

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 635 333**

51 Int. Cl.:

A61K 31/69 (2006.01)

C07F 5/02 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.09.2011 PCT/US2011/050728**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.03.2012 WO12033858**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.09.2011 E 11758050 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.06.2017 EP 2613788**

54 Título: **Derivados de benzoxaborol para tratar infecciones bacterianas**

30 Prioridad:

07.09.2010 US 380596 P

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

03.10.2017

73 Titular/es:

**ANACOR PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
1020 East Meadow Circle
Palo Alto, CA 94303, US**

72 Inventor/es:

**HERNANDEZ, VINCENT, S.;
DING, CHARLES;
PLATTNER, JACOB, J.;
ALLEY, MICHAEL RICHARD, KEVIN;
ROCK, FERNANDO;
ZHANG, SUOMING;
EASOM, ERIC;
LI, XIANFENG y
ZHOU, DING**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 635 333 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

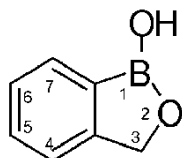
DESCRIPCIÓN

Derivados de benzoxaborol para tratar infecciones bacterianas

Antecedentes de la invención

5 El aumento global de bacterias y otros microorganismos resistentes a los antibióticos y antimicrobianos en general representa una amenaza importante. El despliegue de cantidades masivas de agentes antimicrobianos en la ecosfera durante los últimos 60 años ha introducido una presión selectiva y potente para la emergencia y propagación de patógenos resistentes a los antimicrobianos. Por lo tanto, existe la necesidad de descubrir nuevos antimicrobianos de amplio espectro, como antibióticos, útiles para combatir microorganismos, especialmente aquellos con resistencia a múltiples fármacos.

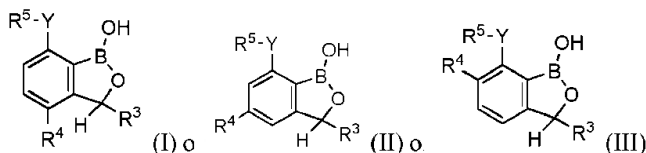
10 Las moléculas que contienen boro, como 1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2] oxaborol (a veces también conocidas como 1-hidroxi-benzo[c][1,2]oxaborol u oxaboroles o ésteres borónicos cíclicos), útiles como antimicrobianos, se han descrito previamente, como en la publicación de patente de EE. UU. 2009-0227541A1 (solicitud de patente de EE. UU. 12/142.692), publicación de patente de EE. UU. 2007-0155699A1 (solicitud de patente de EE. UU. 11/505.591) y publicación de patente de EE. UU. 2006-0234981A1 (solicitud de patente de EE. UU. 11/357.687). En términos
15 generales, 1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol tiene la siguiente estructura y sistema de numeración de sustituyentes:



20 Sorprendentemente, se ha descubierto ahora que ciertas clases de 1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaboroles son antibacterianos eficaces. Este y otros usos de estos 1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaboroles se describen en la presente memoria.

Compendio de la invención

En un primer aspecto, la invención da a conocer un compuesto que tiene una estructura que es:



en donde R³ es -CH₂NO₂ o -CH₂NH₂;

25 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi y *sec*-butoxi;

Y es O o S; y

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo sustituido o insustituido, y heteroalquilo sustituido o insustituido;

o una sal, hidrato o solvato de este;

30 en donde los grupos alquilo tienen 10 o menos átomos de carbono y en donde los grupos heteroalquilo incluyen por lo menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en B, O, N y S; y

en donde los sustituyentes para los radicales alquilo y heteroalquilo se seleccionan del grupo que consiste en: -R', -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', -halógeno, -SiR'R''R''', OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', NR''C(O)NR''R''', -NR''C(O)₂R', -NR''''-C(NR''R''''')=NR''''', NR''''C(NR''R''''')=NR''''', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR''R'', NR''SO₂R', -CN, -NO₂, -N₃, -CH(Ph)₂, fluoro-alcoxi (C₁-C₄) y fluoro-alquilo (C₁-C₄), en un número que oscila entre cero y (2m'+1), en donde m' es el número total de átomos de carbono en dicho radical; en donde R', R'', R''', R'''' y R''''' son cada uno independientemente hidrógeno, heteroalquilo insustituido, arilo insustituido, alquilo insustituido, grupos alcoxi o tioalcoxi, o grupos arilalquilo.

En un segundo aspecto, la invención da a conocer una composición, en donde una composición comprende:

- a) un primer estereoisómero del compuesto de la invención;
- b) por lo menos un estereoisómero adicional del primer estereoisómero;

5 en donde el primer estereoisómero está presente en un exceso enantiomérico de por lo menos 80% en relación con dicho por lo menos un estereoisómero adicional.

En un tercer aspecto, la invención da a conocer una combinación que comprende: un compuesto de la invención o su sal farmacéuticamente aceptable; junto con un agente terapéuticamente activo.

En un cuarto aspecto, la invención da a conocer una formulación farmacéutica que comprende: a) un compuesto de la invención o su sal farmacéuticamente aceptable; y b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 En un quinto aspecto, la invención da a conocer un compuesto de la invención o su sal farmacéuticamente aceptable o una combinación para el uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad o infección bacteriana en un animal; opcionalmente

en donde la enfermedad es tuberculosis; y opcionalmente

en donde el animal es un ser humano.

15 En un sexto aspecto, la invención da a conocer un método *in vitro* para:

(A) inhibir una enzima, que comprende: poner en contacto la enzima con el compuesto de la invención, inhibiendo así la enzima;

20 (B) inactivar y/o prevenir el desarrollo de un microorganismo, que comprende: poner en contacto el microorganismo con una cantidad eficaz del compuesto de la invención, inactivando y/o previniendo de este modo el desarrollo del microorganismo; o

(C) inhibir el dominio de edición de una ARN-t sintetasa, que comprende: poner en contacto la sintetasa con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, o su sal farmacéuticamente aceptable, inhibiendo así la sintetasa.

25 Se describe además un método para inactivar o inhibir el desarrollo de una bacteria, en donde dicho método comprende: poner en contacto dicha bacteria con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una combinación de la invención, o su sal farmacéuticamente aceptable, inactivando o inhibiendo de este modo el desarrollo de la bacteria.

Descripción breve de los dibujos

La FIG. 1 exhibe los datos biológicos de los compuestos ilustrativos de la invención. (El compuesto H es de referencia solamente y no forma parte de la invención).

30 Descripción detallada de la invención

I. Definiciones y abreviaturas

35 Como se usan en la presente memoria, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referencias plurales a menos que el contexto dicte claramente otra cosa. Por ejemplo, la referencia a "un agente activo" incluye un agente activo único así como dos o más agentes activos diferentes en asociación. Se tiene que entender que la presente explicación no está limitada a las formas farmacéuticas específicas, vehículos o similares, descritos en la presente memoria y como tales pueden variar.

Las abreviaturas usadas en la presente memoria presentan en general su significado convencional dentro de las técnicas químicas y biológicas.


40 Se han usado las siguientes abreviaturas: Ac es acetilo; AcOH es ácido acético; ACTBr es bromuro de cetil trimetilamonio; AIBN es azobisisobutironitrilo o 2,2 azobisisobutironitrilo; ac. es acuoso; Ar es arilo; B₂pin₂ es bis(pinacolato)diboro; Bn es, en general, bencilo [véase Cbz para un ejemplo de una excepción]; (BnS)₂ es disulfuro de bencilo; BnSH es benciltiol o bencilmercaptano; BnBr es bromuro de bencilo; Boc es terc-butoxicarbonilo; Boc₂O es dicarbonato de di-*terc*-butilo; Bz es, en general, benzoilo; BzOOH es peróxido de benzoilo; Cbz o Z es benciloxicarbonilo o carboxibencilo; Cs₂CO₃ es carbonato de cesio; CSA es ácido canforsulfónico; CTAB es bromuro de cetil trimetilamonio; Cy es ciclohexilo; DABCO es 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano; DCM es diclorometano o cloruro de metileno; DHP es dihidropirano; DIAD es azodicarboxilato de diisopropilo; DIEA o DIPEA es N,N-diisopropiletilamina; DMAP es 4-(dimetilamino)piridina; DME es 1,2-dimetoxietano; DMF es N,N-dimetilformamida; DMSO es dimetilsulfóxido; equiv o eq es equivalente; EtOAc es acetato de etilo; EtOH es etanol; Et₂O es dietil éter; EDCI es hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida; ELS es dispersión de luz evaporativa (por sus siglas en inglés); equiv o eq es equivalente; h es horas; HATU es hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-

N,N,N',N'-tetrametiluronio; HOBt es N-hidroxibenzotriazol; HCl es ácido clorhídrico; HPLC es cromatografía líquida de alta resolución; ISCO Companion es equipo automatizado de cromatografía de resolución rápida con análisis de fracción por absorción UV disponible en Presearch; KOAc o AcOK es acetato de potasio; K_2CO_3 es carbonato de potasio; $LiAlH_4$ o LAH es hidruro de litio y aluminio; LDA es diisopropilamida de litio; LHMDs es bis(trimetilsilil)amida de litio; KHMDS es bis(trimetilsilil)amida de potasio; LiOH es hidróxido de litio; m-CPBA es ácido 3-cloroperoxisulfónico; MeCN o ACN es nitrilo de metilo o cianometano o etanonitrilo o acetonitrilo que son todos nombres del mismo compuesto; MeOH es metanol; $MgSO_4$ es sulfato de magnesio; mins o min es minutos; Mp o MP es punto de fusión; $NaCNBH_3$ es cianoborohidruro de sodio; NaOH es hidróxido de sodio; Na_2SO_4 es sulfato de sodio; NBS es N-bromosuccinimida; NH_4Cl es cloruro de amonio; NIS es N-yodosuccinimida; N_2 es nitrógeno; NMM es N-metilmorfolina; n-BuLi es n-butilitio; durante la noche es D/N; $PdCl_2(pddf)$ es 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaldio (II); Pd/C es el catalizador conocido como paladio sobre carbono; $Pd_2(dba)_3$ es un catalizador organometálico conocido como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0); Ni Ra o Ni Raney es níquel Raney; Ph es fenilo; PMB es *p*-metoxibencilo; PrOH es 1-propanol; iPrOH es 2-propanol; $POCl_3$ es oxiclورو de fósforo; PTSA es ácido *para*-toluenosulfónico; Pyr. o Pyr o Py como se usa en la presente memoria significa piridina; TA o ta o t.a. es temperatura ambiente; sat. es saturado; Si-amina o Si-NH₂ es sílice con funciones amina, disponible en Silicycle; Si-pyr es sílice con funciones piridilo, disponible en Silicycle; TEA o Et₃N es trietilamina; TFA es ácido trifluoroacético; Tf_2O es anhídrido trifluorometanosulfónico; THF es tetrahidrofurano; TFAA es anhídrido trifluoroacético; THP es tetrahidropirano; TMSI es yoduro de trimetilsililo (por sus siglas en inglés); H₂O es agua; $diNO_2PhSO_2Cl$ es cloruro de dinitrofenilsulfonilo; 3-F-4-NO₂-PhSO₂Cl es cloruro de 3-fluoro-4-nitrofenilsulfonilo; 2-MeO-4-NO₂-PhSO₂Cl es cloruro de 2-metoxi-4-nitrofenilsulfonilo y (EtO)₂POCH₂COOEt es un trietil éster de ácido fosfonoacético conocido como fosfonoacetato de trietilo.

"Compuesto de la invención", como se usa en la presente memoria, se refiere a los compuestos analizados en la presente memoria, sales (por ej., sales farmacéuticamente aceptables), profármacos, solvatos e hidratos de estos compuestos.

El término "poli" como se usa en la presente memoria significa al menos 2. Por ejemplo, un ion de metal polivalente es un ion metálico que tiene una valencia de al menos 2.

"Resto" se refiere a un radical de una molécula que está unido al resto de la molécula.

El símbolo , si se utiliza como un enlace o se muestra perpendicular a un enlace, indica el punto en el que está unido el resto mostrado al resto de la molécula.

El término "alquilo," por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique de otro modo, un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada o cíclico o combinación de los mismos, que puede ser completamente saturado, mono o poliinsaturado y puede incluir radicales di- y multivalentes, con el número de átomos de carbono designado (es decir, C₁-C₁₀ significa uno a diez carbonos). En algunas realizaciones, el término "alquilo" significa una cadena lineal o ramificada o combinaciones de los mismos, que puede ser completamente saturado, mono- o poliinsaturado y puede incluir radicales di- y multivalentes. Los ejemplos de radicales hidrocarbonados saturados incluyen, entre otros, grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, ciclohexilo, (ciclohexil)metilo, ciclopropilmetilo, homólogos e isómeros de, por ejemplo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y similares. Un grupo alquilo insaturado es uno que tiene uno o más enlaces dobles o enlaces triples. Ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen, entre otros, vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo y los homólogos superiores e isómeros.

El término "alquileo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente procedente de un alcano, como se ejemplifica, pero no se limita, por $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$. Típicamente, un grupo alquilo (o alquileo) tendrá de 1 a 24 átomos de carbono, siendo preferidos los grupos que tienen 10 o menos átomos de carbono en la invención. Un "alquilo inferior" o "alquileo inferior" es un grupo alquilo o alquileo de cadena más corta, que tiene en general ocho o menos átomos de carbono.

El término "alqueno" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente procedente de un alqueno.

El término "cicloalquileo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente procedente de un cicloalquilo.

El término "heteroalquileo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente procedente de un heteroalcano.

El término "heterocicloalquileo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente procedente de un heterocicloalcano.

El término "arileno" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente procedente de un arilo.

El término "heteroarileno" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente procedente de heteroarilo.

Los términos "alcoxi," "alquilamino" y "alquiltio" (o tioalcoxi) se usan en su sentido convencional y se refieren a los grupos alquilo unidos al resto de la molécula vía un átomo de oxígeno, un grupo amino o un átomo de azufre, respectivamente.

El término "heteroalquilo," por sí mismo o en asociación con otro término, significa, a menos que se indique de otro modo, un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada o cíclico, estable o combinaciones de los mismos, que consta del número indicado de átomos de carbono y al menos un heteroátomo. En algunas realizaciones, el término "heteroalquilo," por sí mismo o junto con otro término, significa una cadena lineal o ramificada, estable o combinaciones de las mismas, que consiste en el número indicado de átomos de carbono y al menos un heteroátomo. En una realización ilustrativa, los heteroátomos se pueden seleccionar del grupo que consiste en: B, O, N y S y en donde los átomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente y el heteroátomo de nitrógeno puede ser cuaternizado opcionalmente. El heteroátomo o los heteroátomos B, O, N y S se pueden colocar en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo o en la posición en la cual el grupo alquilo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen, entre otros, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ y $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$. Pueden ser consecutivos hasta dos heteroátomos, tal como, por ejemplo, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$. De manera similar, el término "heteroalquileno" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente procedente de heteroalquilo, como se ejemplifica, entre otros, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$. Para grupos heteroalquileno, los heteroátomos también pueden ocupar cualquiera o ambos de los extremos de cadena (por ej., alquilenoxi, alquilenodioxí, alquilenamino, alquilenodiamino y similares). Aún más, para grupos de enlace de alquileno y heteroalquileno, no hay implicada una orientación del grupo enlazador por la dirección en que se escribe la fórmula del grupo enlazador. Por ejemplo, la fórmula $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ representa tanto $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ como $-\text{R}'\text{C}(\text{O})_2-$.

Los términos "cicloalquilo" y "heterocicloalquilo", por sí mismos o junto con otros términos, representan, a menos que se indique de otro modo, versiones cíclicas de "alquilo" y "heteroalquilo", respectivamente. Adicionalmente, para heterocicloalquilo, un heteroátomo puede ocupar la posición en que está unido el heterociclo al resto de la molécula. Ejemplos de cicloalquilo incluyen, entre otros, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo y similares. Ejemplos de heterocicloalquilo incluyen, entre otros, 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahydrofurano-2-ilo, tetrahydrofurano-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo y similares.

Los términos "halo" o "halógeno," por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se indique de otro modo, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Adicionalmente, los términos tales como "haloalquilo," significan que incluyen monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término "haloalquilo (C_1-C_4)" significa que incluye, entre otros, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo y similares.

El término "arilo" significa, a menos que se indique de otro modo, un sustituyente aromático, poliinsaturado, que puede ser un único anillo o múltiples anillos (preferiblemente de 1 ó 2 ó 3 anillos), que están condensados entre sí o unidos mediante enlaces covalentes. El término "heteroarilo" se refiere a grupos arilo (o anillos) que contienen de uno a cuatro heteroátomos. En una realización ilustrativa, el heteroátomo se selecciona de B, N, O y S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre se oxidan opcionalmente y el átomo o los átomos de nitrógeno son cuaternizados opcionalmente. Un grupo heteroarilo puede estar unido al resto de la molécula a través de un heteroátomo. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo y heteroarilo incluyen: fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-benzimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolilo y 6-quinolilo. Los sustituyentes para cada uno de los sistemas de anillos arílico y heteroarílico indicados anteriormente se seleccionan del grupo de sustituyentes aceptables descritos más adelante.

En resumen, el término "arilo" cuando se usa junto con otros términos (por ej., ariloxi, ariltioxi, arilalquilo) incluye los radicales en los que un grupo arilo se une a través del resto siguiente al resto de la molécula. Por consiguiente, el término "arilalquilo" tiene como fin incluir los radicales en los que un grupo arilo está unido a un grupo alquilo (p. ej., benci, 1-(3-nitrofenil)etilo y similares). Un sustituyente tal como bencilo o 1-(3-nitrofenil)etilo puede también representarse mediante 'alquilo sustituido' en donde el radical etilo está sustituido con un resto 3-nitrofenilo. El término "ariloxi" tiene como fin incluir aquellos radicales en los que un grupo arilo está unido a un átomo de oxígeno. El término "ailoxialquilo" tiene como fin incluir aquellos radicales en los que un grupo arilo está unido a un átomo de oxígeno que entonces se une a un grupo alquilo (p. ej., fenoximetilo, 3-(1-naftiloxi)propilo y similares).

En resumen, el término "heteroarilo" cuando se usa junto con otros términos (por ej., heteroariloxi, heteroariltioxi, heteroarilalquilo) incluye los radicales en los que un grupo heteroarilo se une a través del resto siguiente al resto de la molécula. Así, el término "heteroarilalquilo" quiere decir que incluye los radicales en los que un grupo heteroarilo está unido a un grupo alquilo (por ej., piridilmetilo y similares). El término "heteroariloxi" quiere decir que incluye los radicales en los que un grupo heteroarilo está unido a un átomo de oxígeno. El término "heteroariloxialquilo" quiere

decir que incluye los radicales en los que un grupo arilo está unido a un átomo de oxígeno que se une después a un grupo alquilo (por ej., 2-piridiloximetilo y similares).

Cada uno de los términos anteriores (por ej., "alquilo," "heteroalquilo," "arilo" y "heteroarilo") significa que incluyen formas tanto sustituidas como no sustituidas del radical indicado. Los sustituyentes preferidos para cada tipo de radical se proporcionan a continuación.

Los sustituyentes para los radicales alquilo y heteroalquilo (incluyendo los grupos referidos con frecuencia como alquileo, alqueno, heteroalquileo, heteroalqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalqueno y heterocicloalqueno) se refieren genéricamente como "sustituyentes de grupo alquilo" y pueden ser uno o más de una variedad de grupos seleccionados de, entre otros: -R', -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R", -SR', -halógeno, -SiR'R"R"', OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R", -OC(O)NR'R", -NR"C(O)R', NR' C(O)NR'R"', -NR"C(O)₂R', -NR"''-C(NR'R"R"')NR"''', NR"'' C(NR'R")=NR"''', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R", NR"SO₂R', -CN, -NO₂, -N₃, -CH(Ph)₂, fluoroalcoxi (C₁-C₄) y fluoroalquilo (C₁-C₄), en un número que oscila entre cero y (2m'+1), en donde m' es el número total de átomos de carbono en dicho radical. R', R", R"', R"'' y R"''' cada uno preferiblemente independientemente se refiere a hidrógeno, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, por ej., arilo sustituido con 1 ó 2 ó 3 halógenos, grupos alquilo, alcoxi o toalcoxi sustituidos o no sustituidos o grupos arilalquilo. Cuando un compuesto de la invención incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente como son cada uno de los grupos R', R", R"', R"'' y R"''' cuando está presente más de uno de estos grupos. Cuando R' y R" están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5, 6 o 7 miembros. Por ejemplo, -NR'R" quiere decir que incluye, entre otros, 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. A partir de la discusión anterior de los sustituyentes, un experto en la materia entenderá que el término "alquilo" quiere decir que incluye grupos incluyendo átomos de carbono unidos a grupos distintos de grupos hidrógeno, tales como haloalquilo (por ej., -CF₃ y -CH₂CF₃) y acilo (por ej., -C(O)CH₃, -C(O)CF₃, -C(O)CH₂OCH₃ y similares).

Similar a los sustituyentes descritos para el radical alquilo, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo se refieren genéricamente como "sustituyentes de grupo arilo". Los sustituyentes se seleccionan de, por ejemplo: -R', -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R", -SR', -halógeno, -SiR'R"R"', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R", -OC(O)NR'R", -NR"C(O)R', -NR' C(O)NR'R"', -NR"C(O)₂R', -NR"''-C(NR'R"R"')NR"''', -NR"''-C(NR'R")=NR"''', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R", -NR"SO₂R', -CN, -NO₂, -N₃, -CH(Ph)₂, fluoroalcoxi (C₁-C₄) y fluoroalquilo (C₁-C₄), en un número que oscila de cero al número total de valencias abiertas en el sistema de anillo aromático y donde R', R", R"', R"'' y R"''' se seleccionan preferiblemente independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido. Cuando un compuesto de la invención incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente como son cada uno de los grupos R', R", R"', R"'' y R"''' cuando está presente más de uno de estos grupos.

Dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arílico o heteroarílico pueden reemplazarse opcionalmente con un sustituyente de la fórmula -T-C(O)-(CRR')q-U-, en la que T y U son independientemente -NR-, -O-, -CRR'- o un enlace sencillo y q es un número entero de 0 a 3. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arílico o heteroarílico pueden reemplazarse opcionalmente con un sustituyente de la fórmula -A-(CH₂)r-B-, en la que A y B son independientemente -CRR'-, -O-, -NR-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR'- o un enlace sencillo y r es un número entero de 1 o 2 o 3 o 4. Uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo así formado puede reemplazarse opcionalmente con un doble enlace. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arílico o heteroarílico pueden reemplazarse opcionalmente con un sustituyente de la fórmula -(CRR')s-X-(CR"R"')d-, en la que s y d son independientemente números enteros de 0 o 1 o 2 o 3, y X es -O-, -NR-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- o -S(O)₂NR'-. Los sustituyentes R, R', R" y R"' se seleccionan preferiblemente independientemente de hidrógeno o alquilo (C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆) sustituido o no sustituido.

"Anillo " como se usa en la presente memoria, significa un cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o insustituido, arilo sustituido o insustituido o heteroarilo sustituido o insustituido. Un anillo incluye restos de anillo condensado. El número de átomos en un anillo se define típicamente por el número de miembros en el anillo. Por ejemplo, un " anillo de 5 a 7 miembros " significa que hay 5 o 6 o 7 átomos en la disposición circunferencial. A menos que se especifique de otro modo, el anillo incluye opcionalmente un heteroátomo. Así, el término "anillo de 5 a 7 miembros " incluye, por ejemplo fenilo, piridinilo y piperidinilo. El término "anillo de heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros", por otra parte, incluiría piridinilo y piperidinilo, pero no fenilo. El término "anillo" incluye además un sistema de anillos que comprende más de un "anillo", en el que cada "anillo" se define independientemente como anteriormente.

Como se usa en la presente memoria, el término "heteroátomo" incluye átomos distintos de carbono (C) e hidrógeno (H). Los ejemplos incluyen oxígeno (O), nitrógeno (N) azufre (S), silicio (Si) y boro (B).

El término "grupo saliente " significa un grupo funcional o átomo que puede desplazarse por otro grupo funcional o átomo en una reacción de sustitución, tal como una reacción de sustitución nucleófila. Como ejemplo, los grupos salientes representativos incluyen grupos triflato, cloro, bromo y yodo; grupos éster sulfónico, tales como mesilato, tosilato, brosilato, nosilato y similares y grupos aciloxi, tales como acetoxi, trifluoroacetoxi y similares.

El símbolo "R" es una abreviatura general que representa un grupo sustituyente que se selecciona de los grupos alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido y heterocicloalquilo sustituido o no sustituido.

5 Por cantidad "eficaz" de un fármaco, formulación o permeado se quiere decir una cantidad suficiente de un agente activo para proporcionar el efecto local o sistémico deseado. Una cantidad "tópicamente eficaz", "farmacéuticamente eficaz" o "terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de fármaco necesaria para efectuar el resultado terapéutico deseado.

10 El término "sal farmacéuticamente aceptable" quiere decir que incluye una sal de un compuesto de la invención que se prepara con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares encontrados en los compuestos descritos en la presente memoria. Cuando los compuestos de la invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, se pueden obtener sales de adición de bases poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, neta o en un disolvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico (tal como colina o dietilamina o aminoácidos tales como d-arginina, 1-arginina, d-lisina o 1-lisina) o sal de magnesio o una sal similar. Cuando los compuestos de la invención contienen funcionalidades relativamente básicas, se pueden obtener sales de adición de ácido poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, neto o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen los procedentes de ácidos inorgánicos como ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico o fosforoso y similares, así como las sales procedentes de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico y similares. También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginato y similares y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico o galacturónico y similares (véase, por ejemplo, Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1.977)). Algunos compuestos específicos de la invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de base o ácido.

15 Las formas neutras de los compuestos se regeneran preferiblemente poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando los compuestos precursores de la manera convencional. La forma precursora del compuesto difiere de las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares.

20 Además de formas de sal, la invención da a conocer compuestos que tienen la forma de un profármaco. Los profármacos de los compuestos descritos en este documento fácilmente sufren cambios químicos que se someten a condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la invención. Además, los profármacos pueden convertirse a los compuestos de la invención por métodos químicos o bioquímicos en un entorno *ex vivo*.

25 Algunos compuestos de la invención pueden existir en formas no solvatadas así como formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas equivalen a formas no solvatadas y están incluidas dentro del alcance de la invención. Algunos compuestos de la invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas.

30 Algunos compuestos de la invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos e isómeros individuales están incluidos dentro del alcance de la invención. Las representaciones gráficas de compuestos racémicos, ambiescalémicos y escalémicos o enantiómeramente puros usados en la presente memoria se toman de Maehr, J. Chem. Ed. 1.985, 62: 114-120. Las cuñas sólidas y discontinuas se usan para indicar la configuración absoluta de un estereocentro a menos que se indique de otro modo. Cuando los compuestos descritos en la presente memoria contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica y, a menos que se especifique de otro modo, se desea que los compuestos incluyan isómeros geométricos tanto E como Z. Asimismo, también se incluyen formas tautómeras.

35 Los compuestos de la invención pueden existir en formas geométricas o estereoisómeras particulares. La invención considera todos esos compuestos, incluyendo isómeros *cis* y *trans*, (-) y (+)-enantiómeros, enantiómeros (R) y (S), diastereómeros, (D)-isómeros, (L)-isómeros, las mezclas racémicas de los mismos y otras mezclas de los mismos, tales como mezclas enantiómeramente o diastereómeramente enriquecidas, como se encuentran dentro del alcance de la invención. Pueden estar presentes átomos de carbono asimétricos adicionales en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Todos esos isómeros, así como mezclas de los mismos, se destinan a estar incluidos en esta invención.

40 Se pueden preparar isómeros (R) y (S) ópticamente activos e isómeros *d* y *l* usando tintones quirales o reactivos quirales o resolver usando técnicas convencionales. Si se desea, por ejemplo, un enantiómero particular de un compuesto de la invención, se puede preparar por síntesis asimétrica o por derivación con un agente auxiliar quiral, en el caso de que se separe la mezcla diastereómera resultante y el grupo auxiliar escindido para proporcionar los enantiómeros deseados puros. Alternativamente, en el caso de que la molécula contenga un grupo funcional básico, tal como un grupo amino o un grupo funcional ácido, tal como un grupo carboxilo, se pueden formar sales

diastereómeras con un ácido o una base ópticamente activos, apropiados, seguido por resolución de los diastereómeros así formados por cristalización fraccionada o medios cromatográficos conocidos en la técnica y posterior recuperación de los enantiómeros puros. Además, la separación de enantiómeros y diastereómeros se realiza con frecuencia usando cromatografía empleando fases estacionarias, quirales opcionalmente junto con derivatización química (por ej., formación de carbamatos a partir de aminas).

Los compuestos de la invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden ser radiomarcados con isótopos radiactivos, tales como por ejemplo tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la invención, radiactivos o no, se destinan a incluirse dentro del alcance de la invención.

El término "portador farmacéuticamente aceptable" o "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier formulación o medio portador que proporcione el suministro apropiado de una cantidad eficaz de un agente activo como se define en la presente memoria, no interfiera con la eficacia de la actividad biológica del agente activo y que sea suficientemente no tóxico para el huésped o paciente. Los portadores representativos incluyen: agua, aceites, tanto vegetales como minerales, bases de cremas, bases de lociones, bases de pomadas y similares. Estas bases incluyen agentes de suspensión, espesantes, potenciadores de la penetración y similares. Su formulación es conocida para los de la técnica de los productos cosméticos y farmacéuticos tópicos. Se puede encontrar información adicional acerca de los portadores en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2.005).

El término "excipientes" se conoce convencionalmente que se refiere a vehículos y/o diluyentes utilizados en la formulación de composiciones de fármacos eficaces para el uso deseado.

La expresión "infección microbiana" o "infección por un microorganismo" se refiere a cualquier infección de un tejido hospedante por un agente infeccioso como por ejemplo, aunque sin limitarse a ello, bacterias o protozoos (véase, p. ej. Harrison's Principles of Internal Medicine, pág. 93-98 (Wilson et al., eds., 12a ed. 1991); Williams et al., J. of Medicinal Chem. 42:1481-1485 (1999)).

"Medio biológico", como se usa en la presente memoria, se refiere a medios biológicos tanto *in vitro* como *in vivo*. "Medios biológicos" *in vitro* ejemplares incluyen, entre otros, cultivo celular, cultivo de tejidos, homogenados, plasma y sangre. Las aplicaciones *in vivo* se realizan en general en mamíferos, preferiblemente seres humanos.

"Inhibir" y "bloquear" se utilizan de manera intercambiable en este documento para hacer referencia al bloqueo parcial o total de enzimas. En una realización ilustrativa, la enzima es un dominio de edición de ARNt sintetasa.

El boro puede formar enlaces covalentes o dativos adicionales con oxígeno, azufre o nitrógeno en algunas circunstancias en esta invención.

Las realizaciones de la invención también incluyen compuestos que son especies poli- o multivalentes, incluyendo, por ejemplo, especies tales como dímeros, trímeros, tetrámeros y homólogos superiores de los compuestos de uso en la invención o análogos reactivos de los mismos.

"Contraión de sal", como se usa en la presente memoria, se refiere a iones cargados de manera positiva que se asocian a un compuesto de la invención cuando el boro está cargado completamente negativamente o parcialmente negativamente. Ejemplos de contraiones de sal incluyen H^+ , H_3O^+ , amonio, potasio, calcio, magnesio, (tales como colina o dietilamina o aminoácidos tales como d-arginina, l-arginina, d-lisina o l-lisina) y sodio.

Los compuestos que comprenden un boro unido a un carbono y tres heteroátomos (tales como tres oxígenos descritos en esta sección) pueden contener opcionalmente un boro cargado completamente negativamente o boro cargado parcialmente negativamente. Debido a la carga negativa, un contraión cargado positivamente puede asociarse a este compuesto, formando así una sal. Ejemplos de contraiones de sal incluyen H^+ , H_3O^+ , amonio, potasio, calcio, magnesio, (tales como colina o dietilamina o aminoácidos tales como d-arginina, l-arginina, d-lisina o l-lisina) y sodio. Las sales de los compuestos están contenidas de manera implícita en las descripciones de estos compuestos.

II. Introducción

En este documento se describen nuevos compuestos de boro y métodos para la preparación de estas moléculas. En este documento se describen métodos para tratar infecciones bacterianas, inactivar o inhibir el desarrollo de bacterias parcial o total a través del uso de los compuestos descritos en la presente invención. En otro aspecto, la invención es una combinación de un compuesto de la invención y un antibiótico. En otro aspecto, la invención es una formulación farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención. En otro aspecto, la invención es una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, un antibiótico y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

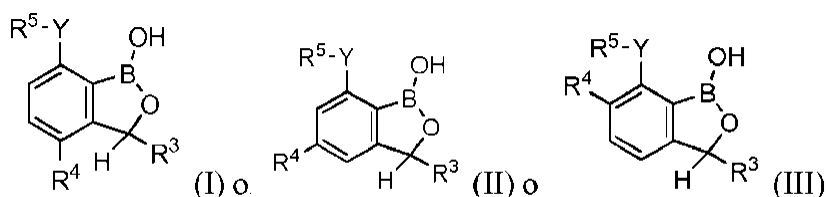
55

III. Composición de materia

III. a.) Compuestos

5 En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de la invención. En una realización ilustrativa, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente memoria o una sal del mismo. En una realización ilustrativa, la sal de un compuesto descrito en la presente invención es una sal farmacéuticamente aceptable. En una realización ilustrativa, la invención da a conocer un compuesto descrito en la presente memoria o su sal farmacéuticamente aceptable. En una realización ejemplar, la invención da a conocer un compuesto descrito en una fórmula descrita en la presente memoria. En una realización ilustrativa, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente memoria.

