
[0072] Algumas modalidades incluem um composto selecionado do grupo consistindo em:

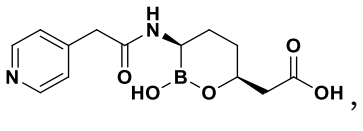

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

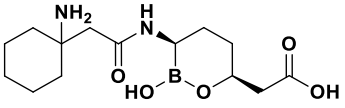
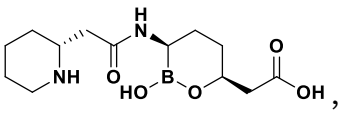
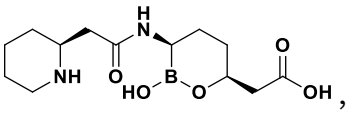
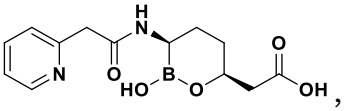
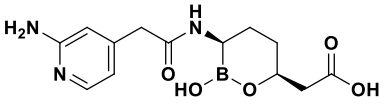
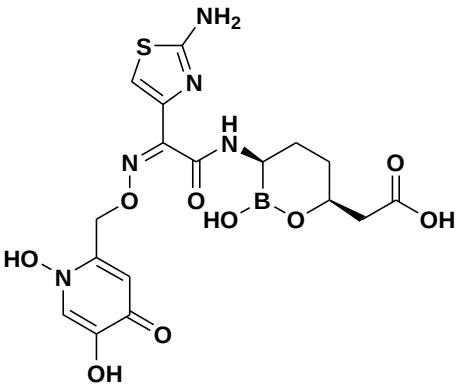
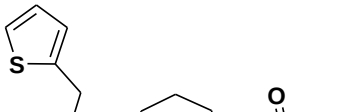
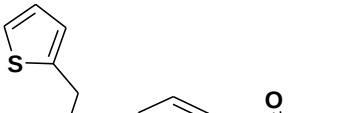
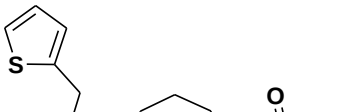
,

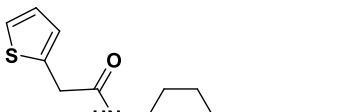
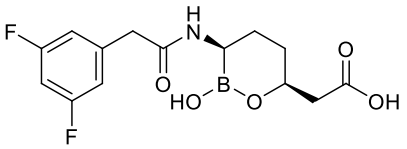
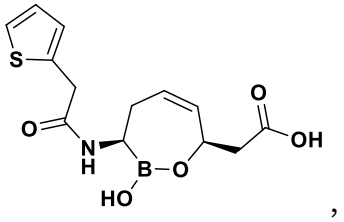
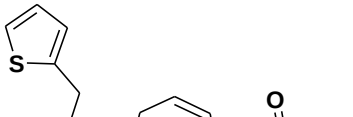
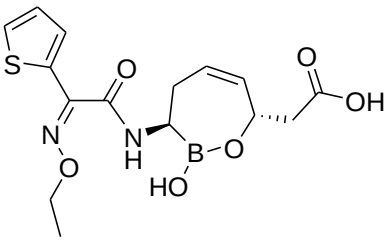
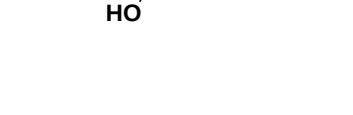
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

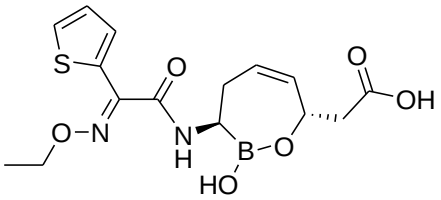
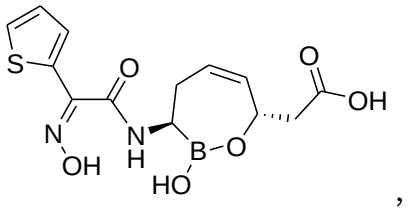
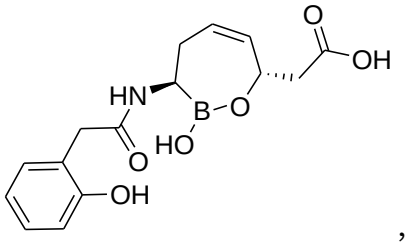
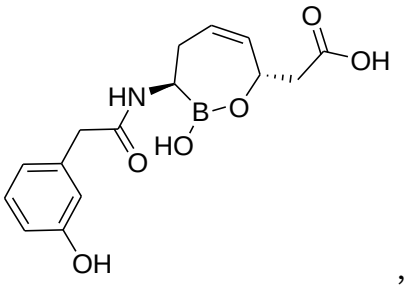
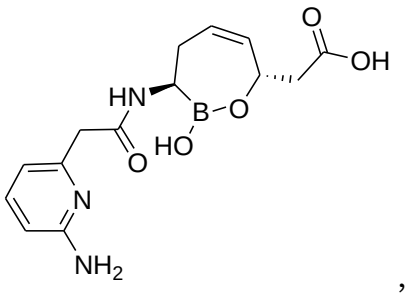
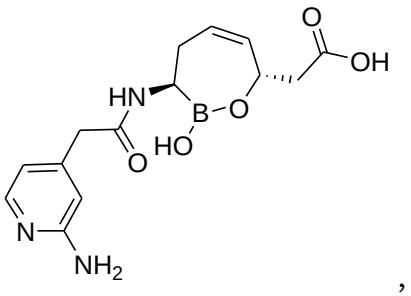
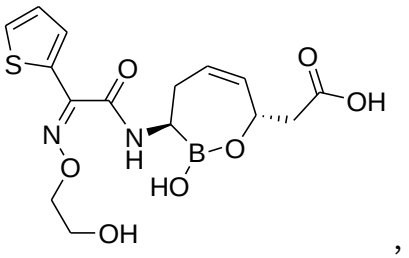
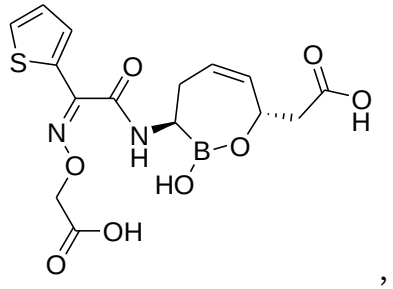
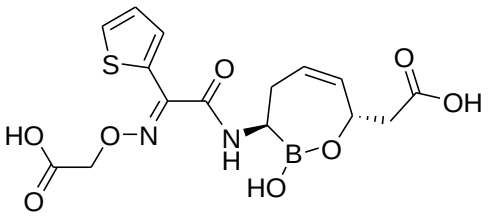
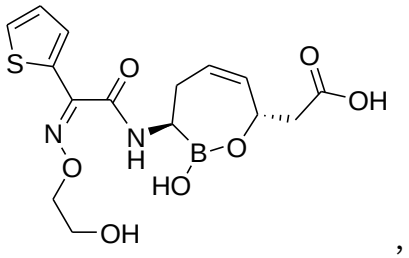
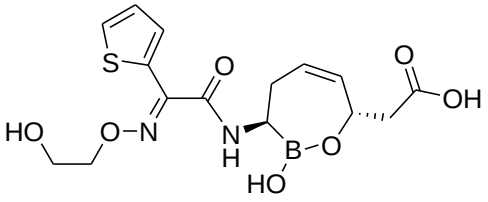
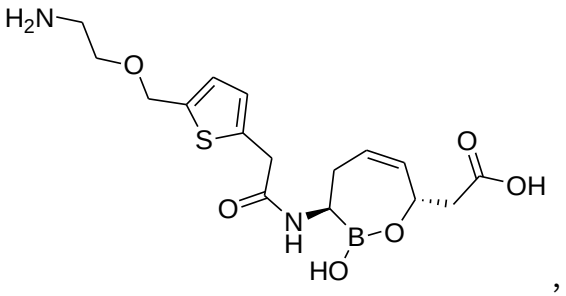
,

,

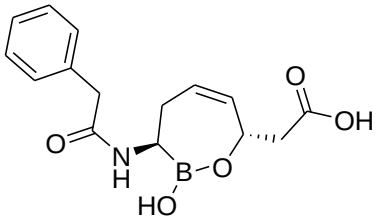
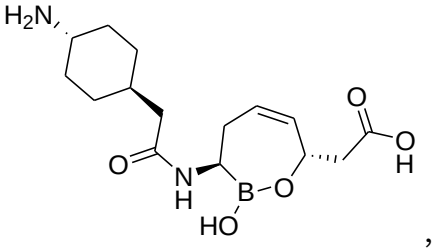
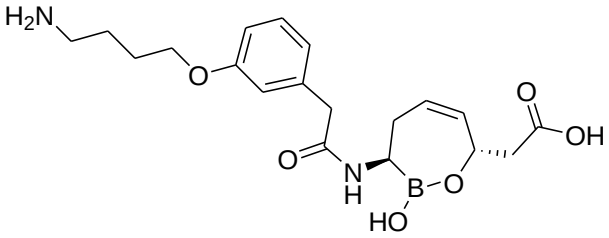
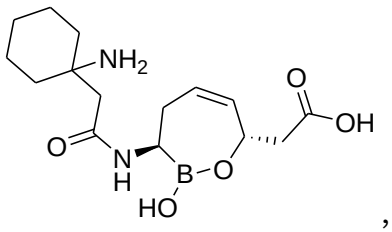
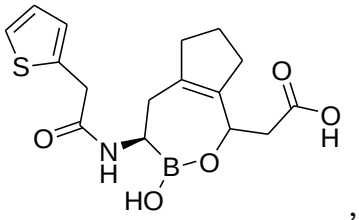
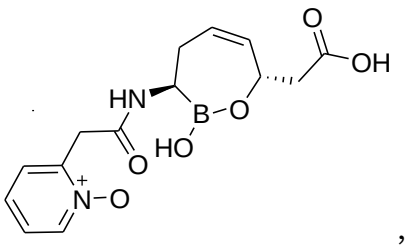
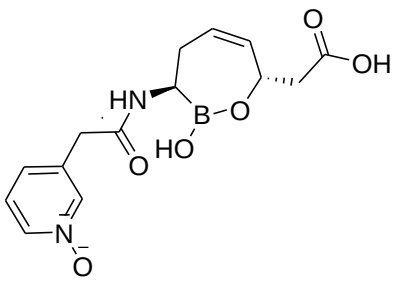
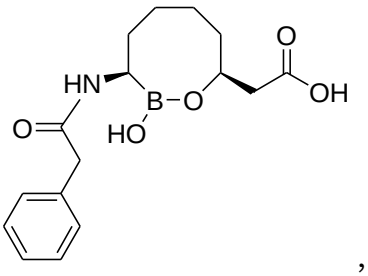
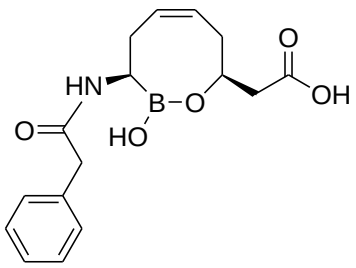
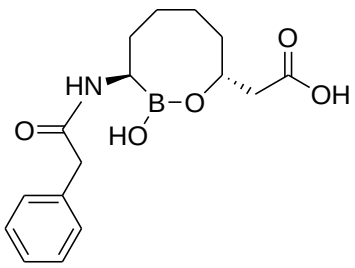
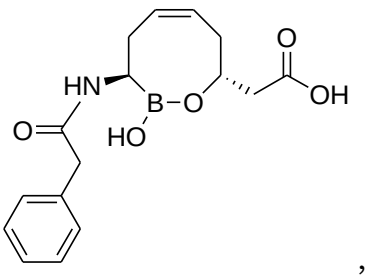
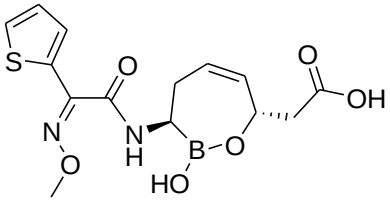
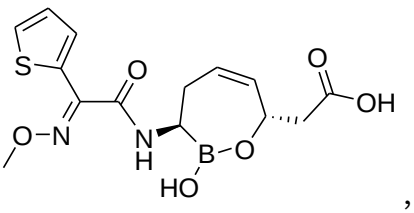
,

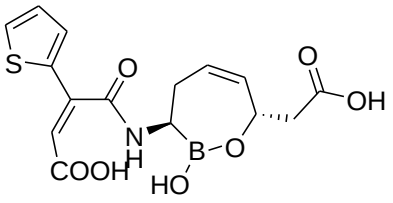
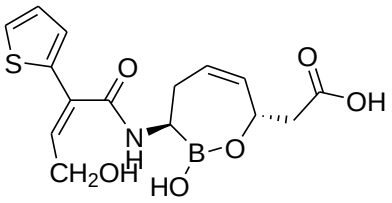
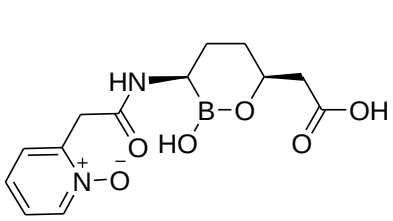
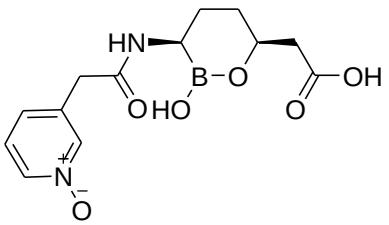
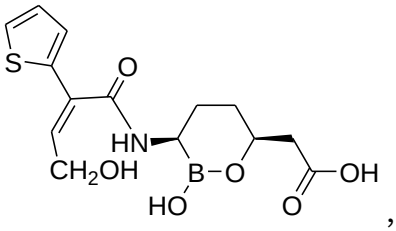
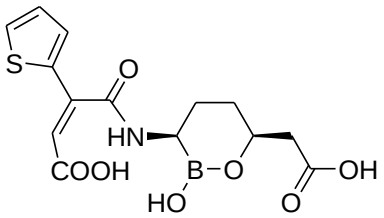
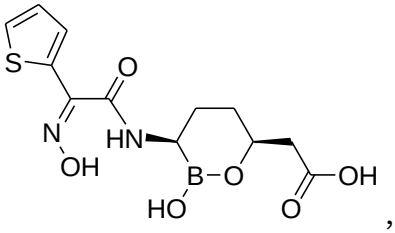
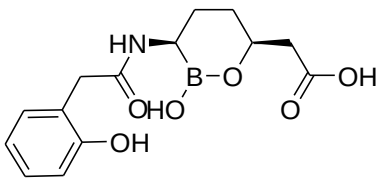
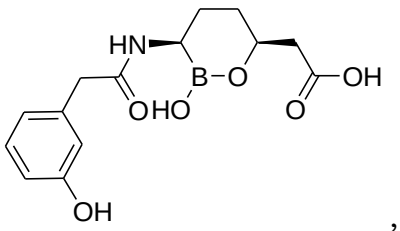
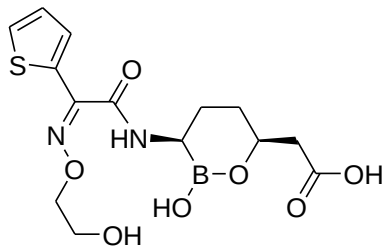

,

,

,

,

,

,

,

,

,

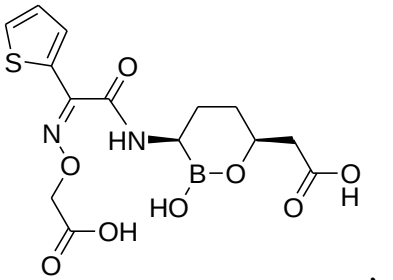
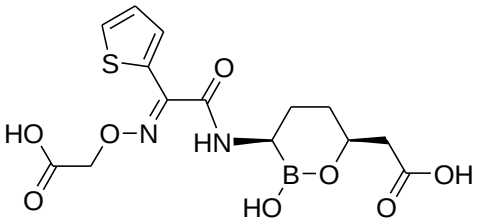
,

,

,

,

,

,

,
,

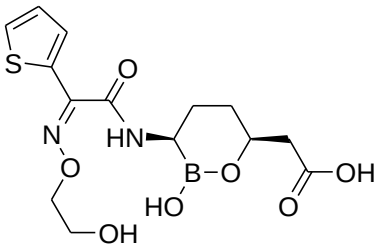
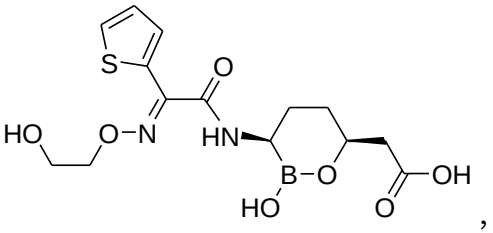
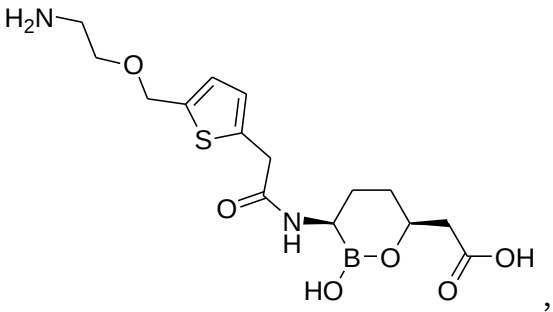
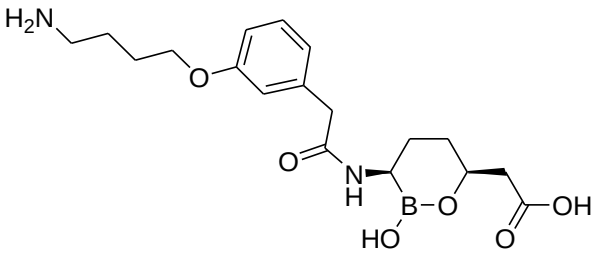
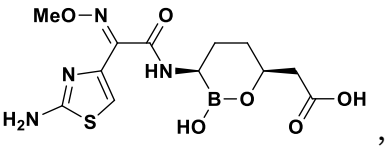
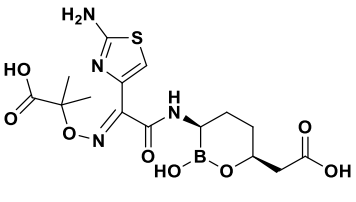
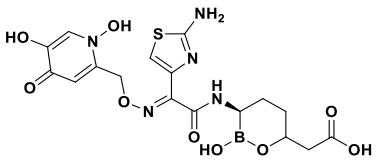
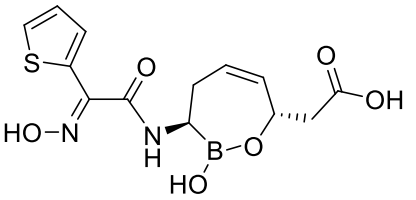
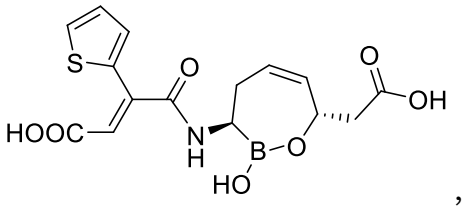
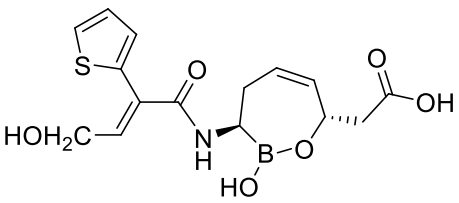
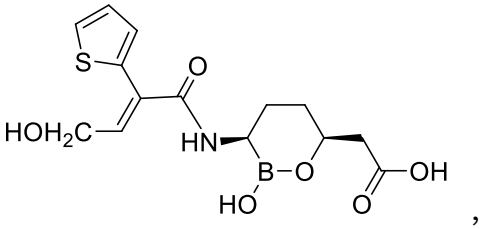
,

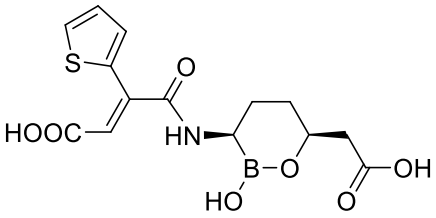
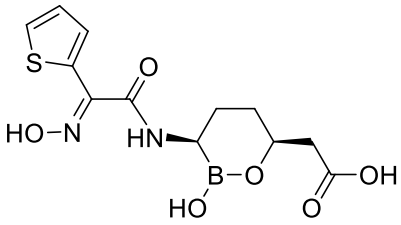

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

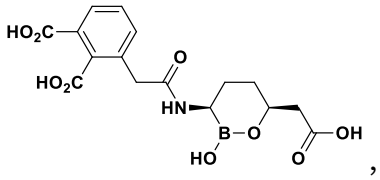
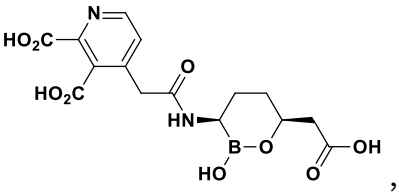
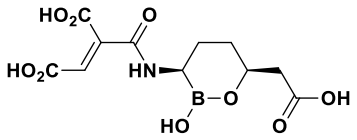
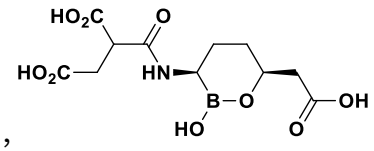
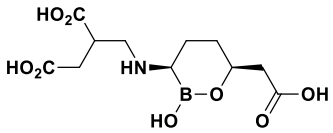
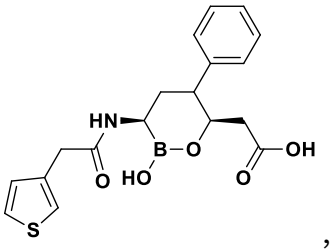
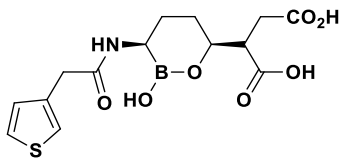
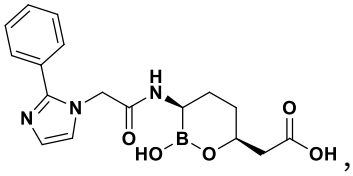
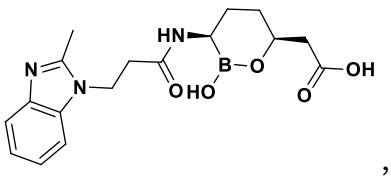
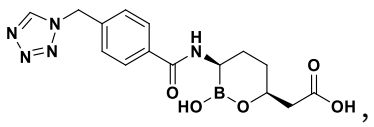
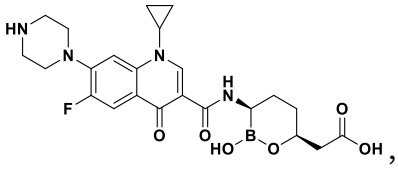
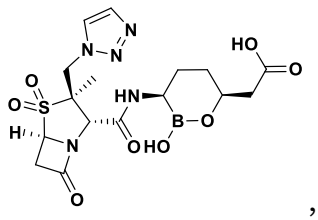
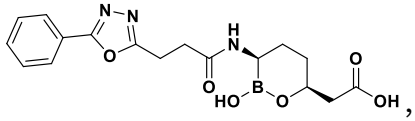
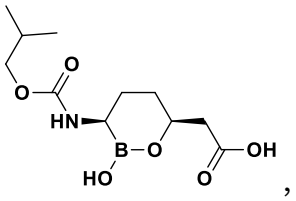
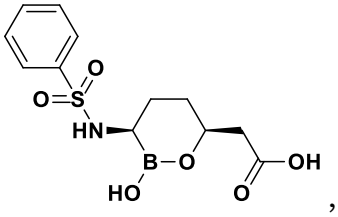

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

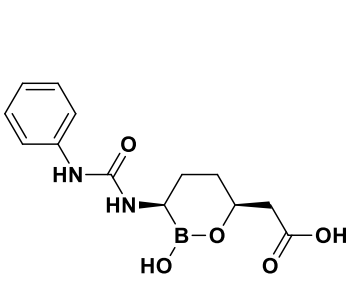
,

,

,

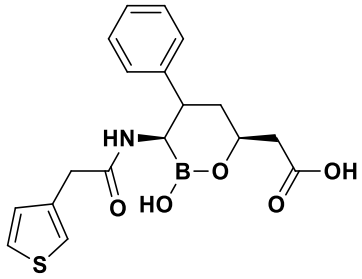

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

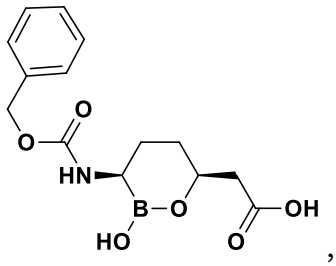
 e  ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

[0073] Algumas modalidades incluem compostos selecionados do grupo consistindo em:

, , , , , , , , , , , , , , ,



,


e


,

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Definições

[0074] Os termos e substituintes são atribuídos com seus significados comuns a não ser que sejam definidos de outra maneira e podem ser definidos quando introduzidos e mantêm suas definições do começo ao fim a não ser que sejam descritos de outro modo e mantêm suas definições quer sozinhas quer como parte de outro grupo a não ser que sejam descritos de outro modo.

[0075] Como aqui usado, “alquila” significa um grupo químico saturado de cadeia ramificada ou linear, contendo apenas carbono e hidrogênio, tal como metila, isopropila, isobutila, sec-butila e pentila. Em várias modalidades, grupos alquila podem estar quer não-substituídos quer substituídos com um ou mais substituintes, por exemplo, halogênio, hidroxila, hidroxila substituída, acil-oxila, amino, amino-substituído, amido, ciano, nitro, guanidino, amidino, mercapto, mercapto substituído, carboxila, sulfonil-oxila, carbonila, benzil-oxila, arila, heteroarila, carbociclila, heterociclila ou outra funcionalidade que pode estar adequadamente bloqueada com um grupo protetor. Tipicamente, grupos alquila compreenderão 1 a 20 átomos de carbono, 1 a 9 átomos de carbono, preferivelmente 1 a 6 e mais preferivelmente 1 a 5 átomos de carbono.

[0076] Como aqui usado, “alquenila” significa um grupo químico de cadeia linear ou ramificada contendo apenas carbono e hidrogênio e contendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono, tal como 1-

propenila, 2-propenila, 2-metil-1-propenila, 1-butenila, 2-butenila e semelhante. Em várias modalidades, alquenilas podem estar quer não-substituídas quer substituídas com um ou mais substituintes, por exemplo, halogênio, hidroxila, hidroxila substituída, acil-oxila, amino, amino-substituído, amido, ciano, nitro, guanidino, amidino, mercapto, mercapto substituído, carboxila, sulfonil-oxila, carbonila, benzil-oxila, arila, heteroarila, carbociclila, heterociclila ou outra funcionalidade que pode estar adequadamente bloqueada com um grupo protetor. Tipicamente, grupos alquenila conterão 2 a 20 átomos de carbono, 2 a 9 átomos de carbono, preferivelmente 2 to 6 e mais preferivelmente 2 a 5 átomos de carbono.

[0077] Como aqui usado, “alquinila” significa um grupo químico de cadeia linear ou ramificada contendo apenas carbono e hidrogênio e contendo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono, tal como1-propinila, 1-butinila, 2-butinila e semelhante. Em várias modalidades, alquinilas podem estar quer não-substituídas quer substituídas com um ou mais substituintes, por exemplo, halogênio, hidroxila, hidroxila substituída, acil-oxila, amino, amino-substituído, amido, ciano, nitro, guanidino, amidino, mercapto, mercapto substituído, carboxila, sulfonil-oxila, carbonila, benzil-oxila, arila, heteroarila, carbociclila, heterociclila ou outra funcionalidade que pode estar adequadamente bloqueada com um grupo protetor. Tipicamente, grupos alquinila conterão 2 a 20 átomos de carbono, 2 a 9 átomos de carbono, preferivelmente 2 a 6 e mais preferivelmente 2 a 5 átomos de carbono.

[0078] Como aqui usado, “carbociclila” significa a um sistema de anel (anéis) cíclico(s) não-aromático(s) contendo apenas átomos de carbono na estrutura principal do sistema de anel (anéis), tal como ciclo-propila, ciclo-butila, ciclo-pentila, ciclo-hexila e ciclo-hexenila. Carbociclilas podem incluir múltiplos anéis fusionados. Carbociclilas podem ter qualquer grau de saturação desde que pelo menos um dos anéis do sistema de anéis não seja aromático. Em várias modalidades, grupos carbociclila podem estar quer não-substituídos quer

substituídos com um ou mais substituintes, por exemplo, halogênio, alcoxila, acil-oxila, amino, amido, ciano, nitro, hidroxila, mercapto, carboxila, carbonila, benzil-oxila, arila, heteroarila ou outra funcionalidade que pode estar adequadamente bloqueada com um grupo protetor. Tipicamente, grupos carbociclila conterão 3 a 10 átomos de carbono, preferivelmente 3 a 6.

[0079] Como aqui usado, “ciclo-alquila” significa um sistema de anel cabociclila totalmente saturado. Exemplos incluem ciclo-propila, ciclo-butila, ciclo-pentila e ciclo-hexila.

[0080] Como aqui usado, “ciclo-alquenila” significa um sistema de anel carbociclila tendo pelo menos uma ligação dupla. Um exemplo é ciclo-hexenila.

[0081] Como aqui usado, “alquila inferior” significa um subconjunto de alquila e assim é um substituinte hidrocarboneto, que é linear ou ramificado. Alquilas inferiores preferidas são de 1 a cerca de 4 carbonos e podem ser ramificadas ou lineares. Exemplos de alquila inferior incluem butila, propila, isopropila, etila e metila. Igualmente, radicais usando a terminologia “inferior” referem-se aos radicais preferivelmente com 1 a cerca de 4 carbonos na parte alquila do radical.

[0082] Como aqui usado, “arila” significa um radical aromático tendo um único anel (por exemplo, fenila) ou múltiplos anéis condensados (por exemplo, naftila ou antrila) com apenas átomos de carbono presente na estrutura principal do anel. Em várias modalidades, grupos arila podem estar quer não-substituídas quer substituídas com um ou mais substituintes, por exemplo, amino, ciano, hidroxila, alquila inferior, halo-alquila, alcoxila, nitro, halo, mercapto, carboxila, carbonila, benzil-oxila, arila, heteroarila e outros substituintes. Algumas modalidades incluem substituição com um grupo alcoxila, que pode estar adicionalmente substituído com um ou mais substituintes, por exemplo, amino, ciano, hidroxila, alquila inferior, halo-alquila, alcoxila, nitro, halo, mercapto e outros substituintes. Uma arila preferida é fenila.

[0083] Como aqui usado, o termo “heteroarila” significa um radical aromático tendo um ou mais heteroátomo(s) (por exemplo, N, O ou S) na estrutura principal do anel e pode incluir um único anel (por exemplo, piridina) ou múltiplos anéis condensados (por exemplo, quinolina). Em várias modalidades, grupos heteroarila podem estar quer não-substituídos quer substituídos com um ou mais substituintes, por exemplo, amino, ciano, hidroxila, alquila inferior, halo-alquila, alcoxila, nitro, halo, mercapto, carboxila, carbonila, benzil-oxila, arila, heteroarila e outros substituintes. Exemplos de heteroarila incluem tienila, piridila, furila, oxazolila, oxadiazolila, pirrolila, imidazolila, triazolila, tiodiazolila, pirazolila, isoxazolila, tiadiazolila, piranila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, triazinila, tiazolila, quinolinila, quinazolinila e outros.

[0084] Nestas definições é considerado que substituição nos anéis arila e heteroarila estão dentro do escopo de certas modalidades. Onde substituição ocorre, o radical é chamado de arila substituída ou heteroarila substituída. Preferivelmente um a três e mais preferivelmente um ou dois substituintes ocorrem no anel arila. Embora muitos substituintes possam ser úteis, substituintes preferidos incluem aqueles comumente encontrados em compostos arila, tais como alquila, ciclo-alquila, hidroxila, alcoxila, ciano, halo, halo-alquila, mercapto e semelhante.

[0085] Como aqui usado, “amida” ou “amido” inclui ambos RNR’CO– (no caso de R’ = alquila, alquil-amino-carbonil–) e RCONR’– (no caso de R’ = alquila, alquil- carbonil-amino-). “Amida” ou “amido” inclui um grupo H–CON–, alquil-CON–, carbociclil-CON–, aril-CON–, heteroaril-CON– ou heterociclil-CON–, em que o grupo alquila, carbociclila, arila ou heterociclila é como aqui descrito

[0086] Como aqui usado, o termo “éster” inclui ambos ROCO– (no caso de R = alquila, alcóxi-carbonil–) e RCOO– (no caso de R = alquila, alquil-carbonil-óxi–).

[0087] Como aqui usado, “acila” significa um grupo H–CO–, alquil-

CO–, carbociclil-CO–, aril-CO–, heteroaril-CO– ou heterociclil-CO– em que o grupo alquila, carbociclila, arila ou heterociclila é como aqui descrito. Acilas preferidas contêm uma alquila inferior. Grupos alquil-acila preferidos incluem formila, acetila, propanoíla, 2-metil-propanoíla, t-butil-acetila, butanoíla e palmitoíla.

[0088] Como aqui usado, “halo ou haleto” é um radical de átomo de cloro, bromo, fluor ou iodo. Cloro e fluor são haletos preferidos. O termo “halo” também considera os termos algumas vezes chamados de “halogênio” ou “haleto”.

[0089] Como aqui usado, “heterociclila” significa um sistema de anel (anéis) cíclico(s) não-aromático(s) contendo pelo menos um de heteroátomo na cadeia principal do sistema de anel (anéis). Heterociclilas podem incluir múltiplos anéis fusionados. Heterociclilas podem ter qualquer grau de saturação desde que pelo menos um dos anéis do sistema de anéis não seja aromático. O(s) heteroátomo(s) pode(m) estar presente(s) em um anel quer não-aromático quer aromático no sistema de anel (anéis). Em várias modalidades, heterociclilas podem estar não-substituídas ou substituídas com um ou mais substituintes, por exemplo, halogênio, alcoxila, acil-oxila, amino, amido, ciano, nitro, hidroxila, mercapto, carboxila, carbonila, benzil-oxila, arila, heteroarila e outros substituintes e são ligadas em outros grupos via qualquer valência disponível, preferivelmente qualquer carbono ou nitrogênio disponível. Heterociclos preferidos são de 5-7 membros. Em heterociclos monocíclicos de seis membros, o(s) heteroátomo(s) é (são) selecionado(s) de um até três de O, N ou S e quando o heterociclo é de cinco membros, preferivelmente ele tem um ou dois heteroátomos selecionados de O, N ou S. Exemplos de heterociclila incluem pirrolidinila, piperidinila, azepanila, tetra-hidro-furanila, tetra-hidro-piranila, oxepanila, tetra-hidro-tiofenila, tetra-hidro-tiopiranila, tiepanila, indolinila e di-hidro-benzofuranila.

[0090] Como aqui usado, “amino-substituído” significa um radical amino que está substituído com um ou dois grupos alquila, ciclo-

alquila, arila, heteroarila ou heterociclila, em que as alquila, arila, heteroarila, ciclo-alquila ou heterociclila são como definidas acima.

[0091] Como aqui usado, “hidroxila substituída” significa o grupo RO– no qual R é um grupo alquila, um grupo arila, um grupo heteroarila, um grupo ciclo-alquila ou um grupo heterociclila, em que a alquila, ciclo-alquila, arila, heteroarila ou heterociclila são como definidas acima.

[0092] Como aqui usado, “tiol substituído” significa o grupo RS– no qual R é um grupo alquila, um grupo arila, um grupo heteroarila, um grupo ciclo-alquila ou um grupo heterociclila, em que a alquila, ciclo-alquila, arila, heteroarila ou heterociclila são como definidas acima.

[0093] Como aqui usado, “sulfonila” significa um grupo alquil–SO_2, aril–SO_2, heteroaril–SO_2, carbociclil–O_2 ou heterociclil–SO_2 no qual alquila, carbociclila, arila, heteroarila ou heterociclila são como definidas acima.

[0094] Como aqui usado, “sulfamido” significa um grupo alquil–N–$S(O)_2N$–, aril–$NS(O)_2N$–, heteroaril–$NS(O)_2N$–, carbociclil–$NS(O)_2N$ ou heterociclil–$NS(O)_2N$– no qual o grupo alquila, carbociclila, arila, heteroarila ou heterociclila é como aqui descrito.

[0095] Como aqui usado, “sulfonamido” significa um grupo alquil–$S(O)_2N$–, aril–$S(O)_2N$–, heteroaril–$S(O)_2N$–, carbociclil-$S(O)_2N$–ou heterociclil-$S(O)_2N$– no qual o grupo alquila, carbociclila, arila, heteroarila ou heterociclila é como aqui descrito.

[0096] Como aqui usado, “ureído” significa um grupo alquil–NCON–, aril–NCON–, heteroaril–NCON– , carbociclil–NCON–, heterociclil–NCON– ou heterociclil-CON– no qual o grupo heterociclila é ligado por um nitrogênio do anel e no qual o grupo alquila, carbociclila, arila, heteroarila ou heterociclila é como aqui descrito.

[0097] Como aqui usado, “guanidino” significa um grupo alquil–NC(=NR’)N–, aril–NC(=NR’)N–, heteroaril–NC(=NR’)N–, carbociclil–NC(=NR’)N– ou heterociclil–NC(=NR’)N– no qual R’ é um H,

grupo hidroxila substituída ou não-substituída, CN, alquila, arila, heteroarila ou a heterociclila, no qual o grupo alquila, carbociclila, arila, heteroarila ou heterociclila é como aqui descrito.

[0098] Como aqui usado, um grupo substituído é derivado do grupo parental não-substituído no qual tem havido uma troca de um ou mais átomos de hidrogênio por outro átomo ou grupo. Quando substituído(s), o(s) grupo(s) substituinte(s) está (estão) substituído(s) com um ou mais substituinte(s) individualmente e independentemente selecionados de C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 [sic] alquenila, C_1-C_6 [sic] alquinila, C_3–C_7 carbociclo (opcionalmente substituído com halo, alquila, alcoxila, carboxila, halo-alquila, CN, –SO_2–alquila, –CF_3 e –OCF_3), C_1-C_6 heteroalquila, heterociclila de 5-7 membros (por exemplo, tetra-hidro-furila) (opcionalmente substituída com halo, alquila, alcoxila, carboxila, CN, –SO_2–alquila, –CF_3 e –OCF_3), arila (opcionalmente substituída com halo, alquila, arila opcionalmente substituída com C_1-C_6 alquila, aril-alquila, alcoxila, carboxila, CN, –SO_2–alquila, –CF_3 e –OCF_3), aril-alquila (opcionalmente substituída com halo, alquila, alcoxila, arila, carboxila, CN, –SO_2–alquila, –CF_3 e –OCF_3), heteroarila (opcionalmente substituída com halo, alquila, alcoxila, arila, aralquila, carboxila, CN, –SO_2–alquila, –CF_3 e –OCF_3), heteroaril-alquila (opcionalmente substituída com halo, alquila, alcoxila, arila, carboxila, CN, –SO_2– alquila, –CF_3 e –OCF_3), halo (por exemplo, cloro, bromo, iodo e fluor), ciano, hidroxila, C_1-C_6 alcoxila, C_1-C_6 alcóxi-alquila (ou seja, éter), aril-oxila, sulfidrila (mercapto), halo(C_1-C_6)alquila (por exemplo, –CF_3), C_1-C_6 alquil-tio, aril-tio, amino (–NH_2), mono- e di-(C_1-C_6)alquila amino, sais de amônio quaternário, amino(C_1-C_6)alcoxila (por exemplo, –O$(CH_2)_4NH_2$), amino(C_1-C_6)alcóxi-alquila (por exemplo, –$CH_2O(CH_2)_2NH_2$), hidróxi(C_1-C_6)alquil-amino, amino(C_1-C_6)alquil-tio (por exemplo, -S$(CH_2)_2NH_2$), ciano-amino, nitro, carbamila, oxo (=O), carboxila, glicolila, glicila, hidrazino, guanidinila, sulfamila, sulfonila, sulfinila, tiocarbonila, tiocarboxila, C–amida, N–amida, N–carbamato, O–carbamato e ureia. Sempre que um grupo é descrito como “opcionalmente substituído” aquele grupo pode estar

substituído com os substituintes acima.

[0099] Em algumas modalidades, grupo(s) substituído(s) está (estão) substituído(s) com um ou mais substituinte(s) individualmente e independentemente selecionados de C_1-C_6 alquila, C_3–C_7 carbociclo, amino (–NH_2), amino(C_1-C_6)alcoxila, carboxila, oxo (=O), C_1-C_6 alquil-tio, amino(C_1-C_6)alquil-tio, guanidinila, arila, heterociclila de 5-7 membros, heteroaril-alquila, hidroxila, halo, amino(C_1-C_6)alcoxila e amino(C_1-C_6)alcóxi-alquila.

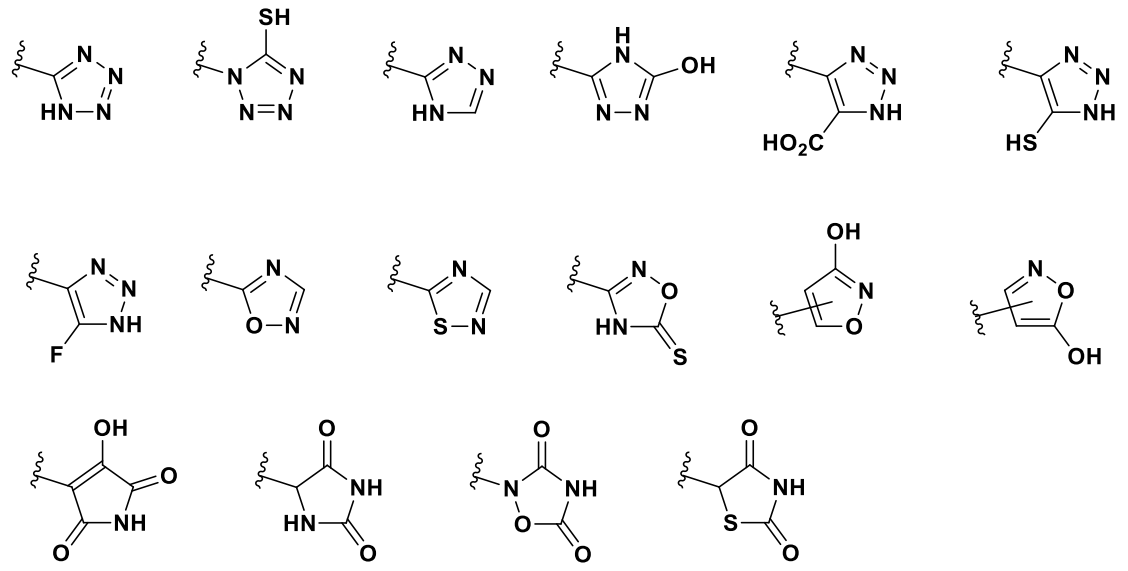
[00100] Em algumas modalidades, grupo(s) substituído(s) está (estão) substituído(s) com um ou mais substituinte(s) individualmente e independentemente selecionados de C_1-C_6 alquila, amino (–NH_2), amino(C_1-C_6)alcoxila, carboxila, oxo (=O), C_1-C_6 alquil-tio, amino(C_1-C_6)alquil-tio, guanidinila, hidroxila, halo, amino(C_1-C_6)alcoxila e amino(C_1-C_6)alcóxi-alquila.

[00101] Em algumas modalidades, grupo(s) substituído(s) está (estão) substituído(s) com um ou mais substituinte(s) individualmente e independentemente selecionados de C_1-C_6 alquila, amino (–NH_2), carboxila, oxo (=O), guanidinila, hidroxila e halo.

[00102] Deve ser entendido que certas convenções de nomeação de radicais podem incluir quer um mono-radical quer um di-radical, dependendo do contexto. Por exemplo, onde um substituinte exige dois pontos de ligação no restante da molécula, é entendido que o substituinte é um di-radical. Por exemplo, um substituinte identificado como alquila que exige dois pontos de ligação inclui di-radicais tais como –CH_2–, –CH_2CH_2–, –$CH_2CH(CH_3)CH_2$– e semelhante. Outras convenções de nomeação de radicais claramente indicam que o radical é um di-radical. Por exemplo, como aqui usado, “alquileno” significa um grupo químico di-radical saturado de cadeia ramificada ou linear contendo apenas carbono e hidrogênio, tal como metileno, isopropileno, isobutileno, sec-butileno e pentileno, que é ligado no restante da molécula via dois pontos de ligação. Como aqui usado, “alquenileno” significa um grupo químico di-radical de cadeia linear ou ramificada

contendo apenas carbono e hidrogênio e contendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono, tal como 1-propenileno, 2-propenileno, 2-metil-1-propenileno, 1-butenileno e 2-butenileno, que é ligado no restante da molécula via dois pontos de ligação.