10 En un aspecto, la invención da a conocer un compuesto que tiene una estructura que es:



en donde R³ es -CH₂NO₂ o -CH₂NH₂;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi y *sec*-butoxi;

15 Y es O o S; y

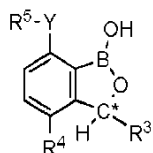
R⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo sustituido o insustituido y heteroalquilo sustituido o insustituido;

o una sal, hidrato o solvato de este;

en donde los grupos alquilo tienen 10 o menos átomos de carbono y en donde los grupos heteroalquilo incluyen por lo menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en B, O, N y S; y

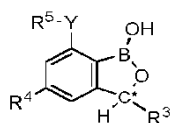
20 en donde los sustituyentes para los radicales alquilo y heteroalquilo se seleccionan del grupo que consiste en: -R', -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', -halógeno, -SiR'R''R''', OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', NR''C(O)NR''R''', -NR''C(O)₂R', -NR''''-C(NR'R'R''')=NR''''', NR''''C(NR'R'R'')=NR''''', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', NR''SO₂R', -CN, -NO₂, -N₃, -CH(Ph)₂, fluoro(C₁-C₄)alcoxi y fluoro-alquilo (C₁-C₄), en un número que oscila entre cero y (2m'+1), en donde m' es el número total de átomos de carbono en dicho radical; en donde R', R'', R''', R'''' y R''''' son cada uno independientemente hidrógeno, heteroalquilo insustituido, arilo insustituido, alquilo insustituido, grupos alcoxi o tioalcoxi o grupos arilalquilo.

25 En una realización ilustrativa, se da a conocer un compuesto que tiene una estructura de acuerdo con la siguiente fórmula:



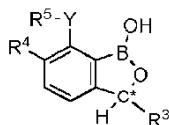
30 en la que C* es un átomo de carbono que es un estereocentro con una configuración (R) o (S). En una realización ilustrativa, el estereocentro C* está en la configuración (S).

En una realización ilustrativa, se da a conocer un compuesto que tiene una estructura de acuerdo con la siguiente fórmula:



35 en la que C* es un átomo de carbono que es un estereocentro con una configuración (R) o (S). En una realización ilustrativa, el estereocentro C* está en la configuración (S).

En una realización ilustrativa, se da a conocer un compuesto que tiene una estructura de acuerdo con la siguiente fórmula:



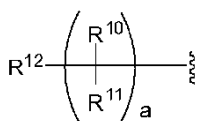
5 en la que C* es un átomo de carbono que es un estereocentro con una configuración (R) o (S). En una realización ilustrativa, el estereocentro C* está en la configuración (S).

En una realización ilustrativa, Y, R⁵ y R⁴ son como se describen en este documento, y R³ es -CH₂NH₂. En una realización ilustrativa, Y, R⁵ y R⁴ son como se describen en este documento, R³ es -CH₂NH₂, y C* tiene una configuración que es (S).

10 En una realización ilustrativa, Y, R⁵ y R³ son como se describen en este documento, y R⁴ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y sec-butilo. En una realización ilustrativa, Y, R⁵ y R³ son como se describen en este documento, y R⁴ se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo. En una realización ilustrativa, Y, R⁵ y R³ son como se describen en este documento, y R⁴ es cloro o bromo. En una realización ilustrativa, Y, R⁵ y R³ son como se describen en este documento, y R⁴ es cloro.

15 En una realización ilustrativa, Y, R⁵ y R³ son como se describen en este documento, y R⁴ se selecciona del grupo que consiste en metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi y sec-butoxi. En una realización ilustrativa, Y, R⁵ y R³ son como se describen en este documento, y R⁴ es metoxi o etoxi. En una realización ilustrativa, Y, R⁵ y R³ son como se describen en este documento, y R⁴ es metoxi.

En una realización ilustrativa, Y, R⁴ y R³ son como se describen en este documento, y R⁵ es



20 en donde a es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10; cada R¹⁰ y cada R¹¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o insustituido, OH y NH₂; R¹² se selecciona del grupo que consiste en H, R⁷, halógeno, ciano, amidino, OR⁷, NR⁷R⁸, SR⁷, -N(R⁷)S(O)₂R⁸, -C(O)R⁷, -C(O)OR⁷, -C(O)NR⁷R⁸ en donde cada R⁷ y cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o insustituido, heteroalquilo sustituido o insustituido, cicloalquilo sustituido o insustituido, heterocicloalquilo sustituido o insustituido, arilo sustituido o insustituido y heteroarilo sustituido o insustituido. En una realización ilustrativa, Y, R⁴, R³, R¹⁰, R¹¹ y R¹² son como se describen en este documento, y a es 1, 2, 3, 4 o 5. En una realización ilustrativa, Y, R⁴, R³, R¹⁰, R¹¹ y R¹² son como se describen en este documento, y a es 2, 3 o 4. En una realización ilustrativa, Y, R⁴, R³, R¹⁰, R¹¹ y R¹² son como se describen en este documento, y a es 3. En una realización ilustrativa, Y, R⁴, R³, a y R¹² son como se describen en este documento, y cada R¹⁰ y cada R¹¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o insustituido, OH y NH₂. En una realización ilustrativa, Y, R⁴, R³, a y R¹² son como se describen en este documento, y cada R¹⁰ y cada R¹¹ es H. En una realización ilustrativa, Y, R⁴, R³, R¹⁰, R¹¹ y a son como se describen en este documento, y R¹² se selecciona del grupo que consiste en H, OH, NH₂, metilo, etilo, -NHS(O)₂CH₃, ciano, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)NHCH₂CH₃, -C(O)NH₂, -C(O)OH, 4-(metoxi)fenilo, bencilo, benzoxi, -NHC(O)OCH₂Ph, -C(O)NHCH₂CH₂OH y -C(NH₂)(NH).

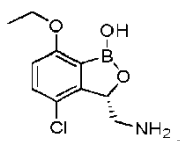
35 En una realización ilustrativa, R⁴, R³ y R⁵ son como se describen en este documento, y Y es O. En una realización ilustrativa, R⁴, R³ y Y son como se describen en este documento, y R⁵ es alquilo insustituido. En una realización ilustrativa, R⁴, R³ y Y son como se describen en este documento, y R⁵ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo y sec-butilo.

40 En una realización ilustrativa, R⁴ es halógeno, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo y sec-butilo. En una realización ilustrativa, R⁴ es halógeno, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo e isopropilo. En una realización ilustrativa, R⁴ es halógeno, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ se selecciona del grupo que consiste en butilo, isobutilo, t-butilo y sec-butilo.

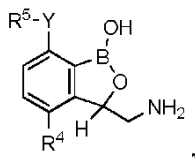
45 En una realización ilustrativa, R⁴ es cloro, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo e isopropilo. En una realización ilustrativa, R⁴ es cloro, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ se selecciona del grupo que consiste en butilo, isobutilo, t-butilo y sec-butilo.

En una realización ilustrativa, R⁴ es flúor, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo e isopropilo. En una realización ilustrativa, R⁴ es flúor, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ se selecciona del grupo que consiste en butilo, isobutilo, t-butilo y sec-butilo.

- En una realización ilustrativa, R⁴ es bromo, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo e isopropilo. En una realización ilustrativa, R⁴ es bromo, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ se selecciona del grupo que consiste en butilo, isobutilo, t-butilo y sec-butilo.
- 5 En una realización ilustrativa, R⁴ es halógeno, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es metilo. En una realización ilustrativa, R⁴ es flúor, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es metilo. En una realización ilustrativa, R⁴ es cloro, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es metilo. En una realización ilustrativa, R⁴ es bromo, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es metilo.
- En una realización ilustrativa, R⁴ es halógeno, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es etilo. En una realización ilustrativa, R⁴ es flúor, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es etilo. En una realización ilustrativa, R⁴ es cloro, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es etilo. En una realización ilustrativa, R⁴ es bromo, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es etilo.
- 10 En una realización ilustrativa, R⁴ es halógeno, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es propilo. En una realización ilustrativa, R⁴ es flúor, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es propilo. En una realización ilustrativa, R⁴ es cloro, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es propilo. En una realización ilustrativa, R⁴ es bromo, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es propilo.
- En una realización ilustrativa, R⁴ es halógeno, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es isopropilo. En una realización ilustrativa, R⁴ es flúor, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es isopropilo. En una realización ilustrativa, R⁴ es cloro, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es isopropilo. En una realización ilustrativa, R⁴ es bromo, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es isopropilo.
- 15 En una realización ilustrativa, R⁴ es halógeno, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es alquilo C₄ insustituido. En una realización ilustrativa, R⁴ es flúor, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es alquilo C₄ insustituido. En una realización ilustrativa, R⁴ es cloro, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es alquilo C₄ insustituido. En una realización ilustrativa, R⁴ es bromo, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es alquilo C₄ insustituido.
- 20 En una realización ilustrativa, R⁴ es halógeno, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es alquilo C₅ insustituido. En una realización ilustrativa, R⁴ es flúor, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es alquilo C₅ insustituido. En una realización ilustrativa, R⁴ es cloro, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es alquilo C₅ insustituido. En una realización ilustrativa, R⁴ es bromo, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es alquilo C₅ insustituido.
- 25 En una realización ilustrativa, R⁴ es halógeno, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es alquilo C₅ insustituido. En una realización ilustrativa, R⁴ es flúor, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es alquilo C₅ insustituido. En una realización ilustrativa, R⁴ es cloro, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es alquilo C₅ insustituido. En una realización ilustrativa, R⁴ es bromo, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es alquilo C₅ insustituido.
- 30 En una realización ilustrativa, R⁴ es cloro, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo e isopropilo. En una realización ilustrativa, R⁴ es cloro, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ se selecciona del grupo que consiste en butilo, isobutilo, t-butilo y sec-butilo.
- En una realización ilustrativa, R⁴ es flúor, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo e isopropilo. En una realización ilustrativa, R⁴ es flúor, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ se selecciona del grupo que consiste en butilo, isobutilo, t-butilo y sec-butilo.
- 35 En una realización ilustrativa, R⁴ es bromo, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo e isopropilo. En una realización ilustrativa, R⁴ es bromo, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ se selecciona del grupo que consiste en butilo, isobutilo, t-butilo y sec-butilo.
- En una realización ilustrativa, R⁴ es como se describe en este documento, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es alquilo sustituido o insustituido. En una realización ilustrativa, Y y R⁵ son como se describen en este documento, R³ es -CH₂NH₂; y R⁴ es halógeno. En una realización ilustrativa, Y es como se describe en este documento, R⁴ es halógeno; Y es O; y R⁵ es alquilo insustituido. En una realización ilustrativa, R³ es -CH₂NH₂; R⁴ es cloro; Y es O; y R⁵ es alquilo sustituido o insustituido. En una realización ilustrativa, R⁴ es como se describe en este documento, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es etilo.
- 40 En una realización ilustrativa, el compuesto tiene una estructura que es

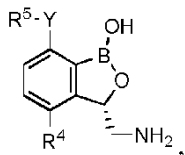


En una realización ilustrativa, el compuesto tiene una estructura que es



en donde R⁴, Y y R⁵ son como se describe en este documento.

En una realización ilustrativa, el compuesto tiene una estructura que es

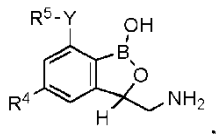


5

en donde R⁴, Y y R⁵ son como se describe en este documento. En una realización ilustrativa, Y es O, y R⁴ y R⁵ son como se describen en este documento. En una realización ilustrativa, Y es O, R⁴ es halógeno y R⁵ es como se describe en este documento. En una realización ilustrativa, Y es O, R⁴ es halógeno y R⁵ es alquilo insustituido. En una realización ilustrativa, Y es O, R⁴ es halógeno, y R⁵ es metilo o etilo o propilo o isopropilo. En una realización ilustrativa, Y es O, R⁴ es halógeno, y R⁵ es butilo o isobutilo o neobutilo t-butilo.

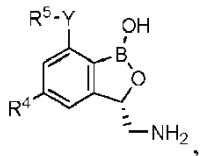
10

En una realización ilustrativa, el compuesto tiene una estructura que es



en donde R⁴, Y y R⁵ son como se describe en este documento.

En una realización ilustrativa, el compuesto tiene una estructura que es

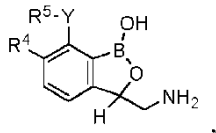


15

en donde R⁴, Y y R⁵ son como se describe en este documento. En una realización ilustrativa, Y es O, y R⁴ y R⁵ son como se describe en este documento. En una realización ilustrativa, Y es O, R⁴ es halógeno y R⁵ es como se describe en este documento. En una realización ilustrativa, Y es O, R⁴ es halógeno y R⁵ es alquilo insustituido. En una realización ilustrativa, Y es O, R⁴ es halógeno, y R⁵ es metilo o etilo o propilo o isopropilo. En una realización ilustrativa, Y es O, R⁴ es halógeno, y R⁵ es butilo o isobutilo o neobutilo t-butilo.

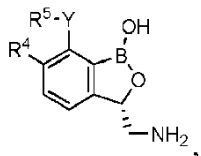
20

En una realización ilustrativa, el compuesto tiene una estructura que es



en donde R⁴, Y y R⁵ son como se describe en este documento.

En una realización ilustrativa, el compuesto tiene una estructura que es



25

5 en donde R⁴, Y y R⁵ son como se describe en este documento. En una realización ilustrativa, Y es O, y R⁴ y R⁵ son como se describe en este documento. En una realización ilustrativa, Y es O, R⁴ es halógeno y R⁵ es como se describe en este documento. En una realización ilustrativa, Y es O, R⁴ es halógeno y R⁵ es alquilo insustituído. En una realización ilustrativa, Y es O, R⁴ es halógeno, y R⁵ es metilo o etilo o propilo o isopropilo. En una realización ilustrativa, Y es O, R⁴ es halógeno, y R⁵ es butilo o isobutilo o neobutilo t-butilo.

En una realización ilustrativa, dicho alquilo es alquilo lineal o alquilo ramificado. En una realización ilustrativa, dicho heteroalquilo es heteroalquilo lineal o heteroalquilo ramificado.

10 En una realización ilustrativa, la invención da a conocer especies poli o multivalentes de los compuestos de la invención, incluido un dímero o un trímero. Otra realización ilustrativa da a conocer un anhídrido de los compuestos de la invención. En otra realización ilustrativa, la invención da a conocer especies poli o multivalentes de los compuestos de la invención. En una realización ilustrativa, la invención proporciona un dímero de los compuestos descritos en la presente memoria. En una realización ilustrativa, la invención proporciona un dímero de los compuestos descritos en la presente memoria.

15 En una realización ilustrativa, la invención proporciona un anhídrido de los compuestos descritos en la presente memoria. En una realización ilustrativa, la invención proporciona un anhídrido de los compuestos descritos en la presente memoria.

En una realización ilustrativa, la invención proporciona un trímero de los compuestos descritos en la presente memoria. En una realización ilustrativa, la invención proporciona un trímero de los compuestos descritos en la presente memoria.

20 Los compuestos de la invención pueden formar un hidrato con agua, solvatos con alcoholes tales como metanol, etanol, propanol y similares; aductos con compuestos amino, tales como amoníaco, metilamina, etilamina y similares; aductos con ácidos, tales como ácido fórmico, ácido acético y similares; complejos con etanolamina, quinolina, aminoácidos y similares.

25 En una realización ilustrativa, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente memoria o una sal, hidrato o solvato del mismo o una combinación del mismo. En una realización ilustrativa, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente memoria o una sal, hidrato o solvato del mismo. En una realización ilustrativa, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente memoria o una sal del mismo. En una realización ilustrativa, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable. En una realización ilustrativa, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente memoria o un hidrato del mismo. En una realización ilustrativa, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente memoria o un solvato del mismo. En una realización ejemplar, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente memoria o un profármaco del mismo. En una realización ilustrativa, la invención proporciona una sal de un compuesto descrito en la presente memoria. En una realización ilustrativa, la invención proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto descrito en la presente memoria. En una realización ilustrativa, la invención proporciona un hidrato de un compuesto descrito en la presente memoria. En una realización ilustrativa, la invención proporciona un solvato de un compuesto descrito en la presente memoria. En una realización ejemplar, la invención proporciona un profármaco de un compuesto descrito en la presente memoria. En una realización ilustrativa, la invención da a conocer un compuesto descrito en la FIG. 1, o una sal del mismo. En una realización ilustrativa, la invención da a conocer un compuesto descrito en la FIG. 1, o su sal farmacéuticamente aceptable.

40 En una realización ejemplar, alquilo es alquilo lineal. En otra realización ejemplar, alquilo es alquilo ramificado.

En una realización ejemplar, heteroalquilo es heteroalquilo lineal. En otra realización ejemplar, heteroalquilo es heteroalquilo ramificado.

III.b Combinaciones que comprenden agentes terapéuticos adicionales

45 Los compuestos de la invención también se pueden usar en asociación con agentes terapéuticos adicionales. La invención provee por lo tanto, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de la invención junto con por lo menos un agente terapéutico adicional, o su sal, profármaco, hidrato o solvato. En una realización ilustrativa, el compuesto de la invención es un compuesto descrito en la presente memoria o una sal del mismo. En una realización ilustrativa, el agente terapéutico adicional es un compuesto de la invención. En una realización ilustrativa, el agente terapéutico adicional incluye un átomo de boro. En una realización ilustrativa, el agente terapéutico adicional no contiene un átomo de boro. En una realización ilustrativa, el agente terapéutico adicional es un compuesto descrito en las secciones III a) o b).

55 Cuando se usa un compuesto de la invención en asociación con un segundo agente terapéutico activo frente a la misma condición patológica, la dosis de cada compuesto puede diferir de la de cuando se usa el compuesto solo. Los expertos en la materia estimarán fácilmente las dosis apropiadas. Se estimará que la cantidad de un compuesto de la invención requerida para uso en el tratamiento variará con la naturaleza de la enfermedad que se esté tratando y la edad y la enfermedad del paciente y por último dependerá del criterio del médico o veterinario que le atienda.

En una realización ejemplar, el agente terapéutico adicional es un agente antibacteriano. En una realización ejemplar, el agente terapéutico adicional es un agente antituberculosis. En una realización ejemplar, el agente terapéutico adicional es rifampicina. En una realización ejemplar, el agente terapéutico adicional es isoniazid. En una realización ejemplar, el agente terapéutico adicional es pirazinamida. En una realización ejemplar, el agente terapéutico adicional es etambutol. En una realización ejemplar, el agente terapéutico adicional es isoniazid. En una realización ejemplar, el agente terapéutico adicional es estreptomina. En una realización ejemplar, el agente terapéutico adicional es aminoglucósido. En una realización ilustrativa, el agente terapéutico adicional es un polipéptido. En una realización ilustrativa, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en capreomicina, viomicina y enviomicina. En una realización ilustrativa, el agente terapéutico adicional es una fluoroquinolona. En una realización ilustrativa, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en ciprofloxacina, levofloxacina y moxifloxacina. En una realización ilustrativa, el agente terapéutico adicional es una tioamida. En una realización ilustrativa, el agente terapéutico adicional es etionamida o protionamida. En una realización ejemplar, el agente terapéutico adicional es cicloserina. En una realización ilustrativa, el agente terapéutico adicional es ácido p-aminosalicílico. En una realización ilustrativa, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en rifabutin, linezolid, tioacetazona, tioridazina, arginina, vitamina D y R207910. En una realización ilustrativa, el agente terapéutico adicional es una macrólido.

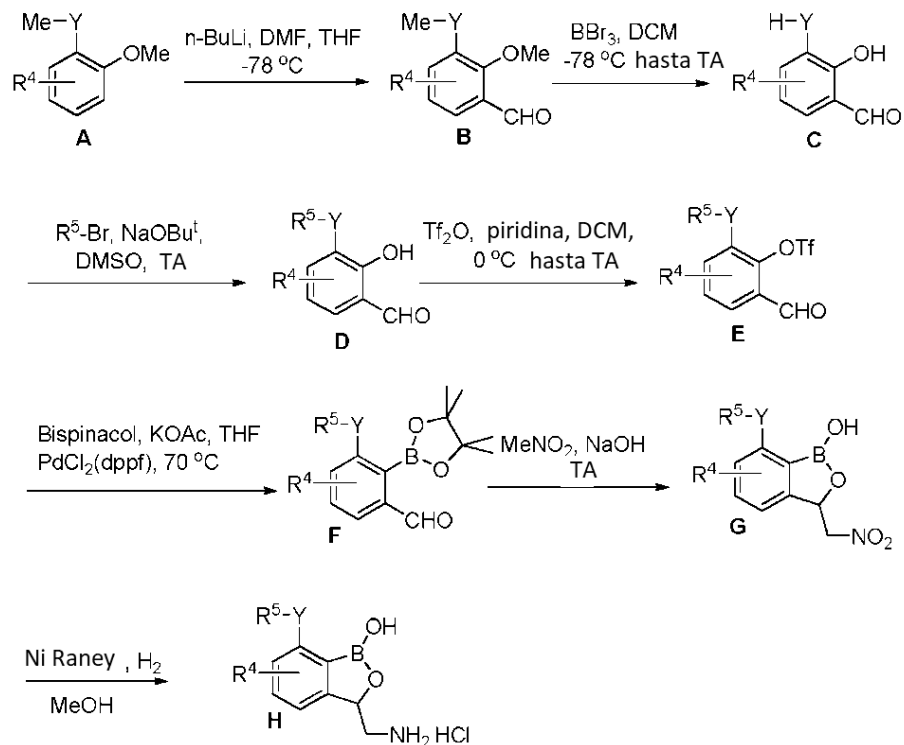
Los componentes individuales de dichas asociaciones se pueden administrar de manera simultánea o de manera secuencial en una forma farmacéutica unitaria. La forma farmacéutica unitaria puede ser una sola forma farmacéutica unitaria o múltiples formas farmacéuticas unitarias. En una realización ilustrativa, la invención proporciona una asociación en una forma farmacéutica unitaria única. Un ejemplo de una forma farmacéutica unitaria única es una cápsula en la que están contenidos tanto el compuesto de la invención como el agente terapéutico adicional dentro de la misma cápsula. En una realización ilustrativa, la invención proporciona una asociación en una forma farmacéutica de dos unidades. Un ejemplo de una forma farmacéutica de dos unidades es una primera cápsula que contiene el compuesto de la invención y una segunda cápsula que contiene el agente terapéutico adicional. Así, el término "unidad única" o "dos unidades" o "unidad múltiple" se refiere al objeto que ingiere el animal (por ejemplo un ser humano), no a los componentes interiores del objeto. Los expertos en la materia estimarán fácilmente las dosis apropiadas de agentes terapéuticos conocidos.

Las combinaciones a las que se hace referencia en la presente memoria pueden convenientemente presentarse para uso en la forma de una formulación farmacéutica. Así, una realización ilustrativa de la invención es una formulación farmacéutica que comprende: a) un compuesto de la invención; b) un agente terapéutico adicional y c) un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización ilustrativa, la formulación farmacéutica es una forma farmacéutica unitaria. En una realización ilustrativa, la formulación farmacéutica es una forma farmacéutica unitaria única. En una realización ilustrativa, la formulación farmacéutica es una forma farmacéutica de dosis unitaria que incluye un compuesto de la invención; un antibiótico y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización ilustrativa, la formulación farmacéutica es una forma farmacéutica de dosis unitaria que incluye un compuesto de la invención; un antibiótico y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización ilustrativa, la formulación farmacéutica es una forma farmacéutica de dos unidades. En una realización ilustrativa, la formulación farmacéutica es una forma farmacéutica de dos unidades que comprende una primera forma farmacéutica unitaria y una segunda forma farmacéutica unitaria, en la que la primera forma farmacéutica unitaria incluye: a) un compuesto de la invención y b) un primer excipiente farmacéuticamente aceptable y la segunda forma farmacéutica unitaria incluye c) un agente terapéutico adicional y d) un segundo excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización ilustrativa, la formulación farmacéutica es una forma farmacéutica de dos unidades que comprende una primera forma farmacéutica unitaria y una segunda forma farmacéutica unitaria, en la que la primera forma farmacéutica unitaria incluye: a) un compuesto de la invención y b) un primer excipiente farmacéuticamente aceptable y la segunda forma farmacéutica unitaria incluye c) un antibiótico y d) un segundo excipiente farmacéuticamente aceptable.

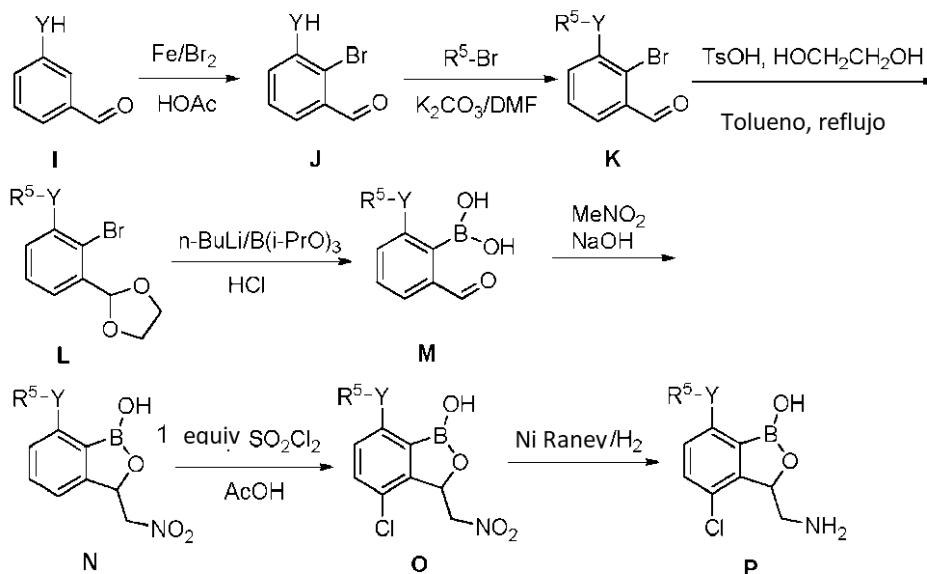
III. c) Preparación de compuestos que contienen boro

Los compuestos de uso en la invención se pueden preparar usando materiales de partida comercialmente disponibles, intermedios conocidos, o usando los métodos sintéticos publicados en las referencias descritas, tales como la publicación de patente estadounidense US2009-0227541A1 (solicitudes de patentes estadounidenses. 12/142.692) y publicaciones de patentes estadounidenses 20060234981, 20070155699 y 20070293457.

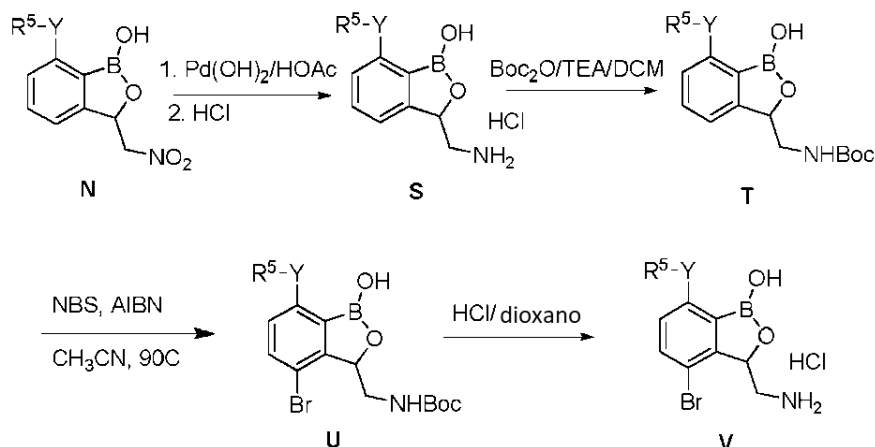
Los siguientes procedimientos generales se usaron como se indica para generar los ejemplos y se pueden aplicar, usando el conocimiento del experto en la técnica, a otros compuestos adecuados para obtener análogos adicionales.

Esquema de reacción general I

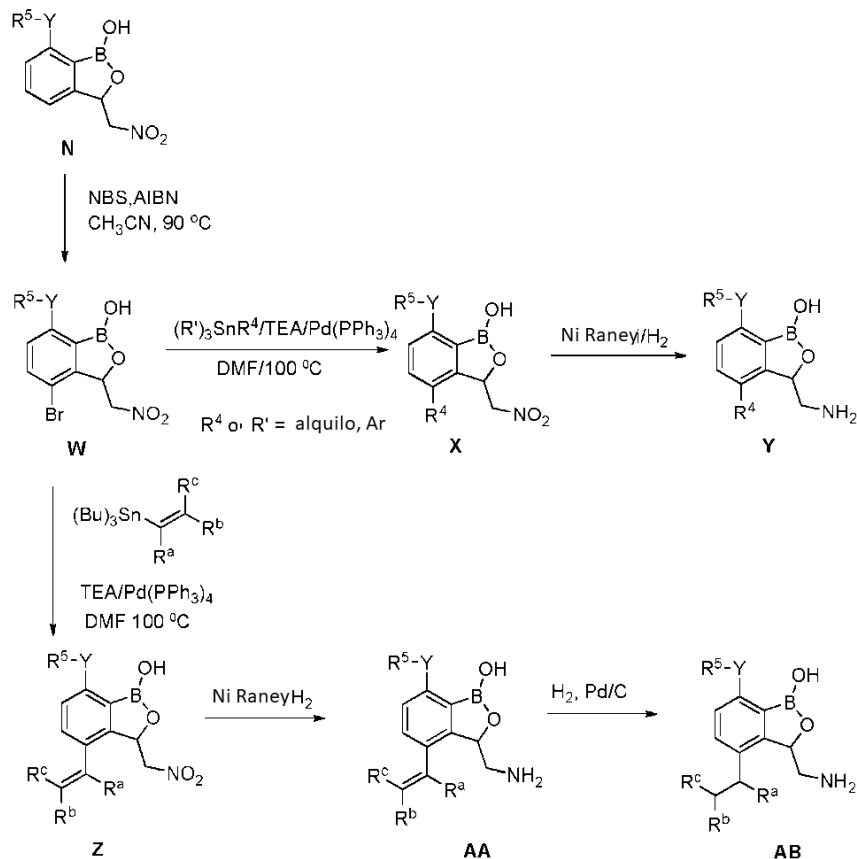
El Esquema 1 describe una síntesis de los compuestos de (I), en donde R^4 es flúor o cloro, y Y y R^5 son como se describen en este documento. El compuesto fluoro o cloro de fórmula A, que puede prepararse o adquirirse de Sigma-Aldrich, se somete a reacción con una base fuerte (tal como $n\text{-BuLi}$, sec-BuLi o $t\text{-BuLi}$, 2 equiv) seguido de inactivación con un agente de formulación (tal como DMF, dimetilformamida, formanilida, N-formilmorfolina, exceso grande) para dar el compuesto de fórmula B. El tratamiento del compuesto B con un agente de desmetilación (habitualmente BBr_3 , 2 equiv) en un disolvente adecuado (diclorometano, THF) proporciona el fenol de fórmula C. El compuesto C se puede someter a reacción con un bromuro o mesilato correspondiente (1-1.5 equiv) en presencia de una base (tal como $\text{KO}t\text{Bu}$, K_2CO_3 o Cs_2CO_3 , 1.5-2 equiv) en un disolvente aprótico tal como DMF o DMSO para dar el compuesto de fórmula D. El compuesto D se puede convertir para triflar E por reacción con 1.2 equiv de anhídrido trifluorometanosulfónico y piridina en diclorometano. La conversión del triflato E a boronato F se puede lograr por reacción con bis(pinacolato)diborano (2 equiv), KOAc (3 equiv) y cantidad catalítica de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (4-8% mol). La reacción del compuesto F con nitrometano (3 equiv) en presencia de hidróxido de sodio (3 equiv) en agua o THF proporciona el compuesto nitro de fórmula G. El compuesto G se puede convertir al producto final de fórmula H por reducción Ni Raney (Ni Raney , 2 equiv p/p, 2,0 M NH_3 en EtOH, EtOH absoluto).

Esquema de reacción general 2

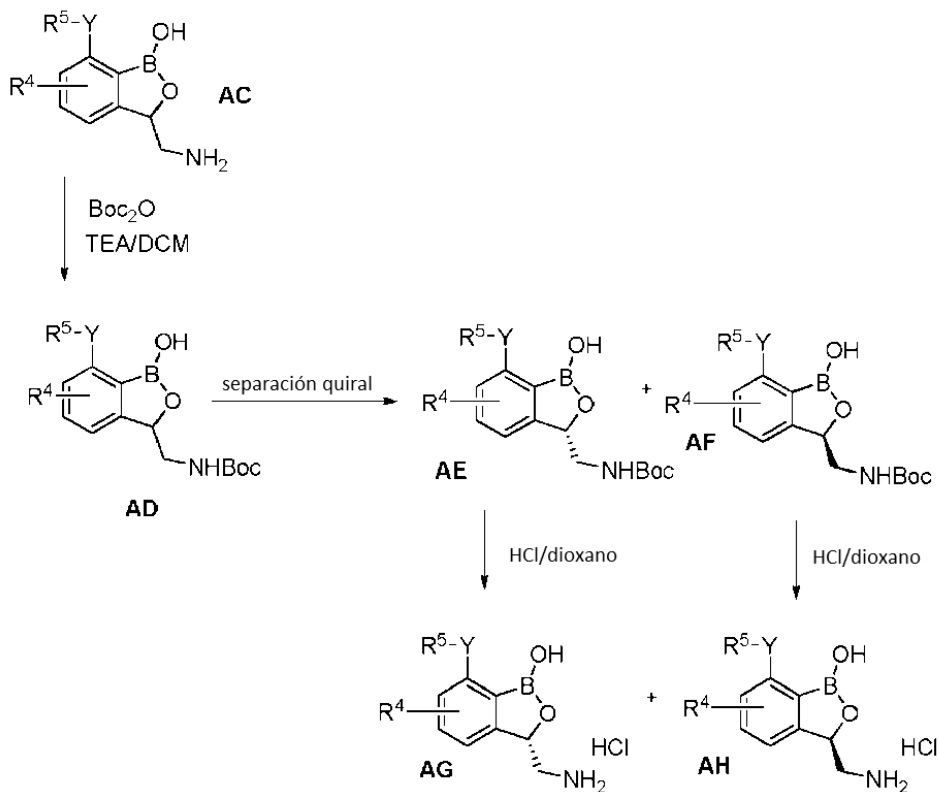
El Esquema 2 describe una síntesis de los compuestos de (I), en donde R^4 es cloro o cloro y Y y R^5 son como se describen en este documento. El fenol o tifenol de fórmula I, que se puede preparar o adquirir de Sigma-Aldrich, se somete a reacción con una disolución de bromo y cantidad catalítica de polvo de hierro en ácido acético glacial para dar el compuesto bromo sustituido de fórmula J. La alquilación de J se puede lograr sometiendo a reacción con un bromuro en presencia de una base tal como carbonato de potasio en disolventes como DMF o acetonitrilo. La protección del aldehído K se puede lograr sometiendo a reflujo con etilenglicol en tolueno, en presencia de una cantidad catalítica de ácido *p*-toluenosulfónico. La reacción del compuesto L con BuLi y borato de triisopropilo, seguida de tratamiento con ácido clorhídrico, produce el ácido borónico M. La reacción del compuesto M con nitrometano en presencia de hidróxido sódico produce el compuesto nitro de fórmula N. El tratamiento de N con 1 equivalente de cloruro de sulfurilo proporciona el compuesto cloro sustituido O. La reducción Ni Raney del compuesto O en MeOH proporciona el producto final de fórmula P.

Esquema de reacción general 3

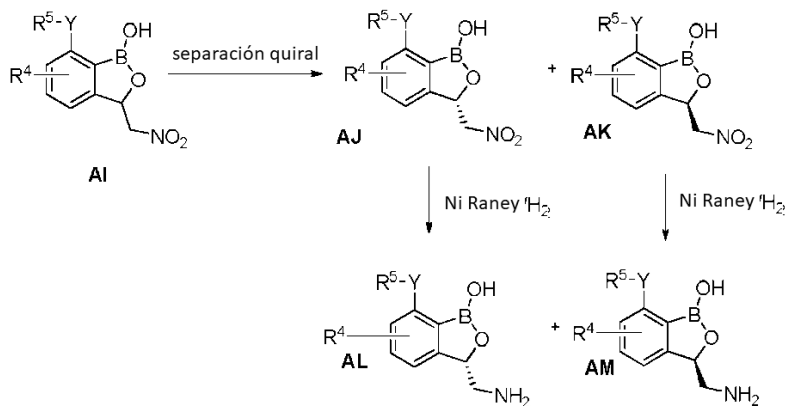
El Esquema 3 describe una síntesis de los compuestos de (I), en donde R^4 es bromo, y Y y R^5 son como se describen en este documento. El compuesto de fórmula N, que se puede preparar de acuerdo con el Esquema 2, se puede reducir a la amina de fórmula S, por hidrogenación en presencia de hidróxido de paladio o reducción Ni Raney como se describió anteriormente. La amina de fórmula S reacciona con un reactivo protector de N tal como anhídrido de Boc en presencia de una base como trietilamina en diclorometano para dar el compuesto protegido con Boc de fórmula T. El tratamiento de T con N-bromosuccinimida y cantidad catalítica de AIBN en acetonitrilo proporciona el compuesto bromo sustituido de fórmula U. La desprotección del compuesto U en presencia de ácido tal como HCl en dioxano proporcionará el compuesto final de fórmula V.

Esquema de reacción general 4

- El Esquema 4 describe una síntesis de los compuestos de (I), en donde R⁴ es un grupo alquilo o arilo, Y y R⁵ son como se describen en este documento. El compuesto de fórmula N, que se puede preparar de acuerdo con el Esquema 2, se puede brominar con N-bromosuccinimida y cantidad catalítica de AIBN en un disolvente tal como acetronitrilo para dar el bromuro de fórmula W. Si bien el acoplamiento de W con compuesto de organoestaño tal como tetrametilestanano o tributil-fenil-estano en presencia de Pd(PPh₃)₄ catalítico en DMF proporciona el compuesto de fórmula X. El compuesto se puede reducir al compuesto final de fórmula Y por hidrogenación en presencia de paladio sobre carbono o reducción Ni Raney como se describió anteriormente. Alternativamente, la reacción de Stille de W con un compuesto de organoestaño tal como vinilbutilestaño en presencia de una cantidad catalítica de Pd(PPh₃)₄ en DMF proporciona el compuesto de fórmula Z. Después de la reducción de Ni Raney del compuesto Z, la hidrogenación posterior en presencia de paladio sobre carbono como se describió anteriormente proporcionará el compuesto final de fórmula AB.

Esquema de reacción general 5: separación quiral

- El Esquema 5 describe un método para separar los compuestos (I) en sus isómeros enantioméricos, en donde R^4 , Y y R^5 son como se describen en este documento. El compuesto de fórmula AC, que se puede preparar de acuerdo con el Esquema 1 o el Esquema 2 o el Esquema 3 o el Esquema 4, se puede convertir al compuesto protegido con Boc AD por reacción con un reactivo protector de N tal como anhídrido de Boc en presencia de una base como trietilamina en diclorometano. El compuesto racémico AD se puede resolver por HPLC quiral usando una columna quiral tal como ChiralPak AD-H y SF CO_2 / metanol 1 como eluyente. Dos compuestos recogidos son el enantiómero AE y el enantiómero AF. El análisis de la pureza enantiomérica de cada isómero se puede lograr usando una columna quiral tal como la columna ChiralPak AD. Los compuestos Boc-protectados AE y AF se pueden convertir a los compuestos quirales finales AG y AH, por desprotección usando ácido tal como HCl en dioxano.

Esquema de reacción general 6: separación quiral

El Esquema 6 describe un método alternativo para separar los compuestos quirales Ai en sus isómeros enantioméricos, en donde R^4 , Y y R^5 son como se describen en este documento. El compuesto de fórmula Ai se

puede preparar de acuerdo con el Esquema 1 o el Esquema 2 o el Esquema 3 o el Esquema 4. La separación de los dos enantiómeros se logró disolviendo el material racémico AI en un disolvente adecuado y aplicando a una columna quiral adecuada y un sistema eluyente. Las muestras enantioméricas separadas se concentraron luego y usaron en la siguiente etapa sin purificación adicional. Usando esta técnica, es posible lograr un intervalo de excesos enantioméricos de los enantiómeros separados. El compuesto nitro AJ y AK se puede convertir a los compuestos quirales finales AL y AM, respectivamente, por reducción Ni Raney (Ni Raney, 2 equiv p/p, NH₃ 2,0 M en EtOH, EtOH absoluto).

IV. Ensayos

Son útiles las técnicas reconocidas en el campo de genética y biología molecular para identificar compuestos que se unen a y/o inhiben una enzima, tal como ARNt sintetasa. Asimismo, estas técnicas son de uso para distinguir si un compuesto se une a y/o inhibe un dominio particular de la enzima. Por ejemplo, para leucil ARNt sintetasa (LeuRS), estas técnicas pueden distinguir si un compuesto se une y/o inhibe el dominio sintético, el dominio de edición o ambos dominios, de edición y sintético. El gen de *Mycobacterium tuberculosis leuS* fue sintetizado por Genscript (Piscataway, NJ) usando codones optimizados de *E. coli* y se elaboró proteína usando protocolos de sobreexpresión de T7 ARN polimerasa estándar y protocolos de purificación estándar.

IV. a) LeuRS

En un ensayo ilustrativo, se confirmó la actividad de un compuesto representativo contra el dominio de edición. Para identificar la diana de un nuevo compuesto antibacteriano que contiene boro, se aislaron los mutantes en *E. coli* que demuestran resistencia al compuesto. La caracterización de los mutantes demostró que tienen un incremento de 32-256 veces la resistencia al compuesto frente al tipo salvaje. Los mutantes demostraron además ser sensibles a varios agentes antibacterianos con modos conocidos de acción, lo que sugiere que la diana celular del compuesto es distinta de la diana de los otros agentes antibacterianos. El gen *leuS* de los mutantes se clonó en un plásmido y se confirmó su resistencia por MIC. El dominio de edición de estos mutantes se secuenció y las mutaciones se localizaron todas en el dominio de edición de esta enzima.

Los ensayos para determinar si un compuesto particular se une a y/o inhibe el dominio de edición de una ARNt sintetasa seleccionada y qué tan eficazmente lo hace, también se exponen en este documento, y otros ensayos están fácilmente disponibles para el experto en la técnica. En resumen, en un ensayo ilustrativo, se combinan ARNt incorrectamente cargado y ARNt sintetasa capaces de editar el ARNt incorrectamente cargado. La mezcla resultante se pone en contacto con el inhibidor putativo y se observa el grado de inhibición.

Otro ensayo emplea genética para demostrar que un fármaco funciona mediante el dominio de edición. En este ensayo, el compuesto se ensaya primero contra una cepa de células que expresan copias en exceso del gen de ARNt sintetasa. El efecto de los compuestos en la capa de sobreexpresión se compara con una cepa control para determinar si el compuesto es activo contra la sintetasa. Si la concentración inhibidora mínima (CIM) es del doble en la cepa con copias extra del gen de sintetasa que la CIM del inhibidor contra una célula de tipo salvaje, se realiza otro estudio genético para determinar si el aumento de la resistencia se debe a las mutaciones en el dominio de edición. En este segundo estudio, la cepa control se expone a una alta concentración del inhibidor. Las colonias que sobreviven a la exposición se aíslan, y se aísla el ADN de estas células. El dominio de edición se amplía usando una enzima PCR de comprobación y los cebadores adecuados. El producto de PCR se puede purificar usando procedimientos estándar. El ADN mutante ampliado de la secuencia se compara con el tipo salvaje. Si el ADN mutante porta mutaciones en el dominio de edición, dichos resultados sugerirían que el compuesto se une al dominio de edición y que afecta la función de edición de la molécula a través de este dominio.

En general, los compuestos que se han de ensayar están presentes en los ensayos en intervalos de aproximadamente 1 pM a aproximadamente 100 mM, preferiblemente de aproximadamente 1 pM a aproximadamente 1 μM. Otros compuestos oscilan entre aproximadamente 1 nM y aproximadamente 100 nM, preferiblemente entre aproximadamente 1 nM y aproximadamente 1 μM.

Los efectos de los compuestos de ensayo tras la función de las enzimas se pueden medir también mediante cualquier cambio fisiológico adecuado. Cuando se determinan las consecuencias funcionales usando células o animales intactos, se puede también mediar una diversidad de efectos como la liberación de transmisores, liberación de hormonas, cambios de transcripción tanto en marcadores genéticos conocidos como no caracterizados, cambios en el metabolismo celular como crecimiento de células o cambios de pH, y cambios en los segundos mensajeros intracelulares tales como Ca²⁺ o nucleótidos cíclicos.

Utilizando los ensayos expuestos en este documento y otros fácilmente disponibles en la técnica, los expertos pueden determinar fácil y rutinariamente otros compuestos y clases de compuestos que operan para unirse a y/o inhibir el dominio de edición de las ARNt sintetetasas.

En este documento se describe un método para identificar un compuesto que se une a un dominio de edición de una ARNt sintetasa que comprende:

a) poner en contacto dicho dominio de edición con un compuesto de ensayo bajo condiciones adecuadas para la

unión; y b) detectar la unión de dicho compuesto de ensayo a dicho dominio de edición. En una realización ilustrativa, detectar la unión de dicho compuesto comprende usar por lo menos un elemento detectable, isótopo o etiqueta química adherido a dicho compuesto. En una realización ilustrativa, el elemento, isótopo o etiqueta química se detecta por lectura fluorescente, luminiscente, radiactiva o de absorbancia. En una realización ilustrativa, poner en contacto dicho compuesto de ensayo con dicho dominio de edición también incluye poner en contacto dicho compuesto de ensayo y dicho dominio de edición con un miembro seleccionado de AMP y una molécula con una adenosina terminal. En una realización ilustrativa, la ARNt sintetasa deriva de leucil ARNt sintetasa. En una realización ilustrativa, la ARNt sintetasa deriva de una ARNt sintetasa mutada, en donde dicha ARNt sintetasa mutada comprende mutaciones de aminoácidos en un dominio de edición. En otra realización ilustrativa, dicho dominio de edición de una ARNt sintetasa comprende la secuencia de aminoácidos de una secuencia de péptidos que se describe en la presente invención.

Se describe en este documento un método para identificar un compuesto que se une a un dominio de edición de una ARNt sintetasa, en donde dicho ensayo comprende: a) poner en contacto dicho dominio de edición de una ARNt sintetasa con dicho compuesto bajo condiciones adecuadas para unión de dicho compuesto con dicho dominio de edición de una ARNt sintetasa; b) comparar una actividad biológica de dicho dominio de una ARNt sintetasa en contacto con dicho compuesto, con dicha actividad biológica cuando no esté en contacto con dicho compuesto; y c) identificar a dicho compuesto como unido a dicho dominio de edición de una ARNt sintetasa si dicha actividad biológica de dicho dominio de edición de ARNt sintetasa se reduce cuando está en contacto con dicho compuesto. En una realización ilustrativa, la actividad biológica es hidrólisis de aminoácido no conjugado. En otra realización ilustrativa, la hidrólisis de dicho aminoácido no conjugado se detecta a través del uso de una o más etiquetas. En otra realización ilustrativa, las etiquetas incluyen una radioetiqueta, un marcador fluorescente, un anticuerpo o una combinación de estos. En otra realización ilustrativa, dichas etiquetas se pueden detectar usando espectroscopia. En otra realización ilustrativa, dicho dominio de edición deriva de leucil ARNt sintetasa.

Se describe en este documento un método para generar una molécula de ARNt con un aminoácido no relacionado que comprende: a) crear o aislar una ARNt sintetasa mutada con dominios de edición de aminoácidos alterados; y b) poner en contacto una molécula de ARtT con dicha ARNt sintetasa mutada y un aminoácido no relacionado. En otra realización ilustrativa, la ARNt sintetasa mutada contiene una o más mutaciones de aminoácidos en un dominio de edición. En otra realización ilustrativa, la ARNt sintetasa mutada es incapaz de unirse con un compuesto de la invención. En otra realización ilustrativa, la ARNt sintetasa mutada es incapaz de unirse con un compuesto descrito en este documento, o su sal farmacéuticamente aceptable. En otra realización ilustrativa, la ARNt sintetasa mutada es incapaz de unirse con un compuesto de acuerdo con la fórmula descrita en este documento, o su sal farmacéuticamente aceptable.

Se describe en este documento una composición que comprende una o más moléculas de ARNt unidas a aminoácidos no relacionados, en donde dichas moléculas de ARNt se sintetizan usando una o más ARNt sintetasa mutadas aisladas de un microorganismo o una línea celular de un microorganismo. En una realización ilustrativa, el microorganismo es una bacteria. En una realización ilustrativa, dichas ARNt sintetasa mutadas contienen mutaciones de aminoácidos en sus dominios de edición.

V. Secuencias de aminoácidos y nucleótidos utilizadas en los ensayos

Las secuencias de aminoácidos y nucleótidos de uso en la invención se publican en las referencias descritas, tales como, las publicaciones de patentes de EE. UU. 2009-0227541A1 (solicitudes de patentes estadounidenses. 12/142.692) y publicaciones de patentes de EE. UU. 20060234981, 20070155699 y 20070293457. La secuencia para el gen de *M. tuberculosis leuS* del codón optimizado es la siguiente:

CATATGACCGAAAGCCCGACCGCAGGTCCGGGTGGTGTGCCGCGTGCGGA
 TGATGCAGATAGCGATGTGCCGCGTTATCGTTATACCGCGGAACTGGCGG
 CGCGTCTGGAACGTACCTGGCAGGAAAACCTGGGCGCGTCTGGGCACCTTT
 AACGTGCCGAACCCGGTGGGTAGCCTGGCACCGCCGGATGGTGCAGCAGT
 GCCGGATGATAAACTGTTTGTGCAGGATATGTTTCCGTATCCGAGCGGCG
 AAGGCCTGCATGTGGGCCATCCGCTGGGCTATATTGCGACCGATGTGTAT
 GCGCGTTATTTTCGTATGGTGGGCCGTAACGTGCTGCATGCGCTGGGCTTT
 GATGCGTTTGGTCTGCCGGCGGAACAGTATGCGGTGCAGACCGGCACCCA
 TCCGCGTACCCGTACCGAAGCGAACGTGGTGAACCTTTCGTCGTCAGCTGG
 GCCGTCTGGGCTTTGGCCATGATAGCCGTCGTAGCTTTAGCACCACCGATG
 TGGATTTTATCGTTGGACCCAGTGGATTTTTCTGCAGATTTATAACGCGT
 GGTTTGATAACCACCGCGAACAAGCGCGTCCGATTAGCGAACTGGTGGCG
 GAATTTGAAAGCGGTGCACGTTGCCTGGATGGTGGTCTGATTGGGCAA
 ACTGACCGCAGGTGAACGTGCGGATGTGATTGATGAATATCGTCTGGTGT
 ATCGTGCAGGATAGCCTGGTGAACCTGGTGGCCGGGTCTGGGTACCGTGCTG
 GCAAACGAAGAAGTGACCGCAGATGGCCGTAGCGATCGTGGCAACTTTCC
 GGTGTTTCGTAAACGTCTGCGTCAGTGGATGATGCGTATTACCGCGTATGC
 GGATCGTCTGCTGGATGATCTGGATGTGCTGGATTGGCCGGAACAGGTGA
 AAACCATGCAGCGTAACTGGATTGGCCGTAGCACCGGCGCGGTGGCGCTG
 TTTAGCGCGCGTGCGGCGAGCGATGATGGCTTTGAAGTGGATATTGAAGT
 GTTTACCACCCGTCGGGATACCCTGTTTGGCGCGACCTATCTGGTGCTGGC
 GCCGGAACATGATCTGGTGGATGAACTGGTGGCGGCAAGCTGGCCGGCAG
 GTGTGAACCCGCTGTGGACCTATGGCGGTGGTACCCCGGGTGAAGCAATT
 GCAGCATATCGTCGTGCGATTGCGGGCGAAAAGCGATCTGGAACGTCAGGA
 AAGCCGTGAAAAAACCGGCGTGTTCCTGGGCAGCTATGCGATTAACCCGG
 CGAACGGCGAACCCGGTGCCGATTTTTATTGCGGATTATGTGCTGGCGGGC
 TATGGCACCGGCGCGATTATGGCGGTGCCGGGCCATGATCAGCGTGATTG
 GGATTTTGCGCGTGCGTTTGGCCTGCCGATTGTGGAAGTGATTGCAGGTGG
 AAACATTAGCGAAAGCGCGTATACCGGCGATGGCATTCTGGTGAACAGCG
 ATTATCTGAACGGCATGAGCGTGCCGGCAGCAAAACGTGCAATTGTGGAT
 CGTCTGGAAAGCGCAGGTCTGGTCTGTCACGTATTGAATTTAACTGCG
 TGATTGGCTGTTTGCGCGTCAGCGTTATTGGGGCGAACCGTTTCCGATTGT
 GTATGATAGCGATGGCCGTCCGCATGCGCTGGATGAAGCGGCGCTGCCGG
 TGGAACCTGCCGGATGTGCCGGATTATAGCCCGGTGCTGTTTGATCCGGAT

GATGCGGATAGCGAACCGAGCCCGCCGCTGGCGAAAGCGACCGAATGGG
 TGCATGTGGATCTGGATCTGGGCGATGGCCTGAAACCGTATAGCCGTGAT
 ACCAACGTGATGCCGAGTGGGCGGGCAGCAGCTGGTATGAACTGCGTTA
 TACCGATCCGCATAACAGCGAACGTTTTTTCGCGGAAAGAAAACGAAGCGT
 ATGGATGGGTCCGCGTCCGGCAGAACATGGTCCGGATGATCCGGGTGGT
 GTGGATCTGTATGTGGGCGGGCGCGGAACATGCGGTGCTGCATCTGCTGTA
 TAGCCGTTTTTGGCATAAAGTGCTGTATGATCTGGGCCATGTGAGCAGCCG
 TGAACCGTATCGTCGTCTGGTGAACCAGGGCTATATTCAGGCGTATGCGT
 ATACCGATGCGCGTGGCAGCTATGTGCCGGCGGAACAAGTGATTGAACGT
 GCGCATCGTTTTGTGTATCCGGGCCCGGATGGCGAAGTGGAAGTGTTTCA
 GGAATTTGGCAAATTTGGCAAAGCCTGAAAAACAGCGTGAGCCCGGAT
 GAAATTTGCGATGCGTATGGCGCGGATACCCTGCGTGTGTATGAAATGAG
 CATGGGCCCCGCTGGAAGCGAGCCGTCCTGGGCGACCAAAGATGTGGTGG
 GCGCGTATCGTTTTCTGCAGCGTGTGTGGCGTCTGGTGGTGGATGAACATA
 CCGGCGAAACCCGTGTGGCGGATGGCGTGGAACTGGATATTGATACCCTG
 CGTGCGCTGCATCGTACCATTGTGGGCGTGAGCGAAGATTTTTCGCGCGCT
 GCGTAACAACACCGCGACCGCGAAACTGATTGAATATACCAACCATCTGA
 CCAAAAAACATCGTGATGCAGTGCCGCGTGGCGCAGTGGAAACCGCTGGT
 CAGATGCTGGCACCGCTGGCACCGCATATTGCGGAAGAACTGTGGCTGCG
 TCTGGCAACACCACCAGCCTGGCGCATGGCCCGTTTCCGAAAGCGGATG
 CGGCGTATCTGGTGGATGAAACCGTGGAAATATCCGGTGCAGGTGAACGGC
 AAAGTGCCTGGTGTGTGGTGGTGGCGGGCGGATACCGATGAAGAAACCT
 GAAAGCGGCGGTGCTGACCGATGAAAAAGTGCAGGCGTTTCTGGCGGGC
 GCGACCCCGCGTAAAGTGATTGTGGTGGCGGGCCGCTCTGGTGAACCTGGT
 GATTTAACTCGAG

VI. Métodos

- 5 En otro aspecto, los compuestos de la invención se pueden utilizar para inhibir una enzima. En otro aspecto, los compuestos de la invención y/o las combinaciones de la invención exhiben potencia contra microorganismos, como bacterias, y por lo tanto tienen el potencial de inactivar y/o inhibir el desarrollo de microorganismos. En otro aspecto, los compuestos de la invención y/o las combinaciones de la invención exhiben potencia contra microorganismos, como bacterias, y por lo tanto tienen el potencial de lograr la eficacia terapéutica en los animales descritos en este documento.

VI. a) LeuRS

- 10 En una realización ilustrativa, los compuestos de la invención exhiben la capacidad de inhibir el dominio de edición de ARNt sintetasa, como leucil ARNt sintetasa, de microorganismos, como bacterias, y por lo tanto tienen el potencial de utilizarse como inhibidores de dominios de edición de ARNt sintetasa de microorganismos.

- 15 En la presente invención se describe un método para unir a y/o inhibir el dominio de edición de ARNt sintetasa, que comprende poner en contacto una ARNt sintetasa con un compuesto de la invención que inhibe el dominio de edición bajo condiciones en las que la ARNt sintetasa interactúa con su sustrato para formar un intermedio de aminoacil adenilato y, preferiblemente, para formar un ARNt cargado. Dichas condiciones se conocen en la técnica. En una realización ilustrativa, el compuesto tiene una estructura según una fórmula descrita en la presente memoria.
- 20 En una realización ejemplar, el compuesto se describe en la presente memoria o una sal, hidrato o solvato del mismo o una combinación de los mismos. En una realización ilustrativa, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente memoria o una sal, hidrato o solvato del mismo. En una realización ilustrativa, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente memoria o una sal del mismo. En una realización ilustrativa, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente memoria o una sal del mismo. La ARNt sintetasa se pone en contacto con una cantidad de compuesto de la invención suficiente para provocar una cantidad detectable de inhibición de ARNt sintetasa. Este método puede llevarse a cabo en una ARNt sintetasa que esté contenida
- 25 dentro de un organismo que esté fuera de un organismo. En una realización ilustrativa, el método se lleva a cabo en una ARNt sintetasa contenida dentro de un microorganismo o célula microbiana que está en o sobre la superficie de un animal. En una realización ilustrativa, el animal es un ser humano. El método resulta en una reducción de la cantidad de ARNt cargado producido por la ARNt sintetasa que tiene un dominio de edición inhibido. En una realización ilustrativa, la inhibición tiene lugar en una célula, como una célula de un microorganismo. En otra
- 30 realización ilustrativa, la célula del microorganismo es una bacteria. En otra realización ilustrativa, la ARNt sintetasa es leucil ARNt sintetasa.

En una realización ilustrativa, la invención da a conocer un método para inhibir la conversión de una molécula de ARNt en una molécula de ARNt cargado. El método implica poner en contacto una ARNt sintetasa con un

compuesto de la invención eficaz para inhibir la actividad de un dominio de edición de dicha ARNt sintetasa, bajo condiciones suficientes para inhibir dicha actividad, inhibiendo así dicha conversión. En una realización ilustrativa, el compuesto de la invención es un compuesto descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización ilustrativa, la inhibición tiene lugar dentro de una célula, y la célula es una célula de un microorganismo. En otra realización ilustrativa, la célula del microorganismo es una bacteria. En otra realización ilustrativa, la célula del microorganismo es una bacteria descrita en la presente invención. En otra realización ilustrativa, la enzima es una leucil ARNt sintetasa de una bacteria descrita en la presente invención. En otra realización ilustrativa, la ARNt sintetasa es leucil ARNt sintetasa. En otra realización ilustrativa, el compuesto tiene una síntesis de K_D mayor que 100 μM contra un dominio sintético de dicha ARNt sintetasa.

En determinadas realizaciones, el mecanismo de acción de un compuesto de la invención consiste en inhibir la conversión de una molécula de ARNt en una molécula de ARNt, uniendo a y/o inhibiendo por lo menos el dominio de edición de la síntesis. Los compuestos de uso en este método pueden también inhibir o interactuar con el dominio sintético (p. ej., el sitio activo del dominio sintético). En una realización actualmente preferida, el dominio de edición se inhibe selectivamente en presencia del dominio sintético. En una realización preferida, el dominio sintético esencialmente no es inhibido, mientras que el dominio de edición es inhibido por lo menos en un 50%, preferiblemente por lo menos 60%, más preferiblemente por lo menos 70%, incluso más preferiblemente por lo menos 80% e incluso más preferiblemente por lo menos 90% de la actividad de la ARNt sintetasa. En otra realización preferida, el dominio sintético es inhibido en como máximo 50%, preferiblemente como máximo 30%, preferiblemente como máximo 20%, 10%, preferiblemente como máximo 8%, más preferiblemente como máximo 5%, incluso más preferiblemente como máximo 3% e incluso más preferiblemente como máximo 1%. La inhibición del dominio de edición produce una reducción en la cantidad del ARNt correctamente cargado que resulta en un retraso o cese del desarrollo y la división celular.

En otra realización ilustrativa, la relación de una concentración mínima de dicho compuesto que inhibe dicho dominio de edición a una concentración mínima de dicho compuesto que inhibe dicho dominio sintético de dicha ARNt sintetasa, representada como $K_{D, \text{ síntesis de edición}}/K_{D, \text{ edición}}$, es menos de uno. En otra realización ilustrativa, $t K_{D, \text{ edición}}/K_{D, \text{ síntesis de edición}}$ del compuesto es un miembro seleccionado entre menos de 0,5, menos de 0,1 y menos de 0,05.

VI. b) Inhibición del desarrollo de microorganismos o inactivación de microorganismos

Los compuestos de la invención y/o las combinaciones de la invención exhiben potencia contra microorganismos como bacterias, y por consiguiente tienen el potencial de tratar y/o prevenir una infección por microorganismos, o de inactivar y/o inhibir el desarrollo de microorganismos.

Se describe en este documento un método para tratar y/o prevenir una infección por microorganismos, o un método para inactivar y/o inhibir el desarrollo de un microorganismo, en donde dicho método comprende: poner en contacto dicho microorganismo con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, inactivando y/o inhibiendo de este modo el desarrollo del microorganismo. Se describe en este documento un método para tratar y/o prevenir una infección por microorganismos, o un método para inactivar y/o inhibir el desarrollo de un microorganismo, en donde dicho método comprende: poner en contacto dicho microorganismo con una cantidad eficaz de una combinación de la invención, inactivando y/o inhibiendo de este modo el desarrollo del microorganismo.

Se describe en este documento un método para tratar una infección bacteriana, que comprende administrar a un animal que padece la infección, una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una combinación de la invención, o su sal farmacéuticamente aceptable, y tratar así la infección bacteriana. En una realización ilustrativa, la invención da a conocer un método para tratar una infección bacteriana que comprende administrar a un animal que padece la infección, una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, o su sal farmacéuticamente aceptable, y una cantidad eficaz de un antibiótico, o su sal farmacéuticamente aceptable, tratando así la infección bacteriana.

Se describe en este documento un método para prevenir una infección bacteriana, que comprende administrar a un animal una cantidad profiláctica de un compuesto de la invención o una combinación de la invención, o su sal farmacéuticamente aceptable, y tratar así la infección bacteriana. En una realización ilustrativa, la invención da a conocer un método para prevenir una infección bacteriana, que comprende administrar a un animal una cantidad profiláctica de un compuesto de la invención, o su sal farmacéuticamente aceptable.

En una realización ilustrativa, el microorganismo es una bacteria. En una realización ejemplar, el compuesto o la combinación se describe en la presente memoria o una sal, profármaco, hidrato o solvato del mismo o una combinación de los mismos. En una realización ilustrativa, la invención da a conocer un compuesto o combinación descrito en la presente memoria o una sal, hidrato o solvato del mismo. En una realización ilustrativa, la invención da a conocer un compuesto o combinación descrito en la presente memoria, o su profármaco. En una realización ilustrativa, la invención da a conocer un compuesto o combinación descrito en la presente memoria, o su sal. En otra realización ejemplar, el compuesto o la combinación de la invención es un compuesto o combinación descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización ilustrativa, el compuesto o la combinación se describe mediante la fórmula mencionada en este documento, o su sal farmacéuticamente aceptable. En una realización ejemplar, el compuesto es parte de una combinación descrita en la presente memoria. En una realización ejemplar, el compuesto es parte de una formulación farmacéutica descrita en la presente

memoria. En otra realización ejemplar, la puesta en contacto tiene lugar en condiciones que permiten la entrada del compuesto en el organismo. Dichas condiciones se conocen en la técnica y se describen en la presente invención.

El microorganismo está adentro o en la superficie de un animal. En otra realización ilustrativa, el animal se describe en la presente memoria. En otra realización ejemplar, el animal es un ser humano.