[00103] Como aqui usado, “isósteros” de um grupo químico são outros grupos químicos que exibem propriedades iguais ou similares. Por exemplo, tetrazol é um isóstero de ácido carboxílico porque ele imita as propriedades de ácido carboxílico embora ambos tenham fórmulas moleculares muito diferentes. Tetrazol é uma de muitas possíveis substituições isostéricas para ácido carboxílico. Outros isósteros de ácido carboxílico considerados incluem $–SO_3H$, $–SO_2HNR^9$, $–PO_2(R^9)_2$, $–PO_3(R^9)_2$, $–CONHNHSO_2R^9$, $–COHNSO_2R^9$ e $–CONR^9CN$, nos quais R^9 é como definido acima. Em adição, isósteros de ácido carboxílico podem incluir carbociclos ou heterociclos de 5-7 membros contendo qualquer combinação de CH_2, O, S ou N em qualquer estado de oxidação quimicamente estável, onde qualquer um dos átomos de dita estrutura de anel estão opcionalmente substituídos em uma ou mais posições. As seguintes estruturas são exemplos não limitativos de isósteros carbocíclicos e heterocíclicos considerados. Os átomos de dita estrutura de anel podem estar opcionalmente substituídos em uma ou mais posições com R^9 como definido acima.

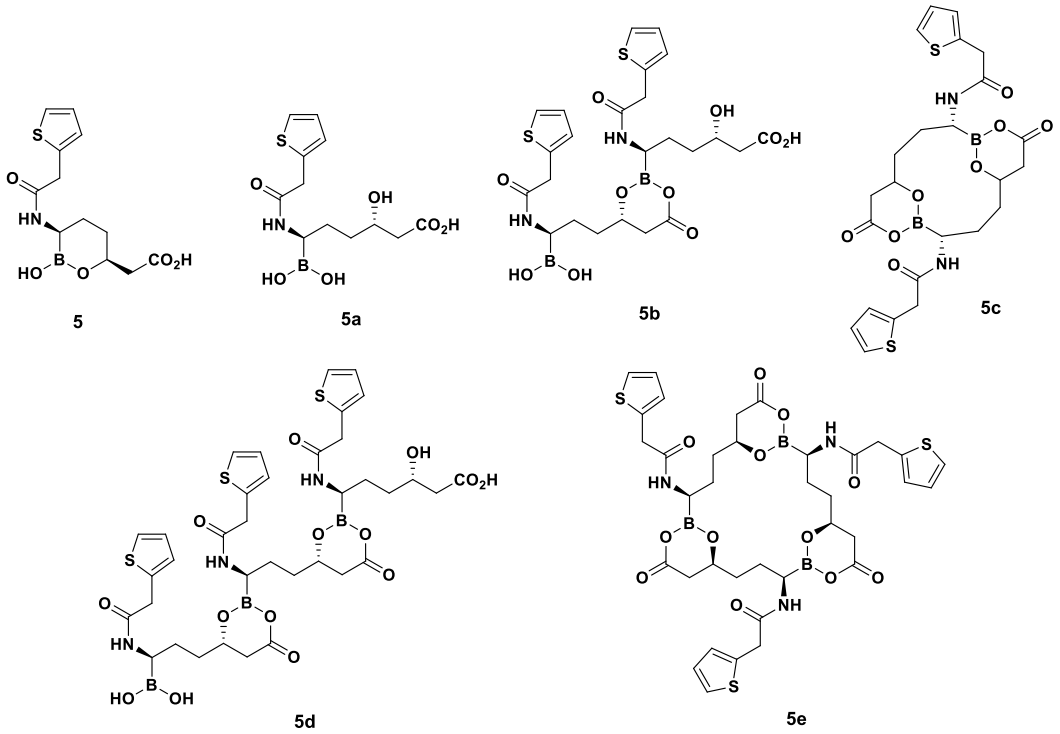


[00104] Também é considerado que quando os substituintes químicos são adicionados em um isóstero carboxílico, o composto mantém as propriedades de um isóstero carboxílico. É considerado que quando um isóstero carboxílico é opcionalmente substituído com um ou mais grupos selecionados de R^9 como definido acima, então, a substituição e a posição de substituição são selecionadas de tal modo que não eliminem as propriedades isostéricas de ácido carboxílico do composto. Similarmente, também é contemplado que o posicionamento de um ou mais substituintes R^9 em um isóstero de ácido carboxílico carbocíclico ou heterocíclico não é uma substituição em um ou mais átomo(s) que mantém (mantêm) ou é / são integral(ais) às propriedades isostéricas de ácido carboxílico do composto, se tal(ais) substituinte(s) destruiria(m) as propriedades isostéricas de ácido carboxílico do composto.

[00105] Outros isósteros de ácido carboxílico não especificamente exemplificados neste Relatório Descritivo também são considerados.

[00106] O técnico experiente reconhecerá que algumas estruturas aqui descritas podem ser formas de ressonância ou tautômeros de compostos que podem ser convenientemente representados por outras estruturas químicas, mesmo quando cineticamente; o técnico reconhece que tais estruturas são apenas uma parte muito pequena de uma amostra de tal(ais) composto(s). Tal(ais) composto(s) é (são) considerado(s) dentro do escopo das estruturas apresentadas, embora tais formas de ressonância ou tautômeros não seja aqui representadas.

[00107] Em algumas modalidades, devido a fácil troca de ésteres de boro, os compostos aqui descritos podem se converter ou existir em equilíbrio com formas alternativas. Consequentemente, em algumas modalidades, os compostos aqui descritos podem existir em combinação com uma ou mais destas formas. Por exemplo, Composto **5** pode existir em combinação com uma ou mais de forma de cadeia aberta (**5a**), forma dimérica (**5b**), forma dimérica cíclica (**5c**), forma trimérica (**5d**), forma trimérica cíclica (**5e**) e semelhante.



[00108] Os compostos aqui obtidos podem incluir várias formas estereoquímicas. Os compostos também incluem diastereoisômeros bem como isômeros ópticos, por exemplo misturas de enanciômeros incluindo misturas racêmicas, bem como enanciômeros e diastereoisômeros individuais, que ocorrem devido a uma consequência de assimetria estrutural em certos compostos. Separação dos isômeros individuais ou síntese seletiva dos isômeros individuais é realizada pela aplicação de vários métodos que são bem conhecidos pelos profissionais na técnica .

[00109] O termo “agente” ou “agente de teste” inclui qualquer substância, molécula, elemento, composto, entidade ou uma sua combinação. Inclui, mas não é limitado a, por exemplo, proteína, polipeptídeo, peptídeo ou mimético, molécula orgânica pequena, polissacarídeo, polinucleotídeo e semelhante. Pode ser um produto natural, um composto sintético ou um composto químico ou uma combinação de duas ou mais substâncias. Salvo indicação em contrário, os termos “agente”, “substância” e “composto” são usados aqui intercambiavelmente .

[00110] O termo “análogo” é aqui usado para se referir a uma molécula que estruturalmente se parece com uma molécula de referência mas que tem sido modificada em uma maneira selecionada ou controlada, pela substituição de um substituinte específico da molécula de referência por um substituinte alternativo. Comparado com a molécula de referência, seria suposto, por uma pessoa experiente na técnica, que um análogo utilidade igual, similar ou melhorada . Síntese e seleção de análogos, para identificar variantes de compostos conhecidos tendo características melhoradas (tal como afinidade de ligação mais alta por uma molécula selecionada) é uma abordagem que é bem conhecida na química farmacêutica.

[00111] O termo “mamífero” é usado em seu sentido biológico habitual. Assim, ele especificamente inclui humanos, gado bovino, cavalos, cães, gatos, ratos e camundongos mas também inclui muitas outras espécie.

[00112] O termo “infecção microbiana” refere-se à invasão do organismo hospedeiro, seja o organismo um vertebrado, invertebrado, peixe, planta, ave ou mamífero, por micróbios patogênicos. Isto inclui o crescimento excessivo de micróbios que normalmente estão presentes dentro ou sobre o corpo de um mamífero ou outro organismo. Mais geralmente, uma infecção microbiana pode ser qualquer situação na qual a presença de uma população(ções) microbiana(s) é danosa para um mamífero hospedeiro. Assim, um mamífero está “sofrendo” de uma infecção microbiana quando números excessivos de uma população microbiana estão presentes dentro ou sobre o corpo do mamífero ou quando os efeitos da presença de uma população(ções) microbiana(s) são danosos para as células ou outro tecido de um mamífero. Especificamente, esta descrição aplica-se a uma infecção bacteriana. Notar que os compostos das modalidades preferidas também são úteis no tratamento de contaminação ou crescimento microbiano de culturas celulares ou outros meios ou superfícies ou objetos inanimados e nada aqui deve limitar as modalidades preferidas apenas ao tratamento de

organismos superiores, exceto quando explicitamente assim relatado nas Reivindicações .

[00113] O termo “veículo farmaceuticamente aceitável” ou “excipiente farmaceuticamente aceitável” inclui qualquer um e todos os solventes, meios de dispersão, revestimentos, agentes antibacterianos e agentes antifúngicos, agentes isotônicos e de retardo de absorção e semelhante. O uso de tais meios e agentes para substâncias farmaceuticamente ativas é bem conhecido na técnica. Exceto na medida em que qualquer agente ou meio convencional seja incompatível com o ingrediente ativo, seu uso nas composições terapêuticas é considerado. Ingredientes ativos suplementares também podem ser incorporados nas composições. Em adição, vários adjuvantes tal como são comumente usados na técnica podem ser incluídos. Estes e outros tais compostos são descritos na literatura , por exemplo, no “Merck Index”, Merck & Company, Rahway, NJ. Considerações para a inclusão de vários componentes em composições farmacêuticas são descritas, por exemplo, em Gilman *et al.* (Eds.) (1990); “Goodman and Gilman’s: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*”, 8ª Ed., Pergamon Press.

[00114] O termo “sal farmaceuticamente aceitável” refere-se aos sais que mantêm as propriedades e a efetividade biológicas dos compostos das modalidades preferidas e, que não são biologicamente ou sob outros aspectos indesejáveis. Em muitos casos, os compostos da modalidades preferidas são capazes de formar sais de ácido e/ou de base em virtude da presença de grupos amino e/ou carboxila ou grupos similares nos mesmos. Sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis podem ser formados com ácidos inorgânicos e ácidos orgânicos. Ácidos inorgânicos dos quais os sais podem ser derivados incluem, por exemplo, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e semelhante. Ácidos orgânicos dos quais os sais podem ser derivados incluem, por exemplo, ácido acético, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malônico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido

cítrico, ácido benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metano-sulfônico, ácido etano-sulfônico, ácido p-tolueno-sulfônico, ácido salicílico e semelhante. Sais de adição de base farmaceuticamente aceitáveis podem ser formados com bases inorgânicas e orgânicas. Bases inorgânicas das quais os sais podem ser derivados incluem, por exemplo, as bases de sódio, potássio, lítio, amônio, cálcio, magnésio, ferro, zinco, cobre, manganês, alumínio e semelhante; especialmente preferidos são os sais de amônio, potássio, sódio, cálcio e magnésio. Bases orgânicas das quais os sais podem ser derivados incluem, por exemplo, aminas primárias, secundárias e terciárias, aminas substituídas incluindo aminas substituídas naturalmente existentes, aminas cíclicas, resinas de troca iônica básicas e semelhante, especificamente tais como isopropil-amina, trimetil-amina, dietil-amina, trietil-amina, tripropil-amina e etanol-amina. Muitos de tais sais são conhecidos na arte, como descritos em WO 87/05297, Johnston *et al.*, publicado aos 11 de Setembro de 1987 (aqui incorporado em sua totalidade como referência).

[00115] "Solvato" refere-se ao composto formado pela interação de um solvente e um EPI, um metabólito ou seu sal. Solvatos adequados são solvatos farmaceuticamente aceitáveis incluindo hidratos.

[00116] "Sujeito" como aqui usado, significa um mamífero humano ou não-humano, por exemplo, um cão, um gato, um camundongo, um rato, uma vaca, uma ovelha, um porco, uma cabra, um primata não-humano ou uma ave, por exemplo, um frango, bem como qualquer outro vertebrado ou invertebrado.

[00117] Um efeito terapêutico alivia, em alguma extensão, um ou mais dos sintomas da infecção e inclui cura de uma infecção. "Cura" significa que os sintomas da infecção ativa são eliminados, incluindo a eliminação de membros excessivos de micróbio viável daqueles envolvidos na infecção. Contudo, certos efeitos permanentes ou de longa duração da infecção podem existir mesmo após uma cura ser obtida (tal como dado de tecido extensivo).

[00118] "Tratar", "tratamento" ou "tratando", como aqui usado refere-se à administração de uma composição farmacêutica para propósitos profiláticos e/ou terapêuticos. O termo "tratamento profilático" refere-se ao tratamento de um paciente que ainda não está infectado, mas que é suscetível à ou sob outros aspectos está sob risco de, uma infecção específica, pelo qual o tratamento reduz a possibilidade de que o paciente desenvolva uma infecção. O termo "tratamento terapêutico" refere-se à administração do tratamento a um paciente já sofrendo de uma infecção.

Administração e composições farmacêuticas

[00119] Algumas modalidades incluem composições farmacêuticas contendo: (a) uma quantidade segura e terapeuticamente efetiva do derivado de éster de ácido borônico cíclico ou seu correspondente enanciômero, diastereoisômero ou tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável; e (b) um veículo farmaceuticamente aceitável.

[00120] Os derivados de éster de ácido borônico cíclico são administrados em uma dosagem terapeuticamente efetiva, por exemplo uma dosagem suficiente para fornecer o tratamento para os estados de doença previamente descritos. Embora níveis de dosagem de humano ainda tenham que ser otimizados para os compostos das modalidades preferidas, geralmente, uma dose diária para a maioria dos derivados de éster de ácido borônico cíclico aqui descritos é de cerca de 0,25 mg/kg a cerca de 120 mg/kg ou mais de peso corporal, de cerca de 0,5 mg/kg ou menos a cerca de 70 mg/kg, de cerca de 1,0 mg/kg a cerca de 50 mg/kg de peso corporal ou de cerca de 1,5 mg/kg a cerca de 10 mg/kg de peso corporal. Assim, para administração a uma pessoa de 70 kg, a faixa de dosagem seria de cerca de 17 mg por dia a cerca de 8.000 mg por dia, de cerca de 35 mg por dia ou menos a cerca de 7.000 mg por dia ou mais, de cerca de 70 mg por dia a cerca de 6.000 mg por dia, de cerca de 100 mg por dia a cerca de 5.000 mg por dia ou de cerca de 200

mg a cerca de 3.000 mg por dia. É óbvio que a quantidade de composto ativo administrada dependerá do sujeito e do estado de doença sendo tratado, da severidade da aflição, da maneira e do horário de administração e do julgamento do médico que prescreve receita médica.

[00121] Administração dos compostos aqui revelados ou de seus sais farmaceuticamente aceitáveis pode se via qualquer um dos modos aceitos de administração para agentes que servem com utilidades similares incluindo, mas não limitada a, oral, subcutânea, intravenosa, intranasal, tópica, transdermal, intraperitoneal, intramuscular, intrapulmonar, vaginal, retal ou intraocular. Administrações oral e parenteral são costumeiras em tratamento das indicações que são o tema das modalidades preferidas.

[00122] Os compostos úteis como descritos acima podem ser formulados em composições farmacêuticas para uso em tratamento destas condições. Técnicas de formulação farmacêutica padrão são usadas, tais como aquelas reveladas em "*Remington's The Science and Practice of Pharmacy*", 21ª Ed., Lippincott Willians & Wilkins (2005), aqui incorporado em sua totalidade como referência.

[00123] Em adição ao composto selecionado útil como descrito acima, algumas modalidades incluem composições contendo um veículo farmaceuticamente aceitável. O termo "veículo farmaceuticamente aceitável", como aqui usado, significa um ou mais substâncias de encapsulação ou diluentes líquidos ou sólidos compatíveis, que são adequados para administração a um mamífero. O termo "compatível", como aqui usado, significa que os componentes da composição são capazes de serem misturados com o composto pesquisado e uns com os outros, em uma maneira tal que não há interação, que substancialmente reduziria a eficácia farmacêutica da composição sob situações de uso comuns. É óbvio que veículos aceitáveis precisam ser de pureza suficientemente alta e de toxicidade suficientemente baixa para torná-los adequados para administração preferivelmente a um animal, preferivelmente mamífero sendo tratado.

[00124] Alguns exemplos de substâncias, que podem servir como veículos farmaceuticamente aceitáveis ou seus componentes, são açúcares, tais como lactose, glicose e sacarose; amidos, tais como amido de milho e amido de batata; celulose e seus derivados, tais como sódio-carbóxi-metil-celulose, etil-celulose, metil-celulose; tragacanto em pó, malte; dextrina; talco, lubrificantes sólidos, tais como ácido esteárico e estearato de magnésio; sulfato de cálcio; óleos vegetais, tais como óleo de amendoim, óleo de semente de algodoeiro, óleo de gergelim, azeite de oliva, óleo de milho e óleo de Teobroma; polióis tais como pro-pileno-glicol, glicerina, sorbitol, manitol e poli(etileno-glicol); ácido algínico; emulsificadores, tais como TWEENS; agentes umectantes, tal como lauril-sulfato de sódio; agentes colorantes; agentes de formação de tabletes; estabilizadores; antioxidantes; conservantes; água livre de pirogênio; solução salina isotônica; e soluções de tampão fosfato.

[00125] A escolha de um veículo farmaceuticamente aceitável a ser usado conjuntamente com o composto pesquisado é basicamente determinada por meio do composto a ser administrado.

[00126] As composições aqui descritas são preferivelmente obtidas em forma de dosagem unitária. Como aqui usada, uma “forma de dosagem unitária” é uma composição contendo uma quantidade de um composto que é adequada para administração a um animal, preferivelmente sujeito mamífero, em uma dose única, de acordo com a boa prática médica. A preparação de uma forma de dosagem unitária ou única contudo, não implica que a forma de dosagem seja administrada uma vez por dia ou uma vez durante o curso da terapia. Tais formas de dosagem são consideradas para serem administradas uma vez, duas vezes, três vezes ou mais por dia e podem ser administradas como uma infusão durante um período de tempo (por exemplo, de cerca de 30 minutos a cerca de 2-6 horas) ou administrada como uma infusão contínua e pode ser dada mais do que uma vez durante um curso da terapia, embora uma administração única não seja especificamente

excluída. O técnico experiente reconhecerá que a formulação não especificamente considera o curso inteiro da terapia e tais decisões são deixadas para aquelas pessoas experientes na técnica de tratamento em vez de formulação.

[00127] As composições úteis como descritas acima podem estar em qualquer uma de uma variedade de formas adequadas para uma variedade de rotas de administração, por exemplo, para rotas de administração oral, nasal, retal, tópica (incluindo transdermal), ocular, intracerebral, intracranial, intratecal, intra-arterial, intravenosa, intramuscular ou outras rotas de administração parenterais. O técnico experiente reconhecerá que composições orais e nasais compreendem composições que são administradas por inalação e feitas usando metodologias disponíveis. Dependendo da rota de administração específica desejada, uma variedade de veículos farmaceuticamente aceitáveis bem conhecidos na técnica pode ser usada. Veículos farmaceuticamente aceitáveis incluem, por exemplo, cargas sólidas ou líquidas, diluentes, hidrótropos, agentes tensoativos e substâncias de encapsulação. Podem ser incluídos materiais farmaceuticamente ativos opcionais, que não interferem substancialmente com a atividade inibitória do composto. A quantidade de veículo utilizada conjuntamente com o composto é suficiente para fornecer uma quantidade prática de material para administração por dose unitária do composto. Técnicas e composições para preparar formas de dosagem úteis nos métodos aqui descritos são descritas nas seguintes referências, todas aqui incorporadas como referências: "Modern Pharmaceutics", 4ª Ed., Chapters 9 e 10 (Banker & Rhodes, editors, 2002); Lieberman *et al.*, "*Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*" (1989); e Ansel, "*Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*" 8ª Edição (2004).

[00128] Várias formas de dosagem orais podem ser usadas, incluindo tais formas de dosagem como tabletes, cápsulas, grânulos e pós a granel. Estas formas orais compreendem uma quantidade segura e efetiva, habitualmente pelo menos cerca de 5%, com um máximo de

cerca de 90%, do composto. Tabletes podem ser comprimidos, tabletes pequenos cilindricamente moldados (*tablet triturates*), entericamente revestidos, revestidos com açúcar, revestidos com filme ou multiplamente revestidos, contendo aglutinantes, lubrificantes, diluentes, agentes desintegrantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes, agentes indutores de fluxo e agentes fundentes adequados. Formas de dosagem oral líquidas incluem soluções aquosas, emulsões, suspensões, soluções e/ou suspensões reconstituídas de grânulos efervescentes, contendo solventes, conservantes, agentes emulsificadores, agentes de suspensão, diluentes, edulcorantes, agentes fundentes, agentes colorante e agentes aromatizantes adequados.

[00129] O veículo farmaceuticamente aceitável adequado para a preparação das formas de dosagem unitária para administração peroral é bem conhecido na técnica. Tabletes tipicamente contêm adjuvantes farmaceuticamente compatíveis convencionais como diluentes inertes, tais como carbonato de cálcio, carbonato de sódio, manitol, lactose e celulose; aglutinantes tais como amido, gelatina e sacarose; agentes desintegrantes tais como amido, ácido algínico e croscarmelose; lubrificantes tais como estearato de magnésio, ácido esteárico e talco. Agentes de deslizamento tal como dióxido de silício podem ser usados para melhorar as características de fluxo da mistura de pó. Agentes colorantes, tais como os corantes FD&C, podem ser adicionados para aparência. Edulcorantes e agentes aromatizantes, tais como aspartame, sacarina, mentol, hortelã-pimenta, aromatizantes de frutas, são adjuvantes úteis para tabletes mascáveis. Cápsulas tipicamente contêm um ou mais diluentes sólidos revelados acima. A seleção de componentes veículo depende de considerações secundárias como gosto, custo, estabilidade na armazenagem, que não são críticas e podem ser prontamente feitas por uma pessoa experiente na técnica.

[00130] Composições perorais também incluem soluções, emulsões, suspensões líquidas e semelhante. Os veículos farmaceuticamente aceitáveis adequados para a preparação de tais composições são bem

conhecidos na técnica. Componentes típicos de veículos para xaropes, elixires, emulsões e suspensões incluem etanol, glicerol, propileno-glicol, poli(etileno-glicol) , sacarose líquida, sorbitol e água. Para uma suspensão, agentes de suspensão típicos incluem metil-celulose, sódio-carbóxi-metil-celulose, AVICEL RC-591, tragacanto e alginato de sódio; agentes umectantes típicos incluem lecitina, polissorbato 80; e conservantes típicos incluem metil-parabeno e benzoato de sódio. Composições líquidas perorais também podem conter um ou mais componentes tais como edulcorantes, agentes aromatizantes e colorantes revelados acima.

[00131] Tais composições também podem ser revestidas por métodos convencionais, tipicamente com revestimentos dependentes de pH ou do tempo, de tal modo que o composto pesquisado seja liberado no trato gastrointestinal na vizinhança da aplicação tópica desejada ou em vários tempos para prolongar a ação desejada. Tais formas de dosagem tipicamente incluem, mas não são limitadas a, um ou mais de ftalato acetato de celulose, ftalato de hidróxi-propil-metil-celulose, poli(ftalato acetato de vinila), ftalato de hidróxi-propil-metil-celulose, etil-celulose, revestimentos de Eudragit, ceras e shellac.

[00132] Composições aqui descritas podem opcionalmente incluir outros agentes ativos de droga.

[00133] Outras composições úteis para realizar liberação sistêmica dos compostos pesquisados incluem formas de dosagem sublingual, bucal e nasal. Tais composições tipicamente contêm um ou mais de substância carga solúveis tais como sacarose, sorbitol e manitol; e aglutinantes tais como acácia, celulose microcristalina, carbóxi-metil-celulose e hidróxi-propil-metil-celulose. Agentes de deslizamento, lubrificantes, edulcorantes, colorantes, antioxidantes e agentes aromatizantes revelados acima também podem ser incluídos.

[00134] Uma composição líquida, que é formulada para uso oftálmico, é formulada de tal modo que possa ser administrada topicamente no olho. O conforto deve ser maximizado o máximo

possível, embora algumas considerações de formulação (por exemplo estabilidade da droga) possam exigir conforto menos do que ótimo. No caso no qual o conforto não puder ser maximizado, o líquido deve ser formulado de tal modo que o líquido seja tolerável para o paciente para uso oftálmico tópico. Adicionalmente, um líquido oftalmicamente aceitável deve ser quer embalado para uso único, quer conter um conservante para prevenir contaminação durante usos múltiplos.

[00135] Para aplicação oftálmica, soluções ou medicamentos são frequentemente preparados usando uma solução salina fisiológica como um veículo principal. Soluções oftálmicas devem ser preferivelmente mantidas em um pH confortável com um sistema tampão apropriado. As formulações também podem conter conservantes, estabilizadores e tensoativos farmaceuticamente aceitáveis, convencionais.

[00136] Conservantes que podem ser usados nas composições farmacêuticas aqui reveladas incluem, mas, sem limitação, cloreto de benzalcônio, PHMB, cloro-butanol, thimerosal, acetato fenil-mercúrico e nitrato fenil-mercúrico. Um tensoativo útil é, por exemplo, Tween 80. Igualmente, vários veículos úteis podem ser usados nas preparações oftálmicas aqui reveladas. Estes veículos incluem, mas, sem limitação, poli(vinil-álcool), povidona, hidróxi-propil-metil-celulose, poloxâmeros, carbóxi-metil-celulose, hidróxi-etil-celulose e água purificada .

[00137] Ajustadores de tonicidade podem ser adicionados se necessário ou conveniente. Incluem, mas, sem limitação, sais, especialmente cloreto de sódio, cloreto de potássio, manitol e glicerina ou qualquer outro ajustador de tonicidade oftalmicamente aceitável adequado.

[00138] Vários agentes tamponantes e meios para ajustar o pH podem ser usados desde que a preparação resultante seja oftalmicamente aceitável. Para muitas composições, o pH estará entre 4 e 9. Consequentemente, tampões incluem tampões acetato, tampões citrato, tampões fosfato e tampões borato. Ácidos e bases podem ser usados para ajustar o pH destas formulações conforme a necessidade.

[00139] De um modo similar, um antioxidante oftalmicamente aceitável inclui, mas não é limitado a, metabissulfito de sódio, tiossulfato de sódio, acetil-cisteína, hidróxi-anisol butilado e hidróxi-tolueno butilado.

[00140] Outros componentes excipientes, que podem ser incluídos nas preparações oftálmicas, são agentes quelantes. Um agente quelante útil é edetato dissódico, embora outros agentes quelantes também possam ser usados no lugar ou juntamente com o mesmo.

[00141] Para uso tópico, cremes, pomadas, geles, soluções ou suspensões etc., contendo o composto aqui revelado podem ser utilizados. Formulações tópicas podem geralmente conter um veículo farmacêutico, co-solvente, emulsificador, intensificador de penetração, sistema conservante e emoliente.

[00142] Para administração intravenosa, os compostos e as composições aqui descritos podem ser dissolvidos ou dispersados em um diluente farmaceuticamente, tal como uma solução salina ou solução de dextrose. Excipientes adequados podem ser incluídos para alcançar o pH desejado, incluindo mas não limitados a NaOH, carbonato de sódio, acetato de sódio, HCl e ácido cítrico. Em várias modalidades, o pH da composição final varia de 2 a 8 ou preferivelmente de 4 a 7. Excipientes antioxidantes podem incluir bissulfito de sódio, acetona-bissulfito de sódio, formaldeído-sulfoxilato de sódio, tioureia e EDTA. Outros exemplos não limitativos de excipientes apropriados encontrados na composição intravenosa final podem incluir fosfatos de sódio ou de potássio, ácido cítrico, ácido tartárico, gelatina e carboidratos tais como dextrose, manitol e dextrano. Outros excipientes adequados são descritos em Powell, *et al.*, "*Compendium of Excipients for Parenteral Formulations*", *PDA J. Pharm. Sci. and Tech.* **1998**, 52 238-311 e Nema *et al.*, "*Excipients and Their Role in Approved Injectable Products: Current Usage and Future Directions*", *PDA J. Pharm. Sci. and Tech.* **2011**, 65 287-332, ambos os quais são aqui incorporados em suas totalidades como referências.

Agentes antimicrobianos também podem ser incluídos para obter uma soluço bacteriostática ou fungistática, incluindo mas não limitados a nitrato fenil-mercúrico, thimerosal, cloreto de benzetônio, cloreto de benzalcônio, fenol, cresol e cloro-butanol.

[00143] A composição resultante pode ser infundida no paciente durante um período de temp. Em várias modalidades, o tempo de infusão varia de 5 minutos até infusão contínua, de 10 minutos a 8 horas, de 30 minutos a 4 horas e de 1 hora a 3 horas. Em uma modalidade, a droga é infundida durante um período de 3 horas. A infusão pode ser repetida no intervalo de dose desejado, que pode incluir, por exemplo, 6 horas, 8 horas, 12 horas ou 24 horas.

[00144] As composições para administração intravenosa podem ser fornecidas por profissionais de saúde na forma de um ou mais sólidos que são reconstituídos com um diluente adequado tal como água estéril, solução salina ou dextrose em água imediatamente antes da administração. Soluções concentradas reconstituídas podem ser adicionalmente diluídas m soluções parenterais tendo um volume de cerca de 25 mL a cerca de 1.000 mL, de cerca de 30 mL a cerca de 500 mL ou de cerca de 50 mL a cerca de 100 mL. Em outras modalidades, as composições são fornecidas em solução pronta para administração parenteral. Em ainda outras modalidades, as composições são obtidas em uma solução que é depois diluída antes da administração. Em modalidades que incluem uma combinação de um composto aqui descrito e outro agente, a combinação pode ser fornecida aos profissionais de saúde como uma mistura ou os profissionais de saúde podem misturar os dois agentes antes da administração ou os dois agentes podem ser administrados separadamente.

[00145] A dose real dos compostos ativos aqui descritos depende do composto específico e da condição a ser tratada; a seleção da dose apropriada está bem dentro da capacidade do técnico experiente.

Kits para administração intravenosa

[00146] Algumas modalidades incluem um kit contendo um composto aqui descrito e um agente adicional, tal como um agente antimicrobiano. Em uma modalidade, ambos os componentes são fornecidos em um recipiente estéril único. No caso de sólidos para reconstituição, os agentes podem ser pré-misturados e adicionados no recipiente simultaneamente ou o recipiente pode ser cheio com os agentes na forma de pó-seco em duas etapas separadas . Em algumas modalidades, os sólidos são produtos cristalinos diretos. Em outras modalidades, os sólidos são liófilos. Em uma modalidade, ambos os componentes são liofilizados juntos. Exemplos não limitativos de agentes para auxiliar na liofilização incluem fosfatos de sódio ou de potássio, ácido cítrico, ácido tartárico, gelatina e carboidratos tais como dextrose, manitol e dextrano. Uma modalidade inclui sólidos não-estéreis que são irradiados quer antes quer depois da introdução em um recipiente.

[00147] No caso de um líquido, os agentes podem ser dissolvidos ou dispersados em um diluente pronto para administração. Em outra modalidade, a solução ou dispersão pode ser adicionalmente diluída antes da administração. Algumas modalidades incluem fornecer o líquido em um saco IV. O líquido pode ser congelado para melhorar a estabilidade.

[00148] Em uma modalidade, o recipiente inclui outros ingredientes tais como um ajustador de pH, um agente de solubilização ou um agente dispersante. Exemplos não limitativos de ajustadores de pH incluem NaOH, carbonato de sódio, acetato de sódio, HCl e ácido cítrico.

[00149] A proporção molar de composto aqui descrito para agente adicional (por exemplo, agente antibacteriano) pode ser de cerca de 10:1 a 1:10, 8:1 a 1:8, 5:1 a 1:5, 3:1 a 1:3, 2:1 a 1:2 ou cerca de 1:1. Em várias modalidades a quantidade de composto aqui descrito pode ser de 100 mg a 5 g, 500 mg a 2 g ou cerca de 1 g. Similarmente, em várias modalidades a quantidade de agente adicional pode ser de 100 mg a 5 g, 500 mg a 2 g ou cerca de 1 g.

[00150] Em uma modalidade alternativa, os dois componentes podem ser fornecidos em recipientes separados. Cada recipiente pode incluir um sólido, uma solução ou uma dispersão. Em tais modalidades, os dois recipientes podem ser fornecidos em uma embalagem única ou podem ser fornecidos separadamente. Em uma modalidade, o composto aqui descrito é fornecido como uma solução enquanto que o agente adicional (por exemplo, agente antibacteriano) é fornecido como um sólido pronto para reconstituição. Em uma tal modalidade, a solução do composto aqui descrito é usada como o diluente para reconstituir o outro agente.

Métodos de Tratamento

[00151] Algumas modalidades da presente invenção incluem métodos de tratamento de infecções bacterianas com os compostos a as composições contendo derivados de éster de ácido borônico cíclico aqui descritos. Alguns métodos incluem administrar um composto, uma composição, uma composição farmacêutica aqui descrito(a) a um sujeito em necessidade do(a) mesmo(a). Em algumas modalidades, um sujeito pode ser um animal, por exemplo, um mamífero, um humano. Em algumas modalidades, a infecção bacteriana compreende uma bactéria aqui descrita. Como será reconhecido do disposto acima, métodos de tratamento de uma infecção bacteriana incluem métodos para prevenir a infecção bacteriana em um sujeito sob risco da mesma.

[00152] Outras modalidades incluem administração uma combinação de compostos a um sujeito em necessidade da mesma. Uma combinação pode incluir um composto, uma composição, uma composição farmacêutica aqui descrito(a) com um medicamento adicional.

[00153] Algumas modalidades incluem co-administração de um composto, uma composição, e/ou uma composição farmacêutica aqui descrito(a), com um medicamento adicional. “Co-administração”

significa que dois ou mais agentes podem ser encontrados na corrente sanguínea do paciente ao mesmo tempo, independente de quando ou como eles são realmente administrados. Em uma modalidade, os agentes são administrados simultaneamente. Em outra modalidade, a administração em combinação é realizada pela combinação dos agentes em uma forma de dosagem unitária. Quando se combinam os agentes em uma forma de dosagem unitária, eles podem ser fisicamente misturados (por exemplo, por co-dissolução ou misturação seca) ou podem formar um aduto ou serem covalentemente ligados de tal forma que se dividam em dois ou mais ingredientes ativos após a administração ao paciente. Em outra modalidade, os agentes são administrados sequencialmente. Em uma modalidade os agentes são administrados através da mesma rota, tal como oralmente. Em outra modalidade, os agentes são administrados através de rotas diferentes, tal como um sendo administrado oralmente e o outro sendo administrado i.v.

[00154] Exemplos de medicamentos adicionais incluem um agente antibacteriano, um agente antifúngico, um agente antiviral, um agente antiinflamatório e um agente antialérgico.

[00155] Algumas modalidades incluem co-administração de um composto, de uma composição ou de uma composição farmacêutica aqui descrito(a) com um agente antibacteriano tal como uma β-lactama. Exemplos de tais β-lactamas incluem Amoxicilina, Ampicilina (por exemplo Pivampicilina, Hetacilina, Bacampicilina, Metampicilina, Talampicilina), Epicilina, Carbenicilina (Carindacilina), Ticarcilina, Temocilina, Azlocilina, Piperacilina, Mezlocilina, Mecilinam (Pivmecilinam), Sulbenicilina, Benzil-penicilina (G), Clometocilina, Benzaina-benzil-penicilina, Procaína-benzil-penicilina, Azidocilina, Penamecilina, Fenóxi-metil-penicilina (V), Propicilina, Benzatina-fenóxi-metil-penicili-na, Feneticilina, Cloxacilina (por exemplo Dicloxacilina, Flucloxacilina), Oxacilina, Meticilina, Nafcilina, Faropenem, Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem, Panipenem,

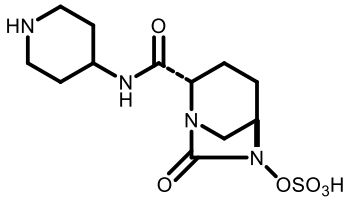
Tomopenem, Razupenem, Cefazolina, Cefacetril, Cefadroxil, Cefalexina, Cefaloglicina, Cefalônio, Cefaloridina, Cefalotina, Cefapirina, Cefatrizina, Cefazedona, Cefazaflur, Cefradina, Cefroxadina, Ceftezol, Cefaclor, Cefamandol, Cefminox, Cefonicida, Ceforanida, Cefotiam, Cefprozil, Cefbuperazona, Cefuroxima, Cefuzonam, Cefoxitina, Cefotetano, Cefmetazol, Loracarbef, Cefixima, Ceftazidima, Ceftriaxona, Cefcapeno, Cefdaloxima, Cefdinir, Cefditoreno, Cefetamet, Cefmenoxima, Ceftazidima, Cefoperazona, Cefotaxima, Cefpimizol, Cefpiramida, Cefpodoxima, Cefsulodina, Cefteram, Ceftibuteno, Ceftioleno, Ceftizoxima, Flomoxef, Latamoxef, Cefepima, Cefozoprano, Cefpiroma, Cefquinoma, Ceftobiprol, Ceftarolina, CXA-101, RWJ-54428, MC-04.546, ME1036, BAL30072, SYN 2416, Ceftiofur, Cefquinoma, Cefovecina, Aztreonam, Tigemonam, Carumonam, RWJ-442831, RWJ-333441 ou RWJ-333442.

[00156] Modalidades preferidas incluem β-lactamas tais como Ceftazidima, Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem, ME1036, Tomopenem, Razupenem e Panipenem.

[00157] Algumas modalidades incluem co-administração dos compostos, das composições e/ou das composições farmacêuticas aqui descritos(as) com um agente adicional, sendo que o agente adicional compreende um monobactam. Exemplos de monobactans incluem aztreonam, tigemonam, BAL 30072, SYN 2416 (BAL19764) e carumonam.

[00158] Algumas modalidades incluem co-administração dos compostos, das composições e/ou das composições farmacêuticas aqui descritos(as) com um agente adicional, sendo que o agente adicional compreende um inibidor de beta-lactamase de Classe A, B, C ou D. Um exemplo de um inibidor de beta-lactamase de classe B inclui ME1071 (Yoshikazu Ishii *et al.*, "*In Vitro Potentiation of Carbapenems with ME1071, a Novel Metallo-β-Lactamase Inhibitor, against Metallo-β-Lactamase Producing Pseudomonas aeruginosa Clinical Isolates*". *Antimicrob. Agents Chemother. doi*: 10.1128/AAC.01397-09 (July

2010)). Outros exemplos de inibidores de beta-lactamase administrados incluem ácido clavulânico, tazobactam, sulbactam, avibactam (NXL-104), MK-7655 e BAL29880. MK-7655 tem a seguinte estrutura:



MK-7655

Indicações

[00159] Os compostos e as composições contendo derivados de éster de ácido borônico cíclico aqui descrito(as) podem ser usados(as) para tratar infecções bacterianas. Infecções bacterianas que podem ser tratadas com os compostos, as composições e os métodos aqui descritos(as) podem conter uma bactéria de amplo espectro. Exemplos de organismos incluem bactérias gram-positivas, bactérias gram-negativas, bactérias aeróbicas e anaeróbicas, tais como *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Sarcina*, *Escherichia*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Mycobacterium*, *Proteus*, *Campylobacter*, *Citrobacter*, *Neisseria*, *Bacillus*, *Bacteroides*, *Peptococcus*, *Clostridium*, *Salmonella*, *Shigella*, *Serratia*, *Haemophilus*, *Brucella* e outros organismos.

[00160] Mais exemplos de infecções bacterianas incluem *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 Bacteroides 3452A*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides ovalus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides eggerthii*, *Bacteroides splanchnicus*, *Clostridium difficile*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium leprae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus hyicus subsp. hyicus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis* ou *Staphylococcus saccharolyticus.*

[00161] Os seguintes exemplos adicionalmente descreverão a presente invenção e são usados apenas para propósitos de ilustração e não devem ser considerados como limitativos.

EXEMPLOS

Procedimentos Gerais

[00162] Materiais usados na preparação de derivados de éster de

ácido borônico cíclico aqui descritos podem ser preparados por métodos conhecidos ou estão comercialmente disponíveis. Será evidente para o técnico experiente que métodos para preparar precursores e funcionalidade relacionados com os compostos aqui reivindicados estão geralmente descritos na literatura incluindo, por exemplo, procedimentos descritos em US7271186 e W02009064414, cada uma das quais é aqui incorporada em sua totalidade como referências. Nestas reações, também é possível fazer uso de variantes que são elas mesmas conhecidas por aquelas pessoas comumente experientes nesta técnica, mas não são mencionadas com mais detalhes. O técnico experiente com a indicada literatura e esta revelação está bem qualificado para preparar qualquer um dos compostos.

[00163] É reconhecido que o técnico experiente na técnica de química orgânica pode prontamente realizar manipulações sem orientação adicional, isto é, está bem dentro do escopo e da prática do técnico experiente a realização destas manipulações. Estas incluem redução de compostos carbonilados para seus alcoóis correspondentes, oxidações, acilações, substituições em aromáticos, tanto eletrofílicas quanto nucleofílicas, eterificações, esterificações e saponificação e semelhante. Estas manipulações são discutidas em textos padrão tais como "*March Advanced Organic Chemistry* (Wiley)", "Carey e Sundberg, *Advanced Organic Chemistry*" (aqui incorporados em suas totalidades como referências) e semelhante.

[00164] O técnico experiente prontamente reconhecerá que certas reações são melhor realizadas quando outra funcionalidade é mascarada ou protegida na molécula, evitando assim quaisquer reações secundárias indesejáveis e/ou aumentando o rendimento da reação. Frequentemente o técnico experiente utiliza grupos protetores para alcançar tais rendimentos aumentados ou para evitar reações indesejadas. Estas reações são encontradas na literatura e também estão bem dentro do escopo do técnico experiente. Exemplos de muitas destas manipulações podem ser encontrados por exemplo em "T.

Greene e P. Wuts *Protecting Groups in Organic Synthesis*", 4ª Ed., John Wiley & Sons (2007), aqui incorporado em sua totalidade como referência.

[00165] Os seguintes esquemas exemplificativos são fornecidos para orientar o leitor e representam métodos preferidos para preparar os compostos aqui exemplificados. Estes métodos não são limitados e será evidente que outras rotas podem ser utilizadas para preparar estes compostos. Tais métodos especificamente incluem químicas baseadas em fase sólida, incluindo química combinatória. O técnico experiente está completamente qualificado para preparar estes compostos por aqueles métodos indicados por esta literatura e esta revelação. As numerações de composto usadas nos esquemas de síntese mostrados abaixo são designadas apenas para aqueles esquemas específicos e não devem ser interpretadas nem confundidas com as mesmas numerações em outras seções do pedido.

[00166] As marcas comerciais aqui usadas são apenas exemplos e refletem os materiais ilustrativos usados no momento da invenção. O técnico experiente reconhecerá que variações em lote, processos de manufatura e semelhante, são previstas. Consequentemente os exemplos e as marcas comerciais usadas neles não são limitativos e não se pretende que sejam serem limitativos, mas são meramente ilustração de como um técnico experiente pode escolher para realizar uma ou mais das modalidades da invenção.

[00167] Espectros de ressonância nuclear magnética (^{1}H) (*nuclear magnetic resonance*, NMR) foram medidos nos solventes indicados quer em um espectrômetro de NMR Bruker (Avance TM DRX500, 500 MHz para 1H) quer em um espectrômetro de NMR Varian (Mercury 400BB, 400 MHz para 1H). Posições de pico são expressadas em partes por milhão (ppm) campo descendente a partir de tetrametil-silano. As multiplicidades de pico são denotadas como segue, s, singlete; d, dublete; t, triplete; q, quarteto; quin, quinteto; sex, sexteto; sep, septeto; non, noneto; dd, dublete de dubletes; td, triplete de dubletes; m,

multiplete.