- 5 En una realización ilustrativa, la infección por microorganismos se trata y/o previene, o el microorganismo es inactivado o se inhibe su crecimiento, mediante la administración oral del compuesto de la invención y/o la combinación de la invención. En una realización ilustrativa, la infección por microorganismos se trata y/o previene, o el microorganismo es inactivado o se inhibe su crecimiento, mediante la administración intravenosa del compuesto de la invención y/o la combinación de la invención.
- 10 En una realización ilustrativa, el microorganismo es una bacteria. En una realización ilustrativa, una infección es causada por y/o asociada con un microorganismo, particularmente una bacteria. En una realización ilustrativa, la bacteria es una bacteria grampositiva. En otra realización ilustrativa, la bacteria grampositiva se selecciona del grupo que consiste en la especie *Staphylococcus*, especie *Streptococcus*, especie *Bacillus*, especie *Mycobacterium*, especie *Corynebacterium* (especie *Propionibacterium*), especie *Clostridium*, especie *Actinomyces*, especie
- 15 *Enterococcus* y especie *Streptomyces*. En otra realización ilustrativa, la bacteria grampositiva se selecciona de grupo que consiste en *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Actinomyces israelii*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheria*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium tetani* y *Clostridium difficile*.
- 20 En otra realización ilustrativa, la bacteria grampositiva se selecciona del grupo que consiste en *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Clostridium difficile* y *Propionibacter acnes*. En otra realización ilustrativa, la bacteria es una bacteria gramnegativa. En otra realización ilustrativa, la bacteria gramnegativa se selecciona del grupo que consiste en especie *Acinetobacter*, especie *Neisseria*, especie *Pseudomonas*, especie *Brucella*, especie *Agrobacterium*,
- 25 especie *Bordetella*, especie *Escherichia*, especie *Shigella*, especie *Yersinia*, especie *Salmonella*, especie *Klebsiella*, especie *Enterobacter*, especie *Haemophilus*, especie *Pasteurella*, especie *Streptobacillus*, especie de espiroquetas, especie *Campylobacter*, especie *Vibrio*, especie *Helicobacter*, especie *Bacteroides*, especie *Citrobacter*, especie *Proteus*, especie *Providencia*, especie *Serratia*, especie *Stenotrophomonas* y especie *Burkholderia*. En otra realización ilustrativa, la bacteria grampositiva se selecciona del grupo que consiste en especie *Acinetobacter*,
- 30 especie *Pseudomonas*, especie *Escherichia*, especie *Klebsiella*, especie *Enterobacter*, especie *Bacteroides*, especie *Citrobacter*, especie *Proteus*, especie *Providencia*, especie *Serratia*, especie *Stenotrophomonas* y especie *Burkholderia*. En otra realización ilustrativa, la bacteria grampositiva se selecciona del grupo que consiste en *Neisseria gonorrhoea*, *Neisseria meningitidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella pneumophila*, *Escherichia coli*, *Yersinia pestis*, *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter jejuni*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahemolyticus*, *Trepomena pallidum*, *Rickettsia prowazekii*, *Rickettsia rickettsii*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia psittaci*, *Brucella abortus*, *Agrobacterium tumefaciens*, *Francisella tularensis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter baumannii*, *Bacteroides fragilis*, *Citrobacter freundii*, *Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii*, *Serratia marcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Burkholderia cepacia*. En otra realización ilustrativa, la bacteria grampositiva se selecciona del grupo que consiste en *Pseudomonas aeruginosa*,
- 40 *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter baumannii*, *Bacteroides fragilis*, *Citrobacter freundii*, *Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii*, *Serratia marcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Burkholderia cepacia*. En otra realización ilustrativa, la bacteria grampositiva se selecciona del grupo que consiste en *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter sakazakii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens* y *Citrobacter freundii*. En otra
- 45 realización ilustrativa, la bacteria gramnegativa es una *Providencia* spp..
- En una realización ilustrativa, el microorganismo es una bacteria ácido-resistente. En otra realización ilustrativa, la bacteria es una *Mycobacterium* spp.. En otra realización ilustrativa, la bacteria es *Mycobacterium avium*. En otra realización ilustrativa, la bacteria es *Mycobacterium avium-intracellulare*. En otra realización ilustrativa, la bacteria es *Mycobacterium kansasii*. En otra realización ilustrativa, la bacteria es *Mycobacterium leprae*. En otra realización
- 50 ilustrativa, la bacteria es *Mycobacterium lepromatosis*. En otra realización ilustrativa, la bacteria es *Mycobacterium africanum*. En otra realización ilustrativa, la bacteria es *Mycobacterium canetti*. En otra realización ilustrativa, la bacteria es *Mycobacterium microti*. En otra realización ilustrativa, la bacteria es *Mycobacterium tuberculosis*. En otra realización ilustrativa, la bacteria es *Mycobacterium tuberculosis* que es resistente a múltiples fármacos. En otra realización ilustrativa, la bacteria es *Mycobacterium tuberculosis* que es resistente a diversos fármacos. En otra
- 55 realización ilustrativa, la bacteria es *Mycobacterium tuberculosis* que es resistente a rifampicina. En otra realización ilustrativa, la bacteria es *Mycobacterium tuberculosis* que es resistente a isoniazid. En otra realización ilustrativa, la bacteria es *Mycobacterium tuberculosis* que es resistente a canamicina. En otra realización ilustrativa, la bacteria es *Mycobacterium tuberculosis* que es resistente a capreomicina. En otra realización ilustrativa, la bacteria es *Mycobacterium tuberculosis* que es resistente a amicacina.
- 60 En otra realización ilustrativa, la bacteria es de la especie *Pseudomonas*. En otra realización ilustrativa, la bacteria es *Pseudomonas aeruginosa*. En otra realización ilustrativa, la bacteria se selecciona del grupo que consiste en *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Burkholderia cepacia*. En otra

realización ilustrativa, la bacteria es *Acinetobacter baumannii*. En otra realización ilustrativa, la bacteria es *Stenotrophomonas maltophilia*. En otra realización ilustrativa, la bacteria es *Burkholderia cepacia*. En otra realización ilustrativa, la bacteria es *Acinetobacter*. En otra realización ilustrativa, la bacteria es *Acinetobacter anitratus*. En otra realización ilustrativa, la bacteria se selecciona del grupo que consiste en *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter sakazakii*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii* y *Providencia spp.* En otra realización ilustrativa, la bacteria se selecciona del grupo que consiste en *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter sakazakii*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Providencia spp.*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *E. faecalis* y *E. faecium*. En otra realización ilustrativa, la bacteria se selecciona del grupo que consiste en *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*. En otra realización ilustrativa, la bacteria se selecciona del grupo que consiste en *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *E. faecalis* y *E. faecium*. En otra realización ilustrativa, la bacteria se selecciona del grupo que consiste en Viridans strep,.. En otra realización ilustrativa, la bacteria se selecciona del grupo que consiste en *Strep. mitis*, *Strep. mutans*, *Strep. oralis*, *Strep. sanguis*, *Strep. sobrinus* y *Strep. millari*. En otra realización ilustrativa, la bacteria es *S. pneumoniae*. En otra realización ilustrativa, la bacteria es *H. influenzae*. En otra realización ilustrativa, la bacteria es *S. aureus*. En otra realización ilustrativa, la bacteria es *M. catarrhalis*. En otra realización ilustrativa, la bacteria es *M. pneumoniae*. En otra realización ilustrativa, la bacteria es *L. pneumoniae*. En otra realización ilustrativa, la bacteria es *C. pneumoniae*. En otra realización ilustrativa, la bacteria es *S. pyogenes*. En otra realización ilustrativa, la bacteria es un anaerobio. En otra realización ilustrativa, la bacteria es una especie *Alcaligenes*. En otra realización ilustrativa, la bacteria es *B. cepacia*. En otra realización ilustrativa, la bacteria se selecciona del grupo que consiste en *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii*, *Serratia marcescens* y *Citrobacter freundii*. En otra realización ilustrativa, la bacteria es resistente a meticilina. En otra realización ilustrativa, la bacteria es *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. En otra realización ilustrativa, la bacteria se selecciona del grupo que consiste en *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium catarrhalis*, *Mycobacterium pneumoniae*, *Legionella pneumophila* y *Chlamydia pneumoniae*. En otra realización ilustrativa, la bacteria se selecciona del grupo que consiste en *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*. En otra realización ilustrativa, la bacteria se selecciona del grupo que consiste en *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* y *Streptococcus pneumoniae*.

En una realización ilustrativa, el microorganismo es una bacteria, que se selecciona del grupo que consiste en bacilos, incluidas la especie *Bacillus*, especie *Corynebacterium* (también Propionibacterium) y especie *Clostridium*; bacterias filamentosas como la especie *Actinomyces* y la especie *Streptomyces*; bacilos, tales como la especie *Pseudomonas*, especie *Brucella*, especie *Agrobacterium*, especie *Bordetella*, especie *Escherichia*, especie *Shigella*, especie *Yersinia*, especie *Salmonella*, especie *Klebsiella*, especie *Enterobacter*, especie *Haemophilus*, especie *Pasteurella* y especie *Streptobacillus*; especie espiroquetal, especie *Campylobacter*, especie *Vibrio*; y bacterias intracelulares como la especie *Rickettsiae* y la especie *Chlamydia*.

40 VI. b) Infección por microorganismos

Los compuestos de la invención y/o las combinaciones de la invención exhiben potencia contra microorganismos como bacterias, y por consiguiente tienen el potencial de usarse para tratar y/o prevenir una infección por microorganismos, o de inactivar y/o inhibir el desarrollo de microorganismos, como una infección bacteriana.

45 Se describe en este documento un método para tratar una infección bacteriana, que comprende administrar a un animal que padece la infección, una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, o su sal farmacéuticamente aceptable, y tratar así la infección bacteriana. En una realización ilustrativa, la invención da a conocer un método para tratar una infección bacteriana que comprende administrar a un animal que padece la infección, una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, o su sal farmacéuticamente aceptable, y una cantidad eficaz de un antibiótico, o su sal farmacéuticamente aceptable, tratando así la infección bacteriana.

50 Se describe en este documento un método para prevenir una infección bacteriana, que comprende administrar a un animal una cantidad profiláctica de un compuesto de la invención, o su sal farmacéuticamente aceptable, y tratar así la infección bacteriana. En una realización ilustrativa, la invención da a conocer un método para prevenir una infección bacteriana que comprende administrar a un animal que padece la infección, una cantidad profiláctica de un compuesto de la invención, o su sal farmacéuticamente aceptable, y una cantidad eficaz de un antibiótico, o su sal farmacéuticamente aceptable, tratando así la infección bacteriana.

55 VI. c) Enfermedades

Los compuestos de la invención y/o las combinaciones de la invención exhiben potencia contra microorganismos, como bacterias, y por lo tanto tienen el potencial de lograr la eficacia terapéutica en los animales descritos en este documento.

Se describe en este documento un método para tratar y/o prevenir una enfermedad. En una realización ilustrativa, el método incluye administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, tratando y/o previniendo así la enfermedad. En una realización ilustrativa, el método incluye administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de la invención, tratando y/o previniendo así la enfermedad. En una realización ilustrativa, el compuesto de la invención o la combinación de la invención se puede usar en terapia médica humana o veterinaria, particularmente en el tratamiento o la profilaxis de enfermedad asociada a bacterias. En una realización ilustrativa, el compuesto se describe en la presente memoria o una sal, profármaco, hidrato o solvato del mismo o una combinación de los mismos. En una realización ejemplar, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente memoria o un profármaco del mismo. En una realización ilustrativa, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente memoria o una sal, hidrato o solvato del mismo. En una realización ilustrativa, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente memoria o una sal del mismo. En otra realización ejemplar, el compuesto de la invención es un compuesto descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización ilustrativa, el compuesto es un compuesto descrito en la presente memoria o su sal farmacéuticamente aceptable. En otra realización ejemplar, el compuesto es según una fórmula descrita en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización ejemplar, el compuesto es parte de una combinación descrita en la presente memoria. En una realización ejemplar, el compuesto es parte de una formulación farmacéutica descrita en la presente memoria. En otra realización ilustrativa, la enfermedad es una enfermedad sistémica. En otra realización ilustrativa, la enfermedad es una enfermedad tóxica. En una realización ilustrativa, el animal al que se le administra el compuesto no necesita otro tratamiento con el compuesto.

En una realización ilustrativa, la enfermedad se trata a través de la administración oral de un compuesto de la invención y/o una combinación de la invención. En una realización ilustrativa, la enfermedad se trata a través de la administración intravenosa de un compuesto de la invención y/o una combinación de la invención. En una realización ilustrativa, la enfermedad se trata a través de la administración subcutánea de un compuesto de la invención y/o una combinación de la invención.

Enfermedades sistémicas

Se describe en este documento un método para tratar una enfermedad sistémica. El método implica poner en contacto a un animal con un compuesto de la invención y/o una combinación de la invención.

En otra realización ilustrativa, la enfermedad se asocia con una bacteria descrita en la presente invención. En otra realización ilustrativa, la enfermedad se asocia con la infección por una bacteria grampositiva. En una realización ilustrativa, la enfermedad se asocia con una especie *Staphylococcus*. En otra realización ilustrativa, la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en neumonía, gastroenteritis, síndrome de choque tóxico, neumonía adquirida en la comunidad (CAP), meningitis, artritis séptica, infección urinaria, bacteremia, endocarditis, osteomielitis, infección de la piel y la estructura de la piel. En una realización ilustrativa, la enfermedad se asocia con una especie *Streptococcus*. En otra realización ilustrativa, la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en infecciones de garganta por estreptococos, infecciones de la piel, fascitis necrotizante, síndrome de choque tóxico, neumonía, otitis media y sinusitis. En una realización ilustrativa, la enfermedad se asocia con una especie *Actinomyces*. En otra realización ilustrativa, la enfermedad es actinomicosis. En una realización ilustrativa, la enfermedad se asocia con una especie *Nocardia*. En otra realización ilustrativa, la enfermedad es neumonía. En una realización ilustrativa, la enfermedad se asocia con una especie *Corynebacterium*. En otra realización ilustrativa, la enfermedad es difteria. En una realización ilustrativa, la enfermedad se asocia con una especie *Listeria*. En otra realización ilustrativa, la enfermedad es meningitis. En una realización ilustrativa, la enfermedad se asocia con una especie *Bacillus*. En otra realización ilustrativa, la enfermedad es ántrax o intoxicación alimentaria. En una realización ilustrativa, la enfermedad se asocia con una especie *Clostridium*. En otra realización ilustrativa, la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en botulismo, tétano, gangrena gaseosa y diarrea.

En una realización ilustrativa, la enfermedad se asocia con una especie *Mycobacterium*. En una realización ilustrativa, la enfermedad se asocia con una especie *Mycobacterium tuberculosis*. En una realización ilustrativa, la enfermedad se asocia con una especie *Mycobacterium kansasii*. En una realización ilustrativa, la enfermedad se asocia con una especie *Mycobacterium avium-intracellulare*. En otra realización ilustrativa, la enfermedad es lepra. En otra realización ilustrativa, la enfermedad es tuberculosis. En otra realización ilustrativa, la enfermedad es tuberculosis pulmonar. En otra realización ilustrativa, la enfermedad es tuberculosis extrapulmonar. En otra realización ilustrativa, la enfermedad se asocia con tuberculosis resistente a múltiples fármacos. En otra realización ilustrativa, la enfermedad se asocia con tuberculosis resistente a diversos fármacos.

En otra realización ilustrativa, la enfermedad se asocia con infección por bacterias gramnegativas. En una realización ilustrativa, la enfermedad se asocia con una especie *Neisseria*. En otra realización ilustrativa, la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en meningitis, gonorrea, otitis externa y foliculitis. En una realización ilustrativa, la enfermedad se asocia con una especie *Escherichia*. En otra realización ilustrativa, la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en diarrea, infecciones urinarias, meningitis, septicemia y HAP. En una realización ilustrativa, la enfermedad se asocia con una especie *Shigella*. En otra realización ilustrativa, la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en diarrea, bacteremia, endocarditis, meningitis y gastroenteritis. En una realización ilustrativa, la enfermedad se asocia con una especie *Salmonella*. En otra realización ilustrativa, la

enfermedad se selecciona del grupo que consiste en fiebre tifoidea, septicemia, gastroenteritis, endocarditis y meningitis. En una realización ilustrativa, la enfermedad se asocia con una especie *Yersinia*. En otra realización ilustrativa, la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en fiebre tifoidea, plaga bubónica, fiebre entérica y gastroenteritis. En una realización ilustrativa, la enfermedad se asocia con una especie *Klebsiella*. En otra realización ilustrativa, la enfermedad es septicemia o infección urinaria. En una realización ilustrativa, la enfermedad se asocia con una especie *Proteus*. En otra realización ilustrativa, la enfermedad es una infección urinaria. En una realización ilustrativa, la enfermedad se asocia con una especie *Enterobacter*. En otra realización ilustrativa, la enfermedad es una infección adquirida en un hospital. En una realización ilustrativa, la enfermedad se asocia con una especie *Serratia*. En otra realización ilustrativa, la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en infección urinaria, infección de la piel o estructura de la piel y neumonía. En una realización ilustrativa, la enfermedad se asocia con una especie *Vibrio*. En otra realización ilustrativa, la enfermedad es cólera o gastroenteritis. En una realización ilustrativa, la enfermedad se asocia con una especie *Campylobacter*. En otra realización ilustrativa, la enfermedad es gastroenteritis. En una realización ilustrativa, la enfermedad se asocia con una especie *Helicobacter*. En otra realización ilustrativa, la enfermedad es gastritis crónica. En una realización ilustrativa, la enfermedad se asocia con una especie *Pseudomonas*. En otra realización ilustrativa, la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en neumonía, osteomielitis, infecciones por heridas de quemaduras, septicemia, infecciones urinarias, endocarditis, otitis e infecciones de la córnea. En una realización ilustrativa, la enfermedad se asocia con una especie *Bacteroides*. En otra realización ilustrativa, la enfermedad es enfermedad periodontal o neumonía por aspiración. En una realización ilustrativa, la enfermedad se asocia con una especie *Haemophilus*. En otra realización ilustrativa, la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en meningitis, epiglotitis, artritis septicémica, septicemia, chancro y vaginitis. En una realización ilustrativa, la enfermedad se asocia con una especie *Bordetella*. En otra realización ilustrativa, la enfermedad es tos ferina. En una realización ilustrativa, la enfermedad se asocia con una especie *Legionella*. En otra realización ilustrativa, la enfermedad es neumonía o fiebre de Pontiac. En una realización ilustrativa, la enfermedad se asocia con una especie *Francisella*. En otra realización ilustrativa, la enfermedad es tularemia. En una realización ilustrativa, la enfermedad se asocia con una especie *Brucella*. En otra realización ilustrativa, la enfermedad es brucelosis. En una realización ilustrativa, la enfermedad se asocia con una especie *Pasteurella*. En otra realización ilustrativa, la enfermedad es una enfermedad de la piel. En una realización ilustrativa, la enfermedad se asocia con una especie *Gardnerella*. En otra realización ilustrativa, la enfermedad es vaginitis. En una realización ilustrativa, la enfermedad se asocia con una especie *Spirochetes*. En otra realización ilustrativa, la enfermedad es sífilis o enfermedad de Lyme. En una realización ilustrativa, la enfermedad se asocia con una especie *Chlamydia*. En otra realización ilustrativa, la enfermedad es clamidia. En una realización ilustrativa, la enfermedad se asocia con una especie *Rickettsiae*. En otra realización ilustrativa, la enfermedad es fiebre maculosa de las Montañas Rocosas o tífus.

En una realización ilustrativa, la enfermedad se asocia con *Mycoplasma pneumoniae*. En otra realización ilustrativa, la enfermedad es traqueobronquitis o neumonía atípica. En una realización ilustrativa, la enfermedad se asocia con *Ureaplasma urealyticum*. En otra realización ilustrativa, la enfermedad es uretritis. En otra realización ilustrativa, la enfermedad es pielonefritis. En otra realización ilustrativa, la enfermedad es una infección intra-abdominal. En otra realización ilustrativa, la enfermedad es neutropenia febril. En otra realización ilustrativa, la enfermedad es una infección pélvica. En otra realización ilustrativa, la enfermedad es bacteremia. En otra realización ilustrativa, la enfermedad es septicemia.

En una realización ilustrativa, la enfermedad es una exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En una realización ilustrativa, la enfermedad es enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En una realización ilustrativa, la enfermedad es faringitis. En una realización ilustrativa, la enfermedad es amigdalitis. En una realización ilustrativa, la enfermedad es exacerbación aguda de bronquitis crónica (AECB). En una realización ilustrativa, la enfermedad es cervicitis. En otra realización ilustrativa, la enfermedad es úlcera genital.

En una realización ilustrativa, para cualquiera de los métodos descritos en este documento, el animal se selecciona del grupo que consiste en: ser humano, bovinos, venado, reno, cabra, abeja melífera, cerdo, oveja, caballo, vaca, toro, perro, conejillo de Indias, jerbo, conejo, gato, camello, yak, elefante, avestruz, nutria, pollo, pato, ganso, pintada, paloma, cisne y pavo. En otra realización ilustrativa, para cualquiera de los métodos descritos en este documento, el animal se selecciona del grupo que consiste en ser humano, bovinos, cabra, cerdo, oveja, caballo, vaca, toro, perro, conejillo de Indias, jerbo, conejo, gato, pollo y pavo. En otra realización ilustrativa, para cualquiera de los métodos descritos en este documento, el animal es un ser humano.

En una realización ilustrativa, para cualquiera de los métodos descritos en este documento, se puede usar un compuesto de la invención, una combinación de la invención, un compuesto descrito en este documento o su sal farmacéuticamente aceptable, o una combinación descrita en la presente invención y/o una formulación farmacéutica descrita en este documento.

VII. Formulación farmacéutica

En otro aspecto, la invención da a conocer una formulación farmacéutica que comprende: a) un compuesto de la invención; y b) un excipiente farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto, la invención da a conocer una formulación farmacéutica que comprende: a) una combinación de la invención; y b) un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización ilustrativa, el compuesto es un compuesto de acuerdo con la fórmula descrita en la

presente memoria. En una realización ilustrativa, el compuesto es un compuesto de acuerdo con un ejemplo descrito en la presente memoria. En otra realización ejemplar, el compuesto de la invención o la combinación de la invención es un compuesto descrito en este documento o una combinación descrita en este documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización ilustrativa, el compuesto de la invención es un compuesto descrito en la presente memoria.

En una realización ilustrativa, el compuesto de la invención está presente en la formulación farmacéutica en una cantidad entre aproximadamente 0,0001% a aproximadamente 60% (p/p). En una realización ilustrativa, la cantidad está comprendida entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 10% (p/p). En una realización ilustrativa, la cantidad está comprendida entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 10% (p/p). En una realización ilustrativa, la cantidad está comprendida entre aproximadamente 0,25% y aproximadamente 6% (p/p). En una realización ilustrativa, la cantidad está comprendida entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 5% (p/p). En una realización ilustrativa, la cantidad está comprendida entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 1,0% (p/p). En una realización ilustrativa, la cantidad está comprendida entre aproximadamente 1,0% y aproximadamente 2,0% (p/p). En una realización ilustrativa, la cantidad está comprendida entre aproximadamente 2,0% y aproximadamente 3,0% (p/p). En una realización ilustrativa, la cantidad está comprendida entre aproximadamente 3,0% y aproximadamente 4,0% (p/p). En una realización ilustrativa, la cantidad está comprendida entre aproximadamente 4,0% y aproximadamente 5,0% (p/p).

Las formulaciones farmacéuticas de la invención pueden tomar una variedad de formas adaptadas a la vía de administración elegida. Los expertos en la materia reconocerán varias metodologías sintéticas que se pueden emplear para preparar formulaciones farmacéuticas no tóxicas que incorporen los compuestos descritos en la presente memoria. Los expertos en la materia reconocerán una amplia variedad de disolventes farmacéuticamente aceptables, no tóxicos, que pueden usarse para preparar solvatos de los compuestos de la invención, tales como agua, etanol, propilenglicol, aceite de parafina, aceite vegetal y dimetilsulfóxido (DMSO).

Las composiciones de la invención pueden administrarse por vía oral, por vía tópica, por vía parenteral, por inhalación o pulverización o por vía rectal en formulaciones unitarias que contienen portadores, adyuvantes y vehículos, farmacéuticamente aceptables, no tóxicos, convencionales. Se entiende además que el mejor método de administración puede ser una combinación de métodos. Se prefiere en particular la administración oral en la forma de una píldora, cápsula, elixir, jarabe, tableta para chupar, comprimido medicinal o similar. El término parenteral como se usa en la presente memoria incluye inyecciones subcutáneas, inyección intradérmica, intravascular (por ej., intravenosa), intramuscular, espinal, intratecal o técnicas de inyección o de infusión similares.

Las formulaciones farmacéuticas que contienen compuestos de la invención están preferiblemente en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, comprimidos medicinales, tabletas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas o jarabes o elixires.

Las composiciones destinadas a uso oral se pueden preparar según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de formulaciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en: edulcorantes, saborizantes, colorantes y conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables. Los comprimidos pueden contener el principio activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables, no tóxicos, que sean adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; y extensores y agentes espesantes, como celulosa microcristalina. Los comprimidos pueden ser no recubiertos o pueden ser recubiertos por técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en el tubo digestivo y proporcionar de ese modo una acción prolongada durante un periodo mayor. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en las que se mezcla el principio activo con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín o como cápsulas de gelatina blandas en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga y agentes dispersantes o humectantes, que pueden ser una fosfatida que se encuentre en la naturaleza, por ejemplo, lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales procedentes de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno-sorbitol o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales procedentes de ácidos grasos y anhídridos de

hexitol, por ejemplo monooleato de polietileno-sorbitán. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más colorantes, uno o más saborizantes y uno o más edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

- 5 Se pueden formular suspensiones oleosas por suspensión de los principios activos en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de nuez de coco o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Los edulcorantes tales como los explicados anteriormente y los agentes saborizantes pueden añadirse para proporcionar preparaciones orales agradables. Estas composiciones se pueden conservar por la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.
- 10 Los polvos y gránulos dispersables adecuados para preparación de una suspensión acuosa por la adición de agua proporcionan el principio activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes de dispersión o humectantes y los agentes de suspensión, adecuados, se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente. Otros agentes dispersantes incluyen polímeros hidrófilos, electrolitos, Tween™ 60 o 80, PEG, polivinilpirrolidona (PVP; comercialmente conocida como Plasdone™), y los dispersantes a base de carbohidratos tales como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa y éteres de hidroxipropilcelulosa
- 15 (p. ej., HPC, HPC-SL y HPC-L), hidroxipropilmetilcelulosa y éteres de hidroxipropilmetilcelulosa (p. ej., HPMC K100, HPMC K4M, HPMC K15M y HPMC K100M), carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa acetato estearato, celulosa no cristalina, silicato de magnesio y aluminio, trietanolamina, alcohol polivinílico (PVA), copolímero de polivinilpirrolidona/vinilacetato (Plasdone™, p. ej., S-630), polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol con óxido de etileno y formaldehído (también conocido como tiloxapol), poloxámeros (p. ej., Pluronic F68™, F88™ y F108™, que son copolímeros en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno); y poloxaminas (p. ej., Tetronic 9080, también conocido como Poloxamina 9080, que es un copolímero en bloque tetrafuncional derivado de la adición secuencial de óxido de propileno y óxido de etileno a etilendiamina (BASF Corporation, Parsippany, N.J.)). También pueden estar presentes excipientes adicionales, por
- 20 ejemplo edulcorantes, saborizantes y colorantes.
- 25

Las formulaciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en la forma de emulsiones de aceite en agua y emulsiones de agua en aceite. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de maní o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de éstos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas que se encuentren en la naturaleza, por ejemplo, goma arábica o goma de tragacanto; fosfatidas que se encuentren en la naturaleza, por ejemplo, soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales procedentes de ácidos grasos y hexitol; anhídridos, por ejemplo, monooleato de sorbitán y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietileno-sorbitán. Las emulsiones también pueden contener edulcorantes y saborizantes.

30

Se pueden formular jarabes y elixires con edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante y saborizantes y colorantes. Las formulaciones farmacéuticas pueden estar en la forma de una suspensión acuosa u oleaginoso inyectable, estéril. Esta suspensión puede ser formulada según la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados, que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una disolución o suspensión inyectable, estéril, en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable, no tóxico, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están: agua, disolución de Ringer y disolución isotónica de cloruro sódico. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos, estériles, como un disolvente o medio de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, encuentran uso ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

35

40

45 La composición de la invención también se puede administrar en la forma de supositorios, por ej., para administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar por mezcla del fármaco con un excipiente no irritante adecuado, que sea sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y se funda, por lo tanto, en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.

Alternativamente, las composiciones se pueden administrar por vía parenteral en un medio estéril. El fármaco, dependiendo del vehículo y la concentración usada, puede ser suspendido o disuelto en el vehículo. Ventajosamente, los adyuvantes tales como los anestésicos locales, conservantes y agentes tampón pueden disolverse en el vehículo.

50

Para administración a animales distintos de seres humanos, la composición que contiene el compuesto terapéutico puede añadirse al alimento o al agua de bebida del animal. También, será conveniente formular los productos para alimento y agua de bebida del animal de manera que el animal tome una cantidad apropiada del compuesto en su dieta. Será conveniente además presentar el compuesto en una composición como una premezcla para adición al alimento o agua de bebida. La composición también se puede añadir como un suplemento del alimento o la bebida para seres humanos.

55

Los niveles de dosis en el orden de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 250 mg por kilogramo de peso

corporal por día y más preferiblemente entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 150 mg por kilogramo de peso corporal por día, son útiles en el tratamiento de las afecciones anteriormente indicadas. La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales portadores para producir una forma farmacéutica unitaria variará dependiendo de la afección que se esté tratando y el modo de administración particular. Las formas farmacéuticas unitarias contendrán generalmente entre desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de un principio activo.

La frecuencia de la dosificación puede variar también dependiendo del compuesto usado y la enfermedad particular tratada. No obstante, para el tratamiento de la mayoría de los trastornos, se prefiere un esquema de dosis de 4 veces al día o menos. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosificación específico para cualquier paciente dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, vía de administración y velocidad de excreción, asociación de fármacos y la importancia de la enfermedad particular que se esté tratando.

Los compuestos de la invención preferidos presentarán propiedades farmacológicas deseables que incluyen, entre otras, biodisponibilidad oral, baja toxicidad, baja unión de proteínas de suero y semividas deseables *in vitro* e *in vivo*. Es necesaria la penetración de la barrera hematoencefálica para los compuestos usados para tratar trastornos del SNC, mientras se prefieren con frecuencia bajos niveles en el cerebro de compuestos usados para tratar trastornos periféricos.

La cantidad de la composición requerida para uso en el tratamiento variará no sólo con el compuesto particular seleccionado sino también con la vía de administración, la naturaleza de la afección que se esté tratando y la edad y la afección del paciente, y estará por último al criterio del médico o facultativo.

En una realización ilustrativa, la composición farmacéutica descrita en este documento incluye un ingrediente activo adicional. En otra realización ilustrativa, el ingrediente activo adicional es un compuesto que ha sido aprobado para uso humano por la Administración de Fármacos y Alimentos de Estados Unidos. En otra realización ilustrativa, el ingrediente activo es un agente inmunosupresor. En otra realización ilustrativa, el ingrediente activo adicional se selecciona del grupo que consiste en corticosteroides, aminosalicilatos, azatioprina (6-mercaptopurina), metotrexato y ciclosporina, etanercept, infliximab, adalimumab, alefacept, efalizumab y anakinra.

Incluso en otra realización ilustrativa, el ingrediente activo adicional se selecciona del grupo que consiste en betametasona, tacrolimús y pimecrolimús. Incluso en otra realización ilustrativa, el ingrediente activo adicional se selecciona del grupo que consiste en un análogo activo de vitamina D y un arotinoide (un análogo del ácido retinoico aromático). Incluso en otra realización ilustrativa, el ingrediente activo adicional se selecciona del grupo que consiste en carcipotriol, tal como Tazorac (tazaroteno).

VII. a) Formulaciones tópicas

En una realización preferida, los métodos de la invención se pueden emplear a través de la aplicación tópica de los compuestos descritos en la presente invención. La administración tópica incluye, por ejemplo, las rutas de administración transmucosa, transdérmica, ungueal y transungueal. Las composiciones tópicas útiles en el sujeto de la invención se pueden preparar en una amplia diversidad de tipos de productos. Estos incluyen, aunque sin limitarse a ello, lociones, cremas, geles, barras, pulverizadores, ungüentos, pastas, espumas, mousses, máscaras, ungüentos oculares, gotas para los ojos o los oídos, vendajes impregnados, paños húmedos, limpiadores que incluyen jabones, enjuagues corporales y champús, y productos de maquillaje, como bases, rubores, lápices labiales y sombras para ojos, entre otros. Estos tipos de productos pueden comprender varios tipos de sistemas vehículos que incluyen, aunque sin limitarse a ello, partículas, nanopartículas y liposomas. Si se desea, se pueden añadir agentes disgregantes, tales como polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido alginico, o una sal del mismo tal como alginato sódico. Las técnicas para formulación y administración se pueden hallar en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra. La formulación se puede seleccionar para maximizar la administración a un sitio diana deseado en el cuerpo. Las formulaciones pueden además incluir varios colorantes convencionales, fragancias, espesantes, conservantes, humectantes, emolientes, excipientes solubilizantes, disgregantes, potenciadores de penetración, plastificantes, conservantes, estabilizadores, demulsificadores, humectantes, pantallas solares, emulsionantes, hidratantes, astringentes, desodorantes y similares, que pueden añadirse para proporcionar beneficios adicionales, por ejemplo, mejorar la sensación y/o el aspecto de la preparación tópica.

Las lociones, que son preparaciones que se van a aplicar en la piel, las uñas, el pelo, las patas o la superficie de las pezuñas sin fricción, son típicamente preparaciones líquidas o semilíquidas en las que se dispersan en forma de sólido finamente dividido, cera o líquido. Las lociones típicamente contendrán agentes de suspensión para producir mejores dispersiones, además de compuestos útiles para localizar y mantener el agente activo en contacto con la piel, la uña, el pelo, la pata o la pezuña, p. ej., metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica o similares.

Las cremas que contienen el agente activo para administración de acuerdo con la invención son emulsiones líquidas o semisólidas viscosas, o bien aceite en agua o agua en aceite. Las bases cremosas son lavables en agua y contienen una fase oleosa, un emulsionante y una fase acuosa. La fase oleosa en general está comprendida por vaselina o alcohol graso, como alcohol cetílico o estearílico; La fase acuosa usualmente, aunque no

necesariamente, excede a la fase oleosa en volumen, y en general contiene un humectante. El emulsionante en una formulación cremosa, como se explica en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra, es en general un tensioactivo no iónico, aniónico, catiónico o anfótero.

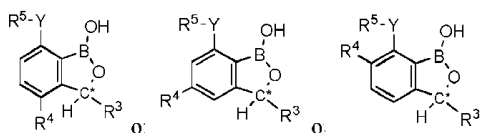
5 Los ungüentos, que son preparaciones semisólidas, normalmente se basan en vaselina o derivados de vaselina. Como apreciará el experto en la técnica, la base de ungüento específica que se usa es aquella que facilita la administración óptima del agente activo elegido para una formulación determinada, y preferiblemente provee otras características deseadas, p. ej., propiedades emolientes o similares. Al igual que con otros vehículos, una base de ungüento debe ser inerte, estable, no irritante y no sensibilizante. Como se explica en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19a Ed. (Easton, Pa.: Mack Publishing Co., 1995), en la páginas 1399-1404, las bases de ungüento pueden agruparse en cuatro clases: bases oleaginosas; bases emulsionables; bases en emulsión; y bases hidrosolubles. Las bases de ungüento oleaginosas incluyen, por ejemplo, aceites vegetales, grasas obtenidas de animales e hidrocarburos semisólidos, obtenidos de petróleo. Las bases de ungüento hidrosolubles preferidas se preparan a partir de polietilenglicoles de peso molecular variable; nuevamente, se puede hacer referencia a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, anteriormente mencionado, para más información.

15 Las formulaciones utilizadas de la invención también abarcan pulverizaciones y aerosoles. Las pulverizaciones en general facilitan el agente activo en una disolución acuosa y/o alcohólica, que puede vaporizarse en la piel, la uña, el pelo, la pata o la pezuña para administrar. Dichas pulverizaciones incluyen aquellas formuladas para proporcionar la concentración de la disolución del ingrediente activo en el sitio de administración después de la aplicación, p. ej., la disolución de pulverización puede estar compuesta principalmente por alcohol u otro líquido volátil en el que puede disolverse el fármaco o el agente activo. Tras la administración a la piel, la uña, el pelo, la pata o la pezuña, el vehículo se evapora, dejando el agente activo concentrado en el sitio de administración. Los ejemplos de tecnología en aerosol se describen en las patentes estadounidenses 6.682.716; 6.716.415; 6.716.417; 6.783.753; 7.029.658; y 7.033.575.