[00168] As seguintes abreviações têm os significados indicados:

n-BuLi	= n-butil-lítio
t-Bu	= terc-butila
DCM	= dicloro-metano
DMF	= N,N–dimetil-formamida
DIPEA	= diisopropil-etil-amina
EDCI	= 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodiimida
ESBL	= β-lactamase de amplo espectro
ES/MS	= *electron spray / mass spectrometry*, espectroscopia de massa com ionização por pulverização de elétrons
EtOAc	= acetato de etila
EtOH	= etanol
HATU	= hexafluor-fosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-urônio
HCl	= ácido clorídrico
HOBt	= hidróxi-benzotriazol
Im	= imidazol
LiHMDS	= bis(trimetil-silil)-amida de lítio
MeCN	= acetonitrila
$NaHCO_3$	= bicarbonato de sódio
Na_2SO_4	= sulfato de sódio
NMM	= N-metil-morfolina
NMR	= *nuclear magnetic resonance*, ressonância nuclear magnética
Pd/C	= paládio sobre carbono
TBDMSCl	= cloreto de terc-butil-dimetil-silila
TBS	= terc-butil-dimetil-silila
TFA	= ácido trifluor-acético
THF	= tetra-hidro-furano

TLC = *thin layer chromatography*, cromatografia em camada fina

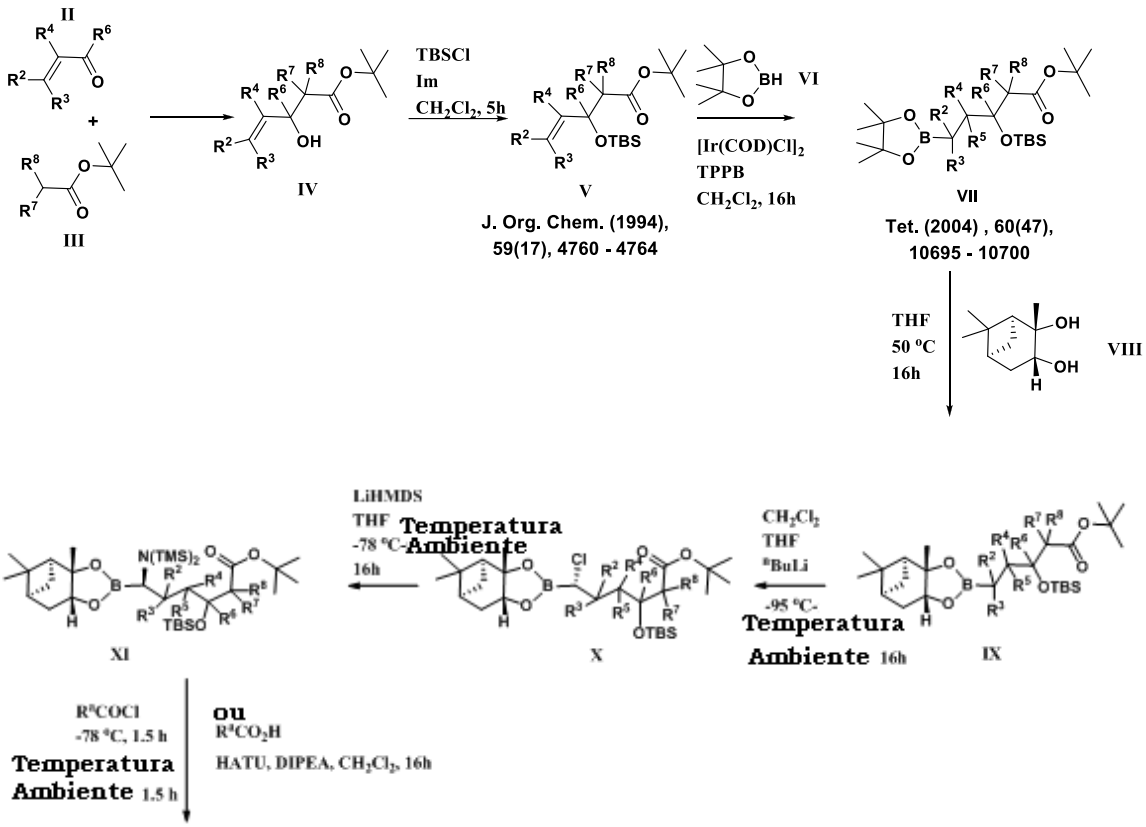
TMS = trimetil-silila

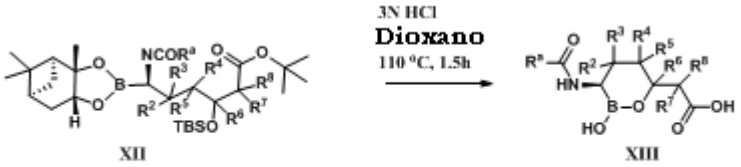
TPPB = tris(pentafluor-fenil)-borano mono-hidratado

[00169] Os seguintes esquemas exemplificativos são fornecidos para a orientação do leitor e coletivamente representam um método exemplificativo para preparar os compostos aqui fornecidos. Ademais, outros métodos para preparar os compostos aqui descritos serão prontamente evidentes para a pessoa comumente experiente na técnica à luz dos seguintes esquemas de reação e exemplos. Salvo indicação em contrário, todas as variáveis são como definidas acima.

[00170] Compostos de fórmula I na qual R^1 é um grupo acil-amino e X é um ácido carboxílico podem ser preparados como apresentado em Esquema 1.

Esquema 1

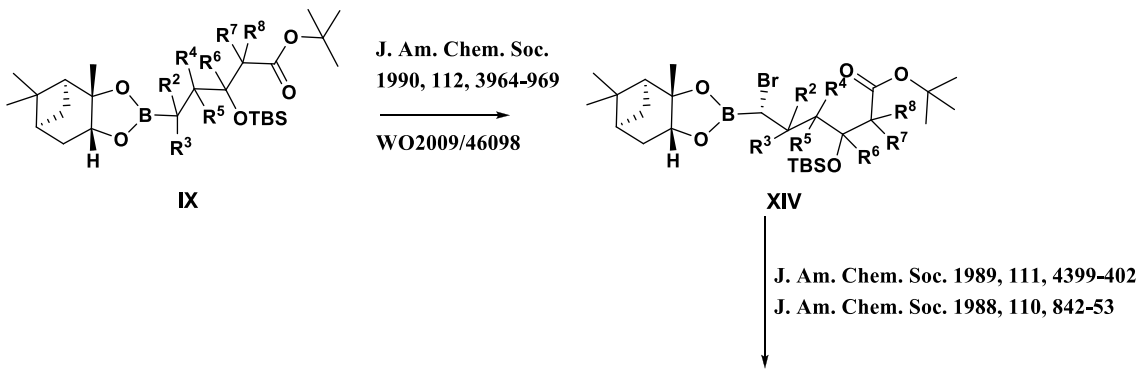


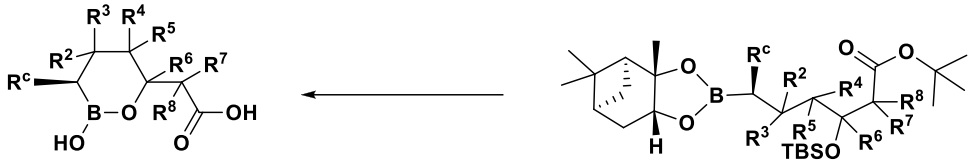


[00171] A adição de enolatos em cetonas e aldeídos α,β-insaturadas(os) substituídas(os) para formar β-hidróxi-ésteres é uma reação bem conhecida (Esquema 1). Substituintes R^7 e R^8 de fórmula 1 podem ser controlados pelo uso do éster **III** α-mono ou di-substituído apropriado. Similarmente, substituintes R^2 , R^3 e R^4 podem ser controlados pelo uso do análogo **II** de cetonas ou aldeídos α,β-insaturadas(os) substituídas(os) apropriadas(os). Precursores de estrutura **IV**, na qual R^6 e R^7 ou R^8 estão combinados juntos, podem ser preparados seguindo os procedimentos conhecidos [*J. Am. Chem. Soc.* (**1982**), 104, 1735-7, *Tetrahedron Lett.* (**2003**), 44, 1259-62]. O β-hidróxi-éster da estrutura **IV** é protegido com um grupo protetor sensível a ácido, dando **V**; esta seleção permite desproteção simultânea do éster de boronano e do grupo protetor de hidroxila na etapa final, resultando em um produto ciclizado. O boronato de pinacol **VII** é formado a partir de **V** substituído usando catalisadores de irídio [*Tetrahedron* (**2004**), 60, 10695-700]. Transesterificação foi prontamente realizada com pinanodiol opticamente ativo **VIII** para resultar em **IX** [*Tetrahedron: Asymmetry*, (**1997**), 8, 1435-40]. Transesterificação também pode ser realizada a partir do análogo catecol-éster de **VII**. Tais catecol-ésteres podem ser preparados pela reação de **V** com catecol-borano comercialmente disponível [*Tetrahedron* (**1989**), 45, 1859-85]. Homologação de **IX** para dar produto de adição de cloro-metileno **X** com bom estereocontrole pode ser realizada via as condições de reação de Matteson (W00946098). O cloro-derivado **X** pode ser utilizado para introduzir um grupo amina substituído na posição-C3 do oxa-borinano-2-ol. Substituição estereoespecífica com hexametil-

dissilazano dá a bis(trimetil-silil) amida **XI** correspondente que pode ser reagida *in situ* com um cloreto de ácido para resultar diretamente em análogos de estrutura **XII**. Tais análogos de **XII** também podem ser preparados via copulação da bis-TMS amina com ácidos carboxílicos comercialmente disponíveis sob condições típicas de copulação de amida (por exemplo, copulação de carbodiimida ou HATU). Compostos de fórmula I em que R^1 está substituído com $–N(R^9)C(=O)C(=NOR^9)R^9$ podem ser sintetizados a partir dos ácidos carboxílicos correspondentes via copulação de **XI** em **XII** como em Esquema 1. Tais ácidos carboxílicos podem ser preparados pelos seguintes procedimentos descritos em Patente U.S. de Número 5.888.998, Publicação de Pedido U.S. de Número 2004/0019203 e Patente U.S. de Número 4.822,786, todos os quais são aqui incorporados em suas totalidades como referências. Desproteção simultânea do pinano-éster, do grupo terc-butil-dimetil-silil-oxila e do grupo terc-butil-éster e ciclização concomitante são realizadas com HCl diluído, dando os derivados de oxa-borinano desejados de estrutura **XIII**. Esta transformação também pode ser realizada pelo tratamento com BCl_3 ou BBr_3. Alternativamente, a desproteção pode ser realizada via transesterificação com ácido isobutil-borônico na presença de HCl diluído (WO09064413).

Esquema 2





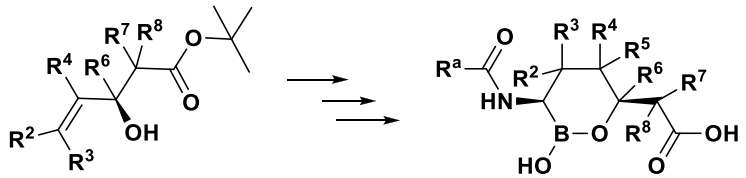
XVI

$R^c = -C_{1-9}alkylR^{11}$
$-NR^9R^{10}$

XV

[00172] Compostos de estrutura **XVI** na qual R^1 de fórmula I é um grupo alquila, aralquila ou amino-arila podem ser preparados a partir do intermediário bromado **XIV** como mostrado em Esquema 2 [*J. Organomet. Chem.* (**1992**), 431, 255-70]. Tais derivados bromados podem ser preparado analogamente aos compostos clorados de Esquema 1, utilizando dibromo-metano [*J. Am. Chem. Soc.* (**1990**), 112, 3964-969]. Deslocamento do grupo bromo em **XIV** pode ser realizado por agentes alquil-lítio α-alcóxi-substituídos [*J. Am. Chem. Soc.* (**1989**), 111, 4399-402; *J. Am. Chem. Soc.* (**1988**), 110, 842-53] ou por reagentes orgânicos de magnésio (WO0946098) ou pelo sal de sódio de derivados de alquil- ou aril-carbamato [*J. Org. Chem.* (**1996**), 61, 7951-54], resultando em **XV**. Ciclização de **XV** para dar **XVI** pode ser realizada sob as condições descritas em Esquema 1.

Esquema 3



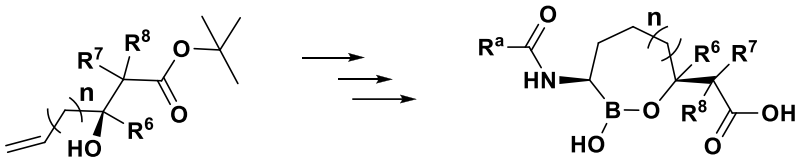
XVII

XVIII

[00173] Compostos de fórmulas **XIII** e **XVI** são misturas de 3,6-cis- e 3,6- trans-isômeros. Estes análogos podem ser preparados em forma enanciomericamente pura ao se partir (como em Esquema 1) de um enanciômero único (**XVII**), como mostrado em Esquema 3. Uma variedade de métodos para preparar tais β-hidróxi-ésteres

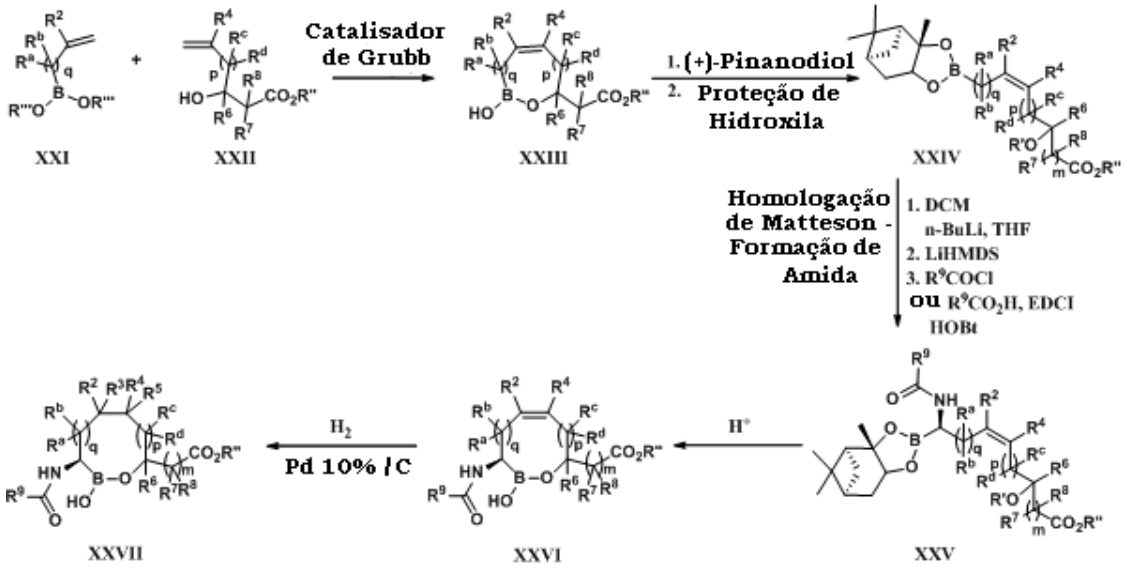
enanciomericamente puros é conhecida na literatura, por exemplo via resolução [*Org. Lett.*, (**2008**), **10**, 3907-09] ou síntese estereosseletiva [*Tetrahedron*, (**2000**), 56, 917-47]. Tais isômeros únicos resultam em cis-compostos **XIII** ou **XVI** enanciomericamente puros quando usados nas sequências apresentadas em Esquemas 1 e 2.

Esquema 4



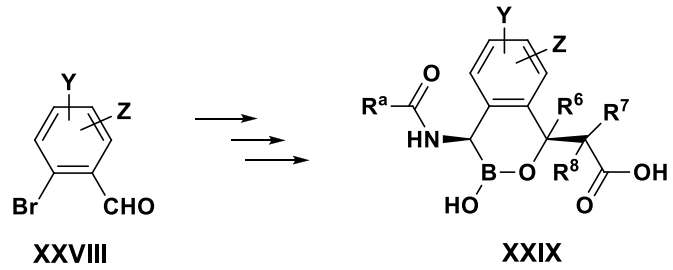
[00174] A sequência mostrada no Esquema 1 também permite variados tamanhos de anel em fórmula I tais como anéis de 7 e 8 membros. Por exemplo, um análogo de sete membros **XX** no qual n = 1 pode ser preparado pelo uso do correspondente intermediário alilado (**XIX**) como um material inicial (Esquema 4). Tais derivados alilados como **XIX** podem ser preparados utilizando uma das várias preparações de β-hidróxi-ésteres bem conhecidas [*Tetrahedron* (**2007**), 63, 8336-50]. Intermediário **XIX** no qual n = 2 pode ser preparado como descrito em Esquema 1 para dar o correspondente composto de 8 membros de estrutura **XX** partindo de pent-4-eno-1-al [*J. Med. Chem.* (**1998**), 41(6), 965-972].

Esquema 5



[00175] Compostos de fórmula **XXVI** e **XXVII** podem ser preparados seguindo a sequência apresentada em Esquema 5. Reação de Metátese de Fechamento de Anel com olefinas boronadas (**XXI**) e β-hidróxi-ésteres olefina-substituídos (**XXII**) resulta em boronanos cíclicos de fórmula **XXIII**. Tais boronanos cíclicos (**XXIII**) sofrem pronta esterificação com (+)- pinanodiol para dar os exigidos precursores de reação de Matteson sob desproteção do álcool resultante com grupos tais como t-butil-dimetil-silila ou benzila ou tritila. Homologação de Matteson seguida pela formação de amida resultam em compostos de fórmula **XXV** com estereosseletividade alta, como descrito acima. Hidrólise mediada por ácido de compostos de **XXV** sob desproteção dá boronato cíclico (**XXVI**). Substituição em ligação dupla de **XXVI** pode ser depois modificada para outros análogos tal como boronato cíclico saturado (**XXVII**) por hidrogenação catalítica. A sequência acima pode ser utilizada para preparar anéis de 7 ou 8 membros com ligação dupla em uma posição desejada pela variação de p e q de **XXI** e **XXII**.

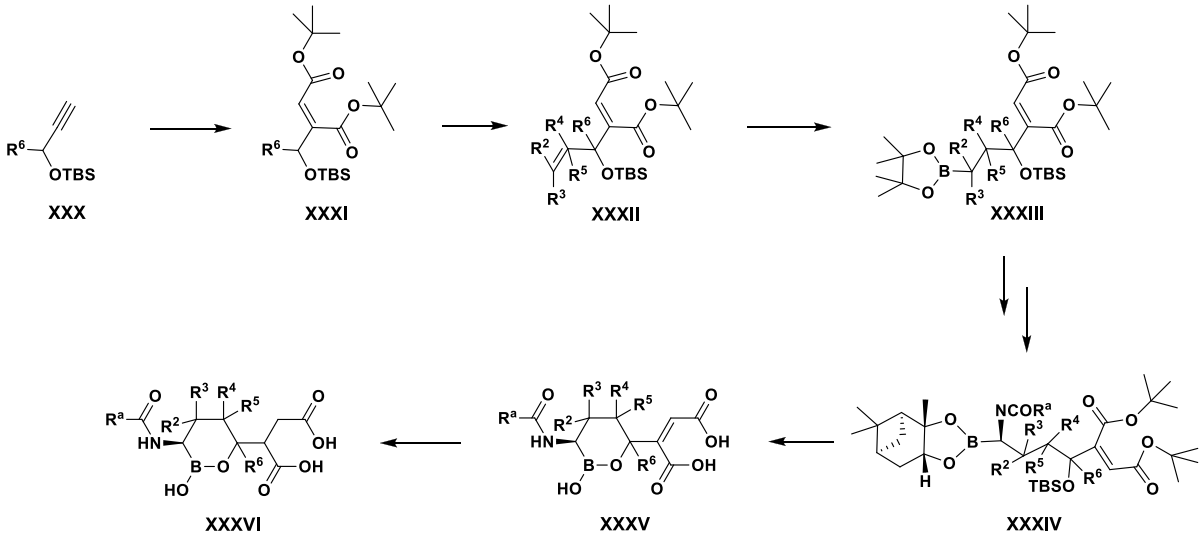
Esquema 6



XXVIII XXIX

[00176] Compostos de fórmula I na qual R^2 e R^4 considerados juntos formam um anel arila podem ser preparados a partir de precursores arilados substituídos comercialmente disponíveis como **XXVIII**. Substituição do átomo de bromo por um éster de boronato pode ser feita sob condições catalisadas por paládio [*Tetrahedron* (**2002**), 58, 9633-95]. As etapas de formação de hidróxi-éster, preparação e ciclização de α-amido-boronato podem ser realizadas por etapas de síntese análogas àquelas em Esquema 1 para dar compostos **XXIX**.

Esquema 7



XXX XXXI XXXII XXXIII XXXIV XXXV XXXVI

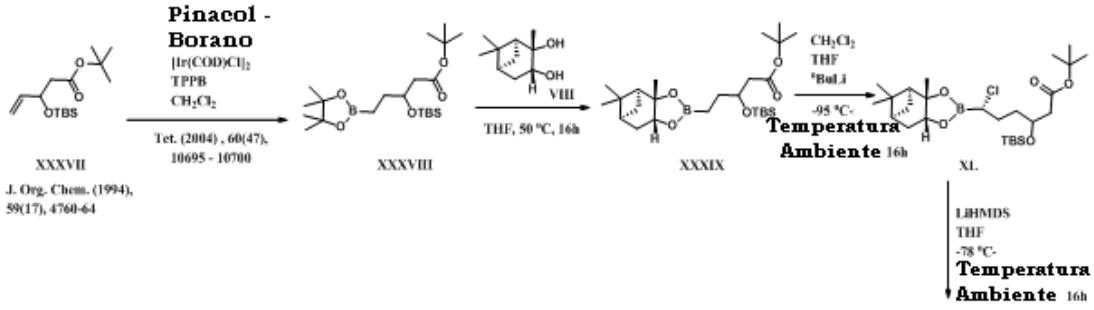
[00177] Compostos de fórmula I na qual R^7 e R^8 estão substituídos como maleato (**XXXV**) ou succinato (**XXXVI**) podem ser preparados seguindo a sequência mostrada no Esquema 7. Intermediários maleato tal como **XXXII** podem ser transformados em análogos **XXXV**

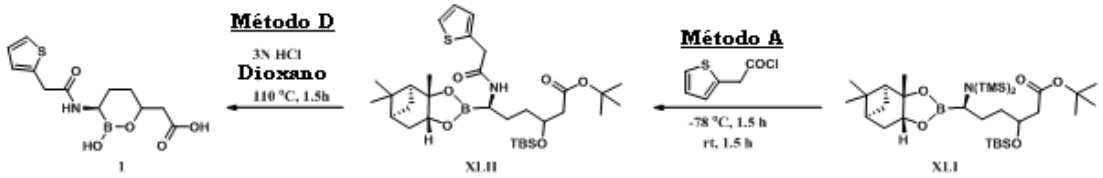
analogamente às etapas em Esquema 1. Análogos de **XXXV** podem ser depois transformados nos ácidos succínicos correspondentes de estrutura **XXXVI** por hidrogenação catalítica. Intermediário maleato **XXXII** podem ser montados a partir de intermediário **XXXI** por sucessivas desproteção do grupo TBS, oxidação para aldeído e adição de vinil-Grignard e reproteção como TBS-éter. Intermediário XXXI pode ser for-mado a partir de um álcool propargílico protegido **XXX** seguindo métodos conhecidos na literatura [*Tetrahedron*, (**2002**), 58, 6545-54]. Compostos de fórmula I na qual X é um isóstero de ácido carboxílico podem ser preparados seguindo os protocolos descritos na literatura (veja *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 2529- 2591, que é aqui incorporada em sua totalidade como referência).

Exemplos de compostos ilustrativos

[00178] Síntese de ácido 2-((3R)-2-hidróxi-3-(2-(tiofen-2-il)-acetamido)-1,2-oxa-borinan-6-il)-acético. Uma síntese exemplificativa de **1** é mostrada no Esquema 8 e Exemplo 1.

Esquema 8





Exemplo 1

Etapa 1

[00179] Um frasco de fundo redondo carregado com $[Ir(cod)Cl]_2$ (350 mg, 0,52 mmol) e 1,4-bis(difenil-fosfanil)-butano (446 mg, 1,04 mmol) foi submetido ao fluxo de argônio. DCM (60 mL), pinacol-borano (3 mL, 21 mmol) e pent-4-enoato de terc-butil-3-(terc-butil-dimetil-silil-oxila) **XXXVII** [*J. Org. Chem.*, (**1994**) , 59(17), 4760 - 4764] (5 g, 17,48 mmol) em 5 mL de DCM foram adicionados sucessivamente na temperatura ambiente. A mistura foi, então, agitada na temperatura ambiente 16h. A reação foi inativada com MeOH (3 mL) e água (10 mL), o produto foi extraído com éter e seco. Cromatografia sobre sílica gel (100% DCM → EtOAc 50% / DCM deu 3-(terc-butil-dimetil-silil-oxila)-5-(4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pentanoato de terc-butila **XXXVIII** (5,5 g, 13,2 mmol, 75,5% de rendimento).

Etapa 2

[00180] Numa solução de 3-(terc-butil-dimetil-silil-oxila)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pentanoato de terc-butila **XXXVIII** (5,4 g, 13 mmol) em THF (25 mL) foi adicionado (1S,2S,3R,5S)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]heptano-2,3-diol (2,4 g, 14,3 mol) na temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada por 16 h e, então, foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (hexano 100% → EtOAc 40%/ hexano) sobre sílica gel para dar

l-(terc-butóxi)-3-[(terc-butil-dimetil-silil)-óxi]-1-oxo-6-[(2S,6R)-2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-boratriciclo [6.1.1.$0^{2,6}$]decan-4-il]-hexan-3-ila **XXXIX** (5,5 g, 11 mmol, 84,6% de rendimento).

Etapa 3

[00181] Em uma solução de DCM (1,5 mL, 23,6 mmol) em THF (30 mL) a -100°C foi adicionado n-butil-lítio 2,5 M em hexano (5,19 mL, 12,98 mmol) lentamente sob nitrogênio e descendentemente pela parede lateral do frasco simultaneamente mantendo a temperatura abaixo de -90°C. O precipitado branco resultante foi agitado por 30 minutos antes da adição de 1-(terc-butóxi)-3-[(terc-butil-dimetil-silil)-óxi]-1-oxo-6-[(2S,6R)-2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-boratriciclo [6.1.1.$0^{2,6}$]decan-4-il]-hexan-3-ila **XXXIX** (5,5 g, 11 mmol) em THF (10 mL) a -90°C. Cloreto de zinco (23,6 mL, 0,5 M em dietil-éter, 11,86 mmol) foi, então, adicionado na mistura reacional a -90°C e, então, a reação foi permitida aquecer para a temperatura ambiente na qual ela foi agitada por 16 h. A reação foi inativada com uma solução saturada de cloreto de amônio e as fases foram separadas. A fase aquosa foi, então, extraída com dietil-éter (3 x 50 mL) e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre Na_2SO_4, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O material concentrado foi, então, cromatografado (hexano 100% → EtOAc 50 % / hexano) para obter 6-(terc-butóxi)-4-[(terc-butil-dimetil-silil)-óxi]-1-cloro-6-oxo-1-[(2S,6R)-2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-boratriciclo[6.1.1.$0^{2,6}$]decan-4-il]-hexila **XL** (5,6 g, 10,5 mmol, 95,4% de rendimento).

Etapas 4-5

[00182] Intermediário clorado **XL** (1,2 g, 2,33 mmol) em THF (10 mL) foi esfriado para -78°C sob nitrogênio. Uma solução de LiHMDS (2,33 mL, 1,0 M em THF, 2,33 mmol) foi adicionada lentamente e o frasco de reação foi, então, permitido aquecer para a temperatura

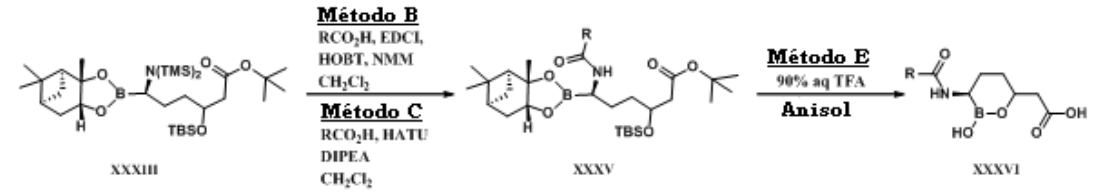
ambiente na qual ele foi agitado por 16 h. ***Método A***: O produto resultante foi esfriado para -78ºC e cloreto de 5-tiofeno-acetila foi adicionado e a solução foi agitada a -78ºC por 1,5 h. Então, o banho de esfriamento foi removido e a solução foi agitada na temperatura ambiente por 1,5 h. A reação foi inativada com água e extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com água, salmoura, secas (Na_2SO_4) e concentradas em vácuo para dar um sólido amarelo claro como produto bruto. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de sílica (DCM 100% → EtOAc 40% / DCM) para dar 570 mg de 6-(terc-butóxi)-4-[(terc-butil-dimetil-silil)-óxi]-6-oxo-1-(tiofen-2-il-acetamido)-1-[(2S,6R)-2,9,9- trimetil-3,5-dioxa-4-boratriciclo[6.1.1.$0^{2,6}$]decan-4-il]-hexalidina **XLII** como um sólido branco (570 mg, 0,92 mmol, 39,5% de rendimento).

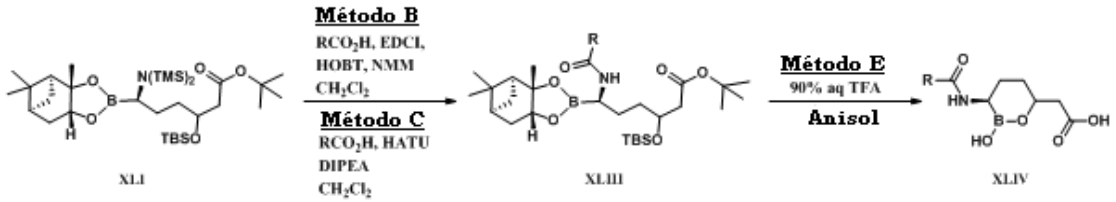
Etapa 6

[00183] ***Método D***: Em uma solução de amida **XLII** (250 mg, 0,40 mmol) em 1,4- dioxano (10 mL) foram adicionados 10 mL de HCl 3 N. A mistura foi aquecida para 110ºC por 90 min. A solução foi esfriada e diluída com 10 mL de água e extraída duas vezes com 10 mL de dietil-éter. A camada aquosa foi concentrada para dar um resíduo pegajoso como produto bruto. O resíduo foi lavado com 5 mL de água, dissolvido em MeCN 10% – água e liofilizado para dar ácido 2-((3R)-2-hidróxi-3-(2-(tiofen-2-il)-acetamido)-1,2-oxa-borinan-6-il)-acético **1** como pó branco (100 mg, 0,337 mmol, 84,1% de rendimento). ^{1}H NMR (CD_3OD) δ ppm 0,94-1,35 (m, 1H), 1,35-1,54 (m, 1H), 1,54-1,68 (m, 1H), 1,68- 2,00 (m, 1H), 2,20-2,67 (m, 3H), 3,93 (s, 1H), 3,98 (s, 1H), 4,02-4,23 (m, 2H), 6,98-7,05 (m, 2H), 7,32-7,36 (m, 1H); ESIMS verificado para $C_{12}H_{16}BNO_5S$ *m/z* 280 (100%) $(M-H_2O)^+$.

[00184] Procedimentos alternativos para Etapas 5 e 6 são mostrados em Esquema 9.

Esquema 9





Etapa 5, Método B

[00185] Em uma solução do ácido (0,36 mmol) em DCM (10 mL) a 0ºC sob nitrogênio foram adicionados EDCI (86 mg, 0,45 mmol) e HOBT (48 mg, 0,36 mmol). Após agitação a 0ºC por 30 minutos, uma solução do intermediário bis-silil-amida **XLI** (0,3 mmol) em DCM (2 mL) seguida por N-metil-morfolina (65 µL, 0,6 mmol) foram sequencialmente adicionadas a 0ºC. O frasco de reação foi, então, permitido aquecer para a temperatura ambiente. Após agitação na temperatura ambiente durante a noite, a mistura reacional foi lavada com água, então, com salmoura, seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para produzir o intermediário **XLIII**.

Etapa 5, Método C

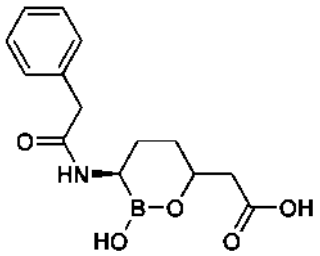
[00186] Uma solução de bis-silil-amida **XLI** (0,5 mmol) e ácido em DCM seco (10 mL) foram esfriados para 0ºC. Então, DIPEA (1,5 mmol) foi adicionada em gotas seguida por HATU (0,75 mmol). A mistura foi, então, permitida aquecer para a temperatura ambiente. Após TLC ter indicado conversão completa (~3h) dos materiais iniciais, a reação foi

diluída com DCM adicional (20 mL). A mistura reacional foi lavada com água (3×5 mL), salmoura (10 mL) e seca sobre Na_2SO_4. Após remoção do solvente, o resíduo foi submetido à cromatografia *flash* em coluna para produzir o intermediário **XLIII**.

Etapa 6, Método E

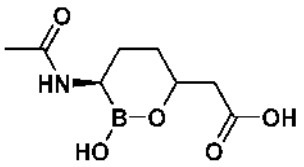
[00187] Uma solução de amida (**XLIII**) (0,1 mmol) em dicloro-etano (2 mL) a 0°C foi tratada com TFA aq. 90% pré-esfriado (4 mL) e agitada na temperatura ambiente por 3 h. A mistura reacional foi evaporada em vácuo, transformada em azeótropo com MeCN (3×5 mL) e o resíduo foi triturado com éter (5 mL). O produto separado foi filtrado, dissolvido em mistura de dioxano-água e seco por congelamento para dar o produto final **XLIV** como um sólido macio/solto.

[00188] Os seguintes compostos são preparados de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1 acima usando os métodos A e D.



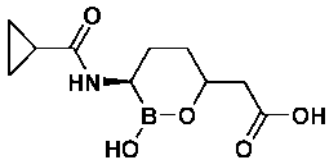
2

[00189] Ácido 2-((3R)-2-hidróxi-3-(2-fenil-acetamido)-1,2-oxaborinan-6-il)-acético **2**. ^1H NMR (CD_3OD) δ ppm 0,82-1,33 (m, 1H), 1,33-1,51 (m, 1H), 1,51-1,68 (m, 1H), 1,69-2,00 (m, 1H), 2,14-2,34 (m, 1H), 2,34-2,69 (m, 2H), 3,74-3,76 (m, 2H), 3,98- 4,20 (m, 1H), 7,22-7,41 (m, 5H); ESIMS verificado para $C_{14}H_{18}BNO5$ *m/z* 274 (100%) $(M-H_2O)^+$.



3

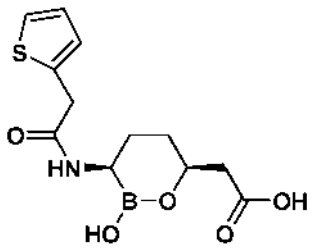
[00190] Ácido 2-((3R)-3-acetamido-2-hidróxi-1,2-oxa-borinan-6-il)-acético **3**. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ ppm 1,07-1,36 (m, 1H), 1,36-1,59 (m, 1H), 1,59-1,73 (m, 1H), 1,73- 2,09 (m, 1H), 2,15-2,16 (d, 3H), 2,35-2,69 (m, 3H), 4,01-4,23 (m, 1H); ESIMS verificado para $C_8H_{14}BNO_5$ *m/z* 198 (100%) $(M-H_2O)^+$.



4

[00191] Ácido 2-((3R)-3-(ciclo-propano-carboxamido)-2-hidróxi-1,2-oxaborinan-6-il)-acético **4**. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ ppm 0,98-1,32 (m, 5H), 1,32-1,67 (m, 2H), 1,67-2,06 (m, 2H), 2,27-2,66 (m, 3H), 3,98-4,16 (m, 1H); ESIMS verificado para $C_{10}H_{16}BNO_5$ *m/z* 224 (100%) $(M-H_2O)^+$.

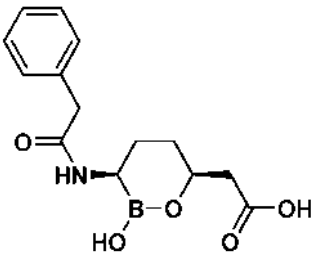
[00192] Os seguintes compostos foram preparados partindo de (R)-3-hidróxi-pent-4-enoato de terc-butila enanciomericamente puro (*J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 4175-4177) de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1 acima.



5

[00193] Ácido 2-((3R,6S)-2-hidróxi-3-(2-(tiofen-2-il)-acetamido)-1,2-

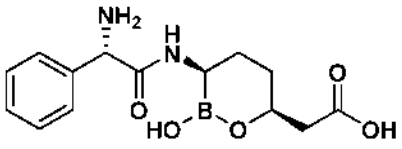
oxa-borinan- 6-il)-acético **5**. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ ppm 0,97-1,11 (q, 1H), 1,47-1,69 (m, 2H), 1,69- 1,80 (m, 1H), 2,21-2,33 (td, 1H), 2,33-2,41 (dd, 1H), 2,58-2,67 (m, 1H), 3,97 (s, 2H), 4,06-4,14 (m, 1H), 6,97-7,04 (m, 1H), 7,04-7,08 (m, 1H), 7,34-7,38 (dd, 1H); ESIMS verificado para $C_{12}H_{16}BNO_5S$ *m/z* 280 (100%) $(M-H_2O)^+$.



6

[00194] Ácido 2-((3R,6S)-2-hidróxi-3-(2-fenil-acetamido)-1,2-oxaborinan-6-il)-acético **6**. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ ppm 0,86-1,02 (m, 1H), 1,44-1,53 (dd, 1H), 1,53- 1,66 (td, 1H), 1,68-1,78 (m, 1H), 2,17-2,26 (dd, 1H), 2,26-2,36 (dd, 2H), 3,75 (s, 2H), 4,02-4,12 (m, 1H), 7,22-7,40 (m, 5H); ESIMS verificado para $C_{14}H_{18}BNO_5$ *m/z* 274 (100%) $(M-H_2O)^+$.

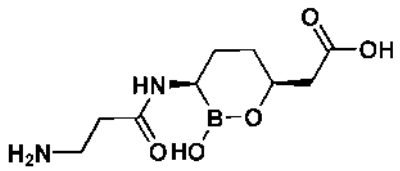
[00195] Os seguintes compostos são preparados de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1 acima partindo de (R)-3-hidróxi-pent-4-enoato de terc-butila enanciomericamente puro (*J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 4175-4177) usando métodos B e D.



33

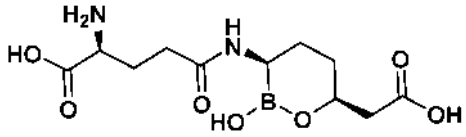
[00196] Ácido 2-((3R,6S)-3-((S)-2-amino-2-fenil-acetamido)-2-hidróxi-1,2-oxa-borinan-6-il)-acético **33** foi isolado como o sal de HCl. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ ppm 1,24-1,27 (m, 1H), 1,51-1,72 (m, 3H), 2,45-2,50 (dd, *J*=5 Hz, *J*=5 Hz, 1H), 2,55-2,63 (dd, *J*=2 Hz, *J*=3 Hz, 1H), 3,66-3,71 (m, 1H), 4,38-4,53 (m, 1H), 4,99-5,09 (d, 1H), 7,48-7,56 (m, 5H);

ESIMS verificado para $C_{14}H_{19}BN_2O_5$ *m/z* 289 $(M-H_2O)^+$.



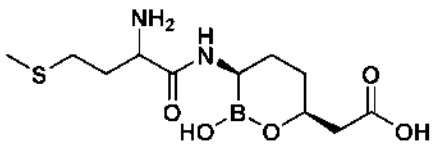
34

[00197] Ácido 2-((3R,6S)-3-(3-amino-propanamido)-2-hidróxi-1,2-oxa-borinan-6-il)-acético **34** foi isolado como o sal de HCl. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ ppm 1,24-1,29 (td, *J*=13 Hz. *J*=3 Hz, 1H), 1,55-1,62 (td, *J*=14 Hz, *J*=4 Hz, 1H), 1,68-1,72 (m, 1H), 1,79-1,82 (m, 1H), 2,43-2,47 (dd, *J*=6 Hz, *J*=6 Hz, 2H), 2,70-2,74 (m, 2H), 2,83-2,86 (t, *J*=7 Hz, 2H), 3,26-3,29 (t, *J*=7 Hz, 1H), 4,10-4,16 (m, 1H); ESIMS verificado para $C_9H_{17}BN_2O_5$ *m/z* 227 $(M-H_2O)^+$.



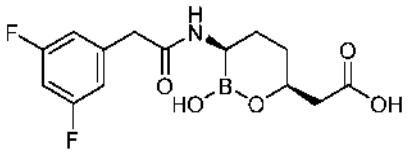
35

[00198] Ácido (S)-2-amino-5-((3R,6S)-6-(carbóxi-metil)-2-hidróxi-1,2-oxa-borinan-3-il-amino)-5-oxo-pentanóico **35** foi isolado como o sal de HCl. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ ppm 1,50-1,66 (m, 2H), 1,66-1,84 (m, 2H), 2,10-2,20 (sex, *J*=8 Hz 1H), 2,20- 2,29 (m, 1H), 2,40-2,47 (m, 2H), 2,55-2,59 (q, *J*=7 Hz 1H), 2,69-2,75 (m, 1H), 2,94-2,98 (td, *J*=9 Hz, *J*=2 Hz 1H), 3,99-4,12 (m, 2H); ESIMS verificado para $C_{11}H_{19}BN_2O_7$ *m/z* 302,8 (M+H).



41

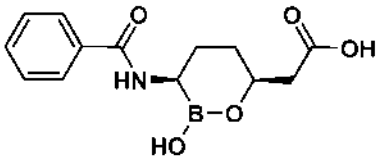
[00199] Ácido 2-((3R,6S)-3-(2-amino-4-(metil-tio)-butanamido)-2-hidróxi-1,2-oxa-borinan-6-il)-acético **41** foi isolado como o sal de HCl. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ ppm 1,45-1,65 (m, 1H), 1,65-1,75 (m, 1H), 1,75-1,86 (m, 1H), 1,86-2,05 (m, 1H), 2,09-2,20 (m, 4H), 2,46-2,73 (m, 6H), 2,84-2,86 (t, *J*=6 Hz, 1H), 3,99-4,02 (t, *J*=7 Hz, 1H), 4,38- 4,46 (m, 1H); ESIMS verificado para $C_{11}H_{21}BN_2O_5S$ *m/z* 287 $(M\text{-}H_2O)^+$.



66

[00200] Ácido 2-((3R,6S)-3-(2-(3,5-difluorfenil)-acetamido)-2-hidróxi-1,2-oxa-borinan-6-il)-acético **66** foi isolado como o sal de HCl. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ ppm 0,98-1,07 (q, *J*=13 Hz, 1H), 1,55-1,68 (m, 2H), 1,73-1,79 (dd, *J*=6 Hz, *J*=3 Hz, 1H), 2,22- 2,26 (dd, *J*=15 Hz, *J*=6 Hz, 1H), 2,33-2,38 (dd, *J*=13 Hz, *J*=7 Hz, 1H), 2,62-2,63 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 4,05-4,12 (m, 1H), 6,88-5,93 (tt, *J*=5 Hz, *J*=2 Hz, 1H), 6,97-7,01 (dd, *J*=5 Hz, *J*=2 Hz, 2H); ESIMS verificado para $C_{14}H_{16}BF_2NO_5$ *m/z* 310,1 $(M\text{-}H_2O)^+$.

[00201] Os seguintes compostos são preparados de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1 acima partindo de (R)-3-hidróxi-pent-4-enoato de terc-butila enanciomericamente puro (*J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 4175-4177) usando métodos A e E.

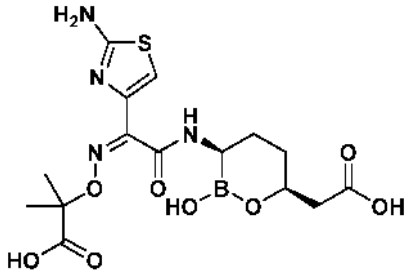


37

[00202] Ácido 2-((3R,6S)-3-benzamido-2-hidróxi-1,2-oxa-borinan-6-il)-acético **37**. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ ppm 1,10-1,19 (q, *J*=11 Hz, 1H), 1,60-

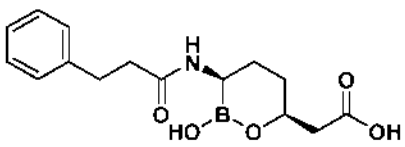
1,65 (dd, *J*=14 Hz, *J*=3 Hz, 1H), 1,71-1,80 (td, *J*=9 Hz, *J*=3 Hz, 1H), 1,91-1,96 (d, *J*=14 Hz, 1H), 2,32-2,38 (dd, *J*=15 Hz, *J*=6 Hz, 1H), 2,44-2,49 (dd, *J*=15 Hz, *J*=7 Hz, 1H), 2,82-2,84 (d, *J*=4 Hz, 1H), 4,10-4,17 (m, 1H), 7,57-7,60 (t, *J*=8 Hz, 2H), 7,70-7,73 (t, *J*=8 Hz, 1H), 8,00-8,02 (d, *J*=8 Hz 2H); ESIMS verificado para $C_{13}H_{16}BNO_5$ *m/z* 260 $(M\text{-}H_2O)^+$.

[00203] Os seguintes compostos são preparados de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1 acima partindo de (R)-3-hidróxi-pent-4-enoato de terc-butila enanciomericamente puro (*J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 4175-4177) usando métodos B e E.



36

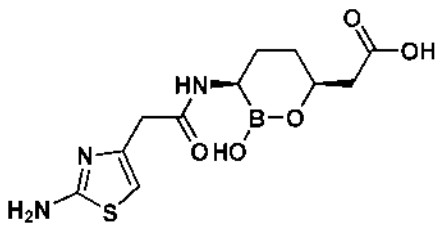
[00204] Ácido 2-((Z)-1-(2-amino-tiazol-4-il)-2-((3R,6S)-6-(carbóxi-metil)-2-hidróxi-1,2-oxa-borinan-3-il-amino)-2-oxo-etilideno-amino-óxi)-2-metil-propanóico **36** foi isolado como o sal de TFA. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ ppm 1,60 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,62-1,75 (m, 2H), 1,77-1,82 (m, 1H), 1,86-1,91 (m, 1H), 2,55-2,58 (t, *J*=6 Hz, 2H), 2,90- 2,94 (t, *J*=6 Hz, 2H), 4,37-4,42 (m, 1H), 7,11 (s, 1H); ESIMS verificado para $C_{15}H_{21}BN_4O_8S$ *m/z* 411 $(M\text{-}H_2O)^+$.



38

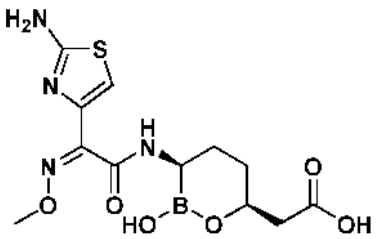
[00205] Ácido 2-((3R,6S)-2-hidróxi-3-(3-fenil-propanamido)-1,2-oxa-

borinan-6-il)-acético **38**. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ ppm 0,78-0,87 (q, *J*=13 Hz, 1H), 1,40-1,46 (dd, *J*=10 Hz, *J*=3 Hz, 1H), 1,54-1,62 (dt, *J*=8 Hz, *J*=4 Hz, 1H), 1,63-1,70 (d, *J*=13 Hz, 1H), 2,24-2,29 (dd, *J*=15 Hz, *J*=6 Hz, 1H), 2,36-2,40 (dd, *J*=8 Hz, *J*=3 Hz, 1H), 2,53-2,56 (d, *J*=3,2 Hz, 1H), 2,74-2,78 (t, *J*=7 Hz, 2H), 2,98-3,01 (t, *J*=6 Hz, 2H), 3,90-4,03 (m, 1H), 7,18-7,23 (m, 1H), 7,25-7,33 (m, 4H); ESIMS verificado para $C_{15}H_{20}BNO_5$ *m/z* 288 $(M\text{-}H_2O)^+$.



39

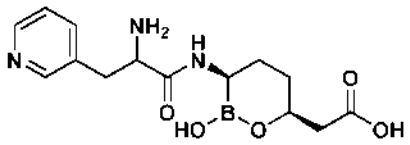
[00206] Ácido 2-((3R,6S)-3-(2-(2-amino-tiazol-4-il)-acetamido)-2-hidróxi-1,2-oxa-borinan-6-il)-acético **39** foi isolado como o sal de TFA. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ ppm 1,25-1,36 (m, 1H), 1,63-1,76 (m, 3H), 2,40-2,43 (d, *J*=6 Hz 2H), 2,68-2,70 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 4,17-4,21 (m, 1H), 6,69 (s, 1H); ESIMS verificado para $C_{11}H_{16}BN_3O_5S$ *m/z* 296,1 $(M\text{-}H_2O)^+$.



40

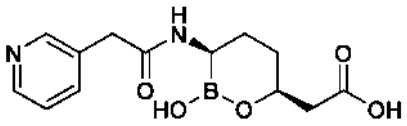
[00207] Ácido 2-((3R,6S)-3-((Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-(metóxi-imino)-acetamido)-2-hidróxi-1,2-oxa-borinan-6-il)-acético **40** foi isolado como o sal de TFA. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ ppm 1,56-1,67 (m, 2H), 1,76-1,81 (m, 1H), 1,86-1,90 (m, 1H), 2,50-2,54 (dd, *J*=17 Hz, *J*=6 Hz, 1H), 2,59-2,64 (dd, *J*=16 Hz, *J*=7 Hz, 1H), 2,86-2,90 (t, *J*=7 Hz, 1H), 4,22 (s, 3H), 4,34-4,37 (m, 1H), 7,86 (s, 1H); ESIMS verificado para

$C_{12}H_{17}BN_4O_6S$ *m/z* 339,1 $(M\text{-}H_2O)^+$.



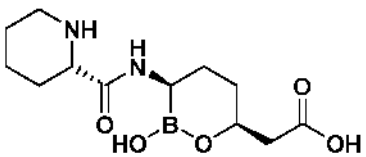
42

[00208] Ácido 2-((3R,6S)-3-(2-amino-3-(piridin-3-il)-propanamido)-2-hidróxi-1,2-oxa-borinan-6-il)-acético **42** foi isolado como o sal de TFA. ^1H NMR ($CD_3OD/CF_{3O2}D$) δ ppm 1,43-1,56 (m, 2H), 1,72-1,83 (m, 2H), 2,37-2,42 (m, 1H), 2,53-2,57 (t, *J*=6 Hz, 1H), 2,89-2,93 (t, *J*=7 Hz, 1H), 3,37-3,43 (m, 2H), 4,17-4,21 (t, *J*=7 Hz, 1H), 4,41-4,46 (m, 1H), 8,06-8,10 (dd, *J*=6 Hz, *J*=3 Hz, 1H), 8,53-8,57 (t, *J*=17 Hz, 1H), 8,80-8,81 (brd, *J*=4 Hz, 1H), 8,84-8,87 (brd, *J*=6 Hz, 1H); ESIMS verificado para $C_{14}H_{20}BN_3O$= *m/z* 304,2 $(M\text{-}H_2O)^+$.



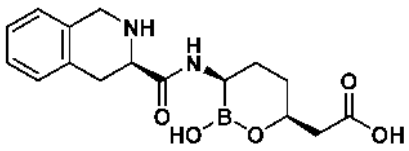
43

[00209] Ácido 2-((3R,6S)-2-hidróxi-3-(2-(piridin-3-il)-acetamido)-1,2-oxa-borinan- 6-il)-acético **43** foi isolado como o sal de TFA. ^1H NMR (CD_3OD) δ ppm 1,15-1,20 (m, 1H), 1,59-1,63 (m, 1H), 1,68-1,74 (m, 2H), 2,29-2,34 (dd, *J*=15 Hz, *J*=6 Hz, 2H), 2,66- 2,68 (m, 1H), 3,94 (s, 2H), 4,11-4,18 (m, 1H), 7,82-7,85 (dd, *J*=8 Hz, *J*=6 Hz, 1H), 8,30- 8,32 (d, *J*=8 Hz, 1H), 8,68-8,70 (brd, *J*=5 Hz, 1H), 8,72-8,75 (brs, 1H); ESIMS verificado para $C_{13}H_{17}BN_2O_5$ *m/z* 275 $(M\text{-}H_2O)^+$.



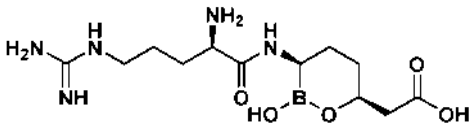
45

[00210] Ácido 2-((3R,6S)-2-hidróxi-3-((S)-piperidina-2-carboxamido)-1,2-oxa-borinan-6-il)-acético **45** foi isolado como o sal de TFA. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ ppm 1,44-1,51 (m, 1H), 1,54-1,80 (m, 5H), 1,80-1,91 (m, 2H), 1,91-1,98 (brd, *J*=12 Hz, 1H), 2,16-2,21 (dd, *J*=13 Hz, *J*=2 Hz, 1H), 2,49-2,57 (non, *J*=7 Hz, 2H), 2,75-2,78 (t, *J*=6 Hz, 1H), 2,98-3,03 (dt, *J*=13 Hz, *J*=3 Hz, 1H), 3,36-3,39 (d, *J*=13 Hz, 1H), 3,79-3,82 (dd, *J*=12 Hz, *J*=4 Hz, 1H), 4,34-4,38 (m, 1H); ESIMS verificado para $C_{12}H_{21}BN_2O_5$ *m/z* 267 $(M-H_2O)^+$.



46

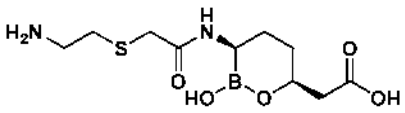
[00211] Ácido 2-((3R,6S)-2-hidróxi-3-((R)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina-3-carboxamido)-1,2-oxa-borinan-6-il)-acético **46** foi isolado como o sal de TFA. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ ppm 1,43-1,51 (m, 1H), 1,56-1,63 (m, 1H), 1,75-1,83 (m, 1H), 1,86-1,94 (m, 1H), 2,46-2,57 (dq, *J*=16 Hz, *J*=6 Hz, 2H), 2,82-2,86 (t, *J*=7 Hz, 1H), 3,18-3,24 (dd, *J*=17 Hz, *J*=12 Hz, 1H), 3,36-3,41 (dd, *J*=17 Hz, *J*=5 Hz, 1H), 4,21-4,24 (dd, *J*=18 Hz, *J*=13 Hz, 1H), 4,36-4,40 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 7,23-7,25 (m, 1H), 7,27-7,33 (m, 3H); ESIMS verificado para $C_{16}H_{21}BN_2O_5$ *m/z* 315 $(M-H_2O)^+$.



47

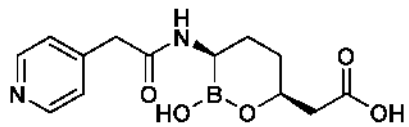
[00212] Seguindo Método E embora o composto ainda esteja em ácido trifluor-acético aquoso 90% (10 mL), foi adicionado Pd 10% / C (50 mg). A mistura reacional foi agitada sob hidrogênio por 6 h, filtrada através de Celite e lavada com dicloro-etano (10 mL). O filtrado foi concentrado sob vácuo e transformado em azeótropo com dicloro-etano

(2 × 10 mL). Trituração com éter resultou em um precipitado que foi filtrado e lavado com éter (5 mL) e seco para dar ácido 2-((3R,6S)-3-((R)-2-amino-5-guanidino-pentanamido)-2-hidróxi-1,2-oxa-borinan-6-il)-acético **47** como o sal de TFA (50 mg) como um sólido quase branco. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ ppm 1,39-1,46 (m, 1H), 1,52-1,58 (m, 1H), 1,66-1,77 (m, 2H), 1,77-1,84 (m, 1H), 1,87-1,95 (m, 3H), 2,34-2,38 (dd, *J*=17 Hz, *J*=3 Hz, 1H), 2,63-2,68 (dd, *J*=17 Hz, *J*=7 Hz, 1H), 2,94-2,97 (dd, *J*=10 Hz, *J*=6 Hz, 1H), 3,20-3,24 (dt, *J*=7 Hz, *J*=2 Hz, 2H), 3,86-3,88 (t, *J*=6 Hz, 1H), 4,27-4,31 (m, 1H); ESIMS verificado para $C_{12}H_{24}BN_5O_5$ *m/z* 312,2 $(M\text{-}H_2O)^+$.



48

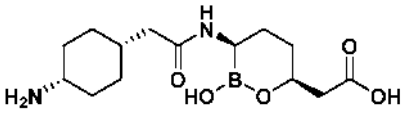
[00213] Ácido 2-((3R,6S)-3-(2-(2-amini-etil-tio)-acetamido)-2-hidróxi-1,2-oxa-borinan-6-il)-acético **48** foi isolado como o sal de TFA. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ ppm 1,38-1,46 (m, 1H), 1,46-1,54 (m, 1H), 1,71-1,78 (m, 1H), 1,84-1,92 (m, 1H), 2,30-2,34 (dd, *J*=16 Hz, *J*=4 Hz, 1H), 2,56-2,61 (dd, *J*=16 Hz, *J*=6 Hz, 1H), 2,80-2,83 (t, *J*=6 Hz, 1H), 2,89-2,97 (non, *J*=7 Hz, 2H), 3,17-3,24 (non, *J*=5 Hz, 2H), 3,37 (s, 2H), 4,15-4,20 (m, 1H); ESIMS verificado para $C_{10}H_{19}BN_2O_5S$ *m/z* 273 $(M\text{-}H_2O)^+$.



49

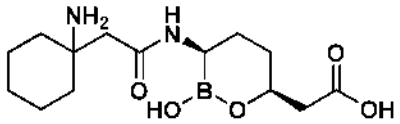
[00214] Ácido 2-((3R,6S)-2-hidróxi-3-(2-(piridin-4-il)-acetamido)-1,2-oxa-borinan- 6-il)-acético **49** foi isolado como o sal de TFA. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ ppm 1,17-1,27 (m, 1H), 1,60-1,67 (m, 1H), 1,67-1,76 (m, 2H), 2,32-2,43 (m, 2H), 2,68-2,70 (t, *J*=4 Hz, 2H), 3,22-3,26 (t, *J*=7 Hz, 1H), 4,15-4,21 (m, 1H), 7,94-7,96 (d, *J*=7 Hz, 2H), 8,75-8,79 (d, *J*=6 Hz,

2H); ESIMS verificado para $C_{13}H_{17}BN_2O_5$ *m/z* 275,1 $(M-H_2O)^+$.



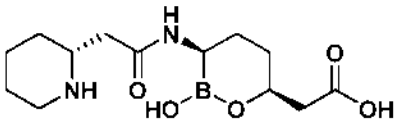
50

[00215] Ácido 2-((3R,6S)-3-(2-(4-amino-ciclo-hexil)-acetamido)-2-hidróxi-1,2-oxa-borinan-6-il)-acético **50** foi isolado como o sal de TFA. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ ppm 1,15-1,25 (m, 1H), 1,44-1,88 (m, 10H), 2,05-2,13 (m, 1H), 2,19-2,21 (d, *J*=8 Hz, 1H), 2,30-2,36 (dd, *J*=6 Hz, 1H), 2,38-2,47 (m, 3H), 2,61-2,63 (brd, *J*=3 Hz, 1H), 3,18-3,22 (t, *J*=7 Hz, 1H), 4,04-4,11 (m, 1H); ESIMS verificado para $C_{14}H_{25}BN_2O_5$ *m/z* 295,1 $(M-H_2O)^+$.



51

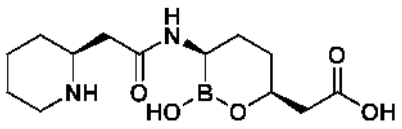
[00216] Ácido 2-((3R,6S)-3-(2-(1-amino-ciclo-hexil)-acetamido)-2-hidróxi-1,2-oxa-borinan-6-il)-acético **51** foi isolado como o sal de TFA. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ ppm 1,23-1,34 (m, 1H), 1,34-1,48 (m, 1H), 1,48-1,86 (m, 12H), 2,40-2,50 (m, 2H), 2,65-2,83 (m, 2H), 3,22-3,26 (t, *J*=7 Hz, 1H), 4,11-4,18 (m, 1H); ESIMS verificado para $C_{14}H_{25}BN_2O_5$ *m/z* 295 $(M-H_2O)^+$.



52

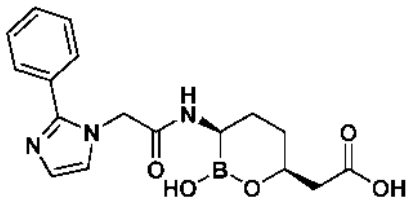
[00217] Ácido 2-((3R,6S)-2-hidróxi-3-(2-((R)-piperidin-2-il)-acetamido)-1,2-oxa-borinan-6-il)-acético **52** foi isolado como o sal de TFA. ^{1}H

NMR (CD_3OD) δ ppm 1,27-1,37 (m, 1H), 1,49-1,80 (m, 7H), 1,86-2,00 (brdd, *J*=11 Hz, 3H), 2,44-2,46 (d, *J*=6 Hz, 2H), 2,61-2,65 (m, 1H), 2,72-2,73 (d, *J*=6 Hz, 1H), 3,03-3,09 (t, *J*=13 Hz, 1H), 3,41- 3,45 (d, *J*=13 Hz, 1H), 3,47-3,56 (m, 1H), 4,15-4,21 (m, 1H); ESIMS verificado para $C_{13}H_{23}BN_2O_5$ *m/z* 281 $(M\text{-}H_2O)^+$.



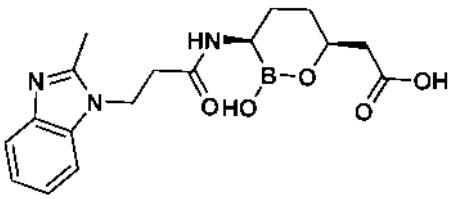
53

[00218] Ácido 2-((3R,6S)-2-hidróxi-3-(2-((S)-piperidin-2-il)-acetamido)-1,2-oxa-borinan-6-il)-acético **53** foi isolado como o sal de TFA. ^1H NMR (CD_3OD) δ ppm 1,26-1,35 (m, 1H), 1,48-1,59 (m, 1H), 1,59-1,68 (m, 2H), 1,68-1,81 (m, 3H), 1,87-2,00 (m, 3H), 2,45-2,47 (d, *J*=7 Hz, 2H), 2,65-2,67 (t, *J*=4 Hz, 1H), 2,74-2,76 (t, *J*=6 Hz, 2H), 3,03-3,08 (dt, *J*=13 Hz, *J*=3 Hz, 1H), 3,42-3,46 (brd, *J*=13 Hz, 1H), 3,47-3,55 (m, 1H), 4,12-4,19 (m, 1H); ESIMS verificado para $C_{13}H_{23}BN_2O_5$ *m/z* 298,1 (M+H).



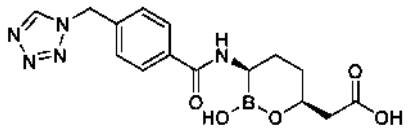
54

[00219] Ácido 2-((3R,6S)-2-hidróxi-3-(2-(2-fenil-1H-imidazol-1-il)-acetamido)-1,2-oxa-borinan-6-il)-acético **54** foi isolado como o sal de TFA. ^1H NMR (CD_3OD) δ ppm 1,36-1,44 (m, 1H), 1,44-1,54 (m, 1H), 1,66-1,80 (m, 2H), 2,15 (s, 1H), 2,48-2,51 (m, *J*=6 Hz, 1H), 2,72-2,75 (t, *J*=7 Hz, 1H), 4,33-4,39 (m, 1H), 4,94-5,05 (m, 2H), 7,65-7,76 (m, 7H); ESIMS verificado para $C_{17}H_{20}BN_3O_5$ *m/z* 358,2 (M+H).



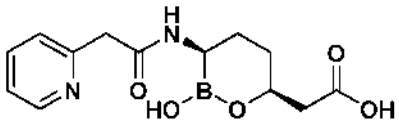
55

[00220] Ácido 2-((3R,6S)-2-hidróxi-3-(3-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-propanamido)-1,2-oxa-borinan-6-il)-acético **55**. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ ppm 0,92-1,00 (m, 1H), 1,47-1,53 (m, 1H), 1,58-1,62 (m, 2H), 2,31-2,33 (d, *J*=7 Hz, 2H), 2,50-2,52 (t, *J*=4 Hz, 1H), 2,97 (s, 3H), 3,08-3,20 (m, 2H), 4,04-4,10 (m, 1H), 4,77-4,81 (t, *J*=6 Hz, 2H), 7,61-7,68 (m, 2H), 7,75-7,78 (d, *J*=7 Hz, 1H), 7,93-7,95 (d, *J*=7 Hz, 1H); ESIMS verificado para $C_{17}H_{22}BN_3O_5$ *m/z* 342,2 $(M\text{-}H_2O)^+$.



56

[00221] Ácido 2-((3R,6S)-3-(4-((1H-tetrazol-1-il)-metil)-benzamido)-2-hidróxi-1,2-oxa-borinan-6-il)-acético **56**. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ ppm 1,10-1,21 (m, 1H), 1,58-1,64 (m, 1H), 1,70-1,79 (m, 1H), 1,89-1,96 (m, 1H), 2,31-2,36 (dd, *J*=15 Hz, *J*=6 Hz, 1H), 2,41-2,47 (m, 1H), 2,80-2,83 (brd, *J*=4 Hz, 1H), 4,11-4,17 (m, 1H), 5,83 (s, 2H), 7,53- 7,55 (d, *J*=8 Hz, 2H), 8,02-8,05 (d, *J*=8 Hz, 2H), 9,30 (s, 1H); ESIMS verificado para $C_{15}H_{18}BN_5O_5$ *m/z* 342,0 $(M\text{-}H_2O)^+$.

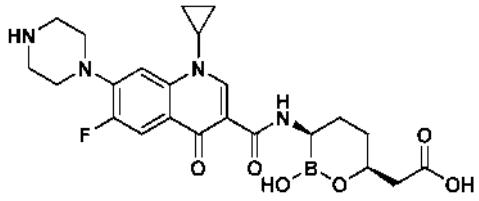


57

[00222] Ácido 2-((3R,6S)-2-hidróxi-3-(2-(piridin-2-il)-acetamido)-1,2-oxa-borinan-6-il)-acético **57** foi isolado como o sal de TFA. ^{1}H NMR

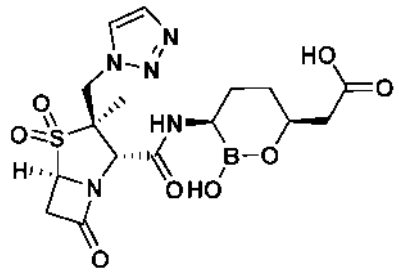
(CD_3OD) δ ppm 1,21-1,32 (m, 1H), 1,59-1,67 (m, 2H), 1,67-1,75 (m, 2H), 2,29-2,40 (m, 3H), 2,67-2,72 (m, 1H), 4,14- 4,21 (m, 1H), 7,62-7,66 (t, *J*=6 Hz, 1H), 7,70-7,73 (d, *J*=8 Hz, 1H), 8,14-8,18 (t, *J*=8 Hz, 1H), 8,65-8,67 (d, *J*=5 Hz, 1H); ESIMS verificado para $C_{13}H_{17}BN_2O_5$ *m/z* 275,1 $(M-H_2O)^+$.

[00223] Os seguintes compostos são preparados de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1 acima usando métodos C e E.



58

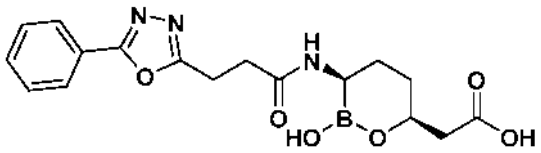
[00224] Ácido 2-((3R,6S)-3-(1-ciclo-propil-6-fluor-4-oxo-7-(piperazin-1-il)-1,4-di-hidro-quinolina-3-carboxamido)-2-hidróxi-1,2-oxa-borinan-6-il)-acético **58** foi isolado como o sal de TFA. ^1H NMR (CD_3OD) δ ppm 1,14-1,29 (m, 3H), 1,39-1,44 (brd, *J*=7 Hz, 2H), 1,56-1,63 (dd, *J*=14 Hz, *J*=3 Hz, 1H), 1,70-1,80 (m, 1H), 1,92-1,99 (d, *J*=14 Hz, 1H), 2,33-2,38 (dd, *J*=15 Hz, *J*=6 Hz, 1H), 2,43-2,48 (dd, *J*=15 Hz, *J*=7 Hz, 1H), 2,85-2,86 (d, *J*=3 Hz, 1H), 3,46-3,52 (m, 4H), 3,59-3,64 (m, 4H), 3,73-3,79 (m, 1H), 4,08-4,15 (m, 1H), 7,66-7,67 (d, *J*=7 Hz, 1H), 8,00-8,03 (d, *J*=13 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H); ESIMS verificado para $C_{23}H_{28}BFN_4O_6$ *m/z* 469,2 $(M-H_2O)^+$.



59

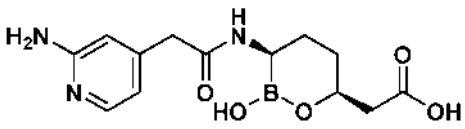
[00225] Ácido 2-[(3R,6S)-2-hidróxi-3-[(2S,3S,5R)-3-metil-4,4,7-tri-

oxo-3-(1H-1,2,3-triazol-1-ila metila)-4λ⁶-tia-1-azabiciclo [3.2.0] heptano-2-amido]-1,2-oxa-borinan-6-il]-acético **59**. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ ppm 1,43 (s, 3H), 1,49-1,57 (m, 1H), 1,72-1,81 (m, 3H), 2,51-2,56 dd, *J*=15 Hz, *J*=6 Hz, 1H), 2,62-2,67 (dd, *J*=15 Hz, *J*=8 Hz, 1H), 2,80- 2,84 (m, 1H), 3,41-3,44 (dd, *J*=17 Hz, *J*=2 Hz, 1H), 3,63-3,67 (dd, *J*=16 Hz, *J*=5 Hz, 1H), 4,37-4,44 (m, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,90-4,94 (dd, *J*=5 Hz, *J*=2 Hz, 1H), 5,16-5,19 (d, *J*=15 Hz, 1H), 5,25-5,28 (d, *J*=15 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,07 (s, 1H); ESIMS verificado para $C_{16}H_{22}BN_5O_8S$ *m/z* 438 $(M-H_2O)^+$.



60

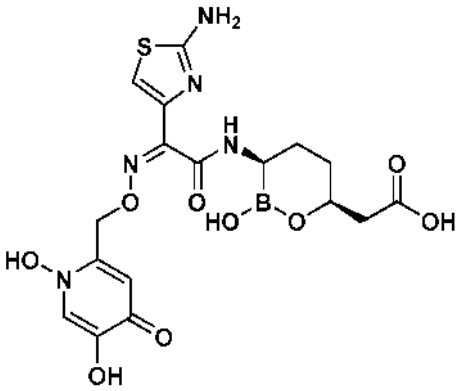
[00226] Ácido 2-((3R,6S)-2-hidróxi-3-(3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-propanamido)-1,2-oxa-borinan-6-il)-acético **60**. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ ppm 1,10-1,21 (m, 1H), 1,50-1,58 (dd, *J*=14 Hz, *J*=3 Hz, 1H), 1,59-1,68 (dt, *J*=11 Hz, *J*=5 Hz, 1H), 1,74-1,81 (brd, *J*=13 Hz, 1H), 2,22-2,26 (dd, *J*=15 Hz, *J*=6 Hz, 1H), 2,30-2,34 (dd, *J*=15 Hz, *J*=7 Hz, 1H), 2,63-2,64 (d, *J*=4 Hz, 1H), 3,01-3,12 (sex, *J*=7 Hz, 2H), 3,33-3,43 (sex, *J*=7 Hz, 2H), 4,03-4,09 (m, 1H), 7,54-7,62 (m, 3H), 8,03-8,05 (d, *J*=8 Hz, 2H); ESIMS verificado para $C_{17}H_{20}BN_3O_6$ *m/z* 356,1 $(M-H_2O)^+$.



61

[00227] Ácido 2-((3R,6S)-3-(2-(2-amino-piridin-4-il)-acetamido)-2-hidroxi-1,2-oxa-borinan-6-il)-acético **61** foi isolado como o sal de TFA. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ ppm 1,58-1,66 (m, 1H), 1,67-1,78 (m, 3H), 2,31-2,36 (dd, *J*=15 Hz, *J*=6 Hz, 1H), 2,39-2,44 (dd, *J*=15 Hz, *J*=7 Hz, 1H),

2,65-2,68 (t, *J*=4 Hz, 1H), 4,12-4,19 (m, 1H), 6,85-6,87 (d, J =7 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,81-7,82 (d, *J*=7 Hz, 1H); ESIMS verificado para $C_{13}H_{18}BN_3O_5$ *m/z* 290,1 $(M\text{-}H_2O)^+$.

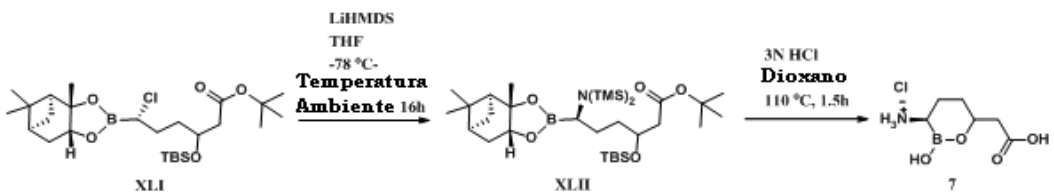


62

[00228] Seguindo o Método E, a mistura reacional foi evaporada em vácuo, transformada em azeótropo com MeCN (3×5 mL) e o resíduo foi triturado com éter (5 mL). O precipitado foi filtrado, dissolvido em mistura de dioxano-água e seco por congelamento para dar ácido 2-((3R)-3-((Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-((1,5-di-hidróxi-4-oxo-l,4-di-hidropiridin-2-il)-metóxi-imino)-acetamido)-2-hidróxi-1,2-oxa-borinan-6-il)-acético **62** como o sal de TFA (25 mg) como um sólido solto/fofo. ESIMS verificado para $C_{17}H_{20}BN_5O_9S$ *m/z* 464,0 $(M\text{-}H_2O)^+$.

[00229] Síntese de cloridrato de ácido 2-((3R)-3-amino-2-hidróxi-1,2-oxa-borinan-6-il)-acético **7**. Uma síntese exemplificativa de **7** é mostrada no Esquema 10 e Exemplo 2.

Esquema 10



Exemplo 2

Etapa 1

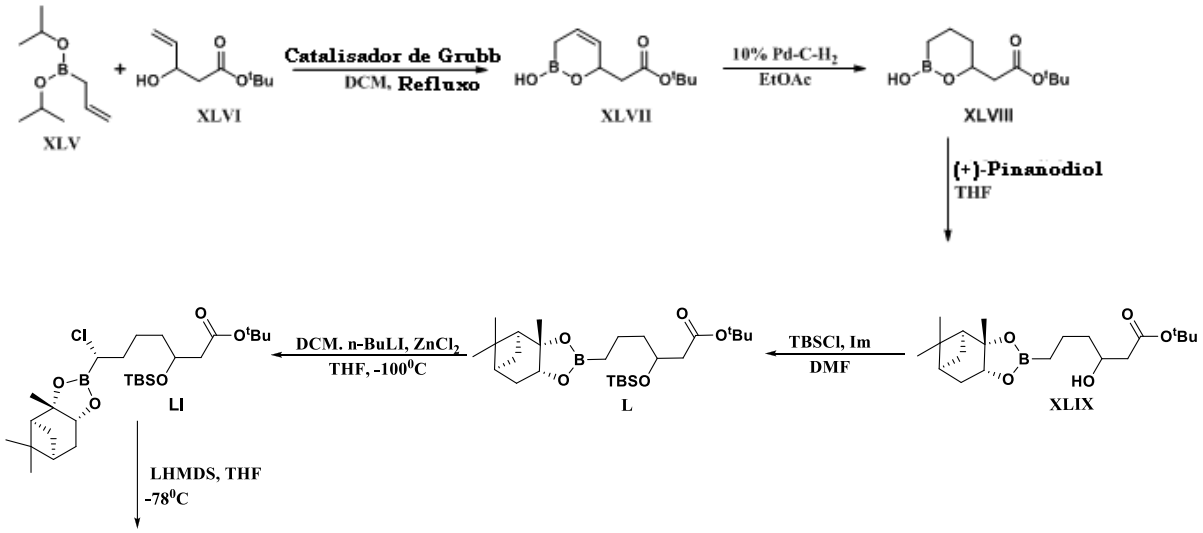
[00230] 6-(terc-butóxi)-4-[(terc-butil-dimetil-silil)-óxi]-1-cloro-6-oxo-1- [(2S,6R)-2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-boratriciclo[6.1.1.$0^{2,6}$]decan-4-il]-hexano **XLI** (515 mg, 0,97 mmol) em THF (5 mL) foi esfriado para -78°C sob nitrogênio. Uma solução de LiHMDS (1 mL, 1,0 M em THF, 1 mmol, 1,0 eq) foi adicionada lentamente e o frasco de reação foi permitido aquecer para a temperatura ambiente na qual ele foi agitado por 16 h. A solução amarela foi concentrada sob pressão reduzida para dar um óleo. Após adição de hexano (10 mL) no óleo, foi formado um precipitado. Este foi, então, filtrado através de Celite e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para dar 1-[bis(trimetil-silil)amino]-6-(terc-butóxi)-4-[(terc-butil-dimetil-silil)-óxi]-6-oxo-1-[(2S,6R)-2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4- boratriciclo[6.1.1.$0^{2,6}$]decan-4-il]-hexila **XLII**.

Etapa 2

[00231] O procedimento é idêntico àquele encontrado em Exemplo 1 Método D. Composto **7** foi isolado como um pó branco (120 mg, 0,573 mmol, 59,1% de rendimento). ^{1}H NMR (CD_3OD) δ ppm 1,43-1,66 (m, 1H), 1,66-1,79 (m, 1H), 1,79-1,97 (m, 1H), 1,97- 2,30 (m, 1H), 2,40-2,71 (m, 3H), 4,34-4,54 (m, 1H); ESIMS verificado para $C_6H_{12}BNO_4$ *m/z* 174 (63%) (M+H).

[00232] Síntese de ácido 2-((3R)-2-hidróxi-3-(2-(tiofen-2-il)-acetamido)-1,2-oxaborepan-7-il)-acético **63**. Uma síntese exemplificativa de **63** é mostrada no Esquema 11 e Exemplo 3.

Esquema 11



Exemplo 3

Etapa 1

[00233] Em uma solução de 3-hidróxi-pent-4-enoato de terc-butila, **XLVI** (674 mg, 3,92 mmol) em DCM (15 mL) foi adicionado alil-boronato de diisopropila **XLV** (2 g, 11,76 mmol) via seringa. Na mistura foi, então, adicionado catalisador de Grubb de primeira geração (260 mg, 0,31 mmol, 7,5 mol%) e o vaso foi purgado com argônio. A reação foi aquecida a 65ºC sob nitrogênio por 18h. A mistura foi concentrada sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash* em coluna (hexano 100% → EtOAc 30% / hexano) para dar 2-(2-hidróxi-3,6-di-hidro-2H-1,2-oxaborinin-6-il)-acetato de terc-butila **XLVII** (770 mg, 3,63 mmol, 92,7% de rendimento).

Etapa 2

[00234] Em uma solução de 2-(2-hidróxi-3,6-dihidro-2H-1,2-oxa-borinin-6-il)-acetato de terc-butila **XLVII** (670 mg, 3,16 mmol) em EtOAc (45 mL) foi adicionado Pd 10% / C (135 mg). O vaso foi evacuado pela aplicação de vácuo e foi submetido ao fluxo de gás hidrogênio. A

reação foi agitada sob hidrogênio por 2 h. A mistura foi filtrada através de uma camada de Celite a qual foi lavada com EtOAc adicional (15 mL). Concentração do filtrado deu 2-(2-hidróxi-1,2-oxa-borinan-6-il)-acetato de terc-butila puro **XLVIII** (641 mg, 3,00 mmol, 94,8% de rendimento).

Etapa 3

[00235] Em uma solução de 2-(2-hidróxi-1,2-oxa-borinan-6-il)-acetato de terc-butila **XLVIII** (641 mg, 3,00 mmol) em THF (20 mL) foi adicionado (1S,2S,3R,5S)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]heptano-2,3-diol (509 mg, 3 mol) na temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada por 16 h e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (hexano 100% → EtOAc 40% / hexano) sobre sílica gel para dar 3-hidróxi-6-[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-boratriciclo[6.1.1.$0^{2,6}$]decan-4-il]-hexanoato de terc-butila **XLIX** (790 mg, 2,16 mmol, 71,9% de rendimento).

Etapa 4

[00236] Em uma solução de álcool **XLIX** (790 mg, 2,16 mmol) em DMF (7,5 mL) foi adicionado imidazol (548 mg, 8,06 mmol) seguido por TBDMSCl (580 mg, 3,87 mol). A mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente por 16 h e concentrada sob vácuo. A pasta branca foi dissolvida em 100 mL de EtOAc e lavada com solução saturada de $NaHCO_3$ (20 mL), água (2 × 10 mL) e seca (Na_2SO_4). O extrato orgânico foi concentrado sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (hexano 100% → EtOAc 30% / hexano) sobre sílica gel para dar 3-[(terc-butil-dimetil-silil)-óxi]-6- [(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-boratriciclo[6.1.1.$0^{2,6}$]decan-4-il]-hexanoato de terc-butila **L** (1 g, 2,08 mmol, 96,3% de rendimento).

Etapa 5

[00237] Em uma solução de DCM (0,26 mL, 4,16 mmol) em THF (5 mL) a -100ºC foi adicionado n-butil-lítio 2,5 M em hexano (1 mL, 2,5 mmol) lentamente sob nitrogênio e descendentemente pela parede lateral do frasco simultaneamente mantendo a temperatura abaixo de -90ºC. O precipitado branco resultante foi agitado por 30 minutos antes da adição de **L** (1 g, 2,08 mmol) em THF (3 mL) a -90ºC. Cloreto de zinco (5 mL, 0,5 M em THF, 2,5 mmol) foi, então, adicionado na mistura reacional a -90ºC e, então, a reação foi permitida aquecer para a temperatura ambiente na qual ela foi agitada por 16 h. A reação foi inativada com uma solução saturada de cloreto de amônio e as fases foram separadas. A fase aquosa foi, então, extraída com dietil-éter (2 x 10 mL) e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre Na_2SO_4, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O material concentrado foi, então, cromatografado (hexano 100% → EtOAc 20% - hexano) para obter (7S)-3-[(terc-butil-dimetil-silil)-óxi]-7-cloro-7-[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4- boratriciclo[6.1.1.$0^{2,6}$]decan-4-il]-heptanoato de terc-butila **LI** (740 mg, 1,40 mmol, 67,2% de rendimento).

Etapa 6

[00238] Intermediário clorado **LI** (727 mg, 1,37 mmol) em THF (7 mL) foi esfriado para -78ºC sob nitrogênio. Uma solução de LiHMDS 1 M em THF (1,37 mL, 1,37 mmol) foi adicionada lentamente a -78ºC. Após a completitude da adição, o frasco de reação foi permitido aquecer para a temperatura ambiente. Após agitação na temperatura ambiente por 16 h, a mistura reacional foi concentrada sob vácuo e hexano (20 mL) foi adicionado. Os sais de lítio precipitados foram filtrados através de uma camada de Celite, lavados com hexano adicional e os filtrados combinados foram concentrados sob vácuo para dar (7S)-7-[bis(trimetil-silil)amino]-3-[(terc-butil-dimetil-silil)-óxi]-7-[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-boratriciclo[6.1.1.$0^{2,6}$]decan-4-il]-heptanoato de terc-butila bruto **LII**.

Etapa 7

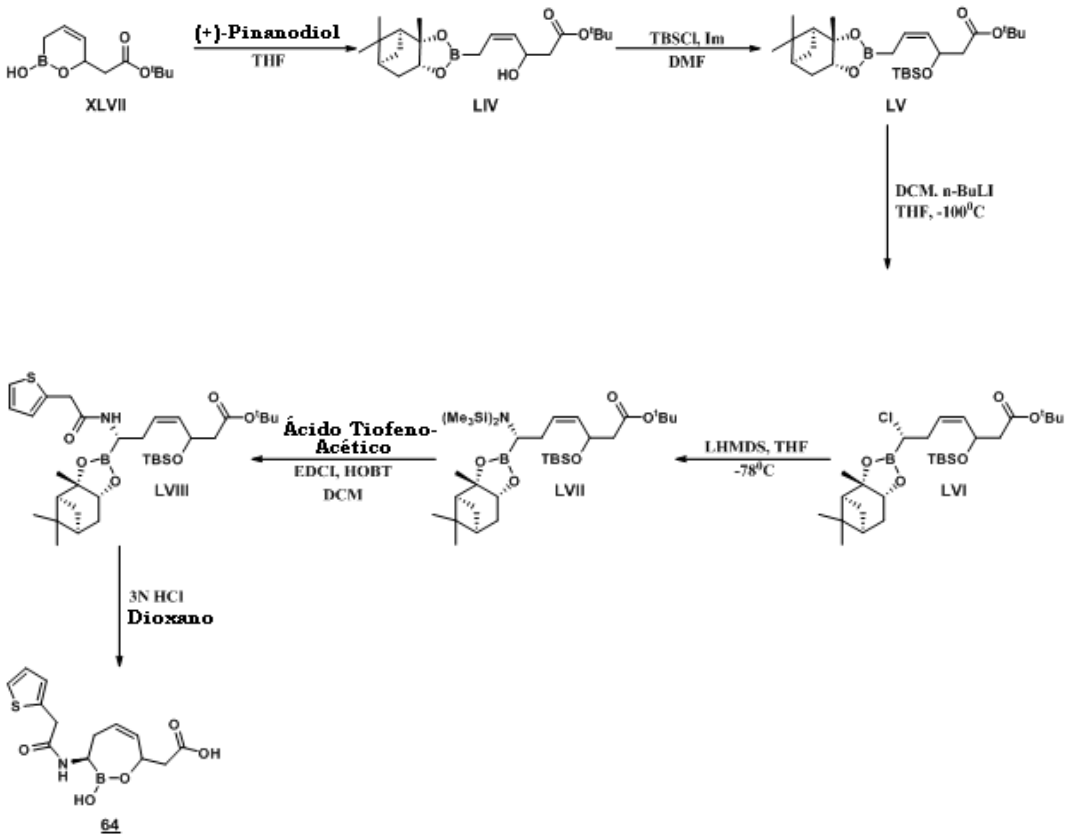
[00239] Em uma solução agitada de ácido 2-tiofeno-acético (232 mg, 1,64 mmol) em DCM (45 mL) a 0ºC sob nitrogênio foram adicionados EDCI (391 mg, 2,05 mmol) e HOBT (221 mg, 1,64 mmol). Após agitação a 0ºC por 30 minutos, uma solução do intermediário de bis-silil-amida **LII** (1,37 mmol) em DCM (10 mL) seguida por N-metil-morfolina (0,3 mL, 2,74 mmol) foram sequencialmente adicionadas a 0ºC. Após a completitude da adição, o frasco de reação foi permitido aquecer para a temperatura ambiente. Após agitação na temperatura ambiente durante a noite, a mistura reacional foi lavada com água, seca e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (DCM 100% → EtOAc 50% / DCM) para dar (7S)-3-[(terc-butil-dimetil-silil)-óxi]-7- [2-(tiofen-2-il)-acetamido]-7-[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-boratriciclo[6.1.1.$0^{2,6}$]decan-4-il]-heptanoato de terc-butila **LIII** (340 mg, 0,54 mmol, 39,4% de rendimento para 2 etapas).

Etapa 8

[00240] Em uma solução de amida **LIII** (300 mg, 0,47 mmol) em 1,4-dioxano (9 mL) foram adicionados 9 mL de HCl 3 N. A mistura reacional foi aquecida sob refluxo por 90 minutos. A mistura reacional esfriada foi, então, diluída com água (10 mL) e extraída com dietil-éter (2 × 10 mL). A camada aquosa foi concentrada para dar um sólido pegajoso que foi transformado em azeótropo com MeCN (3 × 10 mL). O resíduo foi dissolvido em dioxano 40% - água e liofilizado para dar ácido 2-((3R)-2-hidróxi-3-(2-(tiofen-2-il)-acetamido)-1,2-oxaborepan-7-il)-acético **63** como um sólido quase branco (100 mg, 32,1 mmol, 68,4% de rendimento). ^{1}H NMR (CD_3OD) δ ppm 1,21-1,38 (m, 2H), 1,42-1,60 (m, 2H), 1,60-1,72 (m, 1H), 1,80-1,94 (m, 1H), 2,32-2,47 (m, 2H), 2,54-2,58 (dd, *J*=15 Hz, *J*=6 Hz, 1H), 3,97-3,98 (d, *J*=8 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 6,97-7,01 (m, 1H), 7,02-7,10 (m, 1H), 7,33-7,37 (m, 1H); ESIMS verificado para $C_{13}H_{18}BNO_5S$ *m/z* 294,0 $(M\text{-}H_2O)^+$.

[00241] Síntese de ácido 2-((3R)-2-hidróxi-3-(2-(tiofen-2-il)-acetamido)-2,3,4,7-tetrahidro-1,2-oxaborepin-7-il)-acético **64**. Uma síntese exemplificativa de **64** é mostrada no Esquema 12 e Exemplo 4.

Esquema 12



Exemplo 4

Etapa 1

[00242] Em uma solução agitada de 2-(2-hidróxi-3,6-dihidro-2H-1,2-oxaborinin-6-il)-acetato de terc-butila **XLVII** (770 mg, 4,58 mmol) em THF (25 mL) foi adicionado (1S,2S,3R,5S)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]-heptano-2,3-diol (980 mg, 4,58 mmol) na temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada por 16 h e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (hexano 100% → EtOAc 30% / hexano) sobre sílica gel para dar (4Z)-3-hidróxi-

6-[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-boratriciclo[6.1.1.$0^{2,6}$]decan-4-il]-hex-4-enoato de terc-butila **LIV** (1 g, 2,75 mmol, 59,9% de rendimento).

Etapa 2

[00243] Em uma solução de álcool **LIV** (650 mg, 1,78 mmol) em DMF (10 mL) foi adicionado imidazol (484 mg, 7,12 mmol) seguido por TBDMSCl (534 mg, 3,56 mol). A mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente por 16 h e concentrada sob vácuo. A pasta branca foi dissolvida em 100 mL de EtOAc e lavada com água (2 × 10 mL), salmoura e seca (Na_2SO_4). O extrato orgânico foi concentrado sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (hexano 100% → EtOAc 20% / hexano) sobre sílica gel para dar (4Z)-3-[(terc-butil-dimetil-silil)-óxi]-6-[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-boratriciclo[6.1.1.$0^{2,6}$]decan-4-il]-hex-4-enoato de terc-butila **LV** (800 mg, 1,67 mmol, 93,9% de rendimento).