25 Los ejemplos de excipientes solubilizantes incluyen ácidos grasos polietoxilados, diésteres de ácido graso-PEG, mezclas de PEG-monoéster y diéster de ácido graso, ésteres de ácido graso de polietilenglicol glicerol, productos de transesterificación de alcohol-aceite, ácidos grasos poliglicerizados, ésteres de ácido graso de propilenglicol, mezclas de ésteres de propilenglicol-glicerol, mono y diglicéridos, esterol y derivados de esterol, ésteres de ácido graso de polietilenglicol sorbitán, alquiléteres de polietilenglicol, ésteres de azúcar, alquilfenoles de polietilenglicol, copolímeros en bloque de polioxietileno-polioxipropileno, ésteres de ácido graso de sorbitán, ésteres de ácido graso de alcoholes inferiores, tensioactivos iónicos, ésteres de tocoferol y ésteres de esterol.

Las realizaciones ilustrativas se resumen a continuación.

En una realización ilustrativa, de acuerdo con el párrafo anterior, tiene una estructura que es



en la que C* es un átomo de carbono que es un estereocentro con una configuración (R) o (S).

35 En otra realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, en donde el estereocentro C* está en una configuración (S).

En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R³ es -CH₂NH₂.

En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R³ es -CH₂NH₂ y C* tiene una configuración que es (S).

40 En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R⁴ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y sec-butilo.

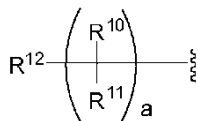
En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R⁴ se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo.

En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R⁴ es flúor.

45 En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R⁴ es cloro.

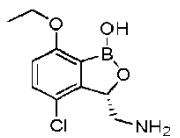
En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R⁴ es bromo.

En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R⁵ es:



en donde a es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10; cada R¹⁰ y cada R¹¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o insustituido, OH y NH₂;

- 5 R¹² se selecciona del grupo que consiste en H, R⁷, halógeno, ciano, amidino, OR⁷, NR⁷R⁸, SR⁷, -N(R⁷)S(O)₂R⁸, -C(O)R⁷, -C(O)OR⁷, -C(O)NR⁷R⁸ en donde cada R⁷ y cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o insustituido, heteroalquilo sustituido o insustituido, cicloalquilo sustituido o insustituido, heterocicloalquilo sustituido o insustituido, arilo sustituido o insustituido y heteroarilo sustituido o insustituido.
- 10 En otra realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, a es 1, 2, 3, 4 o 5.
En otra realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, a es 2, 3 o 4.
En otra realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, cada R¹⁰ y cada R¹¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o insustituido, OH y NH₂.
En otra realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, cada R¹⁰ y cada R¹¹ es H.
- 15 En otra realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R¹² se selecciona del grupo que consiste en H, OH, NH₂, metilo, etilo, -NHS(O)₂CH₃, ciano, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)NHCH₂CH₃, -C(O)NH₂, -C(O)OH, 4-(metoxi)fenilo, bencilo, benzoxi, -NHC(O)OCH₂Ph, -C(O)NHCH₂CH₂OH y -C(NH₂)(NH).
En otra realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, Y es O.
En otra realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R⁵ es alquilo insustituido.
- 20 En otra realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo y sec-butilo.
En otra realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R³ es -CH₂NH₂; y Y es O; y R⁵ es alquilo sustituido o insustituido.
- 25 En otra realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R³ es -CH₂NH₂; y R⁴ es halógeno.
En otra realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R⁴ es halógeno; Y es O; y R⁵ es alquilo insustituido.
En otra realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R³ es -CH₂NH₂, y C* tiene una configuración que es (S) y R⁴ es halógeno.
- 30 En otra realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R³ es -CH₂NH₂, y C* tiene una configuración que es (S), R⁵ es alquilo insustituido y R⁴ es halógeno.
En otra realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, Y es O, R³ es -CH₂NH₂, y C* tiene una configuración que es (S), R⁵ es C₁ insustituido o C₂ o C₃ o alquilo C₄ y R⁴ es halógeno.
- 35 En otra realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R³ es -CH₂NH₂; R⁴ es cloro; Y es O; y R⁵ es alquilo sustituido o insustituido.
En otra realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es etilo.
En otra realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, el compuesto tiene una estructura que es



- 40 En una realización ilustrativa, la invención da a conocer una composición que comprende: (a) a un primer

estereoisómero del compuesto de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores; b) por lo menos un estereoisómero adicional del primer estereoisómero; en donde el primer estereoisómero está presente en un exceso enantiomérico de por lo menos 80% en relación con dicho por lo menos un estereoisómero adicional.

5 En otra realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, en donde dicho exceso enantiomérico es por lo menos 92%.

En otra realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, en donde el estereocentro C* del primer estereoisómero está en una configuración (S).

En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, en donde R³ es -CH₂NH₂.

10 En otra realización ilustrativa, la invención da a conocer una composición de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, en donde el estereocentro C* está en una configuración (S), y dicha composición está sustancialmente libre del enantiómero (R) del compuesto.

En otra realización ilustrativa, la invención da a conocer una combinación que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, o su sal farmacéuticamente aceptable, junto con por lo menos otro agente terapéuticamente activo más.

15 En una realización ilustrativa, la invención da a conocer una formulación farmacéutica que comprende: a) un compuesto según cualquiera de los párrafos anteriores o una sal del mismo; y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una realización ilustrativa, según cualquiera de los párrafos anteriores, la formulación es una forma farmacéutica unitaria.

20 En una realización ilustrativa, según cualquiera de los párrafos anteriores, la formulación es para uso oral o tópico.

En otra realización ilustrativa, la invención da a conocer un método *in vitro* para inhibir una enzima, que comprende: poner en contacto la enzima con el compuesto de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, inhibiendo así la enzima.

25 En otra realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la enzima es una ARNt sintetasa que comprende un dominio de edición.

En otra realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la enzima es una leucil ARNt sintetasa.

30 En otra realización ilustrativa, la invención da a conocer un método *in vitro* para inactivar y/o prevenir el desarrollo de un microorganismo, que comprende: poner en contacto el microorganismo con una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, o su sal farmacéuticamente aceptable, inactivando y/o previniendo así el desarrollo del microorganismo.

En una realización ilustrativa, según cualquiera de los párrafos anteriores, el microorganismo es una bacteria.

En una realización ilustrativa, según cualquiera de los párrafos anteriores, el microorganismo es *Mycobacterium tuberculosis*.

35 Se describe en este documento un método para tratar y/o prevenir una enfermedad en un animal, que comprende: administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, o su sal farmacéuticamente aceptable, tratando y/o previniendo así la enfermedad.

En una realización ilustrativa, según cualquiera de los párrafos anteriores, la enfermedad es tuberculosis.

En una realización ilustrativa, según cualquiera de los párrafos anteriores, el animal es un ser humano.

40 En otra realización ilustrativa, la invención da a conocer un método *in vitro* para inhibir el dominio de edición de una ARNt sintetasa, que comprende: poner en contacto la sintetasa con una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, o su sal farmacéuticamente aceptable, inhibiendo de este modo la sintetasa.

45 En otra realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la sintetasa es una leucil ARNt sintetasa.

En otra realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la sintetasa es una leucil ARNt sintetasa de *Mycobacterium tuberculosis*.

Se describe en este documento el uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores o una combinación de acuerdo con los párrafos anteriores o su sal farmacéuticamente aceptable, en la elaboración de un

medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de una infección bacteriana.

Se ha de entender que la presente invención cubre todas las combinaciones de los aspectos y/o las realizaciones, así como los grupos adecuados, convenientes y preferidos descritos en la presente memoria.

- 5 La invención se ilustra más por los Ejemplos que siguen. Los Ejemplos no están destinados a definir o limitar el alcance de la invención.

Ejemplos

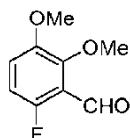
Las RMN de protones se registran en un espectrómetro Varian AS 300 y los desplazamientos químicos se indican como δ (ppm) campo abajo del tetrametilsilano. Los espectros de masas se determinan en Micromass Quattro II.

- 10 El gen de *M. tuberculosis* LeuRS (se describe la secuencia de ADN en este documento) se preparó con GenScript y se clonó en el vector de expresión T7 pET28a(+) en los sitios NdeI-XhoI. La expresión excesiva de *M. tuberculosis* LeuRS de este constructo generó una versión de *M. tuberculosis* LeuRS con un his-tag N-terminal, que usará procedimientos estándar para purificación de estas proteínas marcadas con his.

Ejemplo 1

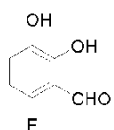
A. 3 Aminometil-4-fluoro-7(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol; sal de ácido bis-trifluoroacético

- 15 6-Fluoro-2,3-dimetoxi-benzaldehído



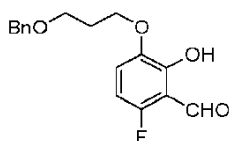
- 20 A una disolución de 4-fluoro-1,2-dimetoxi-benceno (20,0 g, 128,07 mmol) en THF anhidro (200 ml) bajo nitrógeno a -78 °C se le añadió gota a gota una disolución 2,5M en hexano de n-BuLi (102,4 ml, 256,14 mmol) durante 30 min y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a la misma temperatura durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con DMF (100 ml) a -65 °C hasta -40 °C y se dejó durante la noche. Se añadió HCl 2N (300 ml) gota a gota a -60 °C, y la mezcla se agitó durante 30 min. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación se completó por cromatografía en columna rápida (20% EtOAc / hexano). Rendimiento 18,0 g (85%). RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 10,39 (s, 1 H), 7,09 (dd, *J*=9,4, 5,1 Hz, 1 H), 6,84 (t, *J*=9,6 Hz, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H). RMN de ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*): -126 ppm.
- 25

6-Fluoro-2,3-dihidroxi-benzaldehído



- 30 A una disolución de 6-fluoro-2,3-dimetoxi-benzaldehído (18,0 g, 97,74 mmol) en diclorometano anhidro (100 ml) bajo nitrógeno a -60 °C se le añadió gota a gota BBr₃.OEt₂ (195 ml, 195,48 mmol) en 30 min y la disolución se dejó calentar hasta a ta y se agitó durante 4h. La mezcla de reacción se enfrió hasta -60 °C y se añadió cuidadosamente y en porciones HCl 2N (250 ml). Se agitó la mezcla a ta durante la noche. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, disolución sat. de NaHCO₃, agua y salmuera, y se secaron sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó al vacío para dar el compuesto del título que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. Rendimiento 11,15 g (74%). RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 11,53 (s, 1 H), 10,23 (s, 1 H), 7,11 (dd, *J*=8,8, 5,3 Hz, 1 H), 6,57 (t, *J*=9,6 Hz, 1 H), 5,48 (s, 1 H). RMN de ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*): -132 ppm.
- 35

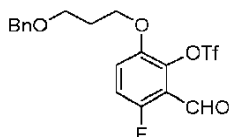
3-(3-Benciloxi-propoxi)-6-fluoro-2-hidroxi-benzaldehído



- 40 A una disolución de 6-fluoro-2,3-dihidroxi-benzaldehído (11,15 g, 71,42 mmol) en DMSO anhidro (88 ml) bajo nitrógeno se le añadieron en secuencia *t*-butóxido de sodio (13,72 g, 142,84 mmol) y éter bencil-3-bromopropílico

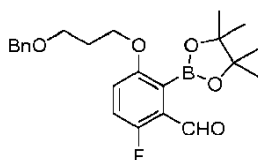
(17,29 g, 78,56 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. La mezcla se diluyó con agua (400 ml) y se extrajo con EtOAc (4x100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación se completó por cromatografía rápida (20% EtOAc / hexano). Rendimiento 11,5 g (77 %). RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 11,62 (s, 1 H), 10,23 (s, 1 H), 7,42 - 7,16 (m, 5 H), 7,05 (dd, *J*=8,8, 5,3 Hz, 1 H), 6,54 (t, *J*=9,6 Hz, 1 H), 4,52 (s, 2 H), 4,13 (t, *J*=6,3 Hz, 2 H), 3,68 (t, *J*=6,1 Hz, 2 H), 2,12 (quin, *J*=6,2 Hz, 2 H). RMN de ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*): -132 ppm.

Éster 6-(3-benciloxi-propoxi)-3-fluoro-2-formil-fenílico de ácido trifluoro-metanosulfónico



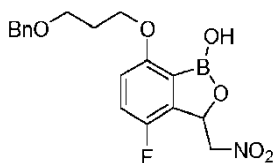
Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (1,11 g, 3,94 mmol) a una disolución de piridina (389 mg, 4,92 mmol) y 3-(3-benciloxi-propoxi)-6-fluoro-2-hidroxi-benzaldehído (1 g, 3,28 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) a 0 °C (temp. del baño). La mezcla de reacción se dejó luego calentar hasta ta y se agitó hasta el consumo completo de material de partida (según lo determinado por TLC). Se añadieron luego Et₂O y HCl 2 N. La capa orgánica se separó y lavó con NaHCO₃ sat. y después con salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se filtró a través de un tapón corto de gel de sílice, lavando con Et₂O. El filtrado se concentró al vacío para dar 1,10 g del triflato deseado (rendimiento 76%) que se usó directamente sin purificación adicional. RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 10,32 (s, 1 H), 7,44 - 7,21 (m, 7 H), 4,51 (s, 2 H), 4,18 (t, *J*=6,1 Hz, 2 H), 3,68 (t, *J*=5,7 Hz, 2 H), 2,14 (quin, *J*=5,8 Hz, 2 H).

3-(3-Benciloxi-propoxi)-6-fluoro-2-(4,4,5, 5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-benzaldehído



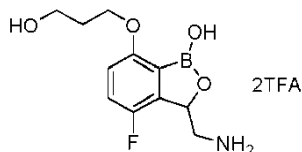
A una disolución de éster 6-(3-benciloxi-propoxi)-3-fluoro-2-formil-fenílico de ácido trifluoro-metanosulfónico (1,092 g, 2,50 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (10 ml) se le añadió bis(pinacolato)diborano (953 mg, 3,75 mmol) y KOAc (736 mg, 7,50 mmol) a ta, luego se desgaseó con N₂ durante 20 min. Se añadió PdCl₂(dppf) (46 mg, 8% mol) y la disolución resultante se agitó a 100 °C hasta completar la reacción. La disolución se enfrió hasta ta, se filtró a través de Celite® o gel de sílice y se concentró al vacío. El residuo se recogió en EtOAc. La capa orgánica se lavó luego con H₂O, luego salmuera, se secó (Na₂SO₄), filtró y concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía rápida (20% EtOAc / hexano) para dar 0,5 g del compuesto del título con detriflado por relación de producto ~1:1 por espectro de RMN de H . RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 10,33 (s, 1 H), 7,41 - 7,23 (m, 6 H), 7,19 (d, *J*=9,4 Hz, 1 H), 4,57 - 4,42 (m, 2 H), 4,06 (t, *J*=6,3 Hz, 2 H), 3,69 - 3,64 (m, 2 H), 2,20 - 2,00 (m, 2 H), 1,44 (s, 12 H); RMN de ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm -73,72,

7-(3-Benciloxi-propoxi)-4-fluoro-3-nitrometil-3H-benzo[C][1,2]oxaborol-1-ol



Se añadió NaOH (48 mg, 1,20 mmol) a 3-(3-benciloxi-propoxi)-6-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldehído (500 mg, 1,2 mmol) en H₂O (3 ml) a ta, y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 min. Se añadió MeNO₂ (219 mg, 3,6 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 2 N y se extrajo con EtOAc. La fracción orgánica se lavó con H₂O, luego con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. La purificación se obtuvo por cromatografía ultrarrápida (10-40% EtOAc / hexano) para dar 120 mg del compuesto del título por espectro de RMN de ¹H. RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,40 - 7,22 (m, 5 H), 7,11 (t, *J*=8,8 Hz, 1 H), 6,81 (t, *J*=8,6 Hz, 1 H), 5,93 (dd, *J*=9,0, 2,3 Hz, 1 H), 4,99 (dd, *J*=13,1, 2,5 Hz, 1 H), 4,62 - 4,53 (m, 2 H), 4,43 (dd, *J*=12,9, 9,0 Hz, 1 H), 4,19-4,01 (m, 2 H), 3,66 (dt, *J*=15,9, 5,7 Hz, 2 H), 2,18 - 1,94 (m, 2 H); RMN de ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm -72,81 (s, 1 F); MS (ESI) *m/z* = 374 (M - 1, negativo).

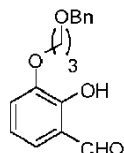
3-Aminometil-4-fluoro-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol; sal de ácido bis-trifluoroacético



Una mezcla de 7-(3-benciloxi-propoxi)-4-fluoro-3-nitrometil-3H-benzo[C][1,2]oxaborol-1-ol (120 mg, 0,32 mmol) y 20% Pd(OH)₂ (120 mg, 1:1 p/p sustrato a catalizador) en AcOH (10 ml) se agitó en una atmósfera de H₂ a 3,15-3,50 kg/cm² (45-50 psi) en un agitador Parr. Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró al vacío para dar un material gomoso. El AcOH restante se eliminó por coevaporación con tolueno (3 x) para dar la amina. La purificación por HPLC preparativa (0,1% CF₃CO₂H/ CH₃CN ac.) produjo 12 mg del compuesto del título en la forma de un sólido blanco (rendimiento 8,4%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,14 (br. s., 1 H), 8,02 (br. s., 3 H), 7,25 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 6,93 (d, *J*=7,4 Hz, 1 H), 5,43 (br. s., 1 H), 4,55 (br. s., 1 H), 4,07 (br. s., 2 H), 3,56 (br. s., 2 H), 3,42 - 3,37 (m, 1 H), 2,95 (br. s., 1 H), 1,86 (br. s., 2 H); RMN de ¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -73,90 (s, 6 F), -131,51 (s, 1 F); MS (ESI) *m/z* = 256 (M + 1, positivo); pureza HPLC: 95,65% (MaxPlot 200 - 400 nm), 96,63% (220 nm).

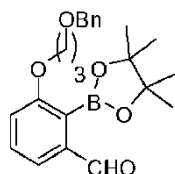
B. Hidrocloruro de 3-(aminometil)-4-cloro-7-(3-hidroxi-propoxi)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol

3-(3-Benciloxi-propoxi)-2-hidroxi-benzaldehído



Se añadió NaH (2,95 g, 72,4 mmol) a una disolución enfriada con hielo de 2,3-dihidroxibenzaldehído (5,0 g, 36 mmol) en DMSO anhidro (45 ml). Se añadió luego éter bencil-3-bromopropílico (6,45 ml, 36,2 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 12 h. La mezcla se neutralizó usando HCl 1 N y luego se extrajo con EtOAc. La fracción orgánica se lavó con H₂O y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (8:2 hexano/EtOAc) para dar el compuesto del título en la forma de un aceite pardo: rendimiento 8,40 g (81%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,93 (s, 1H), 7,36-7,23 (m, 6H), 7,20-7,16 (m, 2H), 6,98-6,91 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,19 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,70 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,19-2,16 (m, 2H).

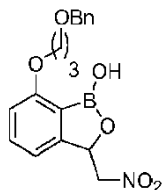
3-(3-Benciloxi-propoxi)- 2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldehído



Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (4,60 ml, 27,9 mmol) gota a gota a una disolución de piridina (3,42 ml, 42,5 mmol) y 3-(3-benciloxi-propoxi)-2-hidroxi-benzaldehído (7,6 g, 26 mmol) en CH₂Cl₂ (200 ml) a 0 °C (temp. del baño). La mezcla de reacción se dejó luego calentar hasta ta y se agitó hasta el consumo completo de material de partida (según lo determinado por TLC). Se añadieron luego Et₂O y HCl 2 N. La capa orgánica se separó y lavó con NaHCO₃ sat. y después con salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se filtró a través de un tapón corto de gel de sílice, lavando con Et₂O. El filtrado se concentró al vacío para dar 8,60 g del triflato deseado (rendimiento 77%) que se usó directamente sin purificación adicional. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10,23 (s, 1H), 7,54-7,47 (m, 1H), 7,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,36-7,22 (m, 6H), 4,52 (s, 2H), 4,23 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,71 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,21-2,17 (m, 2H).

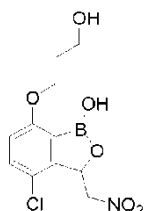
A una disolución de éster 2-(3-benciloxi-propoxi)-6-formil-fenílico de ácido trifluorometanosulfónico (8,0 g, 19 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (160 ml) se le añadió bis(pinacolato)diborano (9,71 g, 38,2 mmol) y KOAc (5,71 g, 57,4 mmol) a ta, luego se desgaseó con N₂ durante 20 min. Se añadió PdCl₂(dppf) (1,39 g, 1,89 mmol) y la disolución resultante se agitó a 100 °C hasta completar la reacción. La disolución se enfrió hasta ta, se filtró a través de Celite® o gel de sílice y se concentró al vacío. El residuo se recogió en EtOAc. La capa orgánica se lavó luego con H₂O, luego salmuera, se secó (Na₂SO₄), filtró y concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (9:1 hexano/EtOAc) para dar 4,80 g del compuesto del título (rendimiento 43%) junto con cierta contaminación de pinacol y se usó sin purificación adicional. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,93 (s, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,35-7,24 (m, 5H), 7,08 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,10 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,67 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,11 (quin, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,43 (s, 12H).

7-(3-Benciloxi-propoxi)-3-nitrometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol



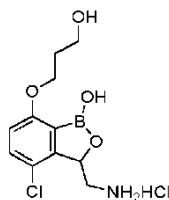
Se añadió NaOH ac. (NaOH (3,64 g, 83 mmol) a 3-(3-benciloxi-propoxi)-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldehído (36 g, 91 mmol) en H₂O (180 ml), y THF (50 ml) a ta, y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 min. Se añadió MeNO₂ (16,6 g, 273 mmol) gota a gota, y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 2 N y se extrajo con EtOAc. La fracción orgánica se lavó con H₂O, luego con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. La purificación se obtuvo por cromatografía ultrarrápida (1:1 hexano/EtOAc) para dar 15,9 g del compuesto del título en la forma de un aceite amarillo ligero (rendimiento 50%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9,05 (s, 1H), 7,44 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,35-7,20 (m, 5H), 7,06 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,70 (dd, *J* = 9,4, 2,3 Hz, 1H), 5,29 (dd, *J* = 13,7, 2,7 Hz, 1H), 4,53 (dd, *J* = 13,3, 9,4 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,11 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,60 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,04-1,91 (m, 2H); MS (ESI): *m/z* = 356 (M-1, negativo); pureza HPLC: 99,35% (MaxPlot 200-400 nm), 97,32% (220 nm).

4-Cloro-7-(3-hidroxi-propoxi)-3-nitrometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol



A 7-(3-benciloxi-propoxi)-3-nitrometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (1,1 g, 3,0 mmol) en AcOH glaciar (10 ml) en un baño de agua fría se le añadió SO₂Cl₂ (0,7 ml, 9,07 mmol) gota a gota durante 5 minutos. La disolución resultante se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura, luego 1,5 h a temperatura ambiente. La disolución se inactivó con hielo triturado y luego se diluyó con EtOAc (100 ml). Se lavó la capa orgánica con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Al residuo bruto en MeOH (20 ml) se le añadió Pd(OH)₂ (10% p/p sobre carbono, 0,7 g), HCl conc hasta pH 1, y el recipiente de reacción se presurizó hasta 2,80 kg/cm² (40 psi) con hidrógeno durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró a través de un lecho de Celite® y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío, luego el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc:Hex, 1:1) proporcionando el compuesto del título (0,2 g, 24% en 2 etapas). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,31 (br. s., 1 H), 7,49 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H), 6,98 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H), 5,76 (dd, *J*=8,2, 2,7 Hz, 1 H), 5,33 (dd, *J*=13,2, 2,3 Hz, 1 H), 4,70 (dd, *J*=13,0, 8,4 Hz, 1 H), 4,55 (br. s., 1 H), 4,15 - 4,05 (m, 2 H), 3,61 - 3,55 (m, 2 H), 1,95 - 1,77 (m, 2 H).

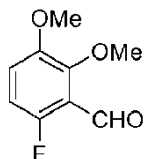
Cloruro de 3-aminometil-4-cloro-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol hidrógeno



A 4-cloro-7-(3-hidroxi-propoxi)-3-nitrometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (105 mg, 0,35 mmol) en disolución de amoníaco metanólico (2 M, 20 ml) se le añadió Ra/Ni (0,15 g, suspensión de níquel 2800 en agua) y el recipiente de reacción se presurizó hasta 2,80 kg/cm² (40 psi) con hidrógeno durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró a través de un lecho de Celite® y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío y al residuo se le añadió agua (1 ml), seguida de HCl conc hasta pH 1, La mezcla heterogénea se liofilizó para proveer el compuesto del título (130 mg, cuantitativo) en la forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,14 (br. s., 1 H), 8,36 (br. s., 3 H), 7,49 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H), 6,99 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H), 5,40 (d, *J*=7,0 Hz, 1 H), 4,40 (br. s., 1 H), 4,10 (br. s., 2 H), 3,59 (br. s., 2 H), -3,30 (oculto, 1H), 2,89 (br. s., 1 H), 1,89 (br.s, 2 H); MS (ESI) *m/z* = 272 (M+1, positivo); pureza HPLC: 96,92% (MaxPlot 200 - 400 nm), 97,96% (220 nm).

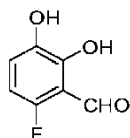
C. 3-Aminometil-7-etoxi-4-fluoro-3H-benzo[c][1,2]-oxaborol-1-ol; hidrocloreuro

6-Fluoro-2,3-dimetoxi-benzaldehído



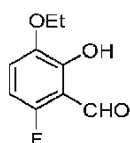
- 5 A una disolución fría (-78 °C) de 4-fluoro-1,2-dimetoxibenceno (15,00 g, 96,05 mmol) en THF anhidro (150 ml) se le añadió *n*-BuLi (84,5 ml, 211,32 mmol, disolución 2,5 M en hexanos) bajo nitrógeno y se agitó durante 3 h a -78 °C. Se inactivó la reacción con DMF (75 ml) a -65 °C, se añadió HCl 2N (300 ml) gota a gota y se agitó más durante 30 min. Se observó una separación de dos capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, y se secaron sobre MgSO₄. Se filtró la capa de acetato de etilo y se concentró al vacío. El compuesto del título se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando hexanos puros, luego 10 y 20% EtOAc en hexanos que proporcionaron 14,40 g (78,19 mmol, 82%) del compuesto del título
- 10 en la forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,23 (s, 1 H), 7,36 (dd, *J*=9,0, 5,1 Hz, 1 H), 7,03 (t, *J*=9,6 Hz, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H); RMN de ¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -131,68 - -131,66 (m, 1F).

6-Fluoro-2,3-dihidroxi-benzaldehído



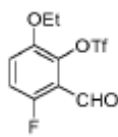
- 15
- 20 A una disolución fría (-78 °C) de 6-fluoro-2,3-dimetoxi-benzaldehído (4,50 g, 24,43 mmol) en diclorometano anhidro (30 ml) se le añadió BBr₃ (1M en DCM, 48,8 ml, 48,87 mmol) gota a gota (duración 30 min). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. Se enfrió nuevamente hasta -78 °C y se añadió HCl 2N (60 ml) gota a gota. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, disolución sat. de NaHCO₃, salmuera, y se secaron sobre MgSO₄. La filtración y eliminación del disolvente proporcionaron 2,42 g (15,50 mmol, 64%) del compuesto del título en la forma de un sólido amarillo. Se usó sin más purificación en la siguiente etapa. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,22 (s, 1 H), 7,04 (dd, *J*=8,6, 5,5 Hz, 1 H), 6,61 (dd, *J*=10,4, 8,8 Hz, 1 H); RMN de ¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -131,69- -131,65 (m, 1F).

3-Etoxi-6-fluoro-2-hidroxi-benzaldehído



- 30 A una disolución de 6-fluoro-2,3-dihidroxi-benzaldehído (1,00 g, 6,40 mmol) en DMSO seco (10 ml) se le añadieron NaOBu^t (1,23 g, 12,81 mmol) y bromuro de etilo (0,77 g, 7,04 mmol) bajo N₂ y se agitó a TA durante 18 h. La mezcla resultante se diluyó con agua, se acidificó hasta pH ~6 con HCl 2N y se extrajo con EtOAc (4x25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, y se secaron sobre MgSO₄. La filtración y eliminación del disolvente a presión reducida proporcionaron 1,05 g (5,70 mmol, 89%) del compuesto del título en la forma de un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 10,24 (s, 1 H), 7,04 (dd, *J*=8,8, 5,3 Hz, 1 H), 6,61 - 6,50 (m, 1 H), 4,09 (q, *J*=7,0 Hz, 3 H), 1,46 (t, *J*=7,0 Hz, 3 H); RMN de ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm -132,19- -132,15 (m, 1F).

Éster 6-etoxi-3-fluoro-2-formil-fenílico del ácido trifluoro-metanosulfónico

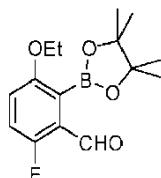


- 40 A una disolución fría (0 °C) de 3-etoxi-6-fluoro-2-hidroxi-benzaldehído (1,05 g, 5,70 mmol) en DCM seco (90 ml) se le añadió piridina (675 mg, 8,53 mmol) en nitrógeno y se agitó la mezcla de reacción a 0 °C por 10 min. Luego se añadió lentamente anhídrido triflico (1,93 g, 6,84 mmol) y se siguió agitando durante 3 h a TA. Se diluyó la reacción con HCl 1N (25 ml) y se extrajo con DCM (2x 100 ml). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó

sobre MgSO₄. Se filtró y se concentró el filtrado. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida con 5% acetato de etilo en hexanos proporcionó 12 g (3,54 mmol, 62%) del compuesto del título en la forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 10,34 (s, 1 H), 7,31 - 7,13 (m, 2 H), 4,13 (q, *J*=7,0 Hz, 2 H), 1,48 (t, *J*=7,0 Hz, 3 H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm -128,15- -128,11 (m, 1F), -73,56 (s, 3F).

5

3-Etoxi-6-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-benzaldehído

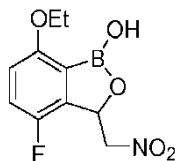


Una disolución de éster 6-etoxi-3-fluoro-2-formilfenílico de ácido trifluoro-metanosulfónico (1,60 g, 5,05 mmol) en THF anhidro (50 ml) se desgaseó durante 40 min. Se añadieron bis(pinacolato)diborano (3,85 g, 15,17 mmol), KOAc (1,50 g, 15,17 mmol) y PdCl₂(dppf) (296 mg, 8% mol) y se agitó la reacción a 70 °C (temp del baño) durante 3 h. Otra adición de bis(pinacolato)diborano (1,40 g, 5,51 mmol) y calentamiento a 70 °C durante 2h completaron la reacción. La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de Celite®. Se concentró el filtrado. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida con hexanos y 5% acetato de etilo/hexanos proporcionó 1,65 g del compuesto del título en la forma de un sólido blanco. La RMN de ¹H confirma la presencia del compuesto del título pero con algunas impurezas. Se usó en la siguiente etapa sin más purificación. RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 10,29 (s, 1 H), 7,12 - 6,97 (m, 2 H), 4,00 (q, *J*=7,0 Hz, 2 H), 1,46 (s, 12 H), 1,41 (t, *J*=6,8 Hz, 3 H); RMN de ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm -133,71- -133,67 (m, 1F).

10

15

7-Etoxi-4-fluoro-3-nitrometil-3H-benzo[*c*][1,2]oxaborol-1-ol



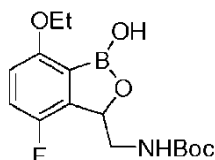
20

Se añadió 3-etoxi-6-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-benzaldehído (1,65 g, 5,61 mmol) a una disolución de NaOH (225 mg, 5,60 mmol) en H₂O (10 ml) y se agitó durante 10 min a TA. Se añadió nitrometano (1,03 g, 16,83 mmol) gota a gota y se agitó durante 4 h a TA. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 4N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida con 10 a 40% EtOAc/hexanos proporcionó 1,7 g de una mezcla de compuestos por espectro de RMN de ¹H. Esta mezcla se usó sin más purificación en la siguiente etapa. RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,13 (t, *J*=8,8 Hz, 1 H), 6,79 (dd, *J*=8,8, 2,5 Hz, 1 H), 5,95 (d, *J*=9,0 Hz, 1 H), 5,14 (s, 1 H), 5,01 (dd, *J*=13,3, 2,3 Hz, 1 H), 4,44 (dd, *J*=13,3, 9,0 Hz, 1 H), 4,10 (q, *J*=6,8 Hz, 2 H), 1,45 (t, *J*=6,8 Hz, 3 H); RMN de ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm -131,00- -130,97 (m, 1F).