Etapa 3

[00244] Em uma solução de DCM (0,3 mL, 4,68 mmol) em THF (8 mL) a -100°C foi adicionado n-butil-lítio 2,5 M em hexano (1,12 mL, 2,8 mmol) lentamente sob nitrogênio e descendentemente pela parede lateral do frasco simultaneamente mantendo a temperatura abaixo de -90°C. O precipitado branco resultante foi agitado por 30 minutos antes da adição de **LV** (1,12 g, 2,34 mmol) em THF (3 mL) a -90°C e a reação foi permitida aquecer para a temperatura ambiente na qual ele foi agitada por 16 h. A reação foi inativada com uma solução saturada de cloreto de amônio e as fases foram separadas. A fase aquosa foi, então, extraída com dietil-éter (2 x 10 mL) e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre Na_2SO_4, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O material concentrado foi, então, cromatografado (hexano 100% → EtOAc 20% / hexano) para obter (4Z,7S)-3-[(terc-butil-dimetil-

silil)-óxi]-7-cloro-7-[(1R,2R,6S,8R)- 6,9,9- trimetil-3,5-dioxa-4-boratriciclo[6.1.1.$0^{2,6}$]decan-4-il]-hept-4- enoato de terc-butila **LVI** (820 mg, 1,56 mmol, 66,5% de rendimento).

Etapa 4

[00245] Intermediário clorado **LVI** (790 mg, 1,49 mmol) em THF (10 mL) foi esfriado para -78ºC sob nitrogênio. Uma solução de LiHMDS 1 M em THF (1,5 mL, 1,5 mmol) foi adicionada lentamente a -78ºC. Após a completitude da adição, o frasco de reação foi permitido aquecer para a temperatura ambiente. Após agitação na temperatura ambiente por 16 h, a mistura reacional foi concentrada sob vácuo e hexano (20 mL) foi adicionado. Os sais de lítio precipitados foram filtrados através de uma camada de Celite, lavados com hexano adicional e os filtrados combinados foram concentrados sob vácuo para dar (4Z,7S)-7-bis(trimetil-silil)amino]-3-[(terc-butil-dimetil-silil)-óxi]-1-[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-trime-til-3,5-dioxa-4-boratriciclo[6.1.1.$0^{2,6}$]decan-4-il]-hept-4-enoato de terc-butila bruto **LVII**.

Etapa 5

[00246] Em uma solução agitada de ácido 2-tiofeno-acético (252 mg, 1,78 mmol) em DCM (35 mL) a 0ºC sob nitrogênio foram adicionados EDCI (426 mg, 2,23 mmol) e HOBT (240 mg, 1,78 mmol). Após agitação a 0ºC por 30 minutos, uma solução do intermediário de bis-silil-amida bruto **LVII** em DCM (10 mL) seguida por N-metil-morfolina (0,32 mL, 3 mmol) foram sequencialmente adicionadas a 0ºC. Após a completitude da adição, o frasco de reação foi permitido aquecer para a temperatura ambiente. Após agitação na temperatura ambiente durante a noite, a mistura reacional foi lavada com água, seca e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (DCM 100% → EtOAc 25% / DCM) para dar (4Z,7S)-3-[(terc-butil-dimetil-silil)-óxi]-7-[2-(tiofen-2-il)-acetamido]-7-[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-trimetil-3,5-di-oxa-4-

boratriciclo[6.1.1.$0^{2,6}$]decan-4-il]-hept-4-enoato de terc-butila **LVIII** (600 mg, 0,95 mmol, 63,7% de rendimento para 2 etapas).

Etapa 6

[00247] Uma solução de amida LVIII (100 mg, 0,15 mmol) em anisol (5 mL) a 0ºC foi tratada com ácido trifluor-acético aquoso 90% pré-esfriado (10 mL). A mistura reacional foi aquecida para a temperatura ambiente e agitada por 16 h. A mistura foi evaporada em vácuo, transformada em azeótropo com MeCN (3×5 mL). O resíduo foi sonificado em água (10 mL) e éter (10 mL). A fase aquosa foi separada, lavada com éter (2 X 5 mL) e seca por congelamento para dar ácido 2-((3R)-2-hidróxi-3-(2-(tiofen-2-il)-acetamido)-2,3,4,7-tetrahidro-1,2-oxaborepin-7 -il)-acético sólido fofo **64** (15 mg, 0,05 mmol, 32,3% de rendimento). ^{1}H NMR (CD_3OD) δ ppm 2,23-2,35 (m, 2H), 2,40-2,61 (m, 2H), 2,76-2,83 (m, 1H), 3,96-4,03 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 5,34-5,40 (m, 1H), 5,53-5,74 (m, 1H), 6,97-7,08 (m, 2H), 7,32-7,39 (m, 1H); ESIMS verificado para $C_{13}H_{16}BNO_5S$ *m/z* 292 $(M-H_2O)^+$.

[00248] Síntese de 2-((3R,6S)-2-hidróxi-3-(2-(tiofen-2-il)-acetamido)-1,2-oxa-borinan-6-il)-acetato de etila **65**. Uma síntese exemplificativa de **65** é mostrada no Esquema 13 e Exemplo 5.

Esquema 13



5 65

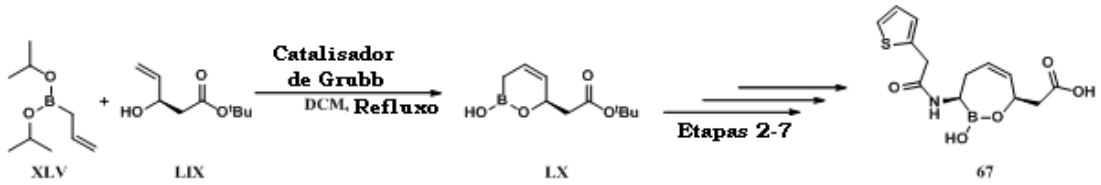
Exemplo 5

Etapa 1

[00249] Em uma solução de **5** (400 mg, 1,35 mmol) em 4 mL de etanol absoluto foi adicionado HCl anidro 1 M em EtOAc (4 mL, 4 mmol). A reação foi agitada na temperatura ambiente por 16 h. A mistura foi, então, concentrada e transformada em azeótropo com acetonitrila (3×10 mL) para dar um sólido pegajoso. Éter (10 mL) foi adicionado no sólido pegajoso transformado em azeótropo e o produto precipitado resultante foi filtrado. O sólido filtrado foi lavado com éter adicional (5 mL) e seco para dar 2-((3R,6S)-2-hidróxi-3-(2-(tiofen-2-il)-acetamido)-1,2-oxa-borinan-6-il)-acetato de etila **65** (300 mg, 0,92 mmol, 68,5% de rendimento). ^{1}H NMR (CD_3OD) δ ppm 0,98-1,09 (q, *J*=14 Hz, 1H), 1,23-1,26 (t, *J*=7 Hz, 3H), 1,49-1,54 (dd, *J*=14 Hz, *J*=3 Hz, 1H), 1,57-1,64 (dt, *J*=11 Hz, *J*=2 Hz, 1H), 1,72-1,78 (brd, *J*=14 Hz, 1H), 2,24-2,28 (dd, *J*=15 Hz, *J*=6 Hz, 1H), 2,34-2,39 (dd, *J*=15 Hz, *J*=8 Hz, 1H), 2,63 (brs, 1H), 3,99 (s, 2H), 4,07-4,13 (q, *J*=4 Hz, 3H), 6,99-7,01 (t, *J*=4 Hz, 1H), 7,05-7,06 (d, *J*=3 Hz, 1H), 7,35-7,36 (dd, *J*=5 Hz, *J*=1,3 Hz, 1H); ESIMS verificado para $C_{14}H_{20}BNO_5S$ *m/z* 308,1 $(M\text{-}H_2O)^+$.

[00250] Síntese de ácido 2-((3R,7R)-2-hidróxi-3-(2-(tiofen-2-il)-acetamido)-2,3,4,7-tetra-hidro-1,2-oxaborepin-7-il)-acético **67**. Uma síntese exemplificativa de **67** é mostrada no Esquema 14 e Exemplo 6.

Esquema 14



Exemplo 6

Etapa 1

[00251] Preparado partindo de (R)-3-hidróxi-pent-4-enoato de terc-butila enanciomericamente puro [*J. Am. Chem. Soc.* (**2007**), 129, 4175-

4177] de acordo com o procedimento descrito em Etapa 1 de Exemplo 3 acima.

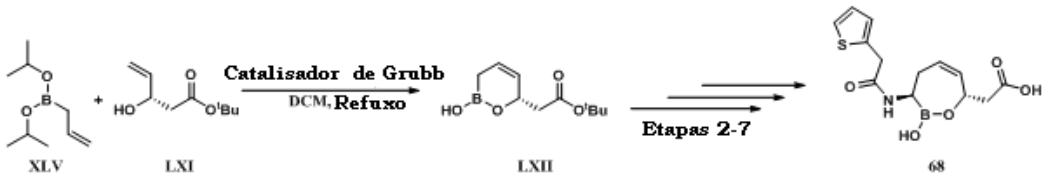
Etapas 2-7

[00252] Preparado de acordo com o procedimento descrito nas Etapas 1-6 de Exemplo 4 acima.

[00253] Sólido fofo branco (23 mg, 0,074 mmol, 47% de rendimento). ^{1}H NMR (CD_3OD) δ ppm 2,29-2,31 (m, 1H), 2,40-2,68 (m, 4H), 4,10 (m, 2H), 4,74-4,82 (m, 1H), 5,35-5,38 (m, 1H), 5,53-5,58 (m, 1H), 6,98-7,05 (m, 2H), 7,32-7,36 (m, 1H); ESIMS verificado para $C_{13}H_{16}BNO_5S$ *m/z* 292 $(M\text{-}H_2O)^+$.

[00254] Síntese de ácido 2-((3R,7S)-2-hidróxi-3-(2-(tiofen-2-il)-acetamido)-2,3,4,7-tetrahidro-1,2-oxaborepin-7-il)-acético **68**. Uma síntese exemplificativa de **68** é mostrada no Esquema 15 e Exemplo 7.

Esquema 15



Exemplo 7

Etapa 1

[00255] Preparado partindo de 3-hidróxi-pent-4-enoato de (S)-terc-butila enanciomericamente puro [*J. Med. Chem.*, (**2010**), 53, 4654-4667] de acordo com o procedimento descrito na Etapa 1 de Exemplo 3 acima.

Etapas 2-7

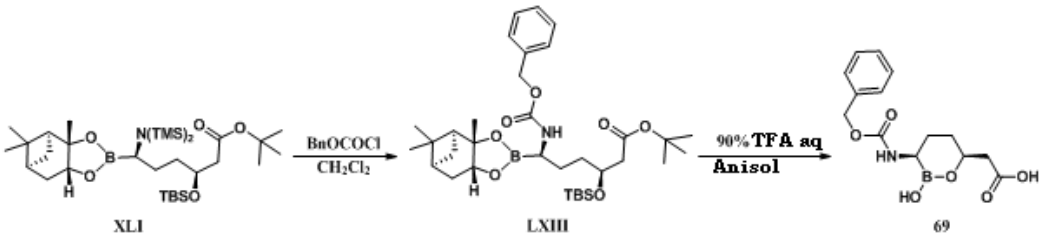
[00256] Preparado de acordo com os procedimentos descritos nas

Etapas 1-6 de Exemplo 4 acima.

[00257] Sólido fofo branco (45 mg, 0,146 mmol, 39% de rendimento). ^{1}H NMR (CD_3OD) δ ppm 2,15-2,18 (m, 1H), 2,29-2,38 (m, 2H), 2,66-2,72 (m, 2H), 3,88-3,91 (m, 1H) 4,00 (s, 2H), 5,24-5,27 (m, 1H), 5,57-5,63 (m, 1H), 6,87-6,96 (m, 2H), 7,24-7,28 (m, 1H); ESIMS verificado para $C_{13}H_{16}BNO_5S$ *m/z* 292 $(M\text{-}H_2O)^+$.

[00258] Síntese de ácido 2-((3R,6S)-3-(benzil-óxi-carbonil-amino)-2-hidróxi-1,2-oxa-borinan-6-il)-acético **69**. Uma síntese exemplificativa de **69** é mostrada no Esquema 16 e Exemplo 8.

Esquema 16



Exemplo 8

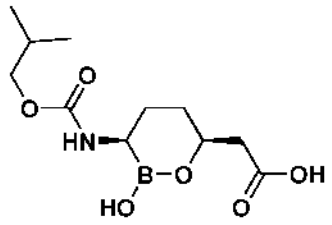
Etapa 1

[00259] Uma solução de bis-silil-amida **XLI** (0,2 mmol) em DCM (5 mL) foi esfriada para 0°C e cloro-formiato de benzila (0,056 mL, 0,4 mmol) foi adicionado. Então, o banho de esfriamento foi removido e a solução foi agitada na temperatura ambiente por 16 h. A reação foi inativada com água e extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com água, salmoura, secas (Na_2SO_4) e concentradas em vácuo para dar um óleo amarelo claro como produto bruto. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de sílica (DCM 100% → EtOAc 40% / DCM) para dar carbamato **LXIII** (90 mg, 0,143 mmol, 71,5% de rendimento).

Etapa 2

[00260] Uma solução de carbamato **LXIII** (70 mg, 0,11 mmol) em anisol (5 mL) a 0°C foi tratada com ácido trifluor-acético aquoso 90% pré-esfriado (10 mL). A mistura reacional foi aquecida para a temperatura ambiente e agitada por 16 h. A mistura foi evaporada em vácuo, transformada em azeótropo com MeCN (3×5 mL). O resíduo foi sonificado em água (10 mL) e éter (10 mL). A fase aquosa foi separada, lavada com éter (2 × 5 mL) e seca por congelamento para dar ácido 2-((3R,6S)-3-(benzil-óxi-carbonil-amino)-2-hidróxi-1,2-oxa-borinan-6-il)-acético **69** como um sólido fofo (10 mg, 0,033 mmol, 29,6% de rendimento). ESIMS verificado para $C_{14}H_{18}BNO_6S$ *m/z* 289,9 $(M-H_2O)^+$.

[00261] O seguinte composto é preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 8 acima.

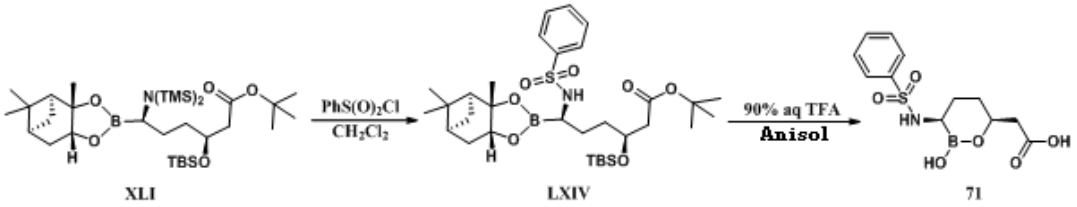


70

[00262] Ácido 2-((3R,6S)-2-hidróxi-3-(isobutóxi-carbonil-amino)-1,2-oxa-borinan-6-il)-acético **70** como um sólido quase branco (20 mg, 0,073 mmol, 27% de rendimento). ^{1}H NMR (CD_3OD) δ ppm 0,95 (d, *J*=7 Hz, 6H), 1,62-1,67 (m, 1H), 1,70-1,75 (m, 2H), 1,87-1,90 (m, 2H), 2,42-2,60 (m, 3H), 3,77-3,86 (m, 2H), 4,35-4,38 (m, 1H); ESIMS verificado para $C_{11}H_{20}BNO_6S$ *m/z* 256 $(M-H_2O)^+$.

[00263] Síntese de ácido 2-((3R,6S)-2-hidróxi-3-(fenilsulfonamido)-1,2-oxa-borinan-6-il)-acético **71**. Uma síntese exemplificativa de **71** é mostrada no Esquema 17 e Exemplo 9.

Esquema 17



Exemplo 9

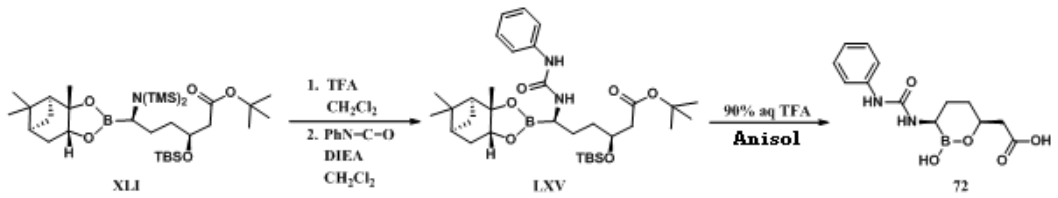
Etapas 1-2

[00264] Preparado de acordo com o procedimento descrito nas Etapas 1-2 de Exemplo 8 acima.

[00265] Sólido quase branco (30 mg, 0,096 mmol, 43% de rendimento). ^{1}H NMR (CD_3OD) δ ppm 1,57-1,83 (série de m, 4 H), 2,49-2,71 (série de m, 3H), 4,35-4,89 (m, 1H), 7,51- 7,59 (m, 3H), 7,85-7,89 (m, 2H); ESIMS verificado para $C_{12}H_{16}BNO_6S$ *m/z* 296,1 $(M\text{-}H_2O)^+$.

[00266] Síntese de ácido 2-((3R,6S)-2-hidróxi-3-(3-fenilureido)-1,2-oxa-borinan-6-il)-acético **72**. Uma síntese exemplificativa de **72** é mostrada no Esquema 18 e Exemplo 10.

Esquema 18



Exemplo 10

Etapa 1

[00267] Em uma solução de bis-silil-amida **XLI** (0,2 mmol) em DCM (5 mL) a 0°C foi adicionada uma solução de TFA em hexano (0,6 mmol). A reação foi agitada a 0°C por 20 min antes da adição de fenil-isocianato (0,04 mL, 0,4 mmol) seguido por N,N-diisopropil-etil-amina

(0,18 mL, 1 mmol). O banho de esfriamento foi, então, removido e a solução foi agitada na temperatura ambiente por 16 h. A reação foi inativada com água e extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com água, salmoura, secas (Na_2SO_4) e concentradas em vácuo para dar um óleo amarelo claro como produto bruto. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de sílica (DCM 100% → EtOAc 25% / DCM) para dar a ureia pura (50 mg, 0,081 mmol, 40,7% de rendimento).

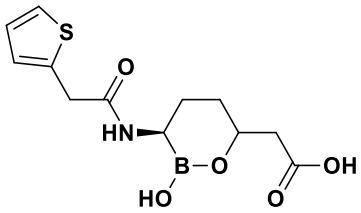
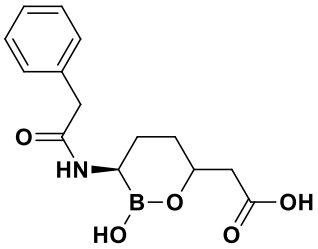
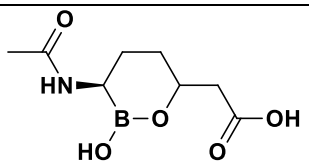
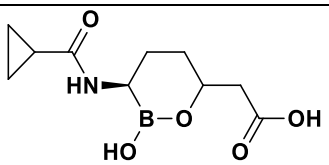
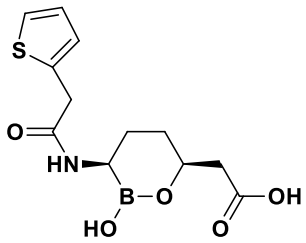
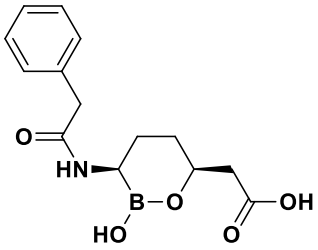
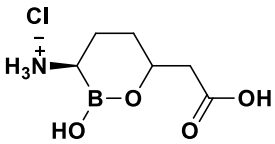
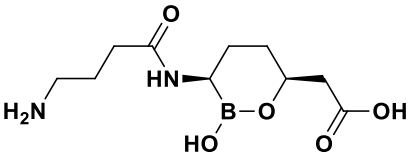
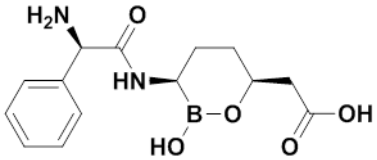
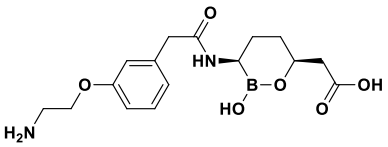
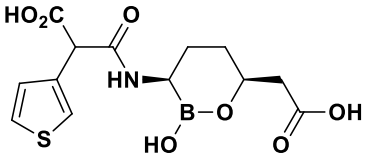
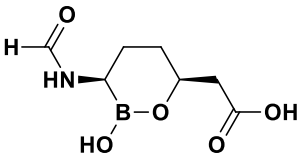
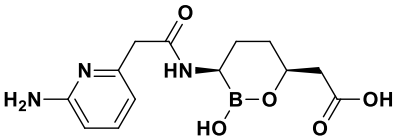
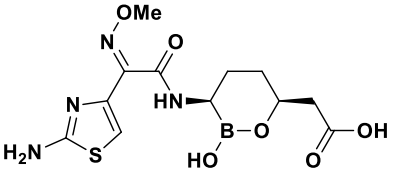
Etapa 2

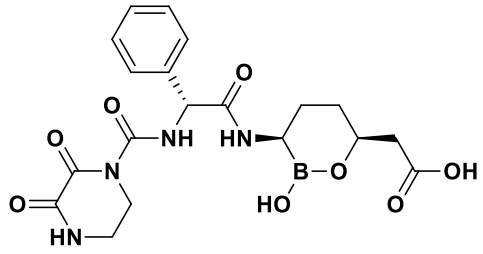
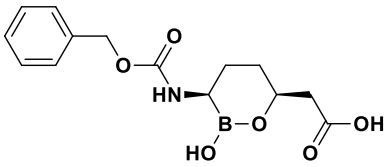
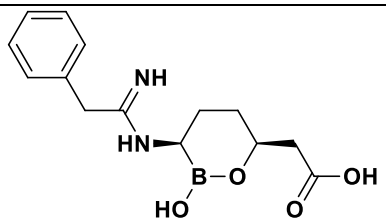
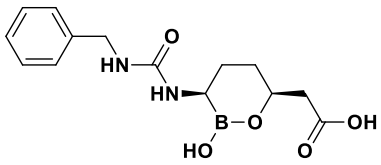
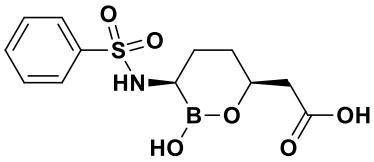
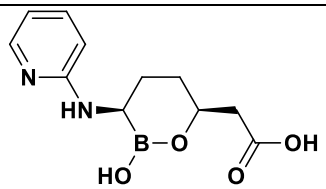
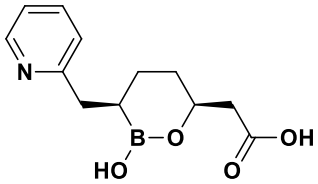
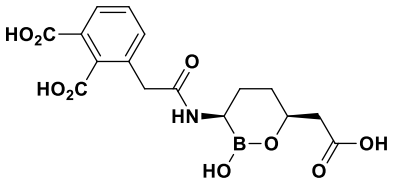
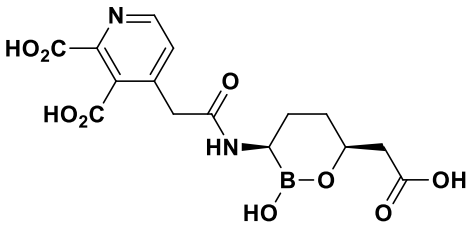
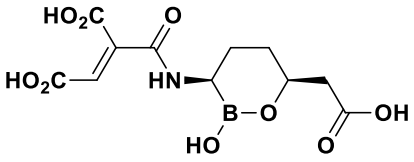
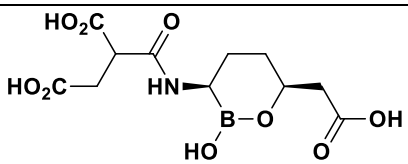
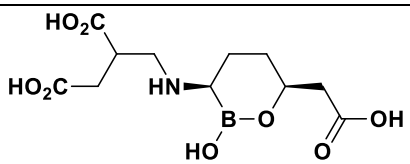
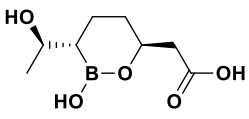
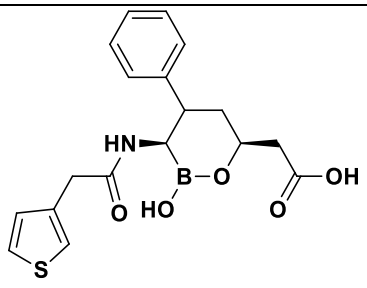
[00268] Desproteção foi realizada seguindo o procedimento descrito acima em Etapa 2 de Exemplo 8 para dar ácido 2-((3R,6S)-2-hidróxi-3-(3-fenilureido)-1,2-oxa-borinan-6-il)-acético **72** como um sólido branco (20 mg, 0,068 mmol, 86% de rendimento). ^{1}H NMR (CD_3OD) δ ppm 1,24-1,31 (m, 1H), 1,56-1,64 (m, 2H) 1,78-1,81 (m, 1H), 2,36-2,40 (dd, *J*=15 Hz, *J*=6 Hz, 1H), 2,46-2,58 (dd, *J*=13 Hz, *J*=7 Hz, 1H), 2,68-2,71 (m, 1H), 4,07-4,12 (m, 1H), 7,15-7,18 (m, 1H), 7,34-7,37 (m, 4H); ESIMS verificado para $C_{13}H_{17}BN_2O_5$ *m/z* 275,1 $(M-H_2O)^+$.

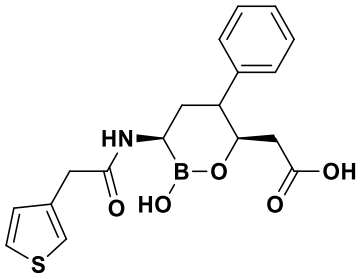
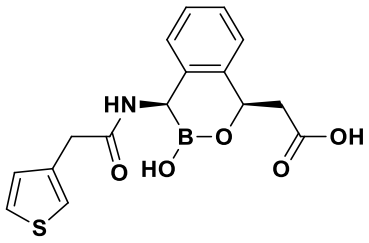
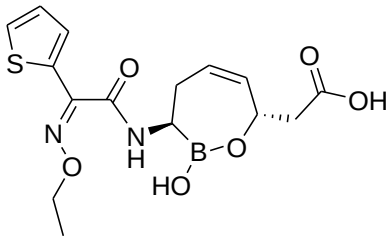
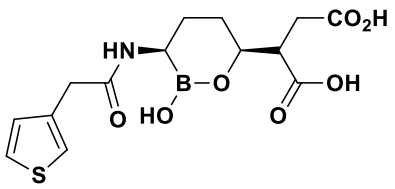
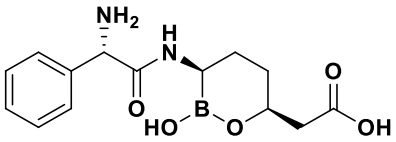
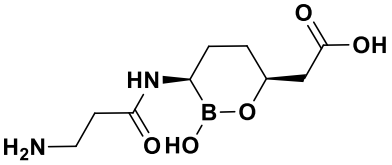
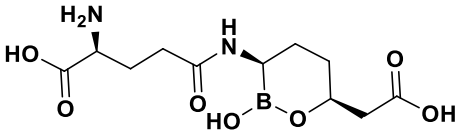
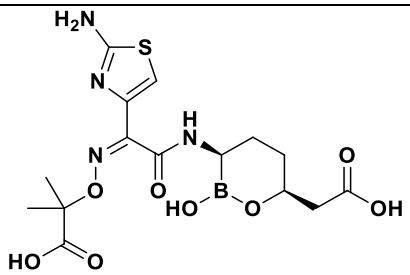
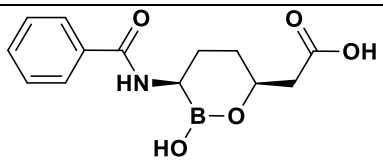
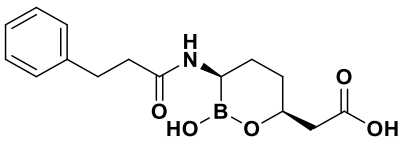
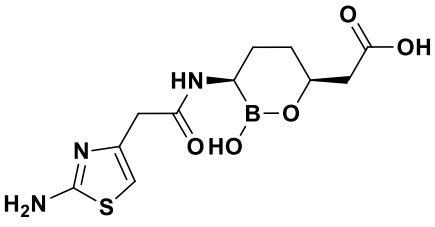
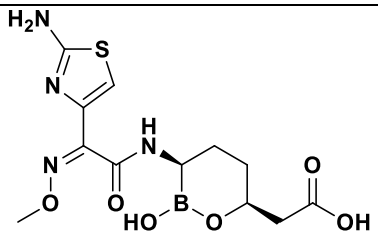
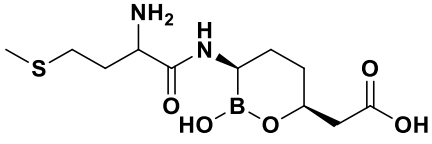
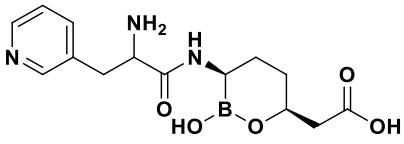
[00269] Compostos de fórmula (I) ilustrativos são mostrados em Tabela 1. Algumas estruturas são mostradas com configurações definidas em estereocentros selecionados mas as estereoquímicas mostradas não significam que sejam limitativas e todos os estereoisômeros possíveis das estruturas mostradas devem ser aqui considerados. Compostos de quaisquer configurações absolutas e relativas nos estereocentros bem como misturas de enanciômeros e diastereoisômeros de qualquer dada estrutura também são aqui incluído.

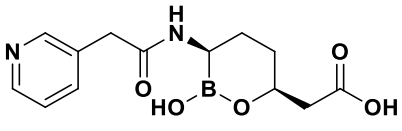
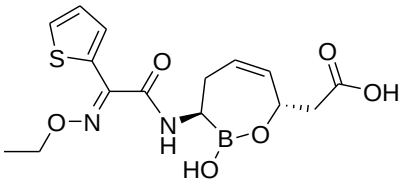
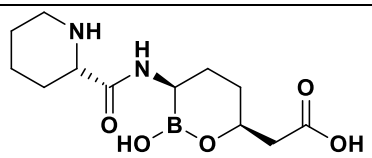
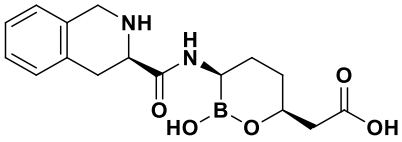
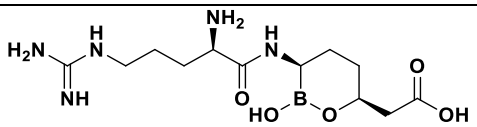
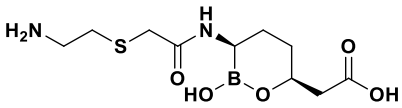
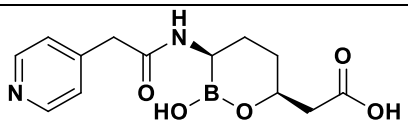
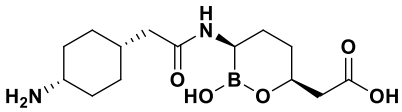
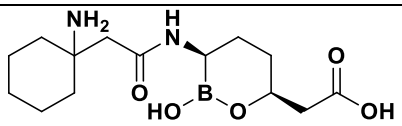
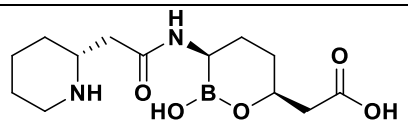
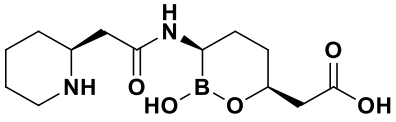
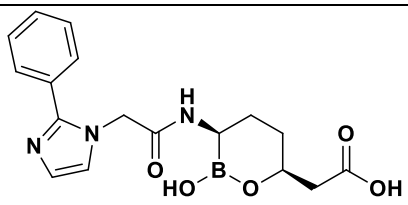
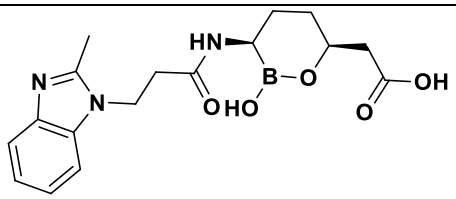
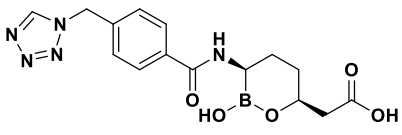
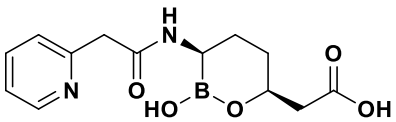
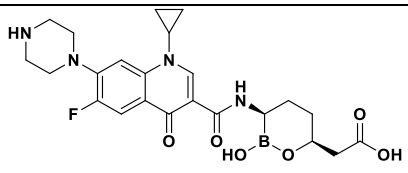
TABELA 1

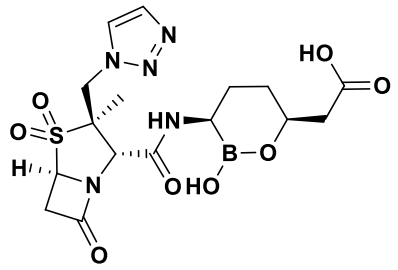
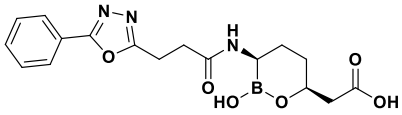
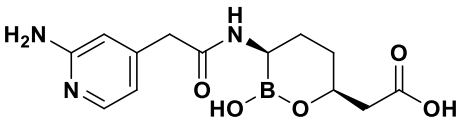
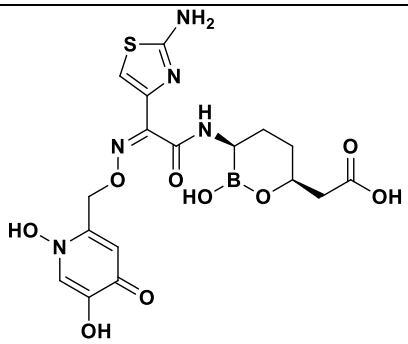
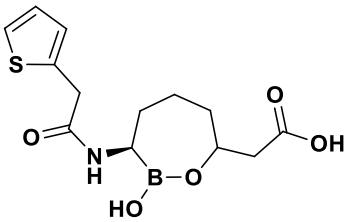
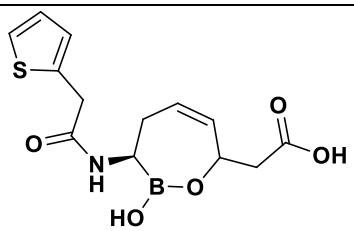
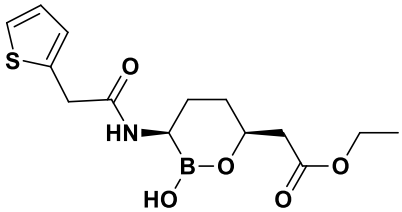
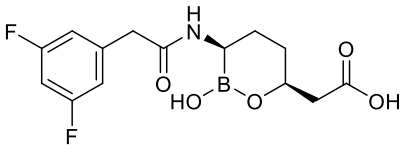
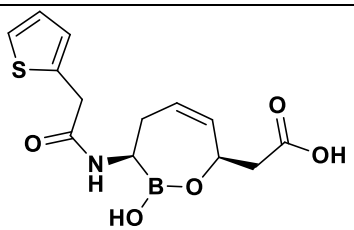
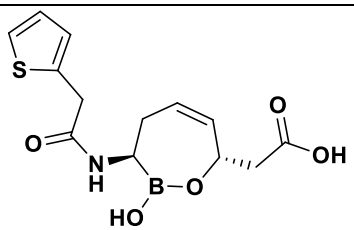
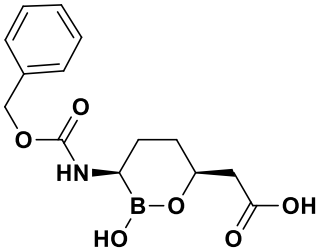
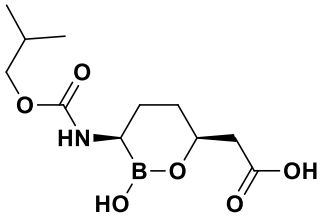
Exemplo	**Estrutura**	**Exemplo**	**Estrutura**

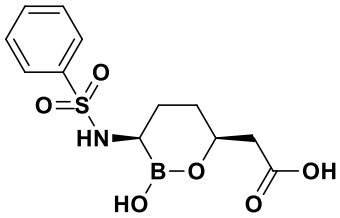
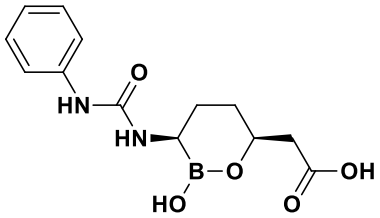
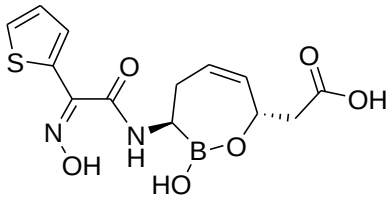
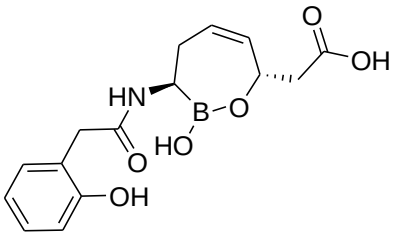
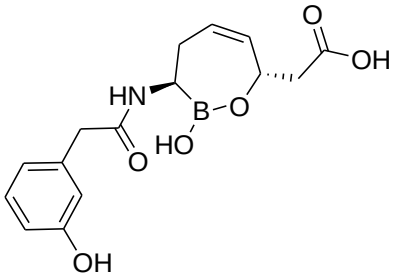
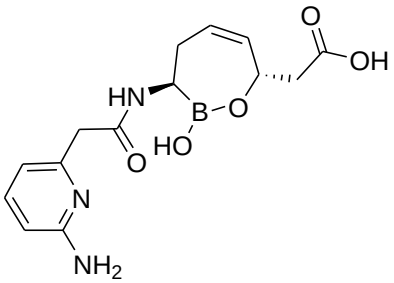
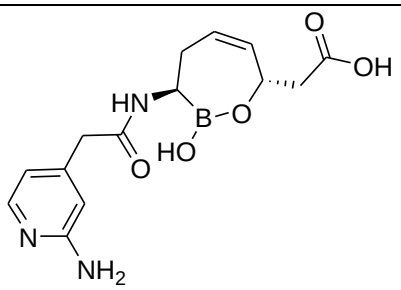
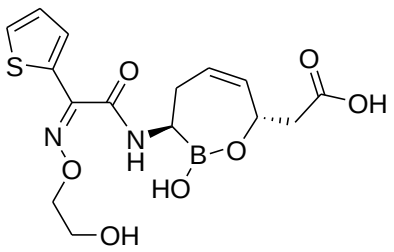
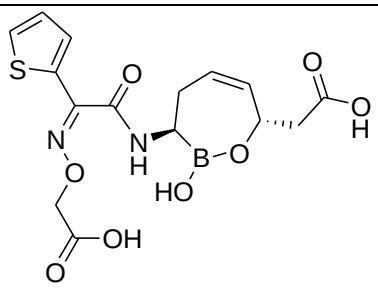
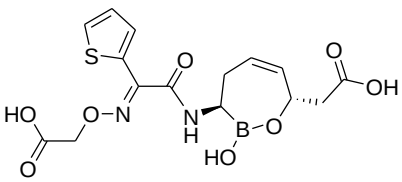
Exemplo	Estrutura	Exemplo	Estrutura
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	

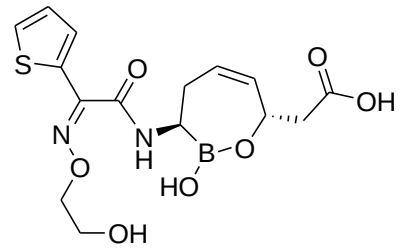
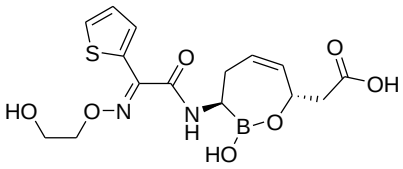
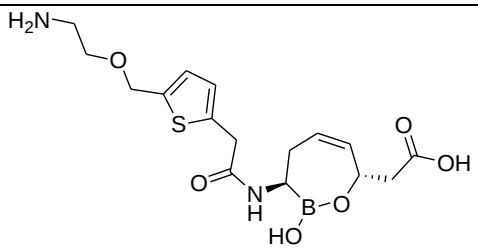
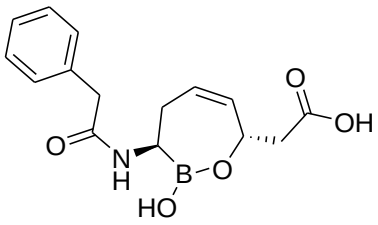
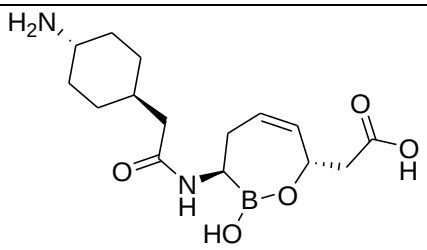
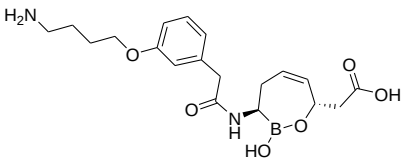
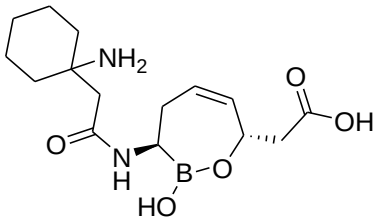
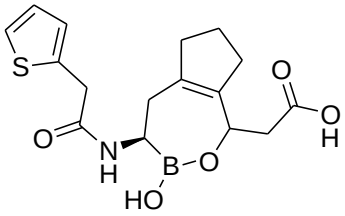
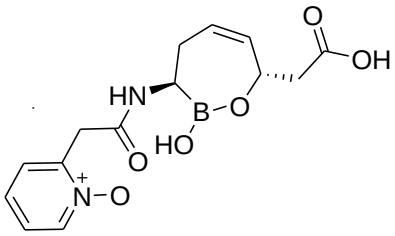
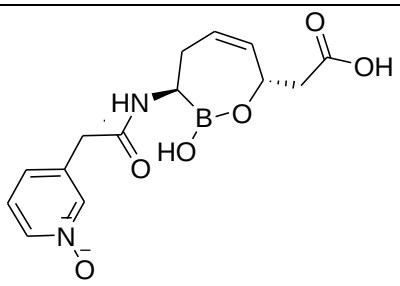
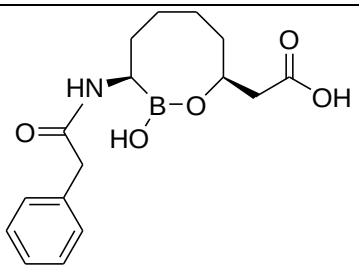
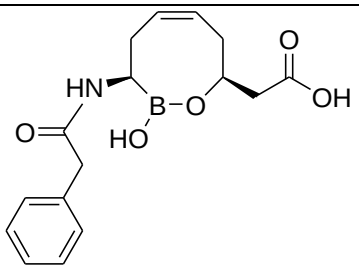
Exemplo	Estrutura	Exemplo	Estrutura
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	

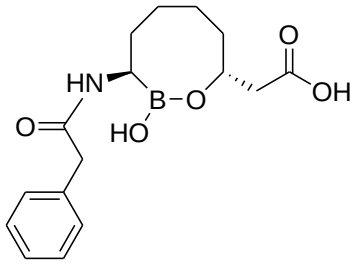
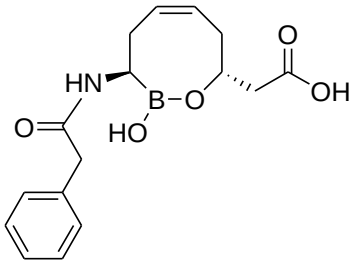
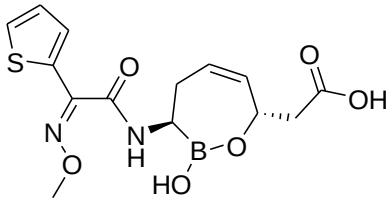
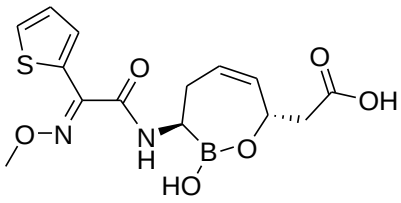
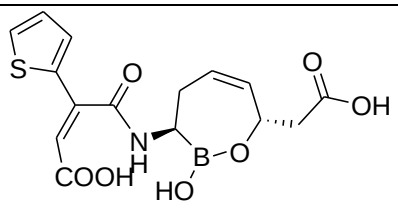
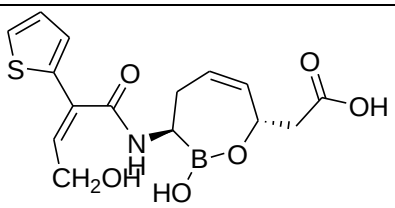
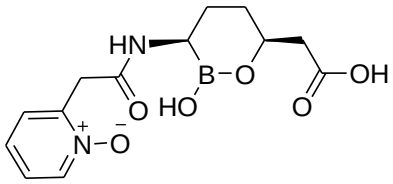
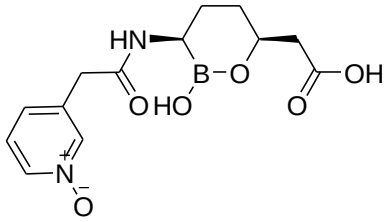
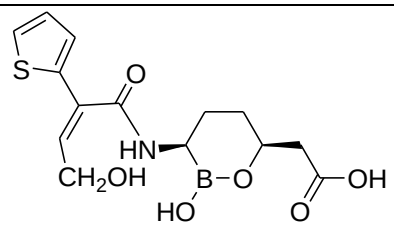
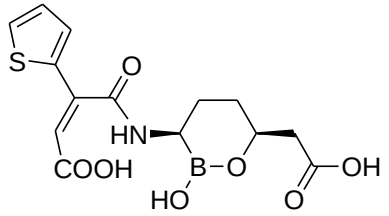
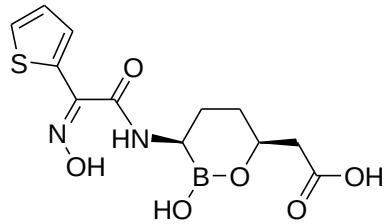
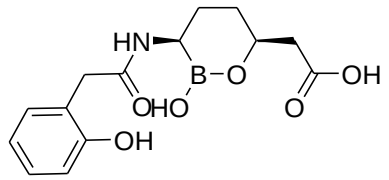
Exemplo	Estrutura	Exemplo	Estrutura
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	

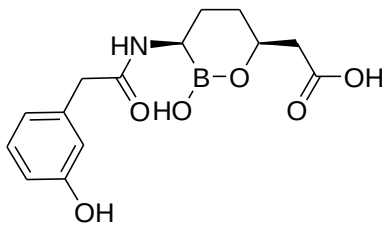
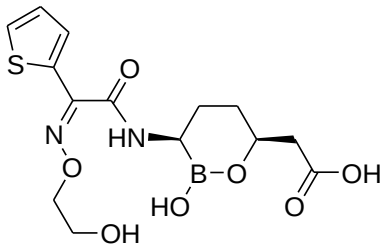
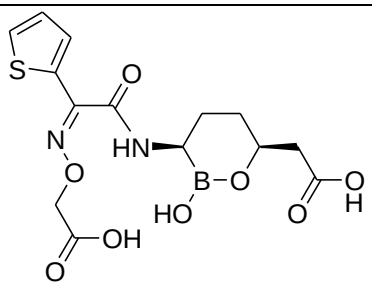
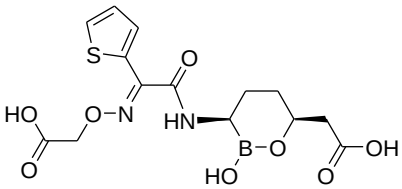
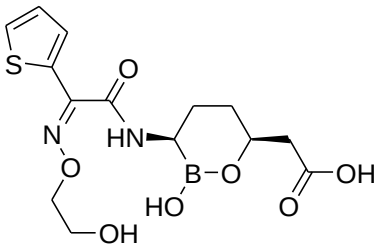
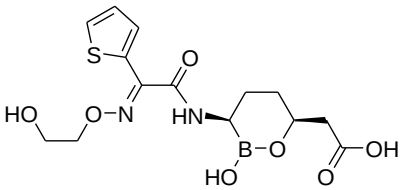
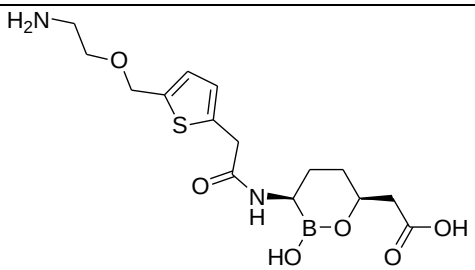
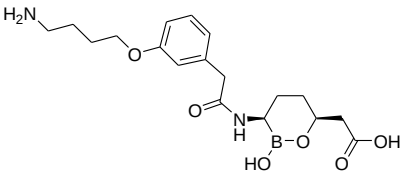
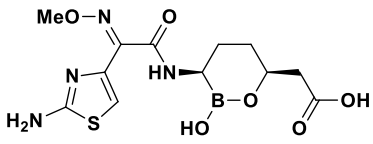
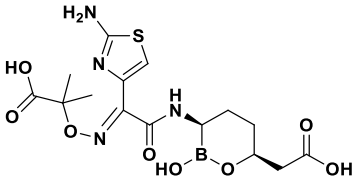
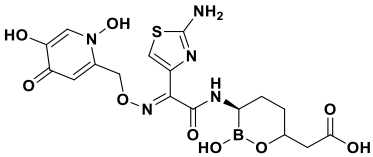
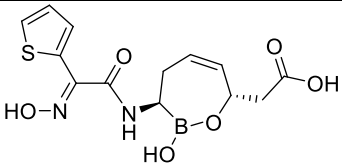
Exemplo	Estrutura	Exemplo	Estrutura
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	

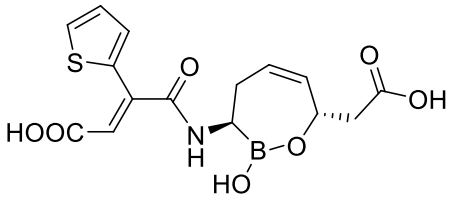
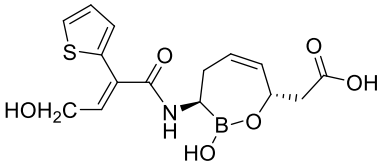
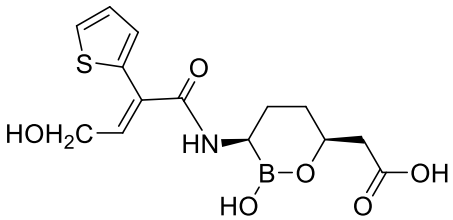
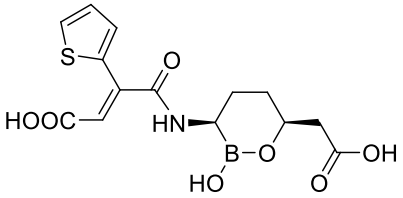
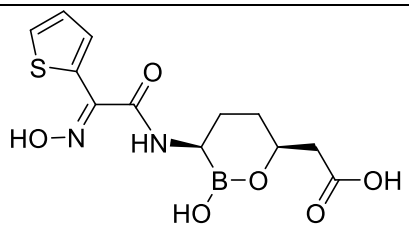
Exemplo	Estrutura	Exemplo	Estrutura
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	

Exemplo	Estrutura	Exemplo	Estrutura
71		**72**	
73		**74**	
75		**76**	
77		**78**	
79		**80**	

Exemplo	Estrutura	Exemplo	Estrutura
81		**82**	
83		**84**	
85		**86**	
87		**88**	
89		**90**	
91		**92**	

Exemplo	Estrutura	Exemplo	Estrutura
93		**94**	
95		**96**	
97		**98**	
99		**100**	
101		**102**	
103		**104**	

Exemplo	Estrutura	Exemplo	Estrutura
105		**106**	
107		**108**	
109		**110**	
111		**112**	
113		**114**	
115		**116**	

Exemplo	Estrutura	Exemplo	Estrutura
117		**118**	
119		**120**	
121			

Exemplo 11

[00270] A potência e o espectro de inibidores de β-lactamase foram determinados pela avaliação de sua atividade potencializadora de antibiótico.

[00271] O efeito potencializador é observado pela redução da concentração inibitória mínima de antibióticos de β-lactama na presença de inibidores de β-lactamase (*β-lactamase inhibitors*, BLIs). A atividade de BLIs em combinação com ceftazidima ou biapenem é avaliada pelo ensaio em placa verificadora (*checkerboard*) ("Antimicrobial Combinations". Em "*Antibiotics in Laboratory Medicine*", Ed. Victor Lorian, M.D., quarta edição, 1996, pp 333-338) usando o método de microdiluição de caldo realizado como recomendado pelo NCCLS ("National Committee for Clinical Laboratory Standards" (NCCLS). 1997. "*Methods for Dilution of Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically*" - Quarta Edição; "Approved

Standard". "NCCLS Document M7-A4", Vol 17 Nº 2). Neste ensaio, múltiplas diluições de duas drogas, a saber BLI e β-lactama (ceftazidima ou biapenem), são testadas, sozinhas e em combinação, em concentrações iguais a, acima de ou abaixo de suas respectivas concentrações inibitórias mínimas (*minimal inhibitory concentrations*, MICs). BLIs são solubilizados em DMSO 10% a 10 mg/mL. Soluções de estoque são depois diluídas, de acordo com a necessidade do ensaio específico, em Caldo de Mueler Hinton (*Mueller Hinton Broth*, MHB). Soluções de estoque podem ser armazenadas a -80ºC.

[00272] O ensaio em placa verificadora (*checkerboard*, CB) é realizado em placas de microtitulação. Ceftazidima ou biapenem são diluídos no eixo x, cada coluna contendo uma concentração única de antibiótico. BLIs são diluídos no eixo y, cada linha contendo uma concentração igual de BLI. O resultado destas manipulações é que cada cavidade da placa de microtitulação contém uma combinação singular de concentrações dos dois agentes. O ensaio é realizado em MHB com um inóculo bacteriano final de 5 x 10^5 CFU/mL (desde a fase log inicial da cultura). As placas de microtitulação são incubadas durante 20 h a 35ºC e são lidas usando um leitor de placa de microtitulação (Molecular Devices) a 650 nm bem como observação visual usando um espelho de leitura de placa de microtitulação. A MIC é definida como a concentração mais baixa de antibióticos, dentro da combinação, na qual o crescimento visível do organismo é completamente inibido. Atividade de BLIs é relatada em MPC8 ou a concentração potencializadora mínima para reduzir 8 vezes a MIC de antibiótico.

[00273] A potencialização de ceftazidima é estudada em cepas de várias bactérias que são resistentes à ceftazidima devido à expressão de enzimas hidrolisantes de β-lactamase. O painel de cepas usado em experimentos de placa verificadora contém β-lactamases que pertencem a todas as classes conhecidas destas enzimas: A, B, C e D. Atividade de Composto 1 é testada na concentração máxima de 40 µg/mL. Nesta concentração não é mostrada inibição de crescimento de nenhuma

bactéria testada, contudo em concentração tão baixa quanto 0,6 μg/mL ela reduz em 8 vezes MICs para ceftazidima em algumas bactérias (Tabela 2). Baseado nos resultados em CB, **1** tem uma atividade potencializadora de β-lactama de amplo espectro contra cepas expressando β-lactamases. O Composto **1** foi o mais potente contra as cepas expressando KPCs e outras enzimas de classe A (CTX-M-3) e algumas enzimas de classe C (MIR-1, CMY-2) e de classe D (OXA-2).

TABELA 2

Cepa	Organismo	Descrição	PCR	Classe	MPC8
KP1005	*Klebsiella pneumoniae*	ESBL	CTX-M-14	A	Z
KP1009	*Klebsiella pneumoniae*	ESBL	CTX-M-15	A	Y
EC1008	*Escherichia coli*	ESBL	CTX-M-3	A	X
KP1004	*Klebsiella pneumoniae*	Serina-carbapenemase	KPC-2	A	X
KP1008	*Klebsiella pneumoniae*	Serina-carbapenemase	KPC-2	A	X
EC1007	*Escherichia coli*	Serina-carbapenemase	KPC-3	A	X
KP1010	*Klebsiella pneumoniae*	ESBL	SHV-12	A	Y
KP1012	*Klebsiella pneumoniae*	ESBL	SHV-18	A	Y
ec306	*Escherichia coli*	Primeira ESBL	SHV-2	A	Y

Cepa	Organismo	Descrição	PCR	Classe	MPC8
		descrita			
ec307	*Escherichia coli*	SHV ESBL Comum	SHV-4	A	Y
ec308	*Escherichia coli*	SHV ESBL Comum	SHV-5	A	Y
EC1009	*Escherichia coli*	ESBL	TEM-10	A	Z
ec302	*Escherichia coli*	ESBL Comum em E.U.A.	TEM-10	A	Z
EC1012	*Escherichia coli*	ESBL	TEM-12	A	Y
ec303	*Escherichia coli*	ESBL Comum em E.U.A.	TEM-12	A	Y
EC1011	*Escherichia coli*	ESBL	TEM-26	A	Z
ec304	*Escherichia coli*	ESBL Comum em E.U.A.	TEM-26	A	Z
ec300	*Escherichia coli*	ESBL Comum em França	TEM-3	A	Y
ec301	*Escherichia coli*	ESBL	TEM-6	A	Z
CF1000	*Citrobacter freundii*	Hiper-expressão de AmpC		C	Y
ECL1003	*Enterobacter cloacae*	Hiper-expressão de AmpC		C	Z
ec310	*Escherichia coli*	AmpC E. cloacae-semelhante	ACT-1	C	X
EC1004	*Escherichia coli*	pAmpC	CMY-2	C	X
EC1010	*Escherichia coli*	pAmpC	CMY-6	C	Y

Cepa	Organismo	Descrição	PCR	Classe	MPC8
EC1014	*Escherichia coli*	pAmpC	DHA-1	C	Z
EC1006	*Escherichia coli*	pAmpC	FOX-5	C	Y
EC1016	*Escherichia coli*	pAmpC	FOX-5	C	Z
ec309	*Escherichia coli*	AmpC E. cloacae-semelhante	MIR-1	C	X
KP1007	*Klebsiella pneumoniae*	ESBL	OXA-10, qnrB4	D	Y
KX1000	*Klebsiella oxytoca*	ESBL	OXA-2	D	X

X = MPC8 de 2,5 μg/mL ou menor.

Y = MPC8 de maior do que 2,5 μg/mL a 10 μg/mL.

Z = MPC8 de maior do que 10 μg/mL.

[00274] A seguir, atividade potencializadora de ceftazidima de vários derivados de éster de ácido borônico cíclico foi testada usando um painel maior de cepas expressando enzimas hidrolisantes de β-lactamase. MICs de ceftazidima foram determinadas sozinhas e na presença de concentrações fixas de vários derivados de éster de ácido borônico cíclico. A maioria dos compostos foi testada a 10 μg/mL. Derivados de éster de ácido borônico cíclico foram capazes de reduzir as MICs 4 de ceftazidima em >64 vezes dependendo da β-lactamase (Tabela 3).

TABELA 3

Cepa	Organismo	Descrição	PCR	Classe	MIC de Ceftazidima (µg/mL) com ou sem derivado de éster de ácido borônico cíclico					
					Sozinha	3 a 10 µg/mL	4 a 10 µg/mL	5 a 10 µg/mL	6 a 10 µg/mL	7 a 10 µg/mL
KP1005	*Klebsiella pneumoniae*	ESBL	CTX-M-14	A	Z	Z	Z	Z	Z	Z
KP1009	*Klebsiella pneumoniae*	ESBL	CTX-M-15	A	Z	Z	Z	Z	Z	Z
KP1006	*Klebsiella pneumoniae*	ESBL	CTX-M2	A	Y	X	X	X	X	ND
EC1008	*Escherichia coli*	ESBL	CTX-M3	A	Z	Y	Y	Y	Y	Z
pa 1063	*Pseudomonas aeruginosa*	ESBL	GES-1	A	Z	Z	Z	Z	Z	Z
KP1004	*Klebsiella pneumoniae*	Serina-carbapenemase	KPC-2	A	Z	Y	Y	Y	Y	Z
KP1008	*Klebsiella pneumoniae*	Serina-carbapenemase	KPC-2	A	Y	X	X	X	X	Z
EC1007	*Escherichia coli*	Serina-carbapenemase	KPC-3	A	Z	X	X	X	X	Z
KP1010	*Klebsiella pneumoniae*	ESBL	SHV-12	A	Z	Z	Z	Y	Y	Z
KP1012	*Klebsiella pneumoniae*	ESBL	SHV-18	A	Z	Z	Z	Y	Y	Z
ec306	*Escherichia coli*	Primeira ESBL descrita	SHV-2	A	Z	Z	Z	Z	Z	Z
ec307	*Escherichia coli*	SHV ESBL Comum	SHV-4	A	Z	Z	Z	Y	Z	Z
ec308	*Escherichia coli*	SHV ESBL Comum	SHV-5	A	Z	Z	Z	Z	Z	Z
KP1011	*Klebsiella pneumoniae*	ESBL	SHV-5	A	Y	X	X	X	X	ND
EC1009	*Escherichia coli*	ESBL	TEM-10	A	Z	Z	Z	Z	Z	Z

Cepa	Organismo	Descrição	PCR	Classe	MIC de Ceftazidima (µg/mL) com ou sem derivado de éster de ácido borônico cíclico					
					Sozinha	3 a 10 µg/mL	4 a 10 µg/mL	5 a 10 µg/mL	6 a 10 µg/mL	7 a 10 µg/mL
ec302	*Escherichia coli*	ESBL Comum em E.U.A.	TEM-10	A	Z	Z	Z	Z	Z	Z
EC1012	*Escherichia coli*	ESBL	TEM-12	A	Z	Z	Z	Y	Y	Z
ec303	*Escherichia coli*	ESBL Comum em E.U.A.	TEM-12	A	Z	Z	Z	Y	Y	Z
EC1011	*Escherichia coli*	ESBL	TEM-26	A	Z	Z	Z	Z	Z	Z
ec300	*Escherichia coli*	ESBL Comum em França	TEM-3	A	Z	Z	Z	Y	Z	Z
ec301	*Escherichia coli*	ESBL	TEM-6	A	Z	Z	Z	Z	Z	Z
KP1014	*Klebsiella pneumoniae*	Metallo β-lactamase	Vim-1	B	Z	Z	Z	Z	Z	ND
CF1000	*Citrobacter freundii*	Hiper-expressão de AmpC		C	Z	Z	Z	Y	Y	Z
CF1001	*Citrobacter freundii*	Hiper-expressão de AmpC		C	Z	Z	Z	Y	Y	ND
ECL1002	*Enterobacter cloacae*	Hiper-expressão de AmpC		C	Z	Z	Y	Y	Y	Z
ECL1003	*Enterobacter cloacae*	Hiper-expressão de AmpC		C	Z	Z	Z	Z	Z	ND
ec310	*Escherichia coli*	AmpC E. cloacae-semelhante	ACT-1	C	Z	Y	Y	X	X	Z
EC1004	*Escherichia coli*	pAmpC	CMY-2	C	Z	Y	Y	Y	Y	Z

Cepa	Organismo	Descrição	PCR	Classe	MIC de Ceftazidima (µg/mL) com ou sem derivado de éster de ácido borônico cíclico					
					Sozinha	3 a 10 µg/mL	4 a 10 µg/mL	5 a 10 µg/mL	6 a 10 µg/mL	7 a 10 µg/mL
SA1000	*Salmonella*	pAmpC	CMY-2	C	Z	Z	Y	Y	X	ND
KP1013	*Klebsiella pneumoniae*	pAmpC	CMY-2	C	Z	Z	Y	Y	Y	ND
EC1010	*Escherichia coli*	pAmpC	CMY-6	C	Z	Z	Y	Y	Y	Z
EC1014	*Escherichia coli*	pAmpC	DHA-1	C	Z	Y	Y	X	X	Z
EC1006	*Escherichia coli*	pAmpC	FOX-5	C	Z	Y	Z	Y	Y	Z
EC1016	*Escherichia coli*	pAmpC	FOX-5	C	Z	Z	Z	Z	Z	ND
ec309	*Escherichia coli*	AmpC E. cloacae-semelhante	MIR-1	C	Z	Y	Y	X	X	Z
PAM2005	*Pseudomonas aeruginosa*	ampC		C	Z	Z	Z	Z	Z	Z
PAM2035	*Pseudomonas aeruginosa*	ampC mexA:tet		C	Z	Z	Z	Y	Y	Z
KP1007	*Klebsiella pneumoniae*	ESBL	OXA-10	D	Z	Z	Z	Y	Y	Z
KX1000	*Klebsiella oxytoca*	ESBL	OXA-2	D	Z	Z	Y	Y	Y	Y
AB1054	*Acinetobacter baumannii*	OXA-carbapenemase	OXA-23	D	Z	Z	Z	Z	Z	Z
AB1052	*Acinetobacter baumannii*	OXA-carbapenemase	OXA-24	D	Z	Z	Z	Z	Z	ND
AB1057	*Acinetobacter baumannii*	OXA-carbapenemase	OXA-58	D	Z	Z	Z	Z	Z	Z

X = MIC de1 µg/mL ou menor.

Cepa	Organismo	Descrição	PCR	Classe	MIC de Ceftazidima (µg/mL) com ou sem derivado de éster de ácido borônico cíclico					
					Sozinha	3 a 10 µg/mL	4 a 10 µg/mL	5 a 10 µg/mL	6 a 10 µg/mL	7 a 10 µg/mL
Y = MIC de maior do que 1 µg/mL a 8 µg/mL. Z = MIC de maior do que 8 µg/mL. ND = Não Determinada.										

[00275] Biapenem é um β-lactama carbapenem; apenas β-lactamases selecionadas concedem resistência a esta classe de antibióticos. Dentre elas estão serina carbapenemases que pertencem às classe A e classe D. A potencialização de biapenem é estudada em cepas expressando várias carbapenemases destas classes usando ensaios em CB. Vários derivados de éster de ácido borônico cíclico mostraram potencialização significativa de biapenem contra as cepas expressando carbapenemases de classe A: MPC8 (concentração potencializadora mínima (µg/mL) para reduzir em 8 vezes a MIC de Biapenem) variadas de 0,02 µg/mL a 0,16 µg/mL (Tabela 4). Derivados de éster de ácido borônico cíclico foram capazes de reduzir MICs de biapenem MICs até 1.000 vezes (Tabela 4).

TABELA 4

Cepa	Organismo	Descrição	PCR	Classe	Composto	MPC8
ECL1004	*Enterobacter cloacae*	Serina-carbapenemase	NMC-A	A	**1**	Y
EC1007	*Escherichia coli*	Serina-carbapenemase	KPC-3	A	**1**	X
KP1004	*Klebsiella pneumoniae*	Serina-carbapenemase	KPC-2	A	**1**	Y
SM1000	*Serratia marcescens*	Serina-carbapenemase	SME-2	A	**1**	Y
ECL1004	*Enterobacter cloacae*	Serina-carbapenemase	NMC-A	A	**2**	Y
EC1007	*Escherichia coli*	Serina-carbapenemase	KPC-3	A	**2**	X
KP1004	*Klebsiella pneumoniae*	Serina-carbapenemase	KPC-2	A	**2**	X
SM1000	*Serratia marcescens*	Serina-carbapenemase	SME-2	A	**2**	Y
ECL1004	*Enterobacter cloacae*	Serina-carbapenemase	NMC-A	A	**3**	X
EC1007	*Escherichia coli*	Serina-carbapenemase	KPC-3	A	**3**	X
KP1004	*Klebsiella pneumoniae*	Serina-carbapenemase	KPC-2	A	**3**	X
KP1008	*Klebsiella pneumoniae*	Serina-	KPC-2	A	**3**	X

Cepa	Organismo	Descrição	PCR	Classe	Composto	MPC8
		carbapenemase				
SM1000	*Serratia marcescens*	Serina-carbapenemase	SME-2	A	**3**	Y
AB1052	*Acinetobacter baumannii*	OXA-carbapenemase	OXA-24	D	**3**	Z
AB1054	*Acinetobacter baumannii*	OXA-carbapenemase	OXA-23	D	**3**	Z
AB1057	*Acinetobacter baumannii*	OXA-carbapenemase	OXA-58	D	**3**	Z
ECL1004	*Enterobacter cloacae*	Serina-carbapenemase	NMC-A	A	**4**	X
EC1007	*Escherichia coli*	Serina-carbapenemase	KPC-3	A	**4**	X
KP1004	*Klebsiella pneumoniae*	Serina-carbapenemase	KPC-2	A	**4**	X
KP1008	*Klebsiella pneumoniae*	Serina-carbapenemase	KPC-2	A	**4**	X
SM1000	*Serratia marcescens*	Serina-carbapenemase	SME-2	A	**4**	X
AB1052	*Acinetobacter baumannii*	OXA-carbapenemase	OXA-24	D	**4**	Z
AB1054	*Acinetobacter baumannii*	OXA-carbapenemase	OXA-23	D	**4**	Z
AB1057	*Acinetobacter baumannii*	OXA-	OXA-58	D	**4**	Z

Cepa	Organismo	Descrição	PCR	Classe	Composto	MPC8
		carbapenemase				
ECL1004	*Enterobacter cloacae*	Serina-carbapenemase	NMC-A	A	**5**	Y
EC1007	*Escherichia coli*	Serina-carbapenemase	KPC-3	A	**5**	X
KP1004	*Klebsiella pneumoniae*	Serina-carbapenemase	KPC-2	A	**5**	X
SM1000	*Serratia marcescens*	Serina-carbapenemase	SME-2	A	**5**	Y
AB1052	*Acinetobacter baumannii*	OXA-carbapenemase	OXA-24	D	**5**	Z
AB1054	*Acinetobacter baumannii*	OXA-carbapenemase	OXA-23	D	**5**	Z
AB1057	*Acinetobacter baumannii*	OXA-carbapenemase	OXA-58	D	**5**	Z
ECL1004	*Enterobacter cloacae*	Serina-carbapenemase	NMC-A	A	**6**	Y
EC1007	*Escherichia coli*	Serina-carbapenemase	KPC-3	A	**6**	X
KP1004	*Klebsiella pneumoniae*	Serina-carbapenemase	KPC-2	A	**6**	X
SM1000	*Serratia marcescens*	Serina-carbapenemase	SME-2	A	**6**	Y
AB1052	*Acinetobacter baumannii*	OXA-	OXA-24	D	**6**	Z

Cepa	Organismo	Descrição	PCR	Classe	Composto	MPC8
		carbapenemase				
AB1054	*Acinetobacter baumannii*	OXA-carbapenemase	OXA-23	D	**6**	X
AB1057	*Acinetobacter baumannii*	OXA-carbapenemase	OXA-58	D	**6**	Z

X = MPC8 de menor do que 0,16 μg/mL.

Y = MPC8 de 0,16 μg/mL a 1 μg/mL.

Z = MPC8 de maior do que 1 μg/mL.

Exemplo 12

[00276] Foi estudada a capacidade de inibidores de β-lactamase para inibir a hidrólise de ceftazidima e biapenem. Lisados foram preparados de bactérias expressando várias β-lactamases como uma fonte de enzimas. Lisados bacterianos foram preparados como segue. Uma única colônia da placa noturna nova foi transferida para 5 mL de caldo LB e crescida para OD_{600} = 0,6-0,8. A seguir, esta cultura foi transferida para 500 mL de LB e crescida para OD_{600} = 0,7-0,9. Células foram pelotizadas por centrifugação a 5.000 RPM (rotor JA-14) por 15 minutos na temperatura ambiente. A pelota foi ressuspensa em 10 mL de PBS. Foram a seguir realizados cinco ciclos de congelamento-descongela-mento ao se exporem as células a -20ºC e descongelá-las para a temperatura ambiente. Após a última etapa de descongelamento as células foram centrifugadas a 18K por 30 minutos e o sobrenadante foi coletado. Este lisado foi armazenado a -20ºC.

[00277] A seguir, a atividade dos lisados bacterianos foi otimizada para clivagem de ceftazidima e biapenem como segue. 50 μL de tampão A (Fosfato de Sódio 50 mM pH=7; glicose 0,5%, $MgCl_2$ 1 mM) foram

adicionados em cada cavidade de placa transparente a UV de 96 cavidades. 50 µL de lisado foram titulados verticalmente em coluna de placa de 96 cavidades para gerar diluições duplas de lisado. 100 µL de tampão A foram adicionados em cada cavidade, deixados em leitor de placa a 37ºC e incubados por15 minutos. 50 µL de soluções 50 µg/mL de ceftazidima ou biapenem em tampão A (pré-incubado a 37ºC por 15 minutos) foram adicionados em cada cavidade. Hidrólise de ceftazidima e biapenem foi medida a 250 nm e 296 nm, respectivamente. Este experimento foi usado para determinar a diluição ótima de lisado que produziu uma curva linear relativa ao sinal de UV que decresceu para aproximadamente OD=0,3-0,5 durante 1 hora.

[00278] Finalmente, foi determinada a potência de derivado de éster de ácido borônico cíclico para inibir a clivagem de ceftazidima e biapenem por lisados bacterianos. 100 µL de tampão A (Fosfato de Sódio 50 mM pH=7; glicose 0,5%, $MgCl_2$ 1 mM) foram adicionados em cada cavidade de placa transparente a UV de 96 cavidades. 50 µL de 6 x solução de derivado de éster de ácido borônico cíclico em tampão A foram titulados verticalmente em coluna de placa de 96 cavidades para gerar diluições triplas. 50 µL de lisado diluído em tampão A (diluição ótima é determinada em experimento acima) foram adicionados e a placa foi incubada no leitor de placa a 37ºC por 15 minutos. 50 µL de soluções a 50 µg/mL de ceftazidima ou biapenem em tampão A (pré-incubado a 37ºC por 15 minutos) foram a seguir adicionados em cada cavidade e hidrólise de ceftazidima ou biapenem foi registrada a 250 nm e 296 nm, respectivamente. EC_{50} de inibição foi determinada por plotagem da taxa de clivagem de ceftazidima ou biapenem *versus* a concentração de derivado de éster de ácido borônico cíclico.

[00279] Os resultados destes experimentos são apresentados em Tabela 5 e Tabela 6. Estes experimentos demonstram que os compostos descritos são inibidores com uma atividade de amplo espectro contra várias β-lactamases.

TABELA 5

Cepa	**Organismo**	**Descrição**	**PCR**	**Classe**	**IC_{50} (µg/mL) de inibição de Ceftazidima**					
					Tazobactam	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
KP1005	*Klebsiella pneumoniae*	ESBL	CTX-M-14	A	X	Z	Z	X	Y	Z
KP1009	*Klebsiella pneumoniae*	ESBL	CTX-M-15	A	X	Z	Z	X	Y	Y
pa 1063	*Pseudomonas aeruginosa*	ESBL	GES-1	A	Y	Z	Y	X	Y	Y
KP1004	*Klebsiella pneumoniae*	Serina-carbapenemase	KPC-2	A	Z	X	X	X	X	Z
KP1008	*Klebsiella pneumoniae*	Serina-carbapenemase	KPC-2	A	Z	Y	X	X	X	Z
EC1007	*Escherichia coli*	Serina-carbapenemase	KPC-3	A	Z	Y	X	X	X	Z
KP1010	*Klebsiella pneumoniae*	ESBL	SHV-12	A	X	Z	Z	Y	Z	Z

Cepa	**Organismo**	**Descrição**	**PCR**	**Classe**	**IC_{50} (µg/mL) de inibição de Ceftazidima**					
					Tazobactam	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
KP1012	*Klebsiella pneumoniae*	ESBL	SHV-18	A	X	Z	Z	Y	Y	Z
ec306	*Escherichia coli*	Primeira ESBL descrita	SHV-2	A	Y	Z	Z	Y	Y	Z
ec308	*Escherichia coli*	SHV ESBL Comum	SHV-5	A	X	Z	Z	Z	Z	Z
ec302	*Escherichia coli*	ESBL Comum em E.U.A.	TEM-10	A	X	Y	Z	X	Y	Y
ec303	*Escherichia coli*	ESBL Comum em E.U.A.	TEM-12	A	X	Z	Z	Y	Z	Y
ec304	*Escherichia coli*	ESBL Comum em E.U.A.	TEM-26	A	X	Z	Z	Y	Y	Y
ec300	*Escherichia coli*	ESBL Comum em França	TEM-3	A	X	Z	Z	Y	Z	Z
ec301	*Escherichia coli*	ESBL	TEM-6	A	X	Z	Z	Y	Y	Y

Cepa	**Organismo**	**Descrição**	**PCR**	**Classe**	**IC_{50} (µg/mL) de inibição de Ceftazidima**					
					Tazobactam	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
ECL1003	*Enterobacter cloacae*	Hiper-expressão de AmpC		C	ND	Z	Z	Y	Z	Z
EC1014	*Escherichia coli*	pAmpC	DHA-1	C	ND	Z	Z	Y	Z	Z
KP1007	*Klebsiella pneumoniae*	ESBL	OXA-10	D	Y	Z	Z	Y	Z	Z
KX1000	*Klebsiella oxytoca*	ESBL	OXA-2	D	X	Z	Z	X	Y	Z

X = IC_{50} de menor do que 0,1 µg/mL.

Y = IC_{50} de 0,1 µg/mL a 1 µg/mL.

Z = IC_{50} de maior do que 1 µg/mL.

ND = Não Determinada.

TABELA 6

Cepa	***Organismo***	**Descrição**	**PCR**	**Classe**	**IC_{50} (µg/mL) de inibição de hidrólise de biapenem**

					Tazobactam	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
EC1007	*Escherichia coli*	Serina-carbapenemase	KPC-3	A	Z	Y	Y	X	X	Z
KP1004	*Klebsiella pneumoniae*	Serina-carbapenemase	KPC-2	A	Z	Z	Y	X	Y	ND
KP1008	*Klebsiella pneumoniae*	Serina-carbapenemase	KPC-2	A	Z	Z	Z	Y	Y	ND
SM1000	*Serratia marcescens*	Serina-carbapenemase	SME-2	A	Y	Z	Y	X	Y	Z

X = IC_{50} de menor do que 0,1 μg/mL.

Y = IC_{50} de 0,1 μg/mL a 1 μg/mL.

Z = IC_{50} de maior do que 1 μg/mL.

ND = Não Determinada.

[00280] A potência e o espectro de inibidores de β-lactamase também são determinados pela avaliação de sua atividade potencializadora de aztreonam em um ensaio de potencialização de titulação de dose usando cepas de várias bactérias que são resistentes ao aztreonam devido à expressão de várias β-lactamases. Aztreonam é um antibiótico de monobactam e, similar à ceftazidima, é hidrolisado pela maioria das beta-lactamases que pertencem à classe A, C ou D (mas não à classe B). O efeito potencializador é observado como a

capacidade de compostos BLI para inibir o crescimento na presença de concentração sub-inibitória de aztreonam. MIC de cepas de teste varia de 32 μg/mL a > 128 μg/mL. Aztreonam está presente no meio de teste a 4 μg/mL. Compostos foram testados na concentração mais alta de 40 μg/mL. Neste ensaio a potência dos compostos é determinada como uma concentração de BLIs para inibir o crescimento de bactérias na presença de 4 μg/mL de aztreonam ($MPC_{@4}$). Tabelas 7, 8 e 9 resumem a potência de BLI de atividade potencializadora de aztreonam ($MPC_{@4}$) para várias cepas sobreexpressando beta-lactamases de classe A (ESBLs), de classe A (KPCs) e de classe C e de classe D, respectivamente. MIC de Aztreonam para cada cepa também é mostrada. Tabela 7 resume a atividade de BLIs para potencializar aztreonam contra cepas expressando ESBLs de classe A. Tabela 8 resume a atividade de BLIs para potencializar aztreonam contra cepas expressando KPCs de classe A . Tabela 9 resume a atividade de BLIs para potencializar aztreonam contra cepas expressando enzimas de classes C e D.

TABELA 7

Aztreonam MIC (μg/mL)	>128	>128	64	>128	32	128	>128	64
	AZT MPC_4 CTX-M-14 KP1005	AZT MPC_4 CTX-M-15 KP1009	AZT MPC_4 SHV-5 ec308	AZT MPC_4 SHV-12 KP1010	AZT MPC_4 SHV-18 KP1012	AZT MPC_4 TEM-10 EC1009	AZT MPC_4 TEM-10 ec302	AZT MPC_4 TEM-26 ec304
Ácido Clavulâni	1,25	1,25	0,08	0,04	0,04	0,16	0,3	0,04

co								
Tazobactam	10	20	10	1,25	1.15	2,5	5	0.6
3	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
4	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
5	Z	Y	Y	Y	X	Y	Z	Y
6	Z	Z	Z	Y	Y	Y	Z	Y
7	Z	Z	Z	Z	Y	X	Y	Y
33	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
34	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
35	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
36	Z	Z	Z	Y	Y	Z	Z	Y
37	Z	Z	Z	Y	X	Y	Z	Y
38	Z	Z	Z	Y	Z	Z	Z	Z
39	Z	Z	Z	Z	Y	Z	Z	Y
40	Z	Z	Z	Y	Z	Z	Z	Z
41	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
42	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
43	Z	Z	Z	Y	Y	Y	Z	Y
45	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
46	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
47	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
48	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
49	Z	Z	Z	Z	Y	Z	Z	Z
50	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
51	Z	Z	Z	Z	Y	Y	Z	Z
52	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
53	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
54	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
55	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Y
56	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z

57	Z	Z	Z	Z	Y	Z	Z	Z
58	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
59	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
60	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
61	Z	Z	Z	Y	Y	Z	Z	Z
62	X	X	X	X	X	X	Y	X
63	Y	Y	Y	X	X	Y	Z	Y
64	Y	Y	X	X	X	Y	Y	X
65	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
66	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z

X = $MPC_{@4}$ de menor do que 5 μg/mL.

Y = $MPC_{@4}$ de 5 μg/mL a 20 μg/mL.

Z = $MPC_{@4}$ de maior do que 20 μg/mL.

ND = Não Determinada.

TABELA 8

Aztreonam MIC	>128	64	>128	Aztreonam MIC	>128	64	>128
	AZT MPC_4 KPC-2 KP1004	AZT MPC_4 KPC-2 KP1008	AZT MPC_4 KPC-3 EC1007		AZT MPC_4 KPC-2 KP1004	AZT MPC_4 KPC-2 KP1008	AZT MPC_4 KPC-3 EC1007
Ácido Clavulânico	>40	20	40	Ácido Clavulânico	>40	20	40
Tazobactam	>40	>40	>40	Tazobactam	>40	>40	>40
3	X	X	X	**48**	X	X	X
4	X	X	X	**49**	X	X	X

5	X	X	X	**50**	X	X	X
6	X	X	X	**51**	X	X	X
33	X	X	X	**52**	Y	X	X
34	X	X	X	**53**	Y	X	X
35	Y	X	X	**54**	Z	X	Y
36	Z	Z	Z	**55**	Y	X	X
37	X	X	X	**56**	Y	X	X
38	Z	X	X	**57**	X	X	X
39	Y	X	X	**58**	Z	Z	Z
40	Z	Y	Z	**59**	Z	Z	Z
41	Y	X	X	**60**	Z	Y	Y
42	Y	X	X	**61**	X	X	X
43	X	X	X	**62**	Y	X	Y
				63	Z	Y	Y
45	Z	Y	X	**64**	Z	X	Y
46	X	X	X	**65**	Z	Z	Z
47	Z	Y	Y	**66**	Y	X	X

X = $MPC_{@4}$ de menor do que 5 μg/mL.

Y = $MPC_{@4}$ de 5 μg/mL a 20 μg/mL.

Z = $MPC_{@4}$ de maior do que 20 μg/mL.

ND = Não Determinada.

TABELA 9

Classe	C	C	C	D	D
Aztreonam MIC	64	>128	32	128	128
	AZT MPC$_{@4}$ ECL1002	AZT MPC$_{@4}$ CMY-6 EC1010	AZT MPC$_{@4}$ PAM2035	AZT MPC$_{@4}$ OXA-10, qnrB4 KP1007	AZT MPC$_{@4}$ OXA-2, KPX1001
Ácido Clavulânico	>40	40	>40	0,08	5
Tazobactam	>40	20	20	5	>40
3	Z	Z	Z	Z	Z
4	Y	Y	Z	Z	Z
5	Y	Y	X	X	Y
6	Y	Z	Y	Y	Z
33	Z	Z	Z	Z	Z
34	Z	Z	Z	Z	Z
35	Z	Z	Z	Z	Z
36	Z	Z	Z	Y	Z
37	Z	Z	Z	Z	X
38	Z	Z	Z	Z	Z
39	Z	Z	Z	Z	Z
40	Z	Z	Z	Z	Z
41	Z	Z	Z	Z	Z
42	Z	Z	Z	Z	Z
43	Y	Y	Y	Z	Y
45	Z	Z	Z	Z	Z
46	Z	Z	Z	Z	Z

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

X = $MPC_{@4}$ de menor do que 5 μg/mL.

Y = $MPC_{@4}$ de 5 μg/mL a 20 μg/mL.

Z = $MPC_{@4}$ de maior do que 20 μg/mL.

ND = Não Determinada.

[00281] A potência e o espectro de inibidores de β-lactamase também são determinados pela avaliação de sua atividade potencializadora de biapenem em um ensaio de potencialização de titulação de dose usando cepas expressando serina-carbapenemases

(tal como KPC). O efeito potencializador é observado como a capacidade de compostos BLI para inibir o crescimento na presença de concentração sub-inibitória de biapenem. MIC de cepas de teste varia de 4 µg/mL a > 1 µg/mL. Biapenem está presente no meio de teste a 1 µg/mL. Compostos foram testados na concentração mais alta de 40 µg/mL. Neste ensaio a potência dos compostos é determinada como uma concentração de BLIs para inibir o crescimento de bactérias na presença de 1 µg/mL de biapenem (MPC@1). Tabela 10 resume a potência de BLI de capacidade potencializadora de biapenem (MPC@1). MIC de biapenem para cada cepa também é mostrada.

TABELA 10

Biapenem MIC	>8	8	4	8	Biapenem MIC	>8	8	4	8
	BPM MPC @1 KP1004 KPC-2	BPM MPC @1 KP1008 KPC-2	BPM MPC @1 EC1007 KPC-3	BPM MPC @1 ECL1004 NMC-A		BPM MPC @1 KP1004 KPC-2	BPM MPC @1 KP1008 KPC-2	BPM MPC @1 EC1007 KPC-3	BPM MPC @1 ECL1004 NMC-A
Tazobactam	40	0,3	5	0.6	Tazobactam	40	0,3	5	0.6
3	X	X	X	Y	**48**	X	X	X	X
4	X	X	X	X	**49**	X	X	X	X
5	X	X	X	X	**50**	X	X	X	X
6	X	X	X	X	**51**	X	X	X	Y
33	X	X	X	X	**52**	X	X	X	Y
34	X	X	X	Y	**53**	X	X	X	Y
35	X	X	X	Y	**54**	X	X	X	X

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

X = $MPC_{@1}$ de menor do que 1 μg/mL.

Y = $MPC_{@1}$ de 1 μg/mL a 5 μg/mL.

Z = $MPC_{@1}$ de maior do que 5 μg/mL.

ND = Não Determinada.

[00282] Alguns lisados bacterianos também foram otimizados para a clivagem de aztreonam e nitrocefina. EC_{50} de inibição foi determinada pela plotagem da taxa de clivagem de aztreonam ou nitrocefina *versus* a concentração de BLI. Os resultados destes experimentos são apresentados em Tabela 11. Estes experimentos confirmaram que os compostos descritos são inibidores com uma atividade de amplo espectro contra várias β-lactamases.