25

30

Éster terc-butílico de ácido 7-etoxi-4-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[*c*][1,2] oxaborol-3-ilmetil)-carbámico

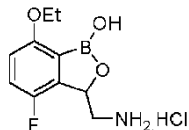


A una disolución fría (0 °C) de 7-etoxi-4-fluoro-3-nitrometil-3H-benzo[*c*][1,2]oxaborol-1-ol (500 mg, 1,96 mmol) en MeOH seco (20 ml) se le añadió (Boc)₂O (856 mg, 3,92 mmol) seguido de NiCl₂ · 6H₂O (466 mg, 1,96 mmol) bajo nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción bajo nitrógeno durante 20 min y se añadió NaBH₄ (445 mg, 11,76 mmol) en porciones y se dejó durante la noche a TA. Se evaporó el disolvente y se diluyó la reacción con 30 ml de acetato de etilo y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna rápida usando 5% MeOH/DCM, pero se obtuvo una mezcla (950 mg) de productos que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

35

40

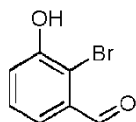
3-Aminometil-7-etoxi-4-fluoro-3H-benzo[c][1,2]-oxaborol-1-ol; hidrocloreuro



Una disolución de éster terc-butílico de ácido 7-etoxi-4-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2] oxaborol-3-ilmetil)-
 5 carbámico (450 mg, 1,38 mmol) en HCl 4M (en 1,4-dioxano, 15 ml) se agitó a TA durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida. La recristalización a partir de EtOAc/hexanos proporcionó 245 mg (0,93 mmol, 62%) del compuesto del título en la forma de un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,15 (br. s., 1 H), 8,20 (br. s., 3 H), 7,26 (t, $J=9,0$ Hz, 1 H), 6,95 - 6,85 (m, 1 H), 5,45 (d, $J=6,3$ Hz, 1 H), 3,30 (oculto, 1H), 4,05 (q, $J=6,9$ Hz, 2 H), 2,89 (br. s., 1 H), 1,30 (t, $J=6,8$ Hz, 3 H); RMN de ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -131,68 - 131,66 (m, 1F); MS (ESI) m/z = 226 (M+1, positivo); pureza HPLC: 91,87 % (MaxPlot 200 - 400 nm), 90,33% (220 nm); Anal. calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{BClFNO}_3 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$: C 44,40%; H 5,59%; N 5,18%. Encontrado: C 44,30%; H 5,42%; N 5,50%.

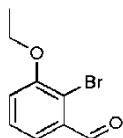
D. 3-(Aminometil)-4-cloro-7-etoxibenzo[c][1,2]oxaborol-1-(3H)-ol

2-Bromo-3-hidroxibenzaldehído



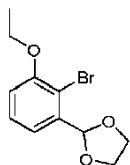
La suspensión de 3-hidroxibenzaldehído (5 g, 0,04 mol), polvo de hierro (172 mg, 3 mmol) y acetato de sodio (6,72 g, 0,08 mol) en ácido acético (40 ml) se calentó hasta que se obtuvo una disolución clara y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. A esta mezcla se le añadió gota a gota una disolución de bromo en ácido acético glacial (10 ml) en 15 min. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 2 h y después se vertió en agua con hielo. Se extrajo la mezcla resultante con diclorometano (3x50 ml). Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se recristalizó a partir de diclorometano para dar el producto (2,3 g, rendimiento 28%). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,30 (s, 1 H), 7,54-7,51 (m, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 5,90 (s, 1H).

2-Bromo-3-etoxibenzaldehído



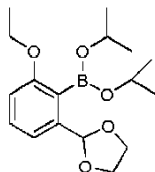
La suspensión de 2-bromo-3-hidroxibenzaldehído (120 g, 0,60 mol), K_2CO_3 (247 g, 1,79 mol) y bromoetano (135 ml, 1,79 mol) en DMF (700 ml) se agitó a 70 °C durante 3 h. Después de inactivar la reacción con agua (50 ml), la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y disolución acuosa de LiCl (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto diana (128 g, rendimiento 94%). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,45 (s, 1H), 7,52-7,50 (d, 1H), 7,38-7,34 (t, 1H), 7,13-7,10 (d, 1H), 4,18-4,13 (m, 2H), 1,53-1,50 (m, 3H).

2-(2-Bromo-3-etoxifenil)-1,3-dioxolano



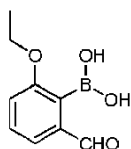
A una disolución de 2-bromo-3-etoxibenzaldehído (128 g, 0,56 mol) y glicol (253 ml, 4,49 mol) en tolueno (600 ml) se le añadió ácido *p*-toluenosulfónico (10 g, 0,06 mol). El matraz de reacción se conectó a un condensador Dean and Stark, y la mezcla de reacción se sometió a reflujo para eliminar el agua durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió luego hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto diana (132 g, rendimiento 86%).

Diisopropil2-(1,3-dioxolan-2-il)-6-etoxifenilboronato



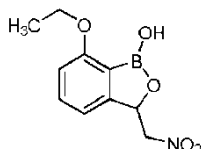
A la disolución de 2-(2-bromo-3-etoxifenil)-1,3-dioxolano (132 g, 0,48 mol) en THF anhidro (500 ml) se le añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M en THF, 386 ml, 0,97 mol) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo protección de nitrógeno. La mezcla se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 h y luego se añadió gota a gota borato de triisopropilo (227 ml, 0,97 mol). La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 4 h. Después de inactivar la reacción añadiendo disolución acuosa de NH_4Cl (200 ml), la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x300 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (200 ml) y salmuera (200 x ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto diana (136 g, rendimiento 87%).

10 Ácido 2-etoxi-6-formilfenilborónico



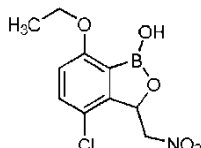
A la mezcla de diisopropil 2-(1,3-dioxolan-2-il)-6-etoxifenilboronato (136 g, 0,42 mol) en THF (500 ml) se le añadió HCl diluido (2N, 200 ml) lentamente a temperatura ambiente con agitación. Después de agitar durante 1,5 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se convirtió a una base con disolución al 20% acuosa de NaOH hasta $\text{pH}=12$ y después se lavó con EtOAc (2x100 ml). La capa acuosa se acidificó usando HCl diluido (2N) hasta $\text{pH}=2$ y luego se extrajo con EtOAc (3x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto diana en la forma de un sólido blanco (80 g, rendimiento 83%). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,93 (s, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,45-7,48 (m, 2H), 7,23-7,28 (d, 1H), 4,01-4,06 (m, 2H), 1,69-1,20 (m, 3H).

20 7-Etoxi-3-(nitrometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol



La mezcla de ácido 2-etoxi-6-formilfenilborónico (80 g, 0,41 mol), NaOH (16,5 g, 0,41 mol) y CTAB (7,7 g, 20 mmol) en H_2O (100 ml) y THF (500 ml) se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente. Después de la adición gota a gota de nitrometano (14 ml, 2,4 mol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Luego se produjo la ciclización añadiendo el HCl diluido (2 N) hasta $\text{pH}=2$ y después se extrajo con EtOAc (3x300 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (250 x ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron hasta sequedad al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto diana en la forma de un sólido blanco (92 g, rendimiento 94%). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,06 (s, 1H), 7,46-7,43 (t, 1H), 7,07-7,05 (d, 1H), 6,89-6,87 (d, 1H), 5,71-5,69 (m, 1H), 5,31-5,27 (m, 1H), 4,57-4,51 (m, 1H), 4,12-4,07 (m, 2H), 1,34-1,30 (t, 3H).

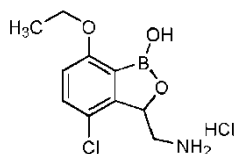
4-Cloro-7-etoxi-3-(nitrometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol



A una disolución de 7-etoxi-3-(nitrometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (42 g, 0,18 mol) en DMF (200 ml) a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ se le añadió una disolución de NCS (11,8 g, 0,18 mol) en DMF (50 ml) en 30 min. La reacción se inactivó con disolución acuosa de LiCl (500 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x250 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto en la forma de un sólido blanco. (39,7 g, contaminado con 18% regioisómero C6-C1). La mezcla se recrystalizó luego a partir de éter/PE (1/5) para dar el compuesto puro (28 g, rendimiento 46,3%). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,32 (s, 1H), 7,50-7,48 (d, 1H), 6,98-6,96 (d, 1H), 5,77-

5,74 (d, 1H), 5,35-5,31 (d, 1H), 4,73-4,67 (m, 1H), 4,12-4,07 (m, 2H), 1,34-1,28 (t, 3H).

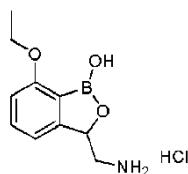
Hidrocloruro de 3-(aminometil)-4-cloro-7-etoxibenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol



- 5 Una mezcla de 4-cloro-7-etoxi-3-(nitrometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (47 g, 0,17 mol), Ni Raney (2 g) y NH₃ 2 M en EtOH (40 ml) en EtOH (200 ml) se agitó en una atmósfera de H₂ durante 2 h y luego se filtró. El filtrado se acidificó usando HCl 4,5 N en EtOH (100 ml). Después de agitar durante 30 min, la mezcla se concentró y el residuo se lavó con CH₃CN (2x50 ml) para dar el producto en la forma de un sólido blanco (43 g, rendimiento 89%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,13 (s, 1 H), 8,18 (s, 3H), 7,50-7,51 (d, 1H), 6,97-7,00 (d, 1H), 5,36-5,39 (m, 1H), 4,08-4,14 (m, 2H), 3,55-3,59 (m, 1H), 2,90-2,95 (m, 1H), 1,33-1,36 (m, 3H); MS (ESI) *m/z* = 242 [M + H]⁺.

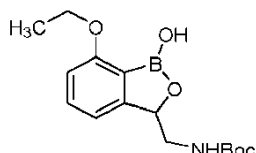
- 10 E. Sal de 3-(aminometil)-4-bromo-7-etoxibenzo[c][1,2]oxaborol-1-(3H)-ol 2,2,2-trifluoroacetato

Sal de hidrocloruro de 3-(aminometil)-7-etoxibenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol



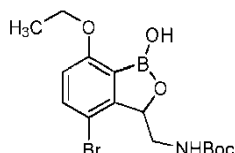
- 15 La disolución de 7-etoxi-3-(nitrometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (2 g, 8,43 mmol), Ni Raney (200 mg) y NH₃ 2 M en EtOH (10 ml) en etanol (35 ml) se agitó en atmósfera de H₂ durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró al vacío. La amina bruta se disolvió en EtOAc (10 ml) y se añadió inmediatamente HCl en Et₂O (30 ml). Después de 1 h, la suspensión se filtró, y el sólido resultante se lavó con acetonitrilo/hexanos (2:1, 2x20 ml) para dar el compuesto en la forma de un sólido blanco (1 g, rendimiento 57,2%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,89 (s, 1H), 8,22 (s, 3H), 7,48-7,44 (t, 1H), 7,06-7,04 (d, 1H), 6,90-6,88 (d, 1H), 5,31-5,29 (m, 1H), 4,13-4,08 (m, 2H), 3,45-3,39 (m, 1H), 2,80-2,78 (m, 1H), 1,36-1,33 (m, 3H); MS (ESI) *m/z* = 208 [M + H]⁺.

(7-etoxi-1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-3-il)metilcarbamato de terc-butilo



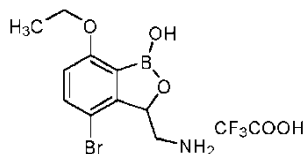
- 25 A la mezcla de sal de hidrocloruro de 3-(aminometil)-7-etoxibenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (300 mg, 1,23 mmol) y trietilamina (622 mg, 6,16 mmol) en diclorometano (35 ml) a 0°C se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (402,8 mg, 1,85 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después de inactivar la reacción con NaHCO₃ sat. (45 ml), la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x30 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía de columna ultrarrápida para proporcionar el producto (320 mg, rendimiento 84,6%).

(4-Bromo-7-etoxi-1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-3-il)-metilcarbamato de terc-butilo



- 30 A la disolución de (7-etoxi-1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-3-il)metil-carbamato de terc-butilo (250 mg, 0,81 mmol) y 1-bromopirrolidina-2,5-diona (173,9 mg, 0,98 mmol) en CH₃CN (50 ml) se le añadió 2,2'-Azobis(2-metilpropionitrilo) (10 mg) y la mezcla se agitó durante 1 h a 90 °C. La mezcla de reacción se concentró luego en alto vacío y el residuo se purificó por HPLC prep. para dar el producto (200 mg, rendimiento 63,6%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,90 (s, 1H), 7,55-7,53 (d, 1H), 6,85-6,82 (d, 1H), 5,08-5,07 (d, 1H), 4,11-4,07 (m, 2H), 3,82-3,79 (d, 1H), 3,06-3,03 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,30 (t, 3H); MS (ESI) *m/z* = 387 [M + H]⁺.

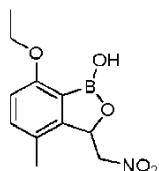
Sal de 3-(aminometil)-4-bromo-7-etoxibenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol 2,2,2-trifluoroacetato



5 La mezcla de (4-bromo-7-etoxi-1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-3-il)-metilcarbamato de terc-butilo (200 mg, 51,8 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético y diclorometano (1:1, 20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró hasta sequedad (baño de agua < 30 °C). El residuo se lavó con acetonitrilo (2x5 ml) y se secó el sólido blanco en alto vacío para dar el producto (190 mg, rendimiento 91,6%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,12 (s, 1H), 8,04 (s, 3H), 7,65-7,62 (d, 1H), 6,94-6,92 (d, 1H), 5,27-5,25 (m, 1H), 4,13-4,08 (m, 2H), 3,64-3,61 (m, 1H), 2,99-2,92 (m, 1H), 1,36-1,33 (t, 3H); MS (ESI) *m/z* = 287 [M + H]⁺.

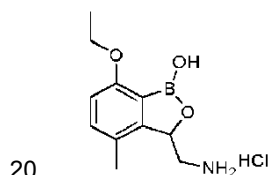
F. Sal de hidrocioruro de 3-(aminometil)-7-etoxi-4-metilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol

10 7-Etoxi-4-metil-3-(nitrometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol



15 Una mezcla de 4-bromo-7-etoxi-3-(nitrometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (200 mg, 0,63 mmol), tetrametilestanano (341,7 mg, 1,90 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (Cat. 20 mg) en DMF (35 ml) se agitó durante la noche a 90 °C bajo protección de N₂. La reacción se inactivó añadiendo agua con hielo, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por TLC-prep para proporcionar el producto (72 mg, rendimiento 45,3%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,00 (s, 1H), 7,23-7,21 (d, 1H), 6,83-6,81 (d, 1H), 5,77-5,75 (m, 1H), 5,27-5,24 (m, 1H), 4,50-4,44 (m, 1H), 4,08-4,03 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,33-1,29 (t, 3H).

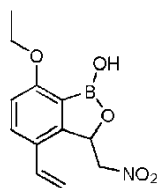
Sal de hidrocioruro de 3-(aminometil)-7-etoxi-4-metilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol



20 Una mezcla de 7-etoxi-4-metil-3-(nitrometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (80 mg, 0,32 mmol), Ni Raney (50 mg) y NH₃/EtOH (2 ml) en EtOH (10 ml) se agitó en atmósfera de H₂ durante 2 h y luego se filtró. El filtrado se acidificó usando HCl 4,5 N en EtOH (15 ml). Después de agitar durante 30 min, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se lavó con CH₃CN (2x3 ml) para dar el producto en la forma de un sólido blanco (39 mg, rendimiento 47,5%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,80 (s, 1H), 8,15 (s, 3H), 7,24-7,22 (d, 1H), 6,83-6,81 (d, 1H), 5,37-5,35 (m, 1H), 4,08-4,03 (m, 2H), 3,36-3,28 (m, 1H), 2,73-2,70 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,34-1,30 (t, 3H); MS (ESI) *m/z* = 222 [M + H]⁺.

G. 3-(Aminometil)-7-etoxi-4-etilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol

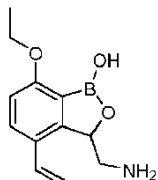
7-Etoxi-3-(nitrometil)-4-vinilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol



30 Una mezcla de 4-bromo-7-etoxi-3-(nitrometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (900 mg, 2,85 mmol), viniltributiastaño (5,2 g, 53 mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (230 mg, 0,2 mmol) en DMF (45 ml) se desgaseó durante 15 min con N₂ y luego se agitó a 100 °C durante 30 min en un reactor de microondas (Biotage). Después de inactivar la reacción con agua con hielo, la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto diana (650 mg, rendimiento 87%).

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,10 (s, 1 H), 7,64-7,66 (d, 1H), 6,93-6,95 (d, 1H), 6,77-6,84 (m, 1H), 5,93-5,96 (d, 1H), 5,69-5,73 (d, 1H), 5,28-5,31 (d, 1H), 5,10-5,14 (d, 1H), 4,44-4,49 (m, 1H), 4,09-4,14 (m, 2H), 1,32-1,35 (m, 3H); MS (ESI) $m/z = 264$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

3-(Aminometil)-7-etoxi-4-vinilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol

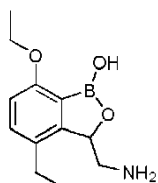


5

Una mezcla de 7-etoxi-3-(nitrometil)-4-vinilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (205 mg, 0,78 mmol), Ni Raney (50 mg) y NH_3 2 M en EtOH (5 ml) en EtOH (10 ml) se agitó en atmósfera de H_2 durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró al vacío. La amina bruta se disolvió en EtOAc (2 ml) y se añadió inmediatamente HCl en Et_2O (20 ml). Después de 1 h, la suspensión se filtró y el sólido resultante se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

10

3-(Aminometil)-7-etoxi-4-etilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol



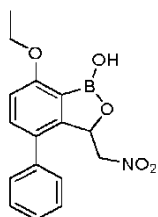
15

Una suspensión de 3-(aminometil)-7-etoxi-4-vinilbenzo[c][1,2] oxaborol-1(3H)-ol (175 mg, 0,75 mmol) con Pd/C (40 mg) en EtOH (5 ml) se agitó en atmósfera de H_2 durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró al vacío. La amina bruta se disolvió en EtOAc (2 ml) y se añadió inmediatamente HCl en Et_2O (15 ml). Después de 1 h, la suspensión se filtró y el sólido resultante se lavó con hexanos para dar el compuesto diana (23 mg, rendimiento 13%). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,81 (s, 1 H), 8,18 (s, 3H), 7,31-7,29 (d, 1H), 6,68-6,88 (d, 1H), 5,38-5,40 (d, 1H), 4,04-4,09 (d, 2H), 3,30-3,35 (m, 1H), 2,66-2,71 (m, 1H), 1,31-1,34 (m, 3H), 1,15-1,17 (m, 3H); MS (ESI) $m/z = 236$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

20

H. 3-(Aminometil)-7-etoxi-4-fenilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (no forma parte de la invención)

7-Etoxi-3-(nitrometil)-4-fenilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol

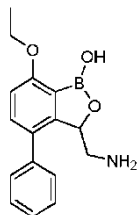


25

Una mezcla de 4-bromo-7-etoxi-3-(nitrometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (315 mg, 1 mmol), tributil-fenil-estano (750 mg, 2 mmol) y $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (Cat.) en DMF (15 ml) se desgaseó durante 15 min con N_2 y luego se agitó a 100°C durante 30 min en un reactor de microondas (Biotage). Después de inactivar la reacción con agua con hielo, la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x40 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 x ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentraron hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto diana en la forma de un sólido blanco (60 mg, rendimiento 20%). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,13 (s, 1 H), 7,46-7,49 (m, 5H), 7,34-7,48 (m, 2H), 6,17-6,20 (m, 1H), 4,88-4,92 (m, 1H), 4,21-4,25 (m, 1H), 4,05-4,16 (m, 2H), 1,34-1,37 (m, 3H).

30

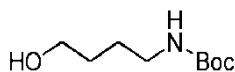
3-(Aminometil)-7-etoxi-4-fenilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (no forma parte de la invención)



Una mezcla de 7-etoxi-3-(nitrometil)-4-fenilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (60 mg, 0,19 mmol), Ni Raney (~25 mg) y NH_3 2 M en EtOH (2 ml) en EtOH (10 ml) se agitó en atmósfera de H_2 durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró al vacío. La amina bruta se disolvió en EtOAc (1 ml) y se añadió inmediatamente HCl en Et_2O (5 ml). Después de 1 h, la suspensión se filtró y el sólido resultante se lavó con hexanos para dar el compuesto en la forma de un sólido blanco (30 mg, rendimiento 51%). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,89 (s, 1 H), 8,04 (s, 3H), 7,43-7,46 (d, 5H), 7,36-7,38 (d, 1H), 6,98-7,00 (d, 1H), 5,78-5,81 (d, 1H), 4,09-4,14 (m, 2H), 2,56-2,59 (m, 1H), 2,24-2,30 (m, 1H), 1,33-1,36 (m, 3H); MS (ESI) m/z = 284 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

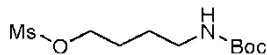
I. Dihidrocloreto de 7(4-aminobutoxi)-3-(aminometil)-4-clorobenzo[c][1,2]oxaborol-1-(3H)-ol

4-hidroxitulcarbamato de terc-butilo



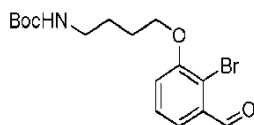
A una mezcla de 4-aminobutan-1-ol (4,0 g, 45 mmol) y TEA (7,5 ml, 54 mmol) en DCM (200 ml) se le añadió $(\text{Boc})_2\text{O}$ (10,2 g, 47,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se lavó con agua (2x150 ml) y disolución de ácido cítrico (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar el producto como un aceite amarillo (7,5 g, rendimiento 88%).

Metanosulfonato de 4-(terc-butoxicarbonil)butilo



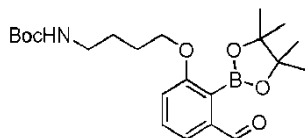
A una mezcla de 4-hidroxitulcarbamato de terc-butilo (7,5 g, 40 mmol) y TEA (3,6 ml, 48 mmol) en DCM (100 ml) a 0°C se le añadió gota a gota MsCl (6,6 ml, 48 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se lavó con agua (2x100 ml) y disolución de ácido cítrico (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar el producto como un aceite amarillo (10,0 g, rendimiento 94%).

4-(2-Bromo-3-formilfenoxi)butilcarbamato de terc-butilo



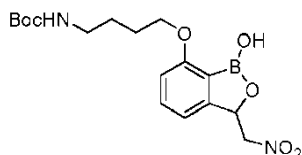
A una mezcla de 2-bromo-3-hidroxibenzaldehído (3,0 g, 15 mmol) y metanosulfonato de *tert*-butoxicarbonil)butilo (4,8 g, 18 mmol) en DMF (40 ml) se le añadió K_2CO_3 (6,2 g, 45 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante 45 min y se inactivó por adición de disolución acuosa de LiCl (80 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2x80 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentraron para dar el producto bruto en la forma de un aceite pardo (6,0 g).

4-(3-Formil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-butilcarbamato de terc-butilo



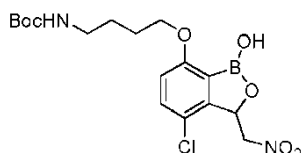
Una mezcla de 4-(2-bromo-3-formilfenoxi)butilcarbamato de terc-butilo (6,0 g, 16 mmol), KOAc (5,0 g, 48 mmol), $(\text{Pin})_2\text{B}_2$ (7,7 g, 86 mmol) y $\text{Pb}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1,25 g, 1,6 mmol) en dioxano (100 ml) se desgaseó durante 15 min con N_2 y se sometió a reflujo durante 2 h con protección de N_2 . La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el producto en la forma de un aceite amarillo (3,5 g, rendimiento 55%).

4-(1-Hidroxi-3-(nitrometil)-1,3-dihidrobenczo[e][1,2]oxa-borol-7-iloxi)butilcarbamato de terc-butilo



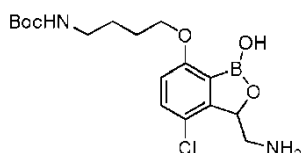
5 A una disolución de 4-(3-formil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenoxi)-butilcarbamato de terc-butilo (3,5 g, 8,3 mmol) y CTAB (cat.) en THF (50 ml) se le añadió MeNO₂ (2,8 ml, 49 mmol), seguido de disolución acuosa de NaOH (0,36 g, 9,1 mmol) en H₂O (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La ciclización se produjo añadiendo disolución de HCl 2N hasta pH=2 a 0 °C. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3x50 ml) y las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE: EtOAc=3:1) para dar el producto en la forma de un aceite amarillo (1,7 g, rendimiento 53,6%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,05 (s, 1H), 7,44-7,47 (t, 1H), 7,06-7,08 (d, 1H), 6,88-6,90 (d, 1H), 9,86 (t, 1H), 5,70-5,72 (m, 1H), 5,29-5,33 (m, 1H), 4,53-4,59 (m, 1H), 4,02-4,06 (t, 2H), 2,95-2,30 (m, 2H), 1,67-1,72 (m, 2H), 1,52-1,57 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

4-(4-Cloro-1-hidroxi-3-(nitrometil)-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-7-iloxi)butilcarbamato de terc-butilo



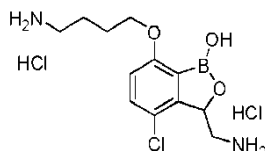
15 A una mezcla de 4-(1-hidroxi-3-(nitrometil)-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-7-iloxi)-butilcarbamato de terc-butilo (640 mg, 1,7 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió NCS (226 mg, 1,7 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla se calentó hasta 80 °C durante 2 h. Después de inactivar la reacción con disolución acuosa de LiCl (100 ml), la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por HPLC prep para proporcionar el producto (280 mg, rendimiento 67,5%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,29 (s, 1H), 7,47-7,49 (d, 1H), 6,96-6,98 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,74-5,77 (m, 1H), 5,31-5,35 (m, 1H), 4,67-4,72 (m, 1H), 4,02-4,05 (m, 2H), 2,94-2,99 (m, 2H), 1,68-1,72 (m, 2H), 1,50-1,56 (m, 2H), 1,36 (s, 9H).

4-(3-(Aminometil)-4-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidro-benczo[c][1,2]oxa-borol-7-iloxi)butilcarbamato de terc-butilo



25 Una mezcla de 4-(1-hidroxi-3-(nitrometil)-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-7-iloxi)-butilcarbamato de terc-butilo (410 mg, 1 mmol), Ni Raney (100 mg) y NH₃ 2 N en EtOH (3 ml) en EtOH (15 ml) se agitó bajo atmósfera de H₂ durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El sólido resultante se usó directamente para la etapa siguiente.

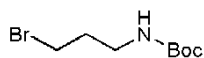
Dihidrocioruro de 7-(4-aminobutoxi)-3-(aminometil)-4-clorobenczo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol



30 A una mezcla del 4-(3-(aminometil)-4-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c]-[1,2]-oxa-borol-7-iloxi)butilcarbamato de terc-butilo bruto en DCM (5 ml) se le añadió CF₃COOH (2 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h y se concentró al vacío. La amina bruta se disolvió en EtOAc (1 ml) y se añadió inmediatamente HCl en Et₂O (10 ml). Después de 1 h, la suspensión se filtró y el sólido resultante se lavó con hexanos para dar el compuesto en la forma de un sólido blanco (180 mg, rendimiento: 42%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,16 (s, 1H), 8,28 (s, 3H), 8,03 (d, 3H), 7,49-7,51 (d, 1H), 6,99-7,01 (d, 1H), 5,38-5,40 (m, 1H), 4,05-4,08 (m, 2H), 3,56-3,59 (d, 1H), 2,84-2,91 (m, 3H), 1,71-1,83 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* = 285 [M + H]⁺.

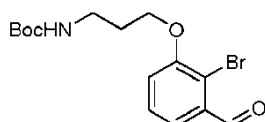
J. 3-(Aminometil)-7-(3-aminopropoxi)-4-clorobenzo[c][1,2]oxaborol 1(3H)-ol

3-Bromopropilcarbamato de terc-butilo



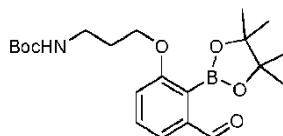
- 5 A una mezcla de 3-bromopropan-1-amina (10,95 g, 50 mmol) y TEA (15,4 ml, 110 mmol) en DCM (100 ml) a 0 °C se le añadió (Boc)₂O (11,4 g, 52,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante h a temperatura ambiente durante la noche y luego se lavó con agua (3x100 ml) y disolución de ácido cítrico (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar el producto como un aceite amarillo (9,0 g, rendimiento 76%).

3-(2-Bromo-3-formilfenoxi)propilcarbamato de terc-butilo



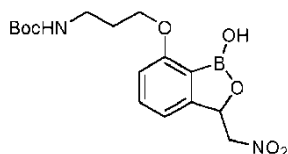
- 10 Una mezcla de 2-bromo-3-hidroxibenzaldehído (5 g, 24,9 mmol), metanosulfonato de 3-(*tert*-butoxi carbonilamino)-propilo (7,55 g, 30 mmol) y Cs₂CO₃ (24 g, 75 mmol) en DMF (60 ml) se agitó a 50 °C durante 3 h y se inactivó con agua (600 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x60 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EtOAc=10/1) para dar el producto (7,2 g, rendimiento 81%).
- 15 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,43 (s, 1H), 7,53 (dd, *J*=7,8 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,37 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J*=8,2 Hz, 1,6 Hz, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,15 (t, *J*=5,9 Hz, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,44 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* =358 [M+H]⁺.

3-(3-Formil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenoxi) propilcarbamato de terc-butilo



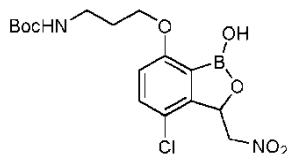
- 20 Una disolución de 3-(2-bromo-3-formilfenoxi)propilcarbamato de terc-butilo (7,1 g, 20 mmol), B₂pin₂ (10 g, 40 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (800 mg, 2 mmol) y KOAc (5,9 g, 60 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se desgaseó con N₂ y se agitó a 80 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con disolución de agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y después se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EtOAc=5/1) para dar el producto (3,1 g, rendimiento 38,3%).
- 25 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,95 (s, 1H), 7,48 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,09 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,05 (t, *J*=6,3 Hz, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,45 (s, 12H), 1,43 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* =406 [M+H]⁺.

3-(1-hidroxi-3-(nitrometil)-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-7-iloxi)-propilcarbamato de terc-butilo



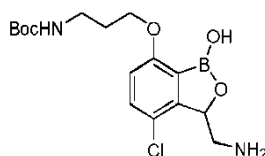
- 30 Una mezcla de 3-(3-formil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenoxi)propilcarbamato de terc-butilo (3,1 g, 8,47 mmol), MeNO₂ (775 mg, 12,7 mmol), CTAB (310 mg, 0,85 mmol) y NaOH (407 mg, 10 mmol) en THF (35 ml) y H₂O (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se ajustó hasta pH 2-3 usando HCl 2N y luego se agitó durante 30 min. La mezcla se extrajo con EtOAc (2x80 ml). La capa orgánica se lavó con disolución de agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y después se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EtOAc=5/1) para dar el producto (2 g, rendimiento 64,5%).
- 35 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,05 (s, 1H), 7,47 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,07 (d, *J*=7,4 Hz, 1H), 6,91 (m, 2H), 5,72 (dd, *J*=9,0, 2,7 Hz, 1H), 5,31 (dd, *J*=13,3, 2,7 Hz, 1H), 4,54 (dd, *J*=13,3, 9,4 Hz, 1H), 4,05 (t, *J*=6,3 Hz, 2H), 3,09 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,37 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* =367 [M+H]⁺.

4-(4-Cloro-1-hidroxi-3-(nitrometil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-7-iloxi)propilcarbamato de terc-butilo



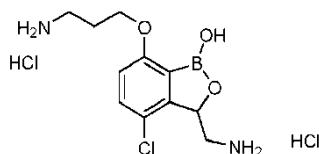
5 A una mezcla de (1-hidroxi-3-(nitrometil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-7-il-oxi)propilcarbamato de terc-butilo (2,9 g, 8 mmol) en DMF (35 ml) se le añadió NCS (1,0 g, 8 mmol) en DMF (15 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 2 h y después de inactivó con disolución acuosa de LiCl (300 ml). Se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (3x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por HPLC prep para proporcionar el producto en la forma de un sólido blanco (480 mg, rendimiento 15,2%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,28 (s, 1H), 7,49-7,51 (d, 1H), 6,96-6,98 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,74-5,77 (m, 1H), 5,31-5,35 (m, 1H), 4,67-4,72 (m, 1H), 4,03-4,06 (m, 2H), 3,07-3,11 (m, 2H), 1,82-1,86 (m, 2H), 1,37 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* = 401 [M + H]⁺.

3-(3-(Aminometil)-4-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-7-iloxi)propilcarbamato de terc-butilo



15 Una mezcla de 3-(4-cloro-1-hidroxi-3-(nitrometil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-7-iloxi)propilcarbamato de terc-butilo (480 mg, 1,2 mmol), Ni Raney (500 mg) y NH₃ 2 M en EtOH (3 ml) en EtOH (15 ml) se agitó en atmósfera de H₂ durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El sólido resultante se usó directamente para la etapa siguiente.

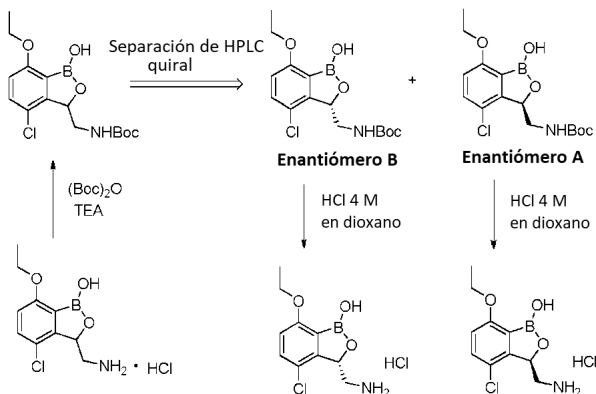
3-(3-(Aminometil)-7-(3-aminopropoxi)-4-clorobenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol



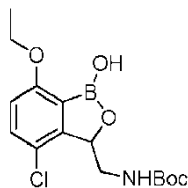
20 A una mezcla del 3-(3-(aminometil)-4-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c]-[1,2]oxaborol-7-iloxi)propilcarbamato de terc-butilo bruto en DCM (10 ml) se le añadió CF₃COOH (2,0 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h y se concentró al vacío. La amina bruta se disolvió en EtOH (2 ml) y se añadió inmediatamente HCl en Et₂O (2 ml). Después de 1 h, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se re-cristalizó por EtOH/Et₂O para dar el compuesto diana (173,4 mg, rendimiento 42%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,28 (s, 1H), 8,36 (s, 3H), 8,17 (s, 3H), 7,50-7,52 (d, 1H), 6,98-7,00 (d, 1H), 5,39-5,42 (m, 1H), 4,13-4,16 (m, 2H), 3,56-3,59 (d, 1H), 2,98-2,99 (m, 2H), 2,87 (s, 1H), 2,04-2,10 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* = 271 [M + H]⁺.