TABELA 11

	AZT IC_{50} KP1005 CTX-M-14	AZT IC_{50} KP1009 CTX-M-15	AZT IC_{50} ec302 TEM-10	AZT IC_{50} ec304 TEM-26	AZT IC_{50} KP1004 KPC-2	AZT IC_{50} KP1008 KPC-2	AZT IC_{50} EC1007 KPC-3	AZT IC_{50} KP1007 OXA-10	AZT IC_{50} KPX1001 OXA-2	NCF IC_{50} EC1010 pAmpC (CMY-6)
Ácido Clavulânico	0,0548	0,247	0,027	0,027	0,74	2,22	1,48	1,48	0,08	ND
Tazobactam	<0,0274	0,027	0,055	0,027	0,74	2,22	0,74	4,44	0,0274	ND
3	X	Z	Z	Z	X	Y	X	Z	Z	Z
4	X	Y	Z	Z	X	X	X	Z	Z	Z
5	X	Y	Z	Z	X	X	X	Z	X	Z
6	X	X	Z	Z	X	X	X	Z	Y	Z
33	X	Z	Z	Z	Y	Y	X	Z	Y	Z
34	Z	Z	Z	Z	Y	Y	X	Z	Z	Z
35	Z	Z	Z	Z	Z	Z	X	Z	Z	Z
36	X	X	X	X	Y	Y	X	Z	Z	Z
37	X	X	Z	Z	X	X	X	Y	Y	X
38	X	Y	Z	Y	X	X	X	Z	Y	Y
39	Y	Y	Z	Y	X	Y	X	Z	Y	Z
40	X	X	Z	Y	Y	Z	Y	Y	X	Y
41	Z	Z	Z	Z	X	X	X	Z	Z	Z
42	Z	Z	Z	Z	X	X	X	Z	Z	Z
43	Y	Z	Z	Z	X	X	X	Z	Y	Z
45	Z	Z	Z	Z	Y	Y	X	Z	Z	Z
46	Z	Z	Z	Z	X	X	X	Z	Z	Z
47	Z	Z	Z	Z	Y	Y	X	Z	Z	Z
48	Y	Z	Z	Z	X	Y	X	Z	Y	Z
49	Y	Z	Z	Z	X	X	X	Z	Y	Z
50	Y	Z	Z	Z	X	X	X	Z	Z	Z
51	Z	Z	Z	Z	X	X	X	Z	Y	Y
52	Z	Z	Z	Z	X	Y	Y	Z	Z	Z
53	Z	Z	Z	Z	X	Y	Y	Z	Y	Z
54	X	Z	Z	Z	X	X	X	Z	Y	Y
55	Y	Z	Z	Y	X	X	X	Z	Y	Z
56	X	Y	Z	Z	X	X	X	Z	Y	Y
57	X	Z	Z	Z	X	X	X	Z	Z	Z
58	Y	Z	Z	Z	X	X	X	Z	Z	Z
59	Z	Z	Z	Z	Y	X	Y	Z	Y	Z
60	Y	Y	Z	Z	X	X	X	Z	Y	Y
61	Y	Z	Z	Z	X	X	X	Z	Y	Z
62	Y	Y	Z	Y	Y	X	X	Z	Z	Z

63	Y	Y	Z	Z	Y	Y	Y	Z	Y	Y
65	Y	Z	Z	Z	Y	Y	Z	Z	Y	Z
66	Y	Z	Z	Z	X	X	X	Z	X	Z

X = IC_{50} de menor do que 0,5 μg/mL.

Y = IC_{50} de 0,5 μg/mL a 2 μg/mL.

Z = IC_{50} de maior do que 2 μg/mL.

ND = Não Determinada.

Exemplo 13

[00283] Inibidores de β-lactamase selecionados também foram testados para a sua capacidade para potencializar o monobactam tigemonam. O efeito potencializador é observado como a capacidade dos compostos de BLI para inibir o crescimento na presença de concentração sub-inibitória de tigemonam. MIC de cepas de teste varia de 8 μg/mL a > 128 μg/mL. Tigemonam está presente no meio de teste a 4 μg/mL. Compostos foram testados na concentração mais alta de 40 μg/mL. Neste ensaio a potência de compostos é determinada como a concentração de BLIs para inibir o crescimento de bactérias na presença de 4 μg/mL de aztreonam ($MPC_{@4}$). Tabelas 12 e 13 resumem a potência de BLI de potencialização de tigemonam ($MPC_{@4}$) para várias cepas sobre-expressando beta-lactamases de classe A (ESBLs), de classe C e de classe D beta, respectivamente. MIC de tigemonam para cada cepa também é mostrada. Tabela 12 resume as atividades de BLIs para potencializar tigemonam contra cepas expressando ESBLs de classe A. Tabela 13 resume a atividade de BLIs para potencializar aztreonam contra cepas expressando enzimas de classes C e D.

TABELA 12

Tigemonam MIC (µg/mL)	512	256	>512	256	64	256	>512	512
	MPC_4 CTX-M-14 KP1005	MPC_4 CTX-M-15 KP1009	MPC_4 SHV-5 ec308	MPC_4 SHV-12 KP1010	MPC_4 SHV-18 KP1012	MPC_4 TEM-10 EC1009	MPC_4 TEM-10 ec302	MPC_4 TEM-26 ec304
Tazobactam	10	10	5	1,25	1,25	2,5	5	1,25
Ácido Clavulânico	2,5	1,25	≤ 0,6	≤ 0,6	≤ 0,6	≤ 0,6	2,5	≤ 0,6
5	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
9	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
18	X	X	Y	X	X	X	Y	Y
37	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
48	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
63	Z	Y	Z	Y	Y	Z	Z	Z
64	Z	Y	Y	X	Y	Y	Z	Z
67	Z	Y	Z	Y	Y	Z	Z	Z
68	Y	Y	Y	X	X	Y	Y	Y

X = $MPC_{@4}$ de menor do que 2 µg/mL.

Y = $MPC_{@4}$ de 2 µg/mL a 10 µg/mL.

Z = $MPC_{@4}$ de maior do que 10 µg/mL.

ND = Não Determinada.

TABELA 13

Classe	C	C	C	D	S
Tigemonam MIC (µg/mL)	32	16	8	256	8
	MPC_4 ECL1002	MPC_4 CMY-6, EC1010	MPC_4 PAM2035	MPC_4 OXA-10, KP1007	MPC_4 OXA-2, KPX1001
Tazobactam	10	2,5	5	5	40
Ácido Clavulânico	>40	40	> 40	≤ 0,6	1,25
5	Y	X	X	Z	X
9	Y	Y	Y	Z	X
18	Y	X	X	Y	Y
37	X	X	X	Z	X
48	Y	X	Y	Z	X
63	Y	X	Y	Y	X
64	X	X	Y	X	Y
67	Y	X	X	Z	X
68	Y	X	Y	X	X

X = $MPC_{@4}$ de menor do que 2 µg/mL.

Y = $MPC_{@4}$ de 2 µg/mL a 10 µg/mL.

Z = $MPC_{@4}$ de maior do que 10 µg/mL.

ND = Não Determinada.

Exemplo 14

[00284] Ensaios em tabuleiro verificador foram usados para avaliar a capacidade de Composto **5** para potencializar vários carbapenens

(biapenem, doripenem, ertapenem, imipenem e meropenem) contra as cepas expressando apenas KPC ou em combinação com outras beta-lactamases adicionais. A concentração mais alta de Composto **5** foi 10 mg/L. Os resultados são apresentado em Tabela 14. Composto **5** foi capaz de significativamente potencializar os múltiplos carbapenens.

TABELA 14

		Concentração de Composto 5 (mg/L) para potencializar carbapenem (mg/L)									
Organismo	**Cepa**	**Enzimas**	**Antibiótico**	***0***	***0,16***	***0,31***	***0.625***	***1,25***	***2,5***	***5***	**10**
Klebsiella pneumoniae	KP1004	KPC-2	Biapenem	Z	X	X	X	X	X	X	X
Klebsiella pneumoniae	KP1004	KPC-2	Doripenem	Y	Y	X	X	X	X	X	X
Klebsiella pneumoniae	KP1004	KPC-2	Ertapenem	Z	Z	Y	Y	X	X	X	X
Klebsiella pneumoniae	KP1004	KPC-2	Imipenem	Z	X	X	X	X	X	X	X
Klebsiella pneumoniae	KP1004	KPC-2	Meropenem	Z	Y	Y	X	X	X	X	X

Klebsiella pneumoniae	KP1008	KPC-2	Biapenem	Z	X	X	X	X	X	NG	NG
Klebsiella pneumoniae	KP1008	KPC-2	Doripenem	Y	X	X	X	X	X	NG	NG
Klebsiella pneumoniae	KP1008	KPC-2	Ertapenem	Z	X	X	X	X	X	NG	NG
Klebsiella pneumoniae	KP1008	KPC-2	Imipenem	Y	X	X	X	X	X	NG	NG
Klebsiella pneumoniae	KP1008	KPC-2	Meropenem	Y	X	X	X	X	X	NG	NG
Klebsiella pneumoniae	KP1082	KPC-2, SHV-1	Biapenem	Y	X	X	X	X	X	X	X
Klebsiella pneumoniae	KP1082	KPC-2, SHV-1	Doripenem	Y	X	X	X	X	X	X	X

Klebsiella pneumoniae	KP1082	KPC-2, SHV-1	Ertapenem	Y	X	X	X	X	X	X	X
Klebsiella pneumoniae	KP1082	KPC-2, SHV-1	Imipenem	Y	X	X	X	X	X	X	X
Klebsiella pneumoniae	KP1082	KPC-2, SHV-1	Meropenem	Y	X	X	X	X	X	X	X
Klebsiella pneumoniae	KP1087	KPC-2, CTX-M-15, SHV-11, TEM-1	Biapenem	Z	Z	Z	Z	Y	Y	X	X
Klebsiella pneumoniae	KP1087	KPC-2, CTX-M-15, SHV-11, TEM-1	Doripenem	Z	Z	Z	Z	Z	Y	Y	X

Klebsiella pneumoniae	KP1087	KPC-2, CTX-M-15, SHV-11, TEM-1	Ertapenem	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Y	Y
Klebsiella pneumoniae	KP1087	KPC-2, CTX-M-15, SHV-11, TEM-1	Imipenem	Z	Y	Y	Y	Y	Y	X	X
Klebsiella pneumoniae	KP1087	KPC-2, CTX-M-15, SHV-11, TEM-1	Meropenem	Z	Z	Z	Z	Z	Y	Y	X
Klebsiella oxytoca	KX1019	KPC-2, OXA-2	Biapenem	Z	Y	Y	Y	Y	Y	X	X

Klebsiella oxytoca	KX1019	KPC-2, OXA-2	Doripenem	Y	Y	Y	Y	X	X	X	X
Klebsiella oxytoca	KX1019	KPC-2, OXA-2	Ertapenem	Z	Y	Y	Y	Y	Y	X	X
Klebsiella oxytoca	KX1019	KPC-2, OXA-2	Imipenem	Y	Y	Y	Y	X	X	X	X
Klebsiella oxytoca	KX1019	KPC-2, OXA-2	Meropenem	Y	Y	Y	X	X	X	X	X
Klebsiella oxytoca	KX1017	KPC-2, OXA-2, SHV-30	Biapenem	Y	Y	Y	X	X	X	X	X
Klebsiella oxytoca	KX1017	KPC-2, OXA-2, SHV-30	Doripenem	Y	Y	Y	Y	X	X	X	X

Klebsiella oxytoca	KX1017	KPC-2, OXA-2, SHV-30	Ertapenem	Z	Y	Y	Y	Y	X	X	X
Klebsiella oxytoca	KX1017	KPC-2, OXA-2, SHV-30	Imipenem	Z	Y	X	X	X	X	X	X
Klebsiella oxytoca	KX1017	KPC-2, OXA-2, SHV-30	Meropenem	Y	Y	Y	X	X	X	X	X
Klebsiella oxytoca	KX1018	KPC-2, SHV-40, OXY-1	Biapenem	Z	X	X	X	X	X	NG	NG
Klebsiella oxytoca	KX1018	KPC-2, SHV-40, OXY-1	Doripenem	Y	X	X	X	X	X	NG	NG

Klebsiella oxytoca	KX1018	KPC-2, SHV-40, OXY-1	Ertapenem	Z	X	X	X	X	X	NG	NG
Klebsiella oxytoca	KX1018	KPC-2, SHV-40, OXY-1	Imipenem	Y	X	X	X	X	X	NG	NG
Klebsiella oxytoca	KX1018	KPC-2, SHV-40, OXY-1	Meropenem	Y	X	X	X	X	X	NG	NG
Escherichia coli	EC1007	KPC-3	Biapenem	Z	X	X	X	X	X	X	X
Escherichia coli	EC1007	KPC-3	Doripenem	Y	X	X	X	X	X	X	X
Escherichia coli	EC1007	KPC-3	Ertapenem	Z	X	X	X	X	X	X	X
Escherichia coli	EC1007	KPC-3	Imipenem	Z	X	X	X	X	X	X	X
Escherichia coli	EC1007	KPC-3	Meropenem	Y	X	X	X	X	X	X	X

Enterobacter cloacae	ECL 1058	KPC-3, SHV-11, TEM-1	Biapenem	Z	Y	Y	Y	X	X	X	X
Enterobacter cloacae	ECL 1058	KPC-3, SHV-11, TEM-1	Doripenem	Z	Y	Y	Y	Y	X	X	X
Enterobacter cloacae	ECL 1058	KPC-3, SHV-11, TEM-1	Ertapenem	Z	Z	Z	Z	Y	Y	X	X
Enterobacter cloacae	ECL 1058	KPC-3, SHV-11, TEM-1	Imipenem	Z	Y	Y	Y	X	X	X	X
Enterobacter cloacae	ECL 1058	KPC-3, SHV-11, TEM-1	Meropenem	Z	Y	Y	Y	Y	X	X	X

Enterobacter cloacae	ECL 1059	KPC-3, SHV-12, TEM-1	Biapenem	Y	X	X	X	X	X	X	X
Enterobacter cloacae	ECL 1059	KPC-3, SHV-12, TEM-1	Doripenem	Y	X	X	X	X	X	X	X
Enterobacter cloacae	ECL 1059	KPC-3, SHV-12, TEM-1	Ertapenem	Y	X	X	X	X	X	X	X
Enterobacter cloacae	ECL 1059	KPC-3, SHV-12, TEM-1	Imipenem	Y	X	X	X	X	X	X	X
Enterobacter cloacae	ECL 1059	KPC-3, SHV-12, TEM-1	Meropenem	Y	X	X	X	X	X	X	X

Klebsiella pneumoniae	KP1083	KPC-3, SHV-1, TEM-1	Biapenem	Z	Y	X	X	X	X	X	X
Klebsiella pneumoniae	KP1083	KPC-3, SHV-1, TEM-1	Doripenem	Z	Y	X	X	X	X	X	X
Klebsiella pneumoniae	KP1083	KPC-3, SHV-1, TEM-1	Ertapenem	Z	Y	X	X	X	X	X	X
Klebsiella pneumoniae	KP1083	KPC-3, SHV-1, TEM-1	Imipenem	Z	Y	X	X	X	X	X	X
Klebsiella pneumoniae	KP1083	KPC-3, SHV-1, TEM-1	Meropenem	Z	Y	X	X	X	X	X	X

Klebsiella pneumoniae	KP1084	KPC-3, SHV-11, TEM-1	Biapenem	Z	Z	Z	Z	Z	Y	X	X
Klebsiella pneumoniae	KP1084	KPC-3, SHV-11, TEM-1	Doripenem	Z	Z	Z	Z	Y	Y	Y	X
Klebsiella pneumoniae	KP1084	KPC-3, SHV-11, TEM-1	Ertapenem	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Y	Y
Klebsiella pneumoniae	KP1084	KPC-3, SHV-11, TEM-1	Imipenem	Z	Z	Z	Y	Y	Y	X	X
Klebsiella pneumoniae	KP1084	KPC-3, SHV-11, TEM-1	Meropenem	Z	Z	Z	Z	Z	Y	Y	X

Klebsiella pneumoniae	KP1088	KPC-3, SHV-11, TEM-1	Biapenem	Z	Y	X	X	X	X	X	X
Klebsiella pneumoniae	KP1088	KPC-3, SHV-11, TEM-1	Doripenem	Y	Y	Y	X	X	X	X	X
Klebsiella pneumoniae	KP1088	KPC-3, SHV-11, TEM-1	Ertapenem	Z	Z	Y	X	X	X	X	X
Klebsiella pneumoniae	KP1088	KPC-3, SHV-11, TEM-1	Imipenem	Z	Y	X	X	X	X	X	X
Klebsiella pneumoniae	KP1088	KPC-3, SHV-11, TEM-1	Meropenem	Z	Y	Y	X	X	X	X	X

X = MIC de menor do que 0,5 mg/L.

Y = MIC de 0,5 mg/L a 4 mg/L.

Z = MIC de maior do que 4 mg/L.

NG = Sem crescimento.

Exemplo 15

[00285] Um modelo *in vivo* pode ser usado para avaliar as propriedades farmacocinéticas de dose única e a biodisponibilidade oral absoluta de um composto de teste. Como descrito mais especificamente abaixo, um composto de teste é administrado a ratos Sprague-Dawley (SD) quer intravenosamente quer oralmente em um planejamento de estudo cruzado e são medidas as propriedades farmacocinéticas e a biodisponibilidade oral resultantes.

[00286] Para administração intravenosa, ratos machos receberam durante 30 minutos uma dose de infusão intravenosa de 20 ou 50 mg/kg de Composto **5** via cânula em veia femoral. Amostras de plasma (0,3 mL) foram coletadas da cânula em veia jugular a 0,17, 0,33, 0,47, 0,58, 0,68, 0,75, 1, 2, 3, 4 e 6 h após a dosagem. Para administração oral, ratos machos receberam 50 mg/kg de Composto **5** (em solução salina) ou de Composto **62** (em etanol 100%) oralmente usando uma extremidade de sonda para gavagem oral. Amostras de plasma foram coletadas de cada rato a 0,08, 0,17, 0,25, 0,33, 0,50, 0,75, 1, 2, 3, 4 e 6 h após a dosagem.

[00287] Concentrações plasmáticas dos compostos foram testados usando o método de LC/MS/MS com um limite inferior de 10 ng/mL para Composto **5** e de100 ng/mL para o Composto **6**2. Extração: volumes de 50 µL de plasma de amostras e padrões foram extraídos usando 200 µL de metanol com acetato de amônio 100 mM, gatifloxacina 2 µg/mL (padrão interno para o Composto **62**) e Composto

38 a 2 µg/mL (padrão interno para Composto **5**). As amostras foram misturadas e centrifugadas por 3 0min a 3000 x g. 150 µL de sobrenadante foram removidos e adicionados em 450 µL de água.

[00288] HPLC - espectrometria de massas: uma bomba Agilent 1100HPLC, um autoamostrador HTC PAL e um espectrômetro de massas Sciex 3200Q foram usados para separação e quantificação. Composto **62** e seu padrão interno foram detectados usando +ESI. Composto **5** e seu padrão interno foram detectados usando -ESI. LC/MS/MS: 1) Coluna: Chromolith FastGradient RP-18e, 50 mmx 2mm; 2) Fase móvel A: Aquosa, Água com 0,1% de TFA, Fase orgânica B: Acetonitrila com 0,1% de TFA; Taxa de fluxo: 600 µL/min; Volume de Injeção: 10µL; Gradiente de HPLC: 5% de B → 0% B, 0,01 → 1,5 min; 60% de B, 1,5 → 1,6 min; 60% de B → 5% de B, 1,6 → 1,7 min; 5% de B, 1,7 → 2,7 min.

[00289] Concentrações plasmáticas foram modeladas usando WinNonlin® (Pharsight Corp, Mountain View, CA).

[00290] Neste experimento, três ratos machos Sprague Dawley receberam o Composto **5** por rota intravenosa ou oral. Em instantes de tempo designados, os sangues foram coletados e analisados. Como mostrado nas Tabela 15 e Figura 1 acima, o Composto **5** tem uma PK (farmacocinética) em ratos. Contudo, o Composto **5** não é oralmente absorvido.

TABELA 15

Rota de Administração	**Dose/ (mg/kg)**	**$T_{1/2}$ (h)**	**$C_{máx}$ (mg/L)**	**CL/F (L/h/kg)**	**AUC (mg*h/L)**
IV	20	1,56	19,82	1,65	12,15
IV	50	4,53	45,93	1,77	28,19
PO	50	1,55	0,29	60,38	0,81

[00291] Neste experimento, três ratos machos Sprague Dawley receberam o Composto **5** intravenosamente ou o Composto **62** oralmente (pró-droga para o Composto **5**). Amostras de plasma foram coletadas em instantes de tempo designados e analisadas para a presença de Composto **5**. Este estudo foi planejado para determinar a biodisponibilidade oral de Composto **62** uma pró-droga de Composto **5**. Ratos machos (não em jejum) foram oralmente administrados com 50 mg/kg de pró-droga Composto **62**. Como mostrado em Figura 2, a pró-droga de Composto **5** Tem biodisponibilidade oral de maior do que 80%.

[00292] Polimorfos podem ser detectados, identificados e caracterizados usando técnicas bem conhecidas, tais como, mas, sem limitação, calorimetria diferencial de varredura (*differential scanning calorimetry*, DSC), termogravimetria (TGA) e difração de raios-X em pó (*powder X-ray diffractometry*, PXRD).

Exemplo 16

[00293] A Estrutura cristalina de Composto **5** foi analisada usando a difração de raios-X em pó ("PXRD"). Os dados de difração de raios-X foram coletados na temperatura ambiente usando um difratômetro PANalytical X'Pert Pro (calibração com Cu Kα) equipado com um modificador automático de amostras, um goniômetro teta-teta, fendas de divergência de feixes automáticas, um monocromador secundário e um contador de cintilação. Amostras foram preparadas para análise pelo empacotamento do pó dentro de uma cavidade de 12 mm de diâmetro, 0,25 mm de profundidade que havia sido cortada em um montagem de espécime de bolacha de Si de sinal de fundo zero. A amostra foi girada enquanto irradiada com raios X de K-alfa 1 de cobre (comprimento de onda = 1,5406 Ångström) com um tubo de raios X operado a 45kV/40mA. As análises foram realizadas com o goniômetro operando em ajuste de modo contínuo para uma contagem de 5 segundos por degrau de 0,02º sobre uma faixa de dois-teta de 2º a 55º.

O padrão de PXRD ilustrativo para o Composto **5** é mostrado em Figura 3.

[00294] Será reconhecido é pelo técnico experiente em cristalografia, que as intensidades relativas dos vários picos relatados em Figura 3 podem variar devido a numerosos fatores tais como efeitos de orientação de cristais no feixe de raios X ou a pureza do material sendo analisado ou o grau de cristalinidade da amostra. As posições de pico também podem deslocar devido às variações em altura de amostra mas também as posições de pico permanecerão substancialmente como definidas em Figura 3. O técnico experiente em cristalografia também reconhecerá que medições usando um comprimento de onda diferente resultará em deslocamentos diferentes de acordo com a equação de Bragg - $n\lambda = 2d \operatorname{sen} \theta$. Tais outros padrões de PXRD gerados pelo uso de comprimentos de onda alternativos são considerados como representações alternativas dos padrões de PXRD dos materiais cristalinos da presente invenção e como tais estão dentro do escopo da presente invenção.

[00295] Tabela 16 lista as posições de pico e a intensidades relativas para o padrão de PXRD de Figura 3. Consequentemente, algumas modalidades incluem uma forma cristalina de Composto **5** tendo três ou mais, quatro ou mais, cinco ou mais, seis ou mais, sete ou mais, oito ou mais, nove ou mais ou dez ou mais picos característicos de PXRD (comprimento de onda = 1,5406 Å) selecionados de 9,0º, 15,7º, 17,3º, 17,6º, 18,1º, 21,3º, 22,4º, 23,5º, 24,9º, 27,2º, 27,4º, 28,1º, 29,1º, 31,2º e 35,7º 2θ. Algumas modalidades incluem uma forma cristalina de Composto **5** tendo três ou mais, quatro ou mais, cinco ou mais ou seis ou mais picos característicos de PXRD (comprimento de onda = 1,5406 Å) selecionados de 9,0º, 17,3º, 17,6º, 18,1º, 22,4º e 27,2º 2θ. Algumas modalidades incluem uma forma cristalina de Composto **5** tendo picos característicos de PXRD (comprimento de onda = 1,5406 Å) a 9,1º, 17,3º, 17,6º e 18,1º 2θ.

TABELA 16

˚2θ	Área [contagens˚2θ]	Espaçamento d [Å]
9,0088	870,8	9,80831
12,0132	29,19	7,36118
13,2369	19,12	6,68332
15,4527	55,73	5,72961
16,6911	41,97	5,30719
17,3464	285,76	5,10815
17,59	171,25	5,03794
18,1212	475,59	4,89145
19,9585	23,95	4,4451
20,1214	18,12	4,40949
21,3328	84,5	4,16175
22,4035	147,38	3,96521
22,9212	39,45	3,87681
23,48	60,99	3,78579
24,8881	77,52	3,5747
26,1352	20,92	3,40689
26,3458	20,23	3,38013
27,2278	162,9	3,27261
27,357	50,29	3,25744
28,0871	54,62	3,17441
29,0644	51,29	3,06985
29,63	30,23	3,01253
30,1989	19,34	2,95706
31,2457	65,66	2,86033
32,1641	32,04	2,78073
33,7983	19,84	2,64992
35,1614	21,23	2,55025

35,6871	57,8	2,51388
36,5979	22	2,45338
37,7599	33,73	2,3805
39,8439	31,99	2,26066

[00296] Como é bem entendido na técnica, por causa da variabilidade experimental quando padrões de difração de raios X são medidos em instrumentos diferentes, as posições de pico são assumidas como iguais se os valores de dois teta (2θ) estão dentro de 0,2º (ou seja, ± 0,2º). Por exemplo, a "*United States Pharmacopeia*" afirma que se o ajuste angular dos 10 picos de difração mais fortes estão dentro de ±0,2º com aquele de um material de referência e as intensidades relativas dos picos não variam em mais do que 20%, a identidade é confirmada. Consequentemente, posições de pico dentro de 0,2º das posições aqui citadas são assumidas como idênticas.

Exemplo 17

[00297] DSC mede temperaturas de transição térmica nas quais uma forma cristalina absorve ou libera calor quando sua estrutura cristalina muda ou se funde. TGA é usada para medir a estabilidade térmica e a fração de componentes voláteis de uma amostra pela monitoração da mudança em peso à media que a amostra é aquecida. Se espectroscopia em infravermelho é conduzida nos componentes voláteis liberados como gases durante a análise TGA de um pseudo-polimorfo (TGA-IR), então, a composição molecular do pseudo-polimorfo pode ser determinada. Estas técnicas são portanto úteis para caracterizar as formas de estado sólido existentes como solvatos e/ou hidrato.

[00298] Composto **5** foi analisado usando calorimetria diferencial de varredura (DSC). Um colorímetro diferencial de varredura Q100 da TA Instruments equipado com um autoamostrador e um sistema de esfriamento refrigerado sob purga de 40 mL/min de N_2 foi usado para

realizar a análise. Cada amostra foi aquecida de 25ºC a 300ºC a 15ºC por minuto em um cadinho de alumínio com uma tampa posicionada sobre o topo, com um gás de purga de nitrogênio. Os dados das análises de DSC são dependentes de vários fatores, incluindo a velocidade de aquecimento, a pureza da amostra, o tamanho do cristal e o tamanho da amostra. O termograma de DSC obtido para a amostra de Composto **5** é mostrado em Figura 4 sobreposto com o termograma de TGA. Estes dados revelam uma única transição endotérmica a 155ºC.

[00299] Análise termogravimétrica-infravermelha (*Thermogravimetric-infrared*, TG-IR) foi realizada em um analisador termogravimétrico Q5000 da TA Instruments interfaciado com um espectrofotômetro de infravermelho (*infrared*, IR) Nicolet 6700 FT-IR (Thermo Electron) equipado com um módulo TGA-IR externo com uma célula de fluxo de gás e um detetor DTGS. A verificação do comprimento de onda de FT-IR foi realizada usando poliestireno e os padrões de calibração de TG foram níquel e Alumel™. A amostra foi posicionada dentro de um cadinho de platina ou alumínio e o cadinho foi inserido dentro do forno de TG . O instrumento TG foi primeiro iniciado, imediatamente seguido pelo instrumento FT-IR. O instrumento TG foi operado sob um fluxo de hélio a 90 e 10 cm^3/min para a purga e o equilíbrio, respectivamente. O forno foi aquecido sob nitrogênio em uma velocidade de 15ºC/minuto para uma temperatura final de 230ºC. Espectros no IR foram coletados aproximadamente a cada 32 segundos por aproximadamente 13 minutos. Cada espectro em IR usou 32 varreduras co-adicionadas coletadas em uma resolução espectral de 4 cm^{-1}. O termograma de TGA obtido para a amostra de Composto **5** é mostrado em Figura 4 sobreposto com o termograma de DSC. Estes dados de TGA com análise IR do gás liberado indicam que o material inicial não está solvatado mas perde um equivalente de água entre 135ºC e 181ºC.

[00300] Todas as referências aqui citadas, incluindo mas, sem limitação às referências de pedidos publicados e não-publica-dos, de

patentes publicadas e não-publicadas e de literatura, são aqui incorporadas em sua totalidade e são formam com isso parte deste Relatório Descritivo. Na medida em que publicações e patentes ou pedidos de patente incorporadas(os) como referências contradizem a revelação contida no Relatório Descritivo, pretende-se que o Relatório Descritivo substitua e/ou tome a precedência sobre qualquer tal material contraditório.

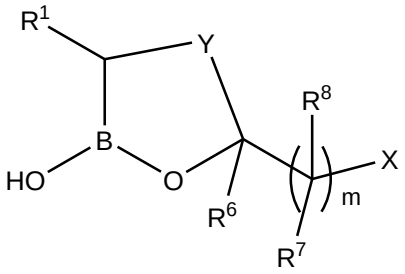
[00301] O termo “compreender” como aqui usado é sinônimo de “incluir”, “conter” ou “caracterizado por” e é inclusive ou ilimitado e não exclui elementos ou etapas de métodos adionais, não citados.

[00302] Todos os números expressando quantidades de ingredientes, condições de reação etc. no Relatório Descritivo são para serem entendidos como estando modificados em todas as situações pelo termo “cerca de”. Consequentemente, salvo indicação em contrário, os parâmetros numéricos aqui apresentados são aproximações que podem variar dependendo das propriedades desejadas almejadas para serem obtidas. No mínimo e não como uma tentativa de limitar a aplicação da doutrina de equivalentes ao escopo de quaisquer Reivindicações em qualquer pedido reivindicando prioridade para o presente pedido, cada parâmetro numérico deve ser interpretado à luz do número de algarismos significativos e abordagens de arredondamento comuns.

[00303] A descrição acima revela métodos e materiais que são suscetíveis às modificações, bem como às alterações nos métodos e equipamento de fabricação. Tais modificações tornar-se-ão evidentes para aquelas pessoas experientes na técnica a partir de uma consideração desta revelação ou prática dos métodos aqui revelados. Consequentemente, não se pretende que esta invenção seja limitada às modalidades específicas aqui reveladas, mas que ela abranja todas as modificações e alternativas que caem dentro dos verdadeiros escopo e espírito da invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. **Composto**, **caracterizado** por que tem a estrutura de fórmula I:



I

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

Y é um grupo de ligação alquileno de C_{1-4} ou alquenileno de C_{2-4}, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em Cl, F, CN, CF_3, $–R^9$, $–OR^9$, $–C(=O)NR^9R^{10}$ e $–C(=O)OR^9$;

R^1 é selecionado a partir de um grupo que consiste em $–C_{1–9}$alquila, $–C_{2–9}$alquenila, $–C_{2–9}$alquinila, $–NR^9R^{10}$, $–C_{1–9}$alquil$–R^{11}$, $–C_{2–9}$alquenil$–R^{11}$, $–C_{2–9}$alquinil$–R^{11}$, –carbociclil$–R^{11}$, $–CH(OH)C_{1–9}$alquil$–R^9$, $–CH(OH)C_{2–9}$alquenil$–R^9$, $–CH(OH)C_{2–9}$alquinil$–R^9$, –CH(OH)carbociclil$–R^9$, $–C(=O)R^9$, $–C(=O)C_{1–9}$alquil$–R^9$, $–C(=O)C_{2–9}$alquenil$–R^9$, $–C(=O)C_{2–9}$alquinil$–R^9$, $–C(=O)C_{2–9}$carbociclil$–R^9$, $–C(=O)NR^9R^{10}$, $–N(R^9)C(=O)R^9$, $–N(R^9)C(=O)NR^9R^{10}$, $–N(R^9)C(=O)OR^9$, $–N(R^9)C(=O)C(=NR^{10})R^9$, $–N(R^9)C(=O)C(=CR^9R^{10})R^9$, $–N(R^9)C(=O)C_{1-4}$alquil$–N(R^9)C(=O)R^9$, $–N(R^9)C(=NR^{10})R^9$, $–C(=NR^{10})NR^9R^{10}$, $–N=C(R^9)NR^9R^{10}$, $–N(R^9)SO_2R^9$, $–N(R^9)SO_2NR^9R^{10}$, $–N=CHR^9$, arila, heteroarila, carbociclila e heterociclila;

R^6 é H;

R^7 é H;

R^8 é H;

cada R^9 é independentemente selecionado a partir de um grupo que consiste em H, $–C_{1–9}$alquila, $C_{2–9}$alquenila, $–C_{2–9}$alquinila, $–C_{1–9}$alquil–R^{11}, $–C_{2–9}$alquenil–R^{11}, $–C_{2–9}$alquinil–R^{11}, –carbociclil–R^{11}, arila, heteroarila, carbociclila e heterociclila;

cada R^{10} é independentemente selecionado a partir de um grupo que consiste em H, $–C_{1–9}$alquila, $–OR^9$, –CH(=NH), $–C(=O)OR^9$, arila substituída ou não-substituída, heteroarila, carbociclila e heterociclila;

cada R^{11} é independentemente selecionado a partir de um grupo que consiste em arila, heteroarila, carbociclila e heterociclila;

X é selecionado a partir de um grupo que consiste em $–CO_2R^{12}$ e isósteros de ácido carboxílico;

R^{12} é selecionado a partir de um grupo que consiste em H, $C_{1–9}$alquila, $–(CH_2)_{0–3}–R_{11}$, $–C(R^{13})_2OC(O)C_{1–9}$alquila, $–C(R^{13})_2OC(O)R^{11}$, $–C(R^{13})_2OC(O)OC_{1–9}$alquila e $–C(R^{13})_2OC(O)OR^{11}$;

cada R^{13} é independentemente selecionado a partir de um grupo que consiste em H e C_{1-4}alquila; e

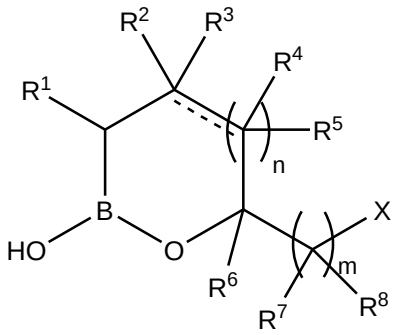
m é 1,

em que cada $C_{1–9}$alquila, $C_{2–9}$alquenila e $C_{2–9}$alquinila está independentemente opcionalmente substituída por halogênio, hidroxil, aciloxi, amino, amido, ciano, nitro, guanidino, amidino, mercapto, carboxi, sulfoniloxi, carbonil, benziloxi, aril, heteroaril, carbociclil ou heterociclil

em que cada aril e heteroaril é independentemente opcionalmente substituído por amino, ciano, hidroxil, C_{1-9}alquil, haloalquil, alcoxi, nitro, halo, mercapto, carboxi, carbonil, benziloxi, aril ou heteroaril;

em que cada carbociclil e heterociclil é independentemente opcionalmente substituído por halogênio, alcoxi, aciloxi, amino, amido, ciano, nitro, hidroxil, mercapto, carboxi, carbonil, benziloxi, aril ou heteroaril.

2. **Composto**, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizado** por que tem a estrutura de fórmula II:



II

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

a ligação representada por uma linha tracejada e a cheio representa uma ligação selecionada a partir de um grupo que consiste em uma ligação simples ou uma ligação dupla com a condição de que a linha tracejada e a cheio possa ser apenas uma ligação dupla, quando n for 1;

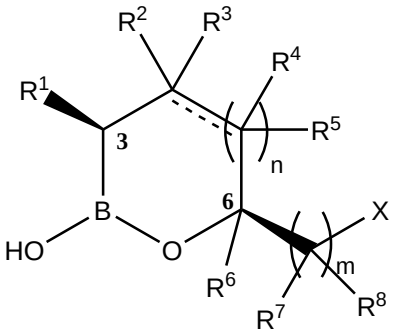
R^2 e R^4 são H;

R^3 e R^5 são H; com a condição de que, se a ligação representada por uma linha tracejada e a cheio for uma ligação dupla, então, R^3 e R^5 estarão ausentes; e

n é independentemente zero ou um número inteiro de 1 a 2;

e/ou em que tem a estereoquímica-3,6-cis definida mostrada na

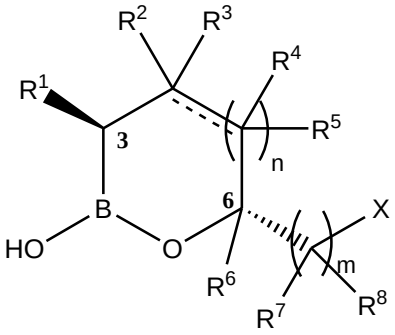
fórmula IIa:



IIa

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

e/ou em que tem a estereoquímica-3,6-trans definida mostrada na fórmula IIb:



IIb

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

e/ou em que:

R^1 é selecionado a partir de um grupo que consiste em $–C_{1–9}$alquila, $–C_{2–9}$alquenila, $–C_{2–9}$alquinila, $–NR^9R^{10}$, $–C_{1–9}$alquil$–R^{11}$, $–C_{2–9}$alquenil$–R^{11}$, $–C_{2–9}$alquinil$–R^{11}$, $–CH(OH)C_{1–9}$alquil$–R^9$, $–CH(OH)C_{2–9}$alquenil$–R^9$, $–CH(OH)C_{2–9}$alquinil$–R^9$, $–C(=O)R^9$, $–C(=O)C_{1–9}$alquil$–R^9$, $–C(=O)C_{2–9}$alquenil$–R^9$, $–C(=O)C_{2–9}$alquinil$–R^9$,

–C(=O)NR^{9}R^{10}, –N(R^9)C(=O)R^9, –N(R^9)C(=O)NR^{9}R^{10}, –N(R^9)C(=O)OR^9, –N(R^9)C(=O)C(=NR^{10})R^9, –N(R^9)C(=O)C$_{1-4}$alquil–N(R^9)C(=O)R^9, –N(R^9)C(=NR^{10})R^9, –C(=NR^{10})NR^{9}R^{10}, –N=C(R^9)NR^{9}R^{10}, –N(R^9)SO$_2$R^9, –N(R^9)SO$_2$NR^{9}R^{10}, arila, heteroarila, carbociclila e heterociclila;

R^6 é H;

R^7 é H;

R^8 é H;

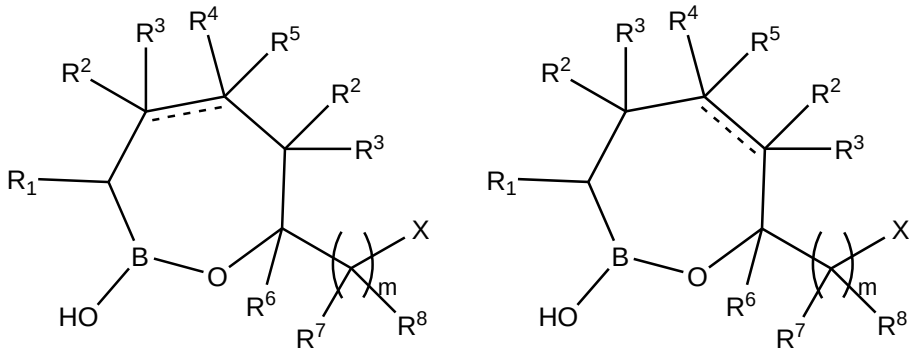
cada R^9 é independentemente selecionado a partir de um grupo que consiste em H, –C$_{1-9}$alquila, C$_{2-9}$alquenila, –C$_{2-9}$alquinila, –C$_{1-9}$alquil–R^{11}, –C$_{2-9}$alquenil–R^{11}, –C$_{2-9}$alquinil–R^{11}, arila, heteroarila, –(CH$_2$)$_{0-3}$carbociclila e heterociclila;

cada R^{10} é independentemente selecionado a partir de um grupo que consiste em H, –C$_{1-9}$alquila, –OR^9, –CH(=NH), arila, heteroarila, carbociclila e heterociclila; e

X é selecionado a partir de um grupo que consiste em –CO$_2$H e isósteros de ácido carboxílico;

e/ou em que n é 1.

3. **Composto**, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizado** por que tem a estrutura de fórmula IIIa ou IIIb:



IIIa **IIIb**

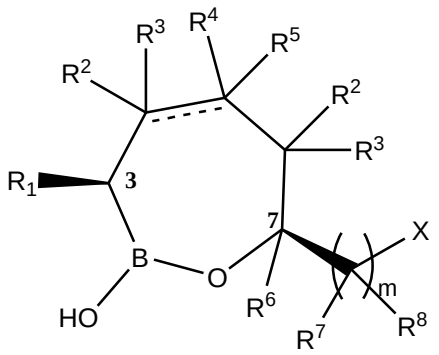
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que

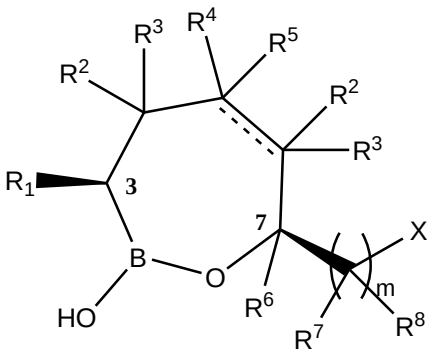
a ligação representada por uma linha tracejada e a cheio representa uma ligação selecionada a partir de um grupo que consiste em uma ligação simples e uma ligação dupla;

cada R^2 e R^4 são H;

cada R^3 e R^5 são H, com a condição de que, se a ligação representada por uma linha tracejada e a cheio for uma ligação dupla, então, R^3 e R^5 estarão ausentes;

e/ou tem a estereoquímica-3,7-cis mostrada nas fórmulas IIIc e IIId:

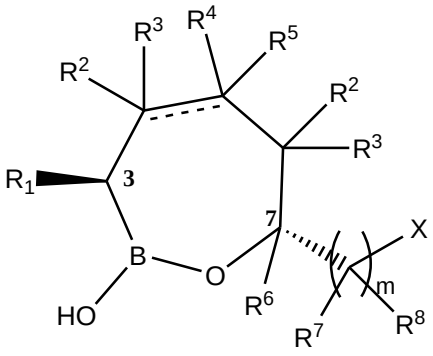




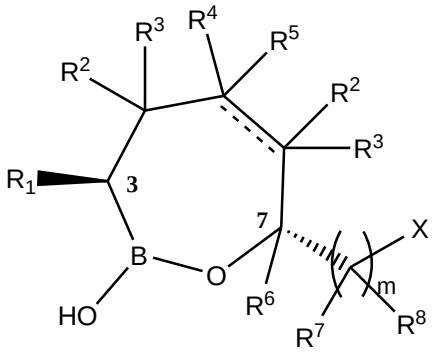
IIIc **IIId**

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

e/ou tem a estereoquímica-3,7-trans mostrada nas fórmulas IIIe e IIIf:



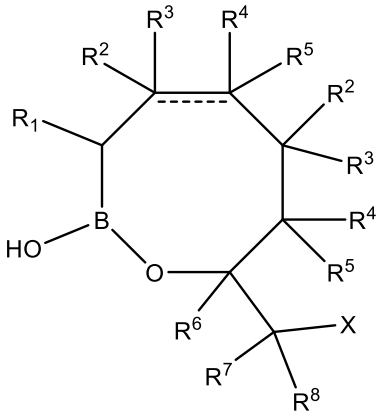
IIIe



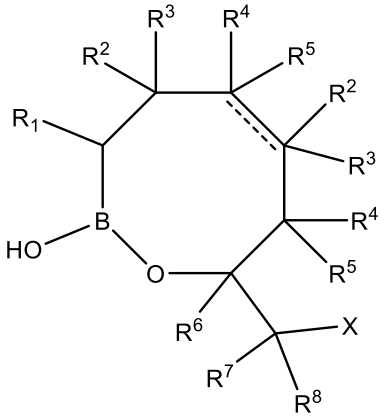
IIIf

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

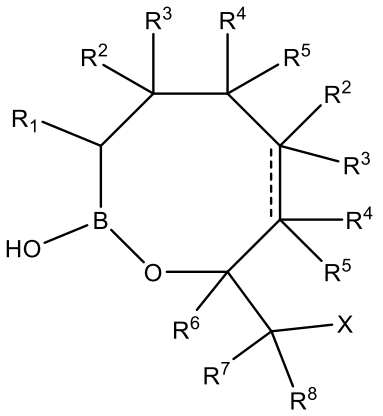
4. **Composto**, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizado** por que tem a estrutura de fórmula IVa, IVb ou IVc:



IVa



IVb



IVc

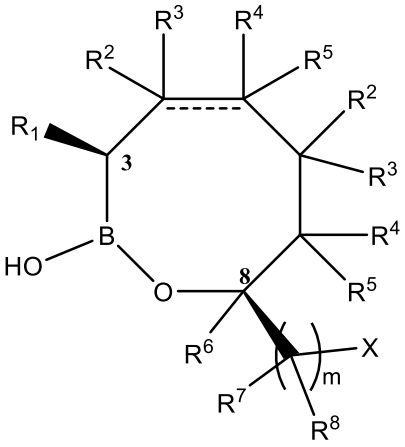
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

a ligação representada por uma linha tracejada e a cheio representa uma ligação selecionada a partir de um grupo que consiste em uma ligação simples e uma ligação dupla;

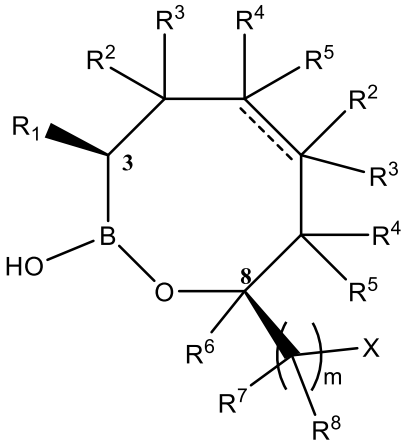
cada R^2 e cada R^4 são H;

cada R^3 e cada R^5 H; com a condição de que, se a ligação representada por uma linha tracejada e a cheio for uma ligação dupla, então, os R^3 e R^5 ligados nos átomos de carbono ligados naquela ligação estarão ausentes;

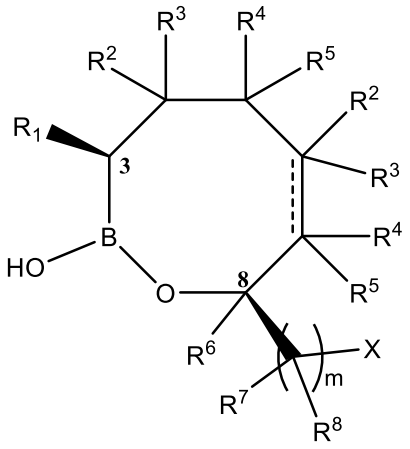
e/ou tem a estereoquímica-3,8-cis mostrada nas fórmulas IVd, IVe e IVf:



IVd



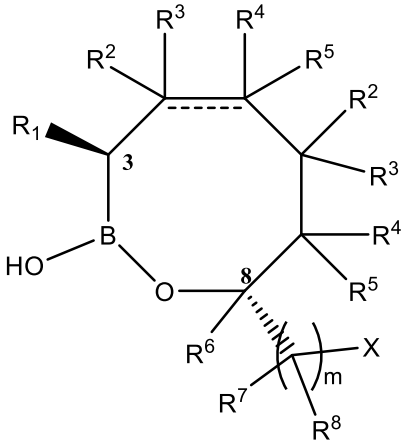
IVe



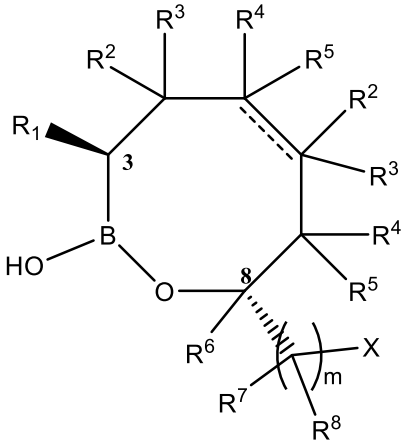
IVf

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

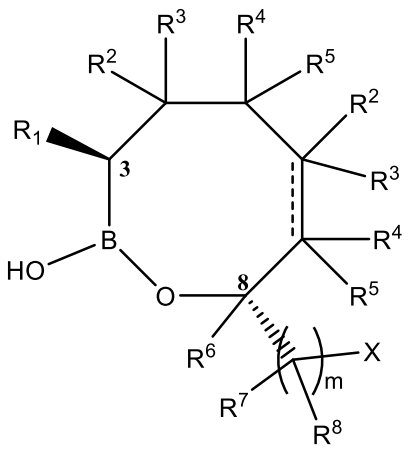
e/ou tem a estereoquímica-3,8-trans mostrada nas fórmulas IVg, IVh e IVi:



IVg



IVh



IVi

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

5. **Composto**, de acordo com qualquer uma das Reivindicações de 2 a 4, **caracterizado** por que cada R^2, R^3, R^4 e R^5 é hidrogênio;

e/ou em que a ligação representada por uma linha tracejada e a cheio é uma ligação simples;

e/ou em que a ligação representada por uma linha tracejada e a cheio é uma ligação dupla.

6. **Composto**, de acordo com qualquer uma das Reivindicações de 1 a 5, **caracterizado** por que R^6 e cada R^7 e R^8 são hidrogênio;

e/ou em que R^1 é –NHC(=O)C_{1-9}alquil–R^{11};

e/ou em que R^{11} é arila ou heteroarila;

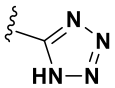
e/ou em que R^{11} é tien-2-ila;

e/ou em que R^1 é –NHC(=O)C(=NOR^9)$R^{9'}$, em que $R^{9'}$ é selecionado a partir de um grupo que consiste em C_{1-9}alquila, arila substituída ou não-substituída, heteroarila substituída ou não-substituída, carbociclila substituída ou não-substituída e heterociclila substituída ou não-

substituída;

e/ou em que X é $–CO_2H$;

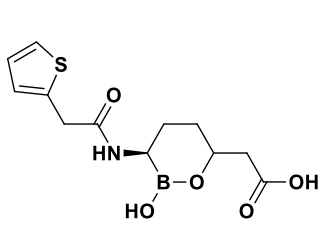
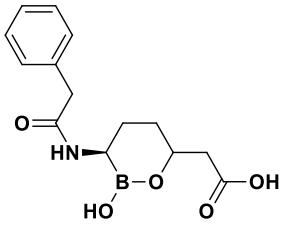
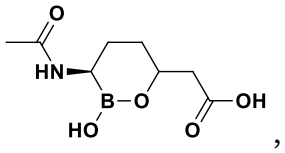
e/ou em que X é um isóstero de ácido carboxílico;

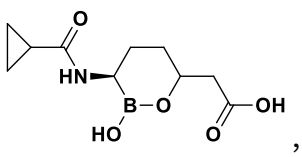
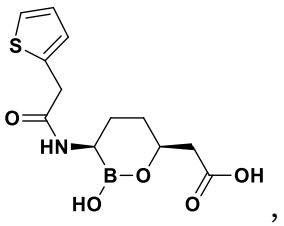
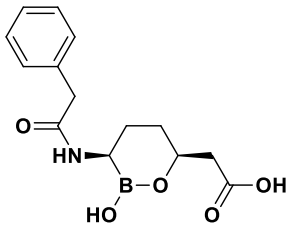
e/ou em que o isóstero de ácido carboxílico é selecionado a partir de um grupo que consiste em $–P(O)(OR^9)_2$, $–P(O)(R^9)(OR^9)$,$–P(O)(OR^{12'})_2$, $–P(O)(R^9)(OR^{12'})$, $–CON(R^9)OH$, $–SO_3H$, $–SO_2N(R^9)OH$, e , em que $R^{12'}$ é selecionado a partir de um grupo que consiste em H, R_{11}, $–C(R^{13})_2OC(O)C_{1–9}$alquila, $–C(R^{13})_2OC(O)R^{11}$, $–C(R^{13})_2OC(O)OC_{1–9}$alquila e $–C(R^{13})_2OC(O)OR^{11}$;

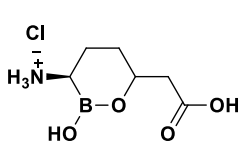
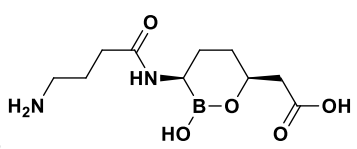
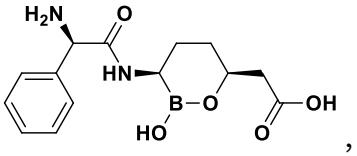
e/ou em que m é 1;

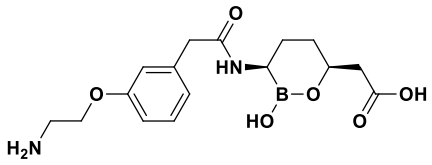
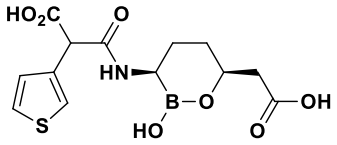
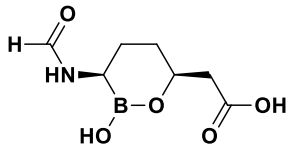
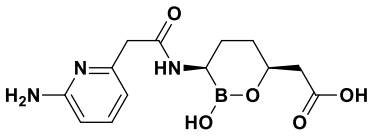
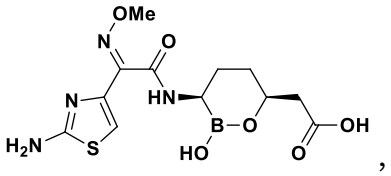
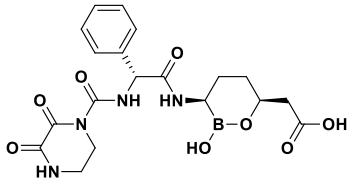
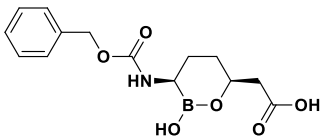
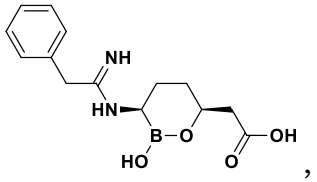
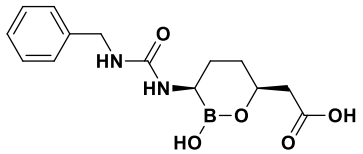
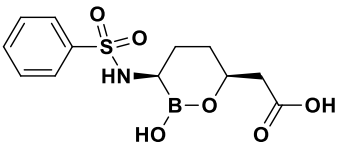
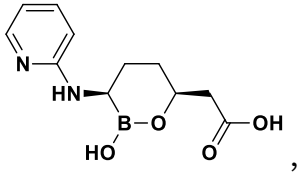
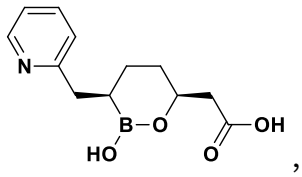
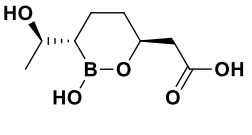
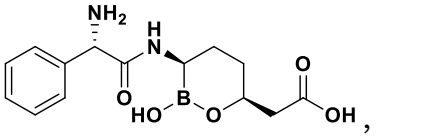
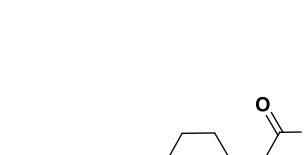
e/ou em que R^6, R^7 e R^8 são H.

7. **Composto**, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizado** por que tem uma estrutura selecionada a partir do grupo que consiste em:

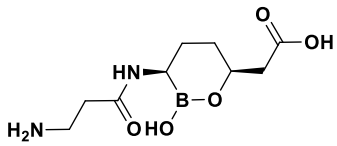
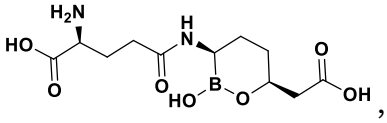
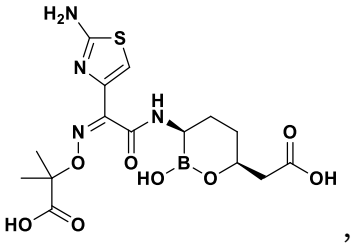
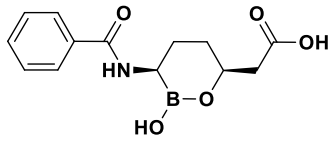
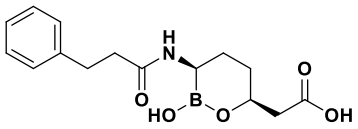
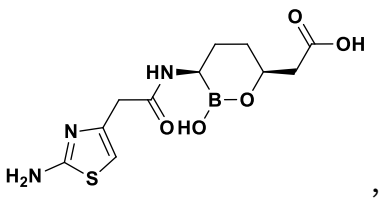
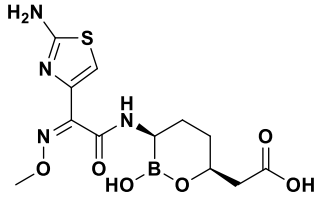
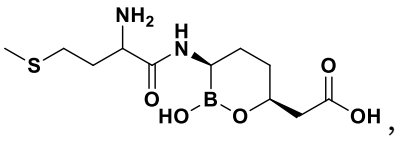
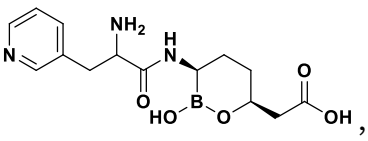
, , ,

, , ,

, , ,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

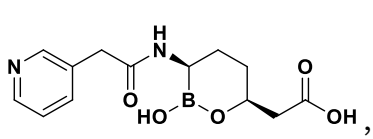
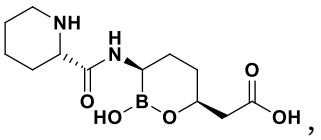
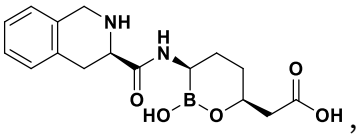
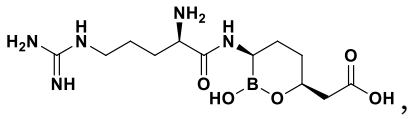
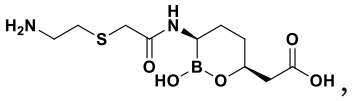
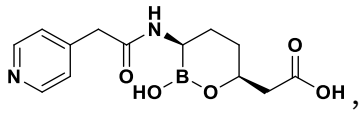
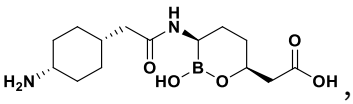
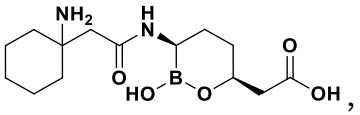
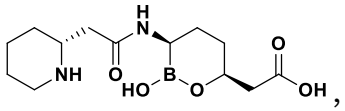
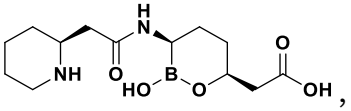
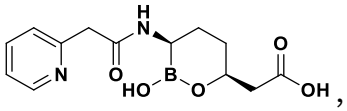
,

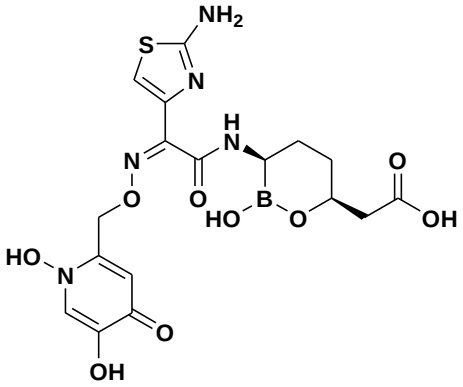
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

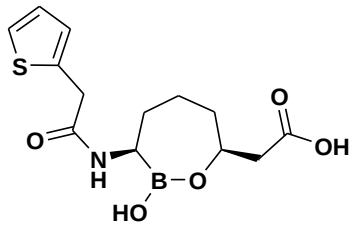
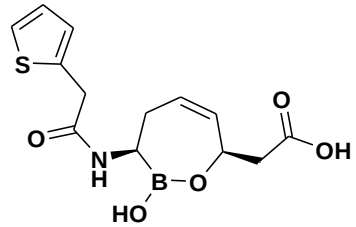
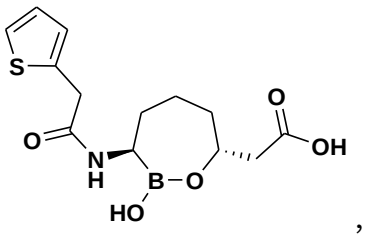
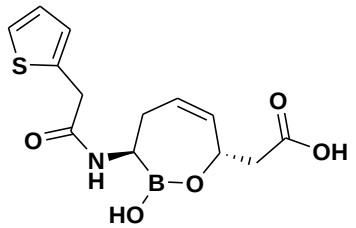
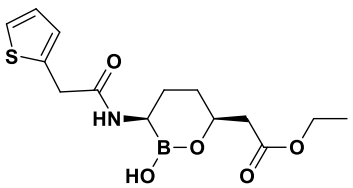
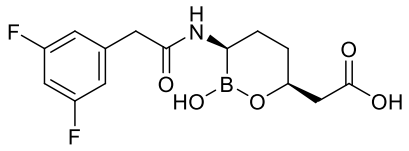
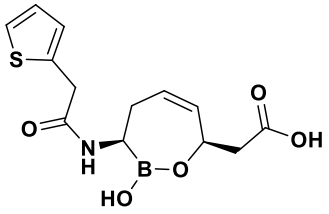
,

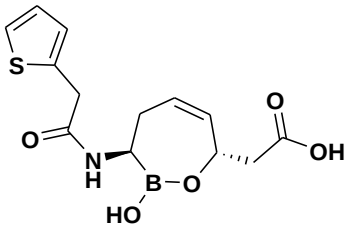
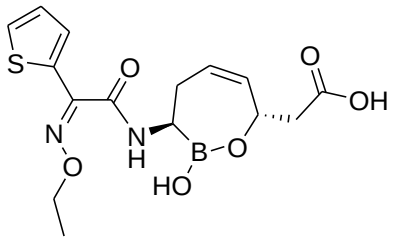
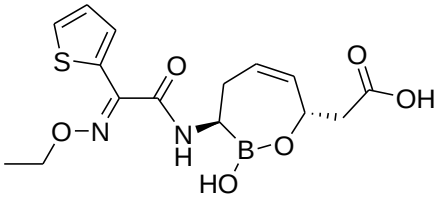
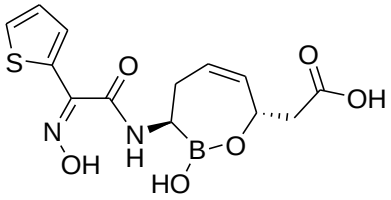
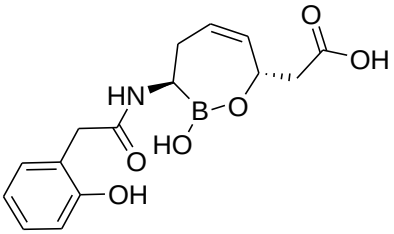
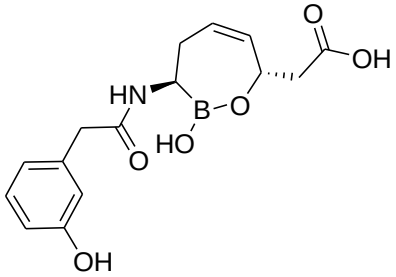
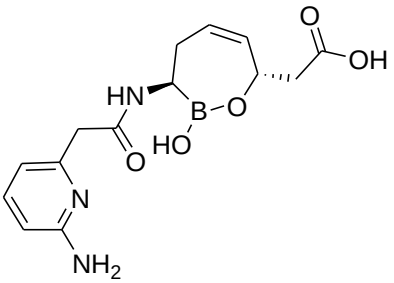
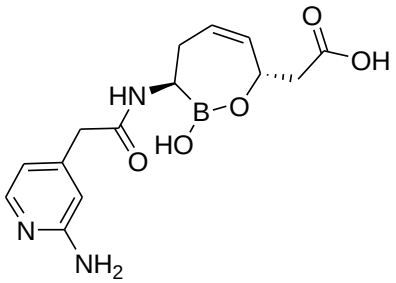
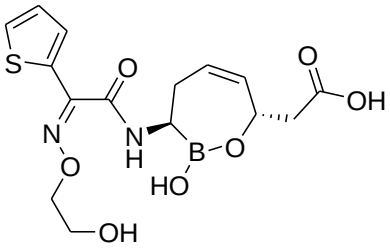
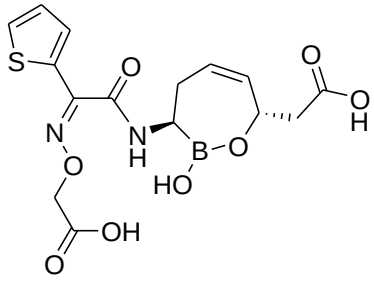
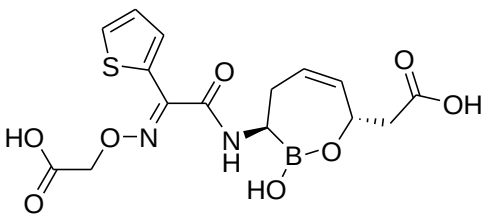
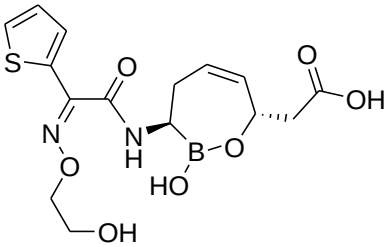
,

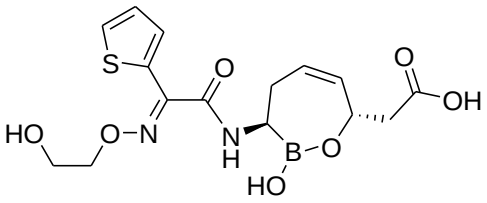
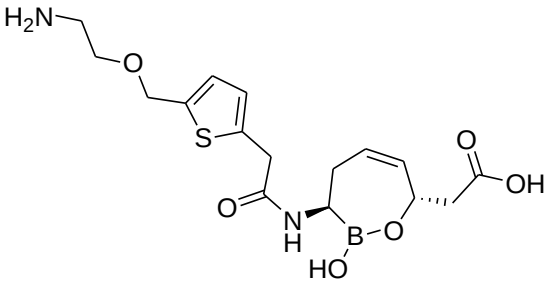
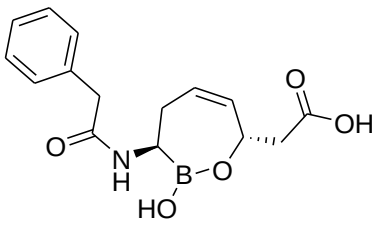
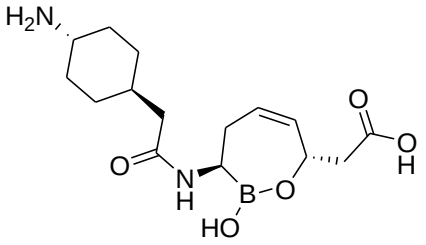
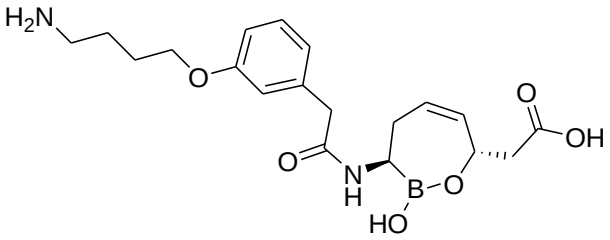
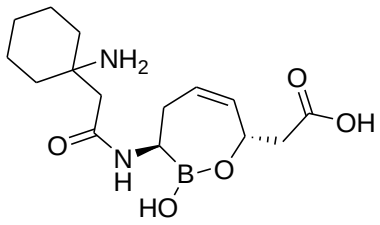
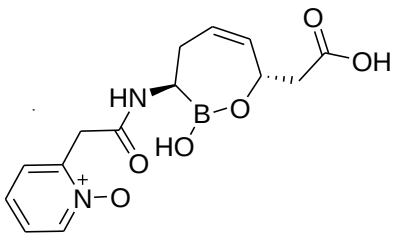
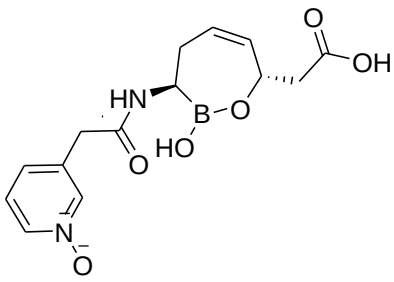
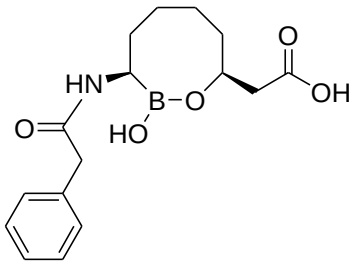
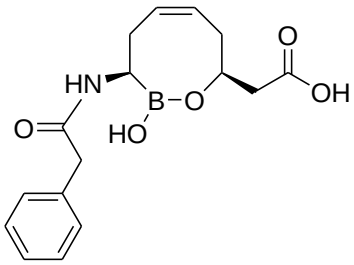
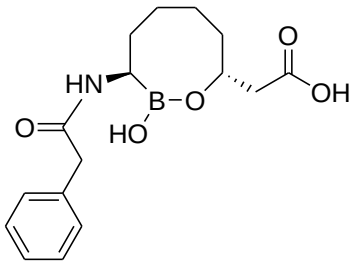
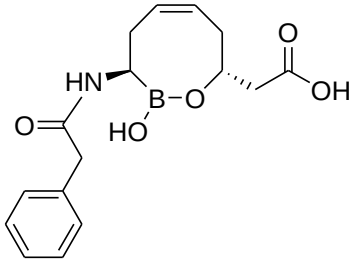
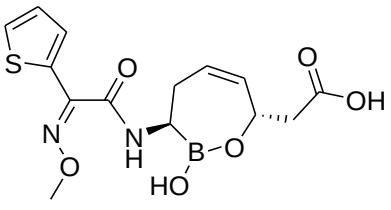
,

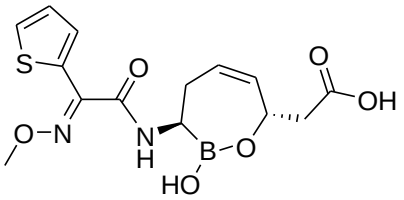
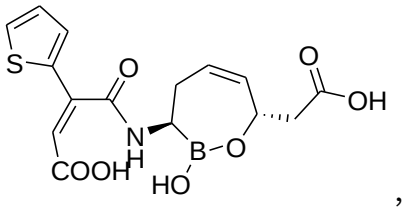
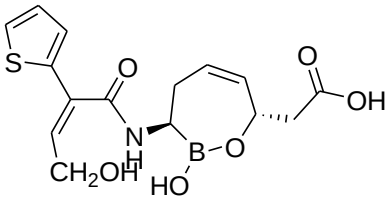
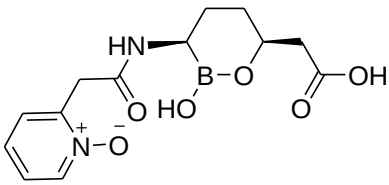
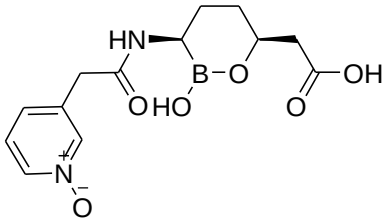
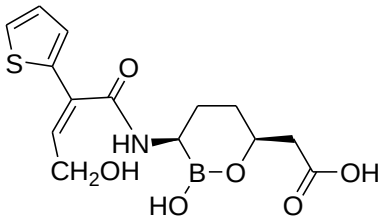
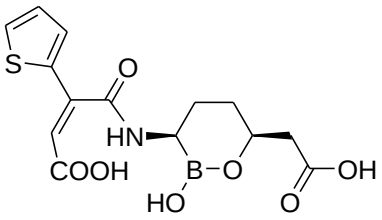
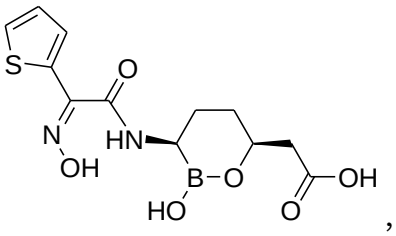
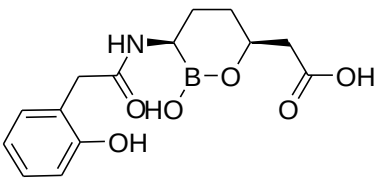
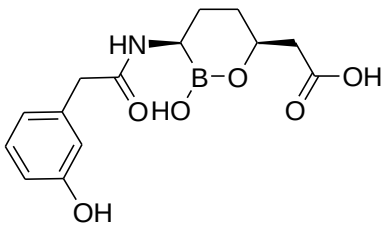
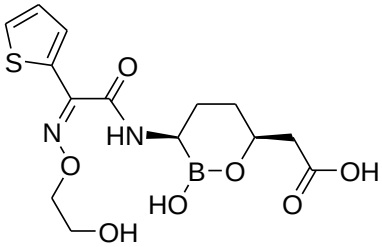
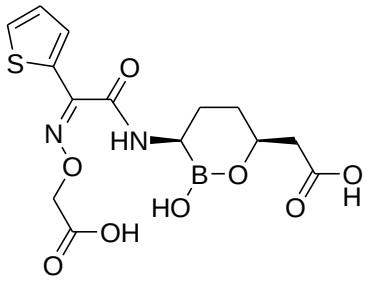
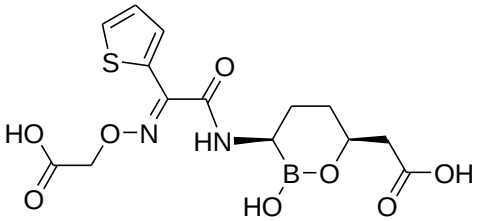
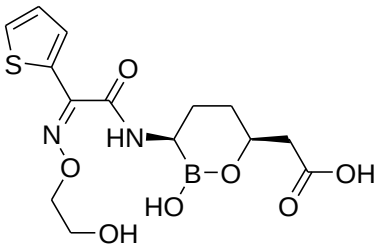

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

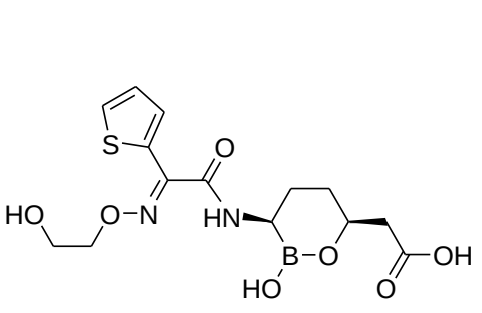
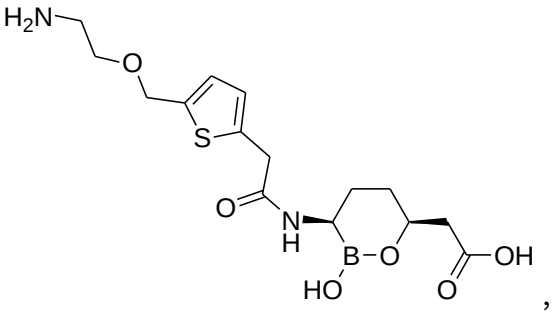
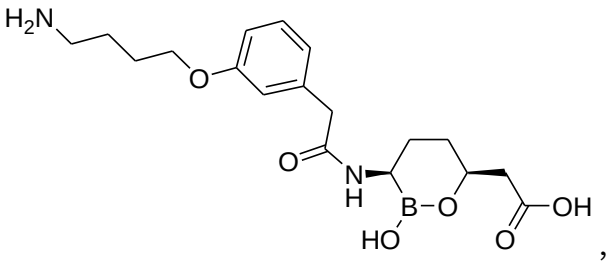
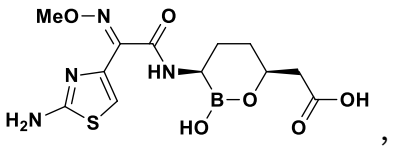
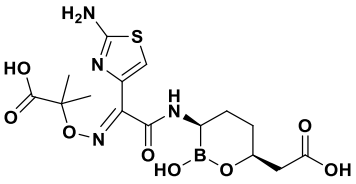
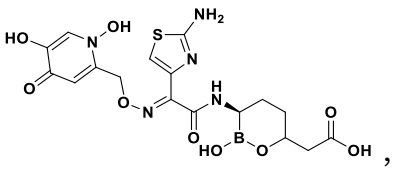
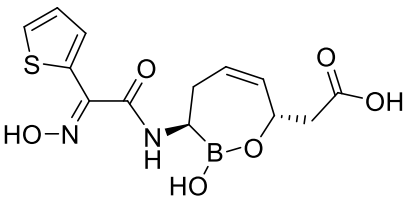
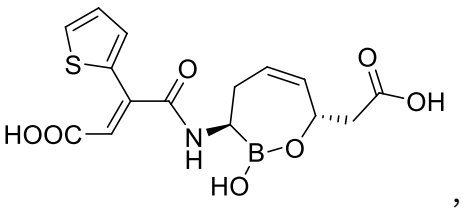
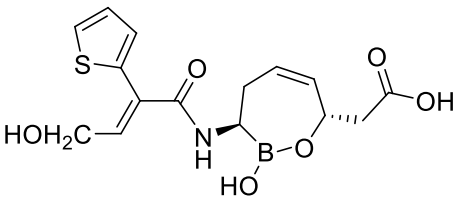
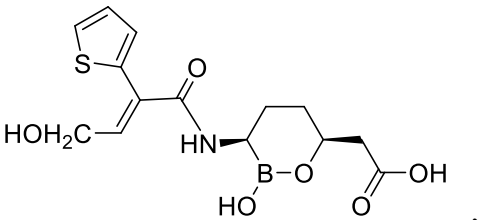
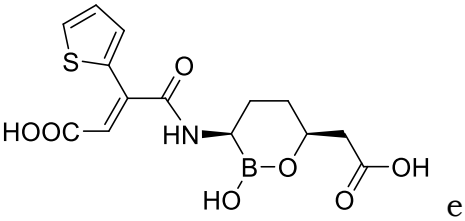
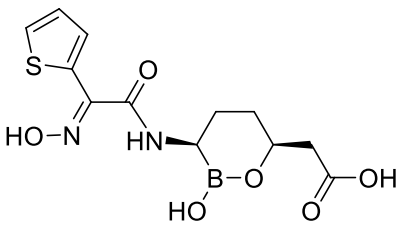
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

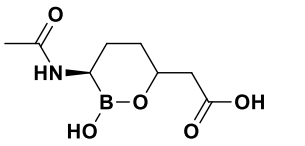

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

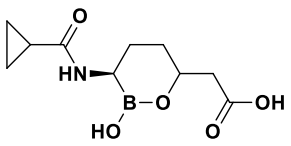

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

e

,

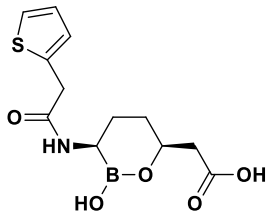
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

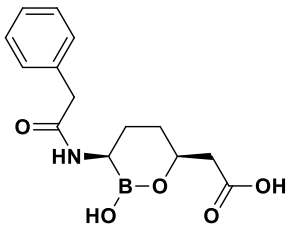
8. **Composto**, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizado** por que

tem uma estrutura selecionada a partir do grupo que consiste em:



,


,


,


e ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

9. **Composição Farmacêutica**, **caracterizada** por que compreende uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto conforme definido em qualquer uma das Reivindicações de 1 a 8 e um excipiente farmaceuticamente aceitável do mesmo;

e/ou um medicamento adicional;

e/ou em que o medicamento adicional é selecionado a partir de um agente antibacteriano, um agente antifúngico, um agente antiviral, um agente anti-inflamatório ou um agente antialérgico;

e/ou em que o medicamento adicional é um agente antibacteriano de β-lactama;

e/ou em que a β-lactama é selecionada a partir de Amoxicilina, Ampicilina (Pivampicilina, Hetacilina, Bacampicilina, Metampicilina, Talampicilina), Epicilina, Carbenicilina (Carindacilina), Ticarcilina, Temocilina, Azlocilina, Piperacilina, Mezlocilina, Mecilinam (Pivmecilinam), Sulbenicilina, Benzil-penicilina (G), Clometocilina, Benzaina-benzil-penicilina, Procaína-benzil-penicilina, Azidocilina, Penamecilina, Fenóxi-metil-penicilina (V), Propicilina, Benzatina-fenóxi-metil-penicilina, Feneticilina, Cloxacilina (Dicloxacilina, Flucloxacilina),

Oxacilina, Meticilina, Nafcilina, Faropenem, Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem, Panipenem, Tomopenem, Razupenem, Cefazolina, Cefacetril, Cefadroxil, Cefalexina, Cefaloglicina, Cefalônio, Cefaloridina, Cefalotina, Cefapirina, Cefatrizina, Cefazedona, Cefazaflur, Cefradina, Cefroxadina, Ceftezol, Cefaclor, Cefamandol, Cefminox, Cefonicida, Ceforanida, Cefotiam, Cefprozil, Cefbuperazona, Cefuroxima, Cefuzonam, Cefoxitina, Cefotetano, Cefmetazol, Loracarbef, Cefixima, Ceftazidima, Ceftriaxona, Cefcapeno, Cefdaloxima, Cefdinir, Cefditoreno, Cefetamet, Cefmenoxima, Ceftazidima, Cefoperazona, Cefotaxima, Cefpimizol, Cefpiramida, Cefpodoxima, Cefsulodina, Cefteram, Ceftibuteno, Ceftioleno, Ceftizoxima, Flomoxef, Latamoxef, Cefepima, Cefozoprano, Cefpiroma, Cefquinoma, Ceftobiprol, Ceftarolina, CXA-101, RWJ-54428, MC-04.546, ME1036, BAL30072, SYN 2416, Ceftiofur, Cefquinoma, Cefovecina, Aztreonam, Tigemonam, Carumonam, RWJ-442831, RWJ-333441 ou RWJ-333442;

e/ou em que a β-lactama é selecionada a partir de Ceftazidima, Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem ou Panipenem;

e/ou em que a β-lactama é selecionada a partir de Aztreonam, Tigemonam, BAL30072, SYN 2416 ou Carumonam;

e/ou em que:

a β-lactama é Tigemonam;

a composição é adequada para administração oral;

X é $–CO_2R^{12}$; e

R^{12} é selecionado a partir de um grupo que consiste em $C_{1–9}$alquila, $–(CH_2)_{0–3}–R_{11}$, $–C(R^{13})_2OC(O)C_{1–9}$alquila, $–C(R^{13})_2OC(O)R^{11}$, $–C(R^{13})_2OC(O)OC_{1–9}$alquila e $–C(R^{13})_2OC(O)OR^{11}$.

10. **Uso de Composto**, conforme definido em qualquer uma das Reivindicações de 1 a 8, **caracterizado** por que é na preparação de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de uma infecção bacteriana;

e/ou para utilizar em combinação com um medicamento adicional;

e/ou em que o medicamento adicional é selecionado a partir de um agente antibacteriano, um agente antifúngico, um agente antiviral, um agente anti-inflamatório ou um agente antialérgico;

e/ou em que o medicamento adicional compreende um agente antibacteriano de β-lactama;

e/ou em que a β-lactama é selecionada a partir de Amoxicilina, Ampicilina (Pivampicilina, Hetacilina, Bacampicilina, Metampicilina, Talampicilina), Epicilina, Carbenicilina (Carindacilina), Ticarcilina, Temocilina, Azlocilina, Piperacilina, Mezlocilina, Mecilinam (Pivmecilinam), Sulbenicilina, Benzil-penicilina (G), Clometocilina, Benzatina-benzil-penicilina, Procaína-benzil-penicilina, Azidocilina, Penamecilina, Fenóxi-metil-penicilina (V), Propicilina, Benzatina-fenóxi-metil-penicilina, Feneticilina, Cloxacilina (Dicloxacilina, Flucloxacilina), Oxacilina, Meticilina, Nafcilina, Faropenem, Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem, Panipenem, Tomopenem, Razupenem, Cefazolina, Cefacetril, Cefadroxil, Cefalexina, Cefaloglicina, Cefalônio, Cefaloridina, Cefalotina, Cefapirina, Cefatrizina, Cefazedona, Cefazaflur, Cefradina, Cefroxadina, Ceftezol, Cefaclor, Cefamandol, Cefminox, Cefonicida, Ceforanida, Cefotiam, Cefprozil, Cefbuperazona, Cefuroxima, Cefuzonam, Cefoxitina, Cefotetano, Cefmetazol, Loracarbef, Cefixima, Ceftazidima, Ceftriaxona, Cefcapeno, Cefdaloxima, Cefdinir, Cefditoreno, Cefetamet, Cefmenoxima, Ceftazidima, Cefoperazona, Cefotaxima, Cefpimizol, Cefpiramida, Cefpodoxima, Cefsulodina,

Cefteram, Ceftibuteno, Ceftioleno, Ceftizoxima, Flomoxef, Latamoxef, Cefepima, Cefozoprano, Cefpiroma, Cefquinoma, Ceftobiprol, Ceftarolina, CXA-101, RWJ-54428, MC-04.546, ME1036, BAL30072, SYN 2416, Ceftiofur, Cefquinoma, Cefovecina, Aztreonam, Tigemonam, Carumonam, RWJ-442831, RWJ-333441 ou RWJ-333442;

e/ou em que a β-lactama é selecionada a partir de Ceftazidima, Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem ou Panipenem;

e/ou em que a β-lactama é selecionada a partir de Aztreonam, Tigemonam, BAL30072, SYN 2416 ou Carumonam;

e/ou em que o sujeito é um mamífero;

e/ou em que o mamífero é uma pessoa humana;

e/ou em que a infecção compreende uma bactéria selecionada a partir de *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas acidovorans*, *Pseudomonas alcaligenes*, *Pseudomonas putida*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Aeromonas hydrophilia*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Francisella tularensis*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia alcalifaciens*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia intermedia*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus haemolyticus*, *Haemophilus*

parahaemolyticus, *Haemophilus ducreyi*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella haemolytica*, *Branhamella catarrhalis*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Borrelia burgdorferi*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Kingella*, *Moraxella*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *grupo de homologia de Bacteroides 3452A*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides ovalus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides eggerthii*, *Bacteroides splanchnicus*, *Clostridium difficile*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium leprae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus hyicus subsp. hyicus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis* ou *Staphylococcus saccharolyticus*;

e/ou em que a infecção compreende uma bactéria selecionada a partir de *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia intermedia*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus haemolyticus*, *Haemophilus parahaemolyticus*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Legionella pneumophila*, *Listeria*

monocytogenes, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Moraxella*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides ovalus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides eggerthii* ou *Bacteroides splanchnicus*.

11. **Recipiente Estéril**, **caracterizado** por que contêm:

um composto conforme definido em qualquer uma das Reivindicações de 1 a 8 em forma sólida; e

um agente antibacteriano em forma sólida;

e/ou em que o agente antibacteriano é uma β-lactama;

e/ou em que a β-lactama é selecionada a partir de Amoxicilina, Ampicilina (Pivampicilina, Hetacilina, Bacampicilina, Metampicilina, Talampicilina), Epicilina, Carbenicilina (Carindacilina), Ticarcilina, Temocilina, Azlocilina, Piperacilina, Mezlocilina, Mecilinam (Pivmecilinam), Sulbenicilina, Benzil-penicilina (G), Clometocilina, Benzatina-benzil-penicilina, Procaína-benzil-penicilina, Azidocilina, Penamecilina, Fenóxi-metil-penicilina (V), Propicilina, Benzatina-fenóxi-metil-penicilina, Feneticilina, Cloxacilina (Dicloxacilina, Flucloxacilina), Oxacilina, Meticilina, Nafcilina, Faropenem, Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem, Panipenem, Tomopenem, Razupenem, Cefazolina, Cefacetril, Cefadroxil, Cefalexina, Cefaloglicina, Cefalônio, Cefaloridina, Cefalotina, Cefapirina, Cefatrizina, Cefazedona, Cefazaflur, Cefradina, Cefroxadina, Ceftezol, Cefaclor, Cefamandol, Cefminox, Cefonicida, Ceforanida, Cefotiam, Cefprozil, Cefbuperazona, Cefuroxima, Cefuzonam, Cefoxitina, Cefotetano, Cefmetazol, Loracarbef, Cefixima, Ceftazidima, Ceftriaxona, Cefcapeno, Cefdaloxima, Cefdinir, Cefditoreno, Cefetamet, Cefmenoxima, Ceftazidima, Cefoperazona, Cefotaxima, Cefpimizol, Cefpiramida, Cefpodoxima, Cefsulodina, Cefteram, Ceftibuteno, Ceftioleno, Ceftizoxima, Flomoxef, Latamoxef,

Cefepima, Cefozoprano, Cefpiroma, Cefquinoma, Ceftobiprol, Ceftarolina, CXA-101, RWJ-54428, MC-04,546, ME1036, BAL30072, SYN 2416, Ceftiofur, Cefquinoma, Cefovecina, Aztreonam, Tigemonam, Carumonam, RWJ-442831, RWJ-333441 ou RWJ-333442;

e/ou em que a β-lactama é selecionada a partir de Ceftazidima, Biapenem, Tomopenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem ou Panipenem;

e/ou em que a β-lactama é selecionada a partir de Aztreonam, Tigemonam, BAL30072, SYN 2416 ou Carumonam;

e/ou em que o composto e o agente antibacteriano estão misturados

e/ou em que o composto e o agente antibacteriano não estão misturados;

e/ou em que o composto está em forma cristalina;

e/ou em que o agente antibacteriano está em forma cristalina;

e/ou em que o composto e o agente antimicrobiano são liófilos;

e/ou em que a proporção molar de composto para agente antibacteriano é de 1:8 a 8:1;

e/ou em que a proporção molar de composto para agente antibacteriano é de 1:2 a 2:1;

e/ou em que a proporção molar de composto para agente antibacteriano é 1:1;

e/ou em que adicionalmente contêm um agente ajustador de pH;

e/ou em que o agente ajustador de pH compreende NaOH;

e/ou em que o agente ajustador de pH compreende ácido cítrico.

12. **Método Para Preparar Composição Farmacêutica Para Administração**, **caracterizado** por que compreende reconstituir os conteúdos do recipiente estéril conforme definido na Reivindicação 11 usando um diluente farmaceuticamente aceitável do mesmo;

e/ou em que o diluente compreende uma solução salina;

e/ou em que o diluente compreende uma solução de dextrose;

e/ou em que é no fabrico de medicamento para o tratamento ou prevenção de infecções bacterianas.