K. Hidrocloruro de (R)-3-(aminometil)-4-cloro-7-etoxibenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol y

L. Hidrocloruro de (S)-3-(aminometil)-4-cloro-7-etoxibenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol

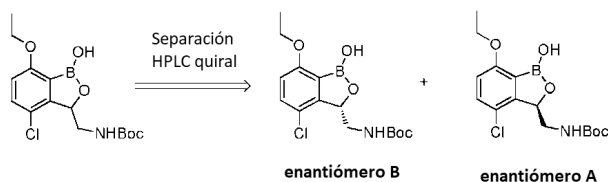


((4-Cloro-7-etoxi-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-3-il)metil)carbamato de terc-butilo



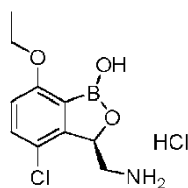
A una disolución de hidrocloreuro de 3-(aminometil)-4-cloro-7-etoxibenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (38,4 g, 0,16 mol) y Et₃N (47,8 g, 0,47 mol) en CH₂Cl₂(350 ml) a 0 °C se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (172 g, 0,79 mol) y la reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después de inactivar la reacción por adición de NaHCO₃ sat. (100 ml), la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x120 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto en la forma de un sólido blanco (27 g, rendimiento 50%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,92 (s, 1 H), 7,40-7,42 (d, 1H), 6,88-6,90 (d, 1H), 6,77-6,79 (m, 1H), 5,15-5,16 (d, 1H), 4,06-4,13 (m, 2H), 3,75-3,78 (d, 1H), 3,03-3,08 (m, 1H), 1,31-1,34 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* = 286 [M + H]⁺.

((4-Cloro-7-etoxi-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-3-il)metil)carbamato de (S)-terc-butilo y (4-cloro-7-etoxi-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-3-il)metil)carbamato de (R)-terc-butilo



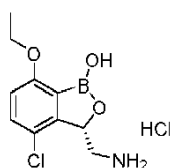
25,7 g de ((4-cloro-7-etoxi-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-3-il)metil)carbamato de terc-butilo disuelto en acetonitrilo (10 mg/ml) se resolvieron mediante HPLC quiral usando ChiralPak AD-H (250x30 mm I.D.) y SF CO₂ / metanol como eluyente. El caudal es 70 ml/min. La detección UV se monitoreó a 220 nm. Se recogieron dos picos y se evaporó para dar 10,65 g del enantiómero A (isómero de elución más rápida) y 10,15 g del enantiómero B (isómero de elución más lenta). El análisis de las fracciones combinadas usando ChiralPak AD-3 (150x4,6 mm I.D.) y la misma fase móvil demostró el enantiómero A con un tiempo de retención de 3,12 min y 98,7% e.e. y el enantiómero B con un tiempo de retención de 3,44 min y 98,5% e.e.

Hidrocloreuro de (R)-3-(aminometil)-4-cloro-7-etoxibenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol



El enantiómero A (7,0 g, 20,5 mmol) se disolvió en 30 ml de dioxano y se trató con HCl 4M (26,7 ml, 106,6 mmol) en dioxano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche hasta que la reacción se completó según lo indicado por LC/MS. Después de eliminar el dioxano al vacío y de añadir el éter dietílico, se recogió un sólido blanquecino y se secó en alto vacío. Este material se redisolvió en acetonitrilo y agua (1:1, v/v) y se liofilizó para dar 5,17 g del compuesto del título en la forma de un sólido blanquecino. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,11 (s, 1 H), 8,22 (s, 3H), 7,47 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,34-5,37 (m, 1H), 4,06-4,11 (m, 2H), 3,53-3,56 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 1,30-1,34 (m, 3H); MS (ESI) *m/z* = 242,0 [M + H]⁺.

Hidrocloreuro de (S)-3-(aminometil)-4-cloro-7-etoxibenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol

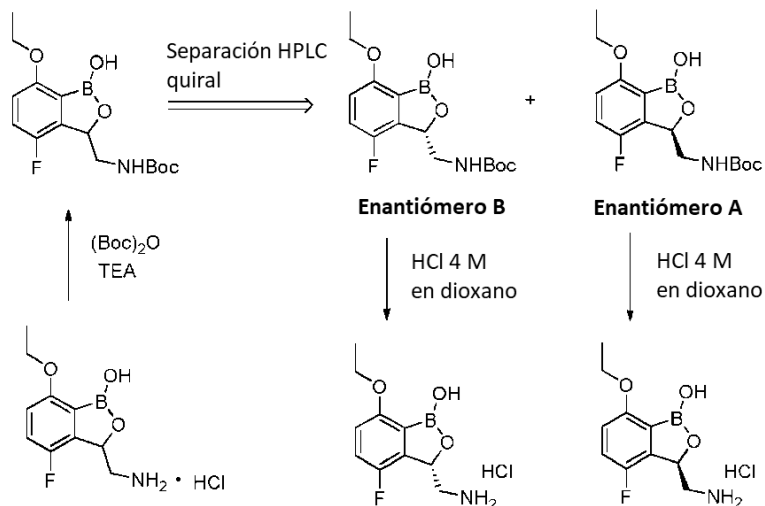


El enantiómero B (7,0 g, 20,5 mmol) se disolvió en 30 ml de dioxano y se trató con HCl 4M (26,7 ml, 106,6 mmol) en dioxano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche hasta que la reacción se completó según lo indicado por LC/MS. Después de eliminar el dioxano al vacío y de añadir el éter dietílico, se recogió un sólido blanquecino y se secó en alto vacío. Este material se redisolvió en acetonitrilo y agua (1:1, v/v) y

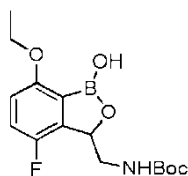
se liofilizó para dar 5,23 g del compuesto del título en la forma de un sólido blanquecino. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,11 (s, 1H), 8,25 (s, 3H), 7,47 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,35-5,38 (m, 1H), 4,06-4,11 (m, 2H), 3,53-3,56 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 1,30-1,33 (m, 3H); MS (ESI) $m/z = 242,0$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

M. Hidrocloruro de (R)-3-(aminometil)-4-fluoro-7-etoxibenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol y

5 N. Hidrocloruro de (S)-3-(aminometil)-4-fluoro-7-etoxibenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol

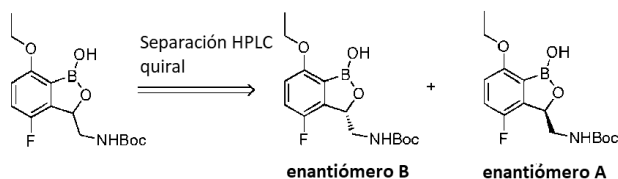


((4-Fluoro-7-etoxi-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-3-il)metil)carbamato de terc-butilo



10 Este compuesto se preparó a partir de 3-aminometil-7-etoxi-4-fluoro-3H-benzo[c][1,2]-oxaborol-1-ol, hidrocloruro, usando el procedimiento similar al descrito anteriormente.

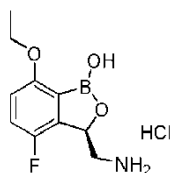
((4-Fluoro-7-etoxi-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-3-il)metil)carbamato y ((4-fluoro-7-etoxi-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-3-il)metil)carbamato de terc-butilo



15 Se resolvieron 4,5 g de ((4-fluoro-7-etoxi-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-3-il)metil)carbamato de terc-butilo en etanol (100 mg/ml) mediante HPLC quiral usando columna ChiralCel OZ-H (250x30 mm I.D.) y SF CO $_2$ / hexano: etanol(1:1) como eluyente. El caudal es 70 ml/min. La detección UV se monitoreó a 220 nm. Se recogieron dos picos y se evaporó para dar 2,1 g del enantiómero A (isómero de elución más rápida) y 2,2 g del enantiómero B (isómero de elución más lenta). El análisis de las fracciones combinadas usando ChiralCel OZ-H (150x4,6 mm I.D.) y SF CO $_2$ / etanol (0,05% DEA) como la fase móvil demostró el enantiómero A con un tiempo de retención de 2,66 min y 99,5% e.e. y el enantiómero B con un tiempo de retención de 3,31 min y 98,1% e.e.

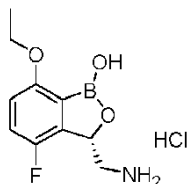
20

Hidrocloruro de (R)-3-(aminometil)-4-fluoro-7-etoxibenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol



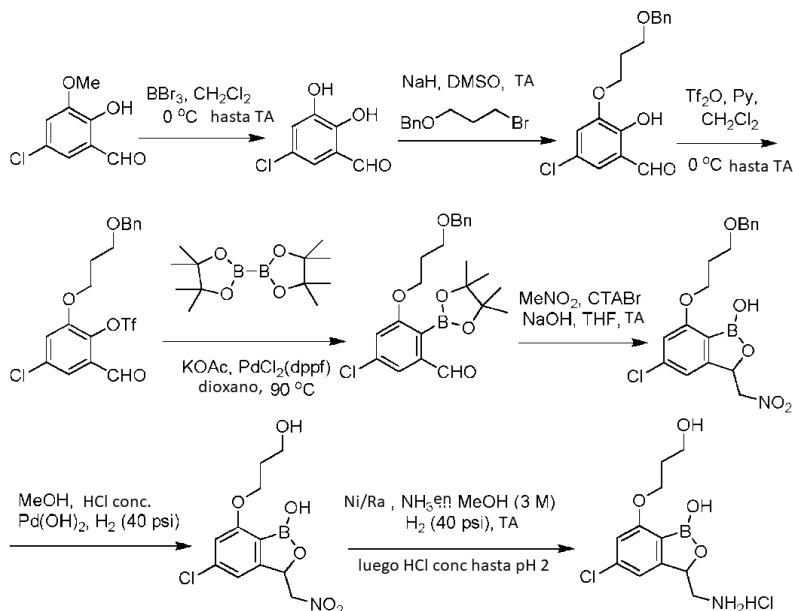
El enantiómero A (2,1 g) se trató con 200 ml de HCl 1,6 N en MeOH y se agitó a temperatura ambiente por 5 horas hasta que la reacción se completó según lo indicado por LC/MS. Después de añadir agua (100 ml), el residuo se liofilizó durante la noche para dar 1,40 g del compuesto del título en la forma de un sólido blanquecino. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,16 (br. s., 1H), 8,34 (br. s., 3H), 7,26 (t, 1H), 6,70 - 6,92 (m, 1H), 5,48 (d, 1H), 4,06 (q, 2 H), 3,35 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 1,30 (t, 3H); MS (ESI) m/z = 226,1 (M+1, positivo).

Hidrocloruro de (S)-3-(aminometil)-4-fluoro-7-etoxibenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol



El enantiómero B (2,1 g) se trató con 200 ml de HCl 1,6 N en MeOH y se agitó a temperatura ambiente por 5 horas hasta que la reacción se completó según lo indicado por LC/MS. Después de añadir agua (100 ml), el residuo se liofilizó durante la noche para dar 1,43 g del compuesto del título en la forma de un sólido blanquecino. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,16 (br. s., 1H), 8,31 (br. s., 3H), 7,26 (t, 1H), 6,70 - 6,92 (m, 1H), 5,48 (d, 1H), 4,06 (q, 2 H), 3,35 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 1,31 (t, 3H); MS (ESI) m/z = 226,1 (M+1, positivo).

O. Hidrocloruro de 3-aminometil-5-cloro-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol



15 (N.T. 40 psi equivalen a 2,80 kg/cm 2)

5-Cloro-2,3-dihidroxi-benzaldehído

A una disolución de 5-cloro-2-hidroxi-3-metoxi-benzaldehído (7 g, 37,5 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (200 ml) a 0 °C se le añadió una disolución de BBr_3 en CH_2Cl_2 (1 M, 93,7 ml, 93,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La disolución se diluyó con CH_2Cl_2 (200 ml), se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida generando el compuesto del título (6,2 g, 36,0 mmol, 96%) en la forma de un sólido amarillo ligero. RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 11,02 (s, 1 H), 9,83 (s, 1 H), 7,18 (s, 1 H), 7,14 (d, $J=2,3$ Hz, 1 H), 5,71 (s, 1 H).

3-(3-Benciloxi-propoxi)-5-cloro-2-hidroxi-benzaldehído

A una disolución de 5-cloro-2,3-dihidroxi-benzaldehído (3,1 g, 17,7 mmol) en DMSO anhidro (20 ml) se le añadió NaH (60% en aceite mineral, 1,50 g, 35,4 mmol) en porciones, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La disolución se enfrió hasta 0 °C y se añadió gota a gota una disolución de 3-benciloxi-1-bromopropano (3,1 ml, 17,7 mmol) en DMSO (3 ml) en un periodo de 10 minutos. Se eliminó el baño de hielo. Después de toda la noche, la disolución se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (2:1 fase móvil hexanos-EtOAc) generando el compuesto del título (5,3 g, 16,6 mmol, 94%) en la forma de un aceite amarillo ligero. RMN de ^1H (400

MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 10,81 (s, 1 H), 9,87 (s, 1 H), 7,42 - 7,28 (m, 5 H), 7,17 (s, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 4,53 (s, 2 H), 4,17 (t, *J*=6,2 Hz, 2 H), 3,69 (t, *J*=5,8 Hz, 2 H), 2,15 (t, *J*=6,2 Hz, 2 H).

Éster 2-(3-benciloxi-propoxi)-4-cloro-6-formil-fenílico de ácido trifluoro-metanosulfónico

5 A una disolución de 3-(3-benciloxi-propoxi)-5-cloro-2-hidroxibenzaldehído (5,3 g, 16,6 mmol) y piridina (3,4 ml, 41,5 mmol) en CH₂Cl₂ (70 ml) a 0 °C se le añadió Tf₂O (3,1 ml, 18,3 mmol) gota a gota durante un periodo de 5 minutos, y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La disolución se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml), se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, luego se concentró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (2:1 fase móvil hexanos-EtOAc) generando el compuesto del título (3,8 g, 8,5 mmol, 51%) en la forma de un aceite amarillo ligero. RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 10,18 (s, 1 H), 7,48 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H), 7,37 - 7,29 (m, 6 H), 4,52 (s, 2 H), 4,23 (t, *J*=6,2 Hz, 2 H), 3,69 (t, *J*=5,8 Hz, 2 H), 2,16 (t, *J*=6,0 Hz, 2 H); RMN de ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm -73,23 (s).

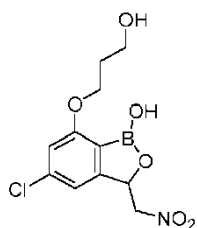
3-(3-Benciloxi-propoxi)-5-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldehído

15 A una disolución de éster 2-(3-benciloxi-propoxi)-4-cloro-6-formil-fenílico de ácido trifluoro-metanosulfónico (3,8 g, 8,4 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (50 ml) se le añadió bis(pinacolato)diborano (4,3 g, 16,9 mmol) y KOAc (2,5 g, 25,4 mmol) sucesivamente, y la disolución resultante se desgaseó con N₂ durante 20 minutos. Se añadió PdCl₂(dppf) (0,5 g, 0,67 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante la noche a 90 °C. La disolución se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (4:1 fase móvil hexanos-EtOAc) generando el compuesto del título (3,4 g, 7,8 mmol, 92%) en un aceite incoloro. RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 9,87 (s, 1 H), 7,40 - 7,28 (m, 6 H), 7,03 (br s, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 4,09 (t, *J*=6,4 Hz, 2 H), 3,70 - 3,60 (m, 2 H), 2,10 (t, *J*=6,2 Hz, 2 H), 1,42 (s, 12 H).

7-(3-Benciloxi-propoxi)-5-cloro-3-nitrometil-3H-benzo[*c*][1,2]oxaborol-1-ol

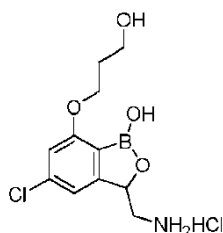
25 A una disolución de 3-(3-benciloxi-propoxi)-5-cloro-2-(4,4,5-trimetil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldehído (3,4 g, 7,8 mmol) y nitrometano (1,7 ml, 31,3 mmol) en THF (20 ml) se le añadió una disolución de NaOH (0,025 M, 40 ml). Después de 12 h, se añadió HCl 2 N hasta que el pH fue 1, La disolución se diluyó con EtOAc (150 ml), se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (4:1 fase móvil hexanos-EtOAc) para dar el producto del compuesto del título (1,7 g, 56%) como un gel incoloro. RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,39 - 7,28 (m, 5 H), 6,92 (s, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 5,85 (br s, 1 H), 5,81 (dd, *J*=8,5, 3,9 Hz, 1 H), 4,70 (dd, *J*=13,2, 3,9 Hz, 1 H), 4,59 (s, 2 H), 4,47 (dd, *J*=13,0, 8,7 Hz, 1 H), 4,21 - 4,07 (m, 2 H), 3,71 - 3,60 (m, 2 H), 2,10 (quin, *J*=5,7 Hz, 2 H).

5-Cloro-7-(3-hidroxi-propoxi)-3-nitrometil-3H-benzo[*c*][1,2]oxaborol-1-ol



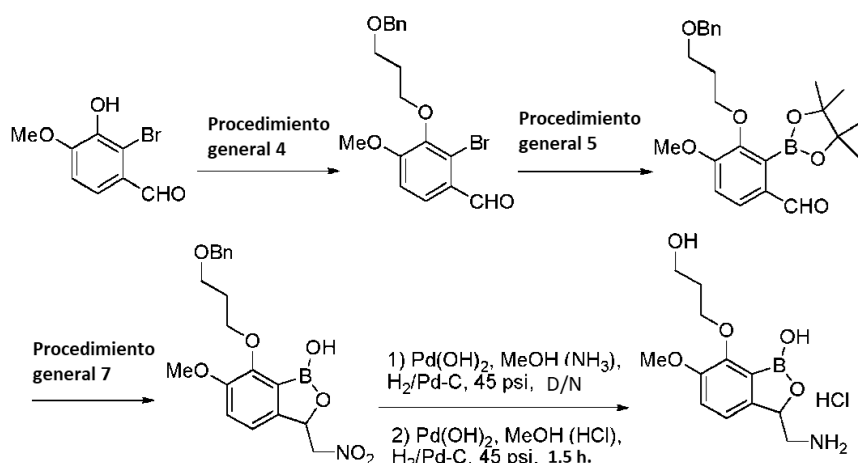
35 Se añadió 7-(3-benciloxi-propoxi)-5-cloro-3-nitrometil-3H-benzo[*c*][1,2]oxaborol-*l*-ol (0,3 g, 0,91 mmol) en MeOH (30 ml) a HCl conc. (1 ml) y Pd(OH)₂ (10% p/p sobre carbono, 0,2 g) y el recipiente de reacción se presurizó hasta 2,80 kg/cm² (40 psi) con hidrógeno durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite® y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío y el producto se purificó por HPLC prep. (columna C18, usando acetonitrilo y disolución al 0,1% gradiente AcOH/agua) para dar el compuesto del título (80 mg, 33%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,19 (s, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 5,71 (dd, *J*=8,9, 2,3 Hz, 1 H), 5,32 (dd, *J*=13,2, 2,7 Hz, 1 H), 4,64 (dd, *J*=13,6, 8,9 Hz, 1 H), 4,53 (t, *J*=4,8 Hz, 1 H), 4,12 (t, *J*=6,0 Hz, 2 H), 3,57 (q, *J*=5,5 Hz, 2 H), 1,86 (t, *J*=6,2 Hz, 2 H).

Hidrocioruro de 3-aminometil-5-cloro-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo[*c*][1,2]oxaborol-1-ol



A 5-cloro-7-(3-hidroxi-propoxi)-3-nitrometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol 7 (80 mg, 0,27 mmol) en disolución de amoníaco metanólico (2 M, 20 ml) se le añadió Ni/Ra (~0,1 g, suspensión de níquel 2800 en agua) y el recipiente de reacción se presurizó hasta 2,80 kg/cm² (40 psi) con hidrógeno durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite® y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío y al residuo resultante se le añadió agua (1 ml), seguida de HCl conc hasta pH 1. La mezcla heterogénea se liofilizó para proveer el compuesto del título (79 mg, cuantitativo) en la forma de un sólido de color marfil. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,20 (s, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 5,28 (dd, J=8,0, 2,5 Hz, 2 H), 4,13 (t, J=6,0 Hz, 2 H), 3,59 (t, J=6,0 Hz, 2 H), 3,47 (dd, J=13,0, 2,5 Hz, 1 H), 2,89 (dd, J=13,2, 8,6 Hz, 1 H), 1,89 (t, J=6,0 Hz, 2 H); MS (ESI) m/z = 272 (M+1, positivo); pureza HPLC: 96,83% (MaxPlot 200 - 400 nm), 95,40% (220 nm).

10 P. Hidrocloruro de 3-aminometil-7-(3-hidroxi-propoxi)-6-metoxi-3-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol



(N.T. 45 psi equivalen a 3,15 kg/cm²)

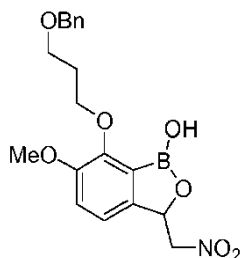
3-(3-Benciloxi-propoxi)-2-bromo-4-metoxi-benzaldehído

Se sintetizó de acuerdo con los métodos del procedimiento general 4 en la publicación de patente de EE. UU. núm. 20090227541 (solicitud de patente de EE. UU. núm. 12/142.692) usando los siguientes reaccionantes y cantidades: 2-bromo-3-hidroxi-4-metoxi-benzaldehído (1,0 g, 4,32 mmol), (3-bromo-propoximetil)-benceno (0,76 ml, 4,32 mmol), carbonato de cesio (2,11 g, 6,5 mmol), DMF (30 ml). Purificación: cromatografía ultrarrápida (10% EtOAc/hexanos): rendimiento 1,54 g (95%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10,26 (s, 1 H), 7,73 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,46-7,18 (m, 5 H), 6,95 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 4,56 (s, 2 H), 4,14 (t, J=6,1 Hz, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 3,77 (t, J=6,2 Hz, 2 H), 2,15 (quin, J=6,5 Hz, 2 H); MS (ESI): m/z = 381 (M+1, positivo).

3-(3-Benciloxi-propoxi)-4-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzalaldehído

Se sintetizó de acuerdo con los métodos del procedimiento general 5 en la publicación de patente de EE. UU. núm. 20090227541 (solicitud de patente de EE. UU. núm. 12/142.692) usando los siguientes reaccionantes y cantidades: 3-(3-benciloxi-propoxi)-2-bromo-4-metoxi-benzaldehído (14,82 g, 39 mmol), bis(pinacolato)diborano (14,86 g, 58,5 mmol), KOAc (11,46 g, 117 mmol), PdCl₂(dppf) (8,5 g, 11,7 mmol), dioxano (200 ml). Purificación: cromatografía en columna ultrarrápida (15% EtOAc/hexanos): rendimiento 3,42 g (22%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,79 (s, 1 H), 7,53 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 7,40-7,24 (m, 5 H), 6,98 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 4,53 (s, 2 H), 4,12 (t, J=6,4 Hz, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,69 (t, J=6,4 Hz, 2 H), 2,10 (quin, J=6,5 Hz, 2 H), 1,44 (s, 12 H).

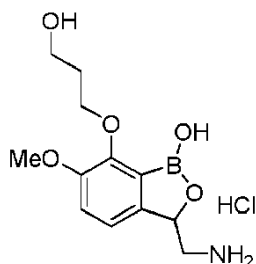
7-(3-Benciloxi-propoxi)-6-metoxi-3-nitrometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol



Se sintetizó de acuerdo con los métodos del procedimiento general 8 en la publicación de patente de EE. UU. núm. 20090227541 (solicitud de patente de EE. UU. núm. 12/142.692) usando los siguientes reaccionantes y cantidades:

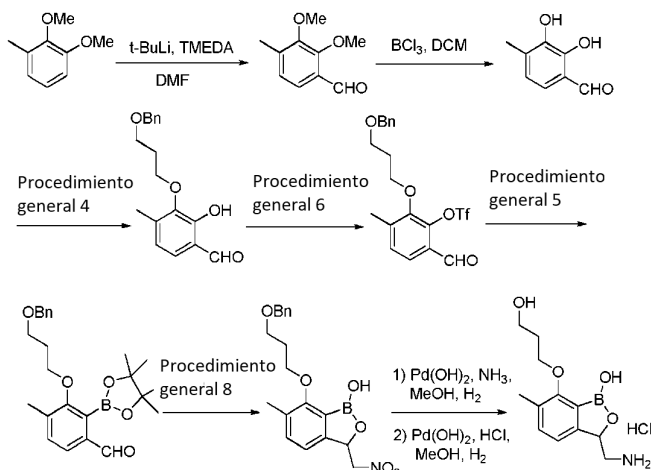
5 3-(3-benciloxi-propoxi)-4-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldehído (3,36 g, 7,88 mmol), nitrometano (1,28 ml, 23,66 mmol), NaOH (0,22 g, 5,52 mmol), THF (6 ml), agua (18 ml). Purificación: cromatografía en columna ultrarrápida (30% EtOAc/hexanos): rendimiento 1,2 g (41%). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,36 (s, 1 H), 7,40-7,22 (m, 5 H), 7,22-7,04 (m, 2 H), 5,68 (dd, $J=9,4, 2,7$ Hz, 1 H), 5,29 (dd, $J=13,4, 2,5$ Hz, 1 H), 4,52 (dd, $J=13,3, 9,4$ Hz, 1 H), 4,45 (s, 2 H), 4,25 (t, $J=6,2$ Hz, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,61 (t, $J=6,2$ Hz, 2 H), 1,92 (quin, $J=6,5$ Hz, 2 H).

3-Aminometil-7-(3-hidroxi-propoxi)-6-metoxi-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol; hidrocioruro



A una disolución de 7-(3-benciloxi-propoxi)-6-metoxi-3-nitrometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (0,5 g, 1,29 mmol) en amoníaco metanólico (10 ml) se le añadió hidróxido de paladio (0,25 g, 45% en peso) en un frasco de hidrogenación, y el matraz se cargó con hidrógeno a 3,15 kg/cm 2 (45 psi) durante 18 h. El catalizador se separó por filtración y el disolvente se evaporó a presión reducida. Con el fin de asegurar que se destilara todo el amoníaco, el compuesto se sometió a alto vacío durante 1 h. El bruto (0,4 g) obtenido se disolvió además en metanol (15 ml) y se transfirió a un frasco de hidrogenación y se añadió HCl concentrado (5-6 gotas) para llevar hasta pH 2. A esta disolución se le añadió hidróxido de paladio (0,11 g, 25% en peso) y el matraz se cargó con hidrógeno a 3,15 kg/cm 2 (45 psi) durante 1,5 h. El catalizador se separó por filtración a través de un lecho de Celite y el disolvente se evaporó. La purificación se obtuvo por HPLC preparativa para dar el compuesto del título 0,16 (41 mg) del compuesto del título en la forma de un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,06 (br. s, 1 H), 7,17 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H), 7,12 - 7,02 (m, 1 H), 5,32 (dd, $J=7,8, 2,3$ Hz, 1 H), 4,46 - 4,27 (m, 2 H), 4,14 (t, $J=4,5$ Hz, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 3,44 (dd, $J=13,3, 2,7$ Hz, 1 H), 2,88 (dd, $J=13,3, 8,2$ Hz, 1 H), 2,08 - 1,94 (m, 2 H); MS (ESI): m/z = 268 (M+1, positivo); pureza HPLC: 95,35% (MaxPlot 200 - 400 nm), 97,48% (220 nm).

Q. 3-Aminometil-7-(3-hidroxi-propoxi)-6-metil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol; hidrocioruro



1,2-Dimetoxi-3-metil-benceno

A una disolución (0 °C) de 1,2-dimetoxi-3-metilbenceno (2,05 g, 13,45 mmol) y TMEDA (2,8 ml, 18,83 mmol) en éter dietílico (100 ml) se le añadió t-butil-litio (1,7 M en pentano, 9,5 ml, 16,14 mmol). El color de la disolución cambió hasta un amarillo ligero y después de algunos minutos se observó un precipitado blanco. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, se enfrió hasta 0 °C y se añadió dimetilformamida (2,08 ml, 26,90 mmol) gota a gota. El precipitado desapareció y el color de la disolución cambió a rosado claro. Después de agitar durante 0,5 h, se añadió hielo seguido de HCl 1N (30 ml), el compuesto se extrajo en acetato de etilo, se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó para obtener un aceite pardo ligero. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (5% EtOAc/hexano) generó el compuesto del título: rendimiento 1,4 g (58%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10,34 (s, 1 H), 7,49 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 7,01 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 2,33 (s, 3 H). MS (ESI): m/z =181 (M+1, positivo).

2,3-Dihidroxi-4-metil-benzaldehído

A una disolución de 1,2-dimetoxi-3-metil-benceno (13,8 g, 76,66 mmol) enfriada hasta -30 °C (hielo seco/ acetona) en diclorometano (200 ml) se le añadió tricloruro de boro (230 ml, 230 mmol) gota a gota y la mezcla se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. La disolución se enfrió hasta 0 °C y se añadió cuidadosamente hielo/ agua, luego se extrajo con exceso de diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (10-20% EtOAc/hexano) proporcionó el compuesto del título en la forma de un sólido cristalino: rendimiento 9,2 g (80%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 11,11 (s, 1 H), 9,82 (s, 1 H), 7,05 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 6,81 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 5,67 (s, 1 H), 2,33 (s, 3 H).

3-(3-Benciloxi-propoxi)-2-hidroxi-4-metil-benzaldehído

Se sintetizó de acuerdo con los métodos del procedimiento general 4 en la publicación de patente de EE. UU. núm. 20090227541 (solicitud de patente de EE. UU. núm. 12/142.692) usando los siguientes reaccionantes y cantidades: 2,3-dihidroxi-4-metil-benzaldehído (9 g, 59,21 mmol), (3-bromo-propoximetil)-benceno (11,5 ml, 65,13 mmol), terc-butóxido de sodio (12,52 g, 130,26 mmol) y DMSO (100 ml). Purificación: cromatografía en columna ultrarrápida (5-10% EtOAc/hexano): rendimiento 15,1 g (85%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 11,05 (s, 1 H), 9,84 (s, 1 H), 7,38-7,26 (m, 5 H), 7,20 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 6,80 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 4,55 (s, 2 H), 4,15 (t, J=6,2 Hz, 2 H), 3,73 (t, J=6,2 Hz, 2 H), 2,31 (s, 3 H), 2,19-2,00 (m, 2 H).

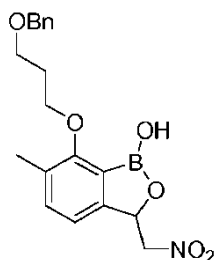
Éster 2-(3-benciloxi-propoxi)-6-formil-3-metil-fenílico de ácido trifluoro-metanosulfónico

Se sintetizó de acuerdo con los métodos del procedimiento general 6 en la publicación de patente de EE. UU. núm. 20090227541 (solicitud de patente de EE. UU. núm. 12/142.692) usando los siguientes reaccionantes y cantidades: 3-(3-Benciloxi-propoxi)-2-hidroxi-4-metil-benzaldehído (0,3 g, 1,0 mmol), ácido trifluorometanosulfónico (0,34 ml, 2,0 mmol), piridina (0,25 ml, 3,1 mmol), diclorometano (15 ml). Purificación: cromatografía en columna ultrarrápida (10-15% EtOAc/hexano): rendimiento 0,25 g (59%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10,14 (s, 1 H), 7,61 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,42-7,29 (m, 6 H), 4,53 (s, 2 H), 4,07 (t, J=6,4 Hz, 2 H), 3,71 (t, J=6,1 Hz, 2 H), 2,40 (s, 3 H), 2,07 - 2,22 (m, 2 H). RMN de ¹⁹F (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -73,63 (s).

3-(3-Benciloxi-propoxi)-4-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldehído

Se sintetizó de acuerdo con los métodos del procedimiento general 5 en la publicación de patente de EE. UU. núm. 20090227541 (solicitud de patente de EE. UU. núm. 12/142.692) usando los siguientes reaccionantes y cantidades: éster 2-(3-benciloxi-propoxi)-6-formil-3-metil-fenílico de ácido trifluoro-metanosulfónico (0,26 g, 0,6 mmol), bis(pinacolato)diborano (0,31 g, 1,2 mmol), KOAc (0,18 g, 1,8 mmol), PdCl₂(dppf) (0,13 g, 0,18 mmol), THF (10 ml). Purificación: cromatografía en columna ultrarrápida (15% EtOAc/hexano): rendimiento 0,091 g (36%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,89 (s, 1 H), 7,47 (d, J=7,4 Hz, 1 H), 7,40-7,25 (m, 6 H), 4,52 (s, 2 H), 4,02 (t, J=6,4 Hz, 2 H), 3,70 (t, J=6,2 Hz, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 2,20-2,08 (m, 2 H), 1,45 (s, 12 H).

7-(3-Benciloxi-propoxi)-6-metil-3-nitrometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol

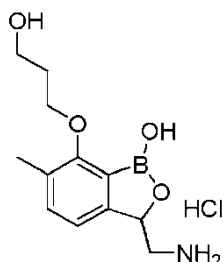


Se sintetizó de acuerdo con los métodos del procedimiento general 8 en la publicación de patente de EE. UU. núm. 20090227541 (solicitud de patente de EE. UU. núm. 12/142.692) usando los siguientes reaccionantes y cantidades:

3-(3-benciloxi-propoxi)-4-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldehído (1,14 g, 2,78 mmol), nitrometano (0,45 ml, 8,34 mmol), NaOH (0,78 g, 1,95 mmol), THF (3 ml) y agua (9 ml). Purificación: cromatografía en columna ultrarrápida (25% EtOAc/hexanos): rendimiento 0,42 g (41%). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,41 (s, 1 H), 7,37-7,18 (m, 6 H), 7,03 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 5,69 (dd, $J=9,2, 2,5$ Hz, 1 H), 5,28 (dd, $J=13,7, 2,7$ Hz, 1 H), 4,52 (dd, $J=13,3, 9,4$ Hz, 1 H), 4,46 (s, 2 H), 4,33 (t, $J=6,1$ Hz, 2 H), 3,58 (t, $J=6,1$ Hz, 2 H), 2,12 (s, 3 H), 2,01-1,87 (m, 2 H). MS (ESI): $m/z = 370$ (M-1, negativo).

5

Hidrocloruro de 3-aminometil-7-(3-hidroxi-propoxi)-6-metil-3H benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol



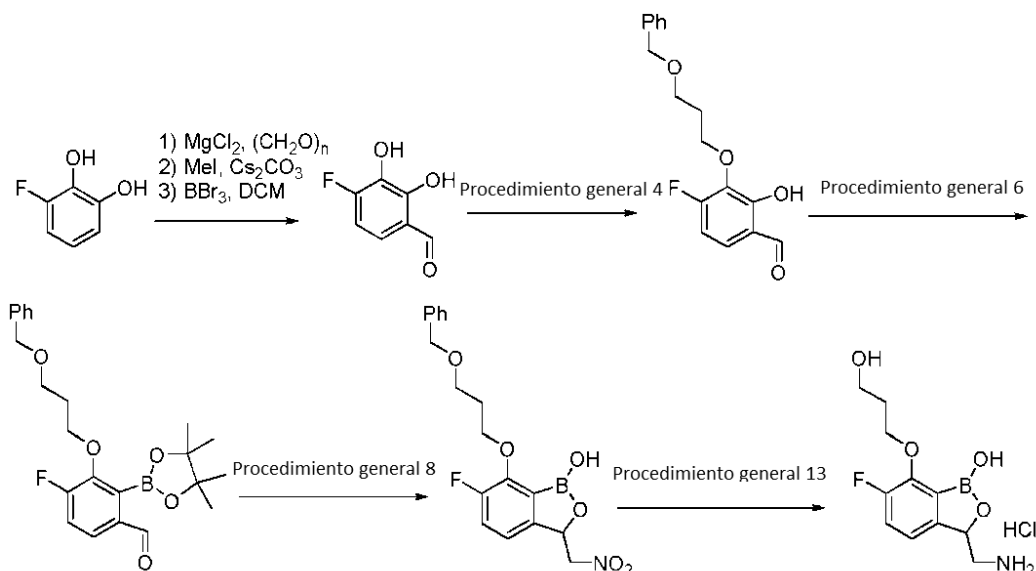
A una disolución de 7-(3-benciloxi-propoxi)-6-metil-3-nitrometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (0,42 g, 1,13 mmol) en amoníaco metanólico (15 ml) se le añadió hidróxido de paladio (0,2 g, 45% en peso) en un frasco de hidrogenación, y el matraz se cargó con hidrógeno a 3,15 kg/cm 2 (45 psi) durante 18 h. El catalizador se separó por filtración y el disolvente se evaporó a presión reducida. Con el fin de asegurar que se destilara todo el amoníaco, el compuesto se sometió a alto vacío durante 1 h. El bruto (0,38 g) obtenido se disolvió además en metanol (15 ml) y se transfirió a un frasco de hidrogenación y se añadió HCl concentrado (5-6 gotas) para llevar hasta pH 2. A esta disolución se le añadió hidróxido de paladio (0,1 g, 25% en peso) y el matraz se cargó con hidrógeno a 3,15 kg/cm 2 (45 psi) durante 1,5 h. El catalizador se separó por filtración a través de un lecho de Celite, y el disolvente se evaporó. La purificación se obtuvo por HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título 0,12 (39 mg) del compuesto del título en la forma de un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,40 (s, 1 H), 7,12 (d, $J=7,4$ Hz, 1 H), 6,80 (d, $J=7,4$ Hz, 1 H), 5,08-4,91 (m, 1 H), 4,49-4,21 (m, 2 H), 3,64 (t, $J=5,7$ Hz, 2 H), 3,17 (dd, $J=12,9, 3,1$ Hz, 1 H), 2,66 (dd, $J=12,7, 8,0$ Hz, 1 H), 2,14 (s, 3 H), 1,81 (quin, $J=5,7$ Hz, 2 H). MS (ESI): $m/z = 252$ (M+1, positivo); pureza HPLC: 98,25% (MaxPlot 200 - 400 nm), 98,39% (220 nm).

10

15

20

R. 3-Aminometil-6-fluoro-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol; sal de hidrocioruro



4-Fluoro-2,3-dihidroxi-benzaldehído

A una disolución de 3-fluoro-benceno-1,2-diol (20 g, 156 mmol) en acetonitrilo anhidro (400 ml) se le añadió cloruro de magnesio (37,1 g, 312 mmol), paraformaldehído (31,6 g) y trietilamina (134 ml, 975 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se recogió el sólido por filtración. El sólido se trató con HCl 2 N frío y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró al vacío proporcionando 20,4 g del bruto. Después de una segunda pasada, se disolvieron 40,8 g del bruto en DMF (1 L), se enfrió hasta 0 °C, se añadió a Cs $_2$ CO $_3$ (340 g, 1,04 mol) en porciones. Luego se añadió yoduro de metilo (330 ml, 5,28 mol). Después de calentar hasta temperatura ambiente y agitar durante la noche, la disolución se filtró, se añadió acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua (3 X). Después de concentrar al

30

vacío, el producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice Biotage (2% a 3% a 10% a 20% EtOAc/hexanos) para dar 14,8 g del compuesto dimetoxi. Este material se disolvió en DCM y se enfrió hasta -30 °C, y se añadió BCl₃ (1 M en DCM, 134 ml, 0,1343 mol) a la disolución a -30 °C. Después de una noche a temperatura ambiente, la disolución se enfrió hasta -70 °C y se añadió BBr₃ (1 M en DCM, 67,25 ml, 0,067 mol). Después de calentar toda la noche hasta temperatura ambiente, la disolución se enfrió en un baño de hielo y se añadió lentamente agua con hielo. La capa de DCM se separó y la capa acosa se extrajo con DCM (2X). La capa orgánica combinada se extrajo con salmuera (2X), se secó sobre NaSO₄, se filtró y se concentró al vacío. Después de triturar el residuo obtenido con hexanos/DCM (6:4), se obtuvieron 5,60 g (11% rendimiento) del compuesto del título en la forma de un sólido rosado-pardo. Este material se usó sin más purificación en la siguiente etapa. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11,36 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 7,16 - 7,13 (m, 1H), 6,82 - 6,78 (m, 1H), 5,48 (brs, 1H). RMN de ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆ con D₂O) δ (ppm): -119,03 - -119,08 (m, 1F).

3-(3-Benciloxi-propoxi)-4-fluoro-2-hidroxi-benzaldehído

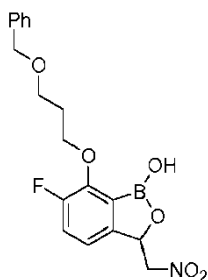
Se sintetizó de acuerdo con los métodos del procedimiento general 4 en la publicación de patente de EE. UU. núm. 20090227541 (solicitud de patente de EE. UU. núm. 12/142.692) usando los siguientes reaccionantes y cantidades: 4-fluoro-2,3-dihidroxi-benzaldehído (5,15 g, 32,9 mmol), NaOtBu (6,95 g, 72,3 mmol), DMSO (200 ml), (3-bromopropoximetil)-benceno (8,31 g, 36,3 mmol). Purificación: La cromatografía de gel de sílice Biotage (gradiente hexanos/acetato de etilo) generó 4,00 g de una mezcla del compuesto del título y el producto dialquilado. Este material se usó sin más purificación en la siguiente etapa. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,13 (s, 1H), 7,66 - 7,54 (m, 5H), 7,53 - 7,33 (m, 1H), 6,92 - 6,90 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,52 - 4,44 (m, 2H), 3,71 - 3,62 (m, 2H), 2,18 - 2,13 (m, 2H). RMN de ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆ con D₂O) δ (ppm): -121,03 - -121,08 (m, 1F).

3-(3-Benciloxi-propoxi)-4-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldehído

Se sintetizó de acuerdo con los métodos del procedimiento general 6 en la publicación de patente de EE. UU. núm. 20090227541 (solicitud de patente de EE. UU. núm. 12/142.692) usando los siguientes reaccionantes y cantidades: 3-(3-benciloxi-propoxi)-4-fluoro-2-hidroxi-benzaldehído (4,00 g, 13,1 mmol), piridina (2,34 ml, 28,9 mmol), DCM (100 ml), anhídrido de triflato (2,21 ml, 13,5 mmol). Purificación: Cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente hexanos/acetato de etilo) generó 2,00 g de triflato que se usó inmediatamente de acuerdo con el procedimiento general 5 en la publicación de patente de EE. UU. núm. 20090227541 (solicitud de patente de EE. UU. núm. 12/142.692).

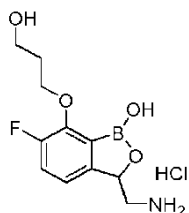
Se sintetizó de acuerdo con los métodos del procedimiento general 5 en la publicación de patente de EE. UU. núm. 20090227541 (solicitud de patente de EE. UU. núm. 12/142.692) usando los siguientes reaccionantes y cantidades: Éster 2-(3-benciloxi-propoxi)-3-fluoro-6-formil-fenílico de ácido trifluoro-metanosulfónico (2,0 g, 4,57 mmol), THF (15 ml), B₂pin₂ (2,20 g, 8,66 mmol), KOAc (1,60 g, 16,3 mmol), PdCl₂(dppf)DCM (0,40 g, 0,55 mmol). Purificación: La cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente hexanos/acetato de etilo) generó 0,50 g (26% rendimiento) del compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,86 (s, 1H), 7,51 (dd, J = 8,2, 4,0 Hz, 1H), 7,34 - 7,31 (m, 5H), 7,21 (dd, J = 11,0, 8,2 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,24 (td, J = 6,5, 2,0 Hz, 2H), 3,67 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,11 - 2,07 (m, 2H); 1,33 (s, 12H); RMN de ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆ con D₂O) δ (ppm): -120,3 - -121,1 (m, 1F).

7-(3-Benciloxi-propoxi)-6-fluoro-3-nitrometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol



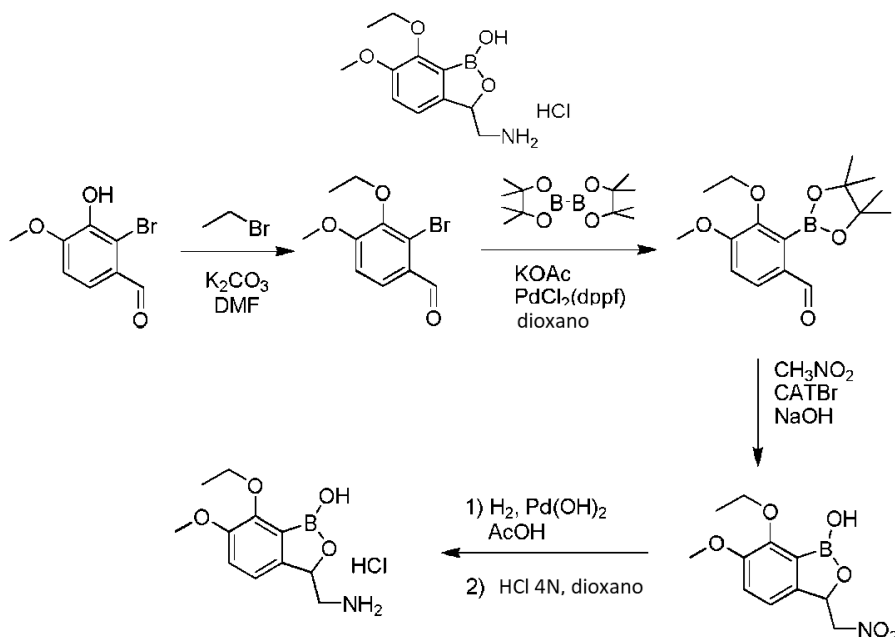
Se sintetizó de acuerdo con los métodos del procedimiento general 8 en la publicación de patente de EE. UU. núm. 20090227541 (solicitud de patente de EE. UU. núm. 12/142.692) usando los siguientes reaccionantes y cantidades: 3-(3-benciloxi-propoxi)-4-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldehído (0,40 g, 0,966 mmol), nitrometano (0,15 ml, 2,89 mmol), NaOH (0,038 g, 0,96 mmol), THF (10 ml), agua (10 ml). Esto generó 0,34 g (94% rendimiento) del compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,83 (s, 1H), 7,32 - 7,02 (m, 7H), 5,78 - 5,75 (m, 1H), 5,28 - 5,23 (m, 1H), 4,60 - 4,56 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,37 (brs, 2H), 3,57 (brs, 2H), 1,92 (brs, 2H). RMN de ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆ con D₂O) δ (ppm): -132,3 (1F).

3-Aminometil-6-fluoro-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol; sal de hidrocioruro



5 A una mezcla de 7-(3-benciloxi-propoxi)-6-fluoro-3-nitrometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (0,34 g, 0,906 mmol) y amoníaco metanólico (2M, 20 ml) en un aparato Parr se le añadió Pd(OH)₂ sobre carbono (0,30 g). El aparato se cargó con hidrógeno (~ 2,80 kg/cm² (~ 40 psi)) y se agitó durante la noche a ta. La suspensión se filtró a través de Celite® con lavado de metanol y se concentró al vacío. Los 310 mg del sólido de color crema se disolvieron en metanol (20 ml), se transfirieron a un aparato Parr y el pH se ajustó hasta ~ 3 con unas pocas gotas de HCl concentrado. Luego se añadió Pd(OH)₂ sobre carbono (0,20 g) y el aparato se cargó con hidrógeno (~ 2,80 kg/cm² (~ 40 psi)). Después de 35 minutos, la suspensión se filtró a través de Celite® con lavado de metanol y se concentró al vacío. La purificación se obtuvo por HPLC preparativa de fase inversa (gradiente de acetonitrilo/ agua (0,1% AcOH)) generando 100 mg (43% de rendimiento) del compuesto del título en la forma de un sólido blanco. mp 265 - 267 °C; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆ con D₂O) δ (ppm): 7,41 (dd, *J* = 11,1, 8,2 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 7,9, 2,8 Hz, 1H), 5,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,36 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,62 (br.s, 2H), 3,45 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 2,92 - 2,86 (m, 1H), 1,93 - 1,83 (m, 2H); RMN de ¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆ con D₂O) δ (ppm): -135,0 (1F); MS (ESI) *m/z* = 256 (M+1, positivo); pureza HPLC: 98,57% (MaxPlot 200-400 nm), 97,28% (220 nm).

S. 3-Aminometil-7-etoxi-6-metoxi-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol; sal de ácido clorhídrico



2-Bromo-3-etoxi-4-metoxi-benzaldehído

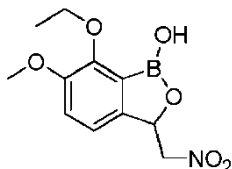
20 Se añadió bromuro de etilo (2,88 g, 26,4 mmol) a una mezcla de 2-bromo-3-hidroxi-4-metoxibenzaldehído (5,08 g, 22 mmol) y carbonato de potasio (4,56 g, 33 mmol) en DMF anhidra (50 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 35 °C por 18 h, se diluyó con EtOAc (150 ml), se lavó con agua (2x50 ml), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto bruto en la forma de un sólido blanco. La purificación por cromatografía en columna de sílice (eluyente: 30% EtOAc en Hexanos) para generar 5,65 g (99% de rendimiento) del compuesto del título en la forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 10,26 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,46 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* = 261 (M+1, positivo).

[3-Etoxi-4-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldehído

Se sintetizó de acuerdo con los métodos del procedimiento general 5 en la publicación de patente de EE. UU. núm.

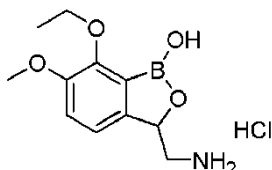
20090227541 (solicitud de patente de EE. UU. núm. 12/142.692) usando los siguientes reaccionantes y cantidades: 2-bromo-3-etoxi-4-metoxi-benzaldehído (4 g, 15,43 mmol), KOAc (4,55 g, 46,29 mmol), bis(pinacolato)diboro (7,84 g, 30,86 mmol). PdCl₂(dppf) (0,91 g, 1,24 mmol) en dioxano seco (90 ml). El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc / hexanos 1:9 luego 1:3) para dar el compuesto del título en la forma de un sólido blanco (1,50 g, 32% de rendimiento). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9,71 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,01 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 1,38 (s, 12H), 1,35 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

7-Etoxi-6-metoxi-3-nitrometil-3H-benzo[*c*][1,2]oxaborol-1-ol



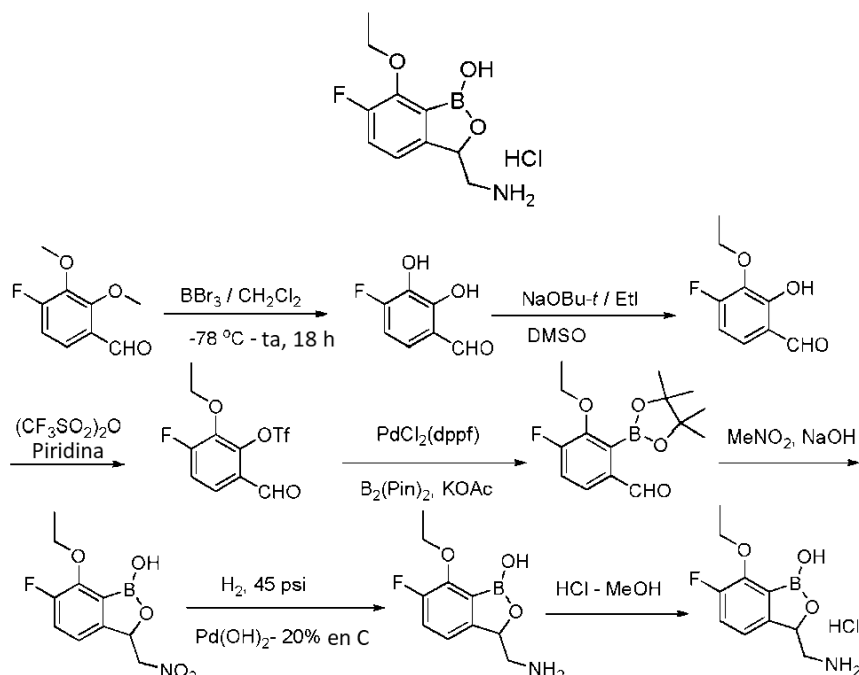
Se sintetizó de acuerdo con los métodos del procedimiento general 9 en la publicación de patente de EE. UU. núm. 20090227541 (solicitud de patente de EE. UU. núm. 12/142.692) usando los siguientes reaccionantes y cantidades: [3-etoxi-4-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldehído (1,47 g, 4,80 mmol), nitrometano (0,92 g, 14,4 mmol), CATBr (88 mg, 0,24 mmol) en THF seco (20 ml) y NaOH (disolución acuosa 0,025 M). La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 10% EtOAc/ hexano a 30% EtOAc/ hexano) para obtener el compuesto del título en la forma de un sólido amarillo (0,75 g, 59%). RMN de ¹H {400 MHz, DMSO-*d*₆ + D₂O (0,01 ml)} δ (ppm) 9,34 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,68 (dd, *J* = 9,2, 2,0 Hz, 1H), 5,29 (dd, *J* = 13,2, 2,8 Hz, 1H), 4,55-4,50 (m, 1H), 4,20 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 1,27 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* = 261 (M-1, negativo).

3-Aminometil-7-etoxi-6-metoxi-3H-benzo[*c*][1,2]oxaborol-1-ol; sal de hidrocloreuro



Se sintetizó de acuerdo con los métodos del procedimiento general 13 en la publicación de patente de EE. UU. núm. 20090227541 (solicitud de patente de EE. UU. núm. 12/142.692) usando los siguientes reaccionantes y cantidades: 7-Etoxi-6-metoxi-3-nitrometil-3H-benzo[*c*][1,2]oxaborol-1-ol (0,97 g, 3,63 mmol), ácido acético glacial (20 ml), Pd(OH)₂ sobre carbono (20% contenido de metal, 50% peso húmedo) (300 mg). Purificación: La HPLC preparativa (columna C18, usando acetonitrilo y disolución al 0,1% AcOH/agua) proporcionó el compuesto del título (0,28 g; 28% rendimiento). m.p. 202-204 °C. RMN de ¹H {400 MHz, CD₃OD} δ (ppm) 7,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,40 (dd, *J* = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 4,23 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,56 (dd, *J* = 13,6, 7,2 Hz, 1H), 2,92 (dd, *J* = 13,2, 7,2 Hz, 1H), 1,33 (t, *J* = 7 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* = 238 (M+1, positivo); pureza HPLC: 98,79% (MaxPlot 200 - 400 nm) y 99,13% (220 nm).

T. 3-Aminometil-7-etoxi-6-fluoro-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol; sal de hidrocioruro



(N.T. 45 psi equivalen a 3,15 kg/cm²)

4-Fluoro-2,3-dihidroxibenzaldehído

- 5 A una disolución a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ de 2,3-dimetoxi-4-fluorobenzaldehído (7,0 g, 38,0 mmol) en diclorometano seco (150 ml) se le añadió gota a gota BBr_3 (23,8 g, 95,0 mmol) en diclorometano (30 ml). La mezcla de reacción se dejó alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Luego la mezcla de reacción se enfrió hasta $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se inactivó con una mezcla de metanol (10 ml) y agua (50 ml) y se agitó a temperatura ambiente por 30 min. El sólido precipitado se separó por filtración y se lavó con diclorometano frío. Se concentró la capa de diclorometano para dar el compuesto del título en la forma de un sólido (5,2 g, 88%). RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 11,38 (s, 1 H), 9,84 (s, 1 H), 7,15 (dd, $J=8,6, 5,5$ Hz, 1 H), 6,81 (t, $J=9,4$ Hz, 1 H), 5,47 (s, 1 H); MS (ESI) $m/z = 155$ (M-1, negative).

3-Etoxi-4-fluoro-2-hidroxibezaldehído

- 15 A una disolución de 2,3-dihidroxi-4-fluorobenzaldehído (3,0 g, 19,23 mmol) en DMSO (100 ml), se le añadió NaOBu-*t* (3,692 g, 38,46 mmol) en porciones a temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. Luego se añadió yodoetano gota a gota a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo triturado (200 ml) y se acidificó con HCl 2,5 M hasta pH 3,0. El producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml), se concentró y se cromatografió en una columna de gel de sílice gel (Hex:EtOAc = 95:5) para dar el compuesto del título en la forma de un sólido cristalino (2,3 g, 65%). RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 11,36 (s, 1 H), 9,83 (s, 1 H), 7,39 - 7,19 (m, 1 H), 6,77 (t, $J=9,2$ Hz, 1 H), 4,22 (q, $J=7,0$ Hz, 2 H), 1,40 (t, $J=7,0$ Hz, 3 H); MS (ESI) $m/z = 183$ (M+1, positivo).

Éster 2-etoxi-3-fluoro-6-formil-fenílico de ácido trifluorometanosulfónico

- 25 A una mezcla de 3-etoxi-4-fluoro-2-hidroxibezaldehído (2,208 g, 12,0 mmol) y piridina (1,986 g, 24,0 mmol) en diclorometano (30,0 ml) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ se le añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (4,060, 14,4 mmol) en diclorometano (5,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 h y a temperatura ambiente durante 3 h.. Luego se diluyó con diclorometano (40 ml), se lavó con HCl 2M, salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar el compuesto del título en la forma de un líquido amarillo ligero (3,3 g, 87%). RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 10,15 (s, 1 H), 7,66 (dd, $J=8,6, 5,5$ Hz, 1 H), 7,28 - 7,22 (m, 1 H), 4,36 (q, $J=6,9$ Hz, 2 H), 1,47 (t, $J=7,0$ Hz, 3 H).

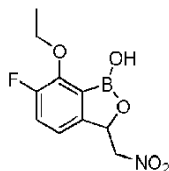
3-Etoxi-4-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldehído

- 30 A una disolución de éster 2-etoxi-3-fluoro-6-formilfenílico de ácido trifluorometanosulfónico (2,2 g, 6,96 mmol) en THF seco (35,0 ml) se le añadieron bis(pinacolato)diboro (2,134 g, 8,4 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (367 mg, 0,5 mmol) y

acetato de potasio (1,372 g, 14,0 mmol) y se purgó con nitrógeno durante 15 min. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 h. Se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y se filtró a través de Celite. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se cromatógrafió en una columna de gel de sílice (Hex:EtOAc = 9:1) para dar el compuesto del título en la forma de un sólido blanquecino (850,0 mg, 42 %).

5 RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm: 9,87 (s, 1 H), 7,51 (dd, $J=8,2, 4,3$ Hz, 1 H), 7,22 (dd, $J=10,9, 8,6$ Hz, 1 H), 4,20 (q, $J=7,0$ Hz, 2 H), 1,46 (s, 12 H), 1,40 (t, $J=7,0$ Hz, 3 H); MS (ESI) m/z = 295 (M+1, positivo).

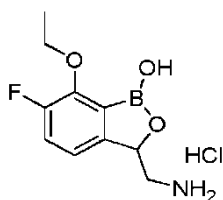
7-Etoxi-6-fluoro-3-nitrometil-3H-benzo[*c*][1,2]oxaborol-1-ol



10 A una disolución enfriada de hidróxido sódico (80 mg, 2,0 mmol) en agua (3,0 ml), se le añadió nitrometano (244,0 mg, 4,0 mmol) a 0 °C y se agitó durante 10 min. Luego se añadió 3-etoxi-4-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldehído (588,0 mg, 2,0 mmol) en THF (5,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h a 0 °C y durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 2,5 M (1,0 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto se

15 cromatógrafió en una columna de gel de sílice (CH_2Cl_2 : MeOH = 95:5) para dar el compuesto del título en la forma de un sólido (350 mg, 69%). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,40 (dd, $J=11,3, 8,2$ Hz, 1 H), 7,16 (dd, $J=8,0, 3,3$ Hz, 1 H), 5,74 (d, $J=9,0$ Hz, 1 H), 5,30 (dd, $J=13,5, 2,2$ Hz, 1 H), 4,62 (dd, $J=13,5, 9,2$ Hz, 1 H), 4,35 (q, $J=6,8$ Hz, 2 H), 1,28 (t, $J=6,8$ Hz, 3 H); MS (ESI) m/z = 254 (M-1, negativo).

3-Aminometil-7-etoxi-6-fluoro-3H-benzo[*c*][1,2]oxaborol-1-ol; sal de hidrocloreuro

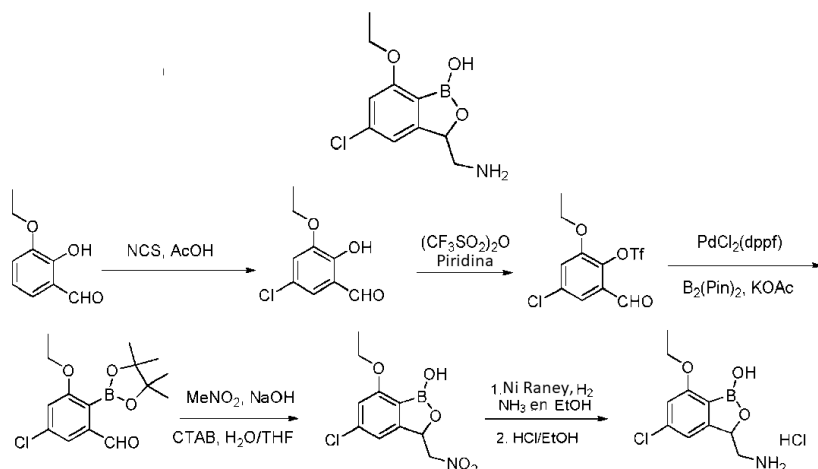


20 A una disolución de 7-etoxi-6-fluoro-3-nitrometil-3H-benzo[*c*][1,2]oxaborol-1-ol (320,0 mg, 1,25 mmol) en metanol (5,0 ml), se le añadieron 5,0 ml de amoníaco 2M en metanol y 160 mg de Pd(OH) $_2$ en C y se hidrogenó a 3,15 kg/cm 2 (45 psi) por 18 h. Se eliminó el catalizador por filtración, y el filtrado se concentró generando un sólido blanquecino (250 mg). Este sólido se disolvió en metanol (3 ml) y se añadieron 3,0 ml de HCl 1,2 M en metanol y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se eliminaron el exceso de HCl y el disolvente a presión reducida, y el

25 producto se trituró con éter para dar el compuesto del título en la forma de un sólido blanquecino (140 mg, 43%). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9,43 (s, 1 H), 8,13 (br. s., 3 H), 7,40 (dd, $J=11,5, 8,0$ Hz, 1 H), 7,16 (dd, $J=7,8, 3,1$ Hz, 1 H), 5,32 (d, $J=6,3$ Hz, 1 H), 4,35 (q, $J=7,0$ Hz, 2 H), 3,43 (br. s., 1 H), 2,92 (br. s., 1 H), 1,29 (t, $J=7,0$ Hz, 3 H); RMN de ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -135 (s, 1F); MS (ESI) m/z = 226 (M+1, positivo); pureza HPLC:

30 95,81% (MaxPlot 200-400 nm), 94,73% (220 nm).

U. 3-(Aminometil)-5-cloro-7-etoxibenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol



Trifluorometanosulfonato de 4-cloro-2-etoxi-6-formilfenilo

- 5 A una disolución de 3-etoxi-2-hidroxibenzaldehído (20 g, 120,4 mmol) en AcOH (200 ml) se le añadió N-clorosuccinimida (16,1 g, 120,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 105 °C durante 30 min. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se agitó por otras 2,5 h. Posteriormente, se añadieron lentamente 200 ml de agua en 10 min. La mezcla se filtró y se secó para dar un sólido amarillo que recrystalizó en etanol para dar 4 g del compuesto diana (4 g, 17% rendimiento).

Trifluorometanosulfonato de 4-cloro-2-etoxi-6-formilfenilo

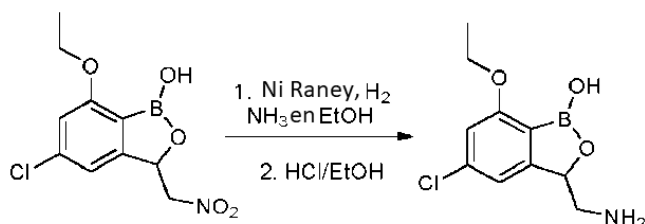
- 10 A una disolución de 5-cloro-3-etoxi-2-hidroxibenzaldehído (2,0 g, 10,0 mmol) en piridina (2 ml) y DCM (20 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (1 ml). La reacción se agitó durante 1 hora a 0°C antes de inactivar con hielo-agua. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. acuoso (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto diana (2,0 g, rendimiento: 60%).
- 15 5-Cloro-3-etoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído

- Una mezcla de trifluorometanosulfonato de 4-cloro-2-etoxi-6-formilfenilo (330 mg, 1 mmol), KOAc (350 mg, 2,0 mmol), bis(pinacolato)diborano (600 mg, 2,0 mmol) y PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ (65 mg, 0,08 mmol, 8% mol) en dioxano (30 ml) se desgaseó durante 15 min con N₂ y se agitó a 100 °C durante 3 h. Después de inactivar con hielo-agua, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3x30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ sat. acuoso (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto diana (150 mg, rendimiento: 43%).
- 20

5-Cloro-7-etoxi-3-(nitrometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol

- La mezcla de 5-cloro-3-etoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (310 mg, 1 mmol), NaOH (40 mg, 1 mmol) y CTAB (5 mg, 0,05 mmol) en H₂O (2 ml) y THF (10 ml) se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente. Después de añadir gota a gota nitrometano (0,2 ml, 2 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Luego se produjo la ciclización añadiendo la disolución diluida acuosa de HCl (2 N) hasta pH=2 y después se extrajo con EtOAc (3x30 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (25 x ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron hasta sequedad. Se purificó el residuo por HPLC prep para proporcionar el compuesto (100 mg, rendimiento 56%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,20 (s, 1 H), 7,22 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,69-5,72 (m, 1H), 5,30-5,34 (m, 1H), 4,61-4,67 (m, 1H), 4,10-4,15 (m, 2H), 1,31-1,34 (m, 3H);
- 30

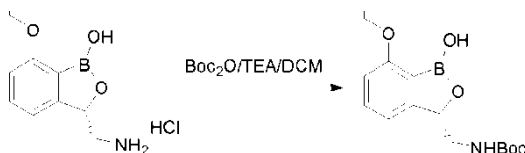
3-(Aminometil)-5-cloro-7-etoxibenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol



Una mezcla de 5-cloro-7-etoxi-3-(nitrometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (270 mg, 1,0 mmol), Ni Raney (~125 mg) y NH_3 2 M en EtOH (2 ml) en EtOH (10 ml) se agitó en atmósfera de H_2 durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró al vacío. La amina bruta se disolvió en EtOAc (2 ml) y se añadió inmediatamente disolución de HCl en Et_2O (20 ml). Después de 1 h, la suspensión se filtró y el sólido resultante se lavó con hexanos para dar el compuesto diana (100 mg, rendimiento:43%). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,06 (s, 1H), 8,18 (s, 3H), 7,22 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,27-5,29 (m, 1H), 4,10-4,13 (m, 2H), 3,40-3,47 (m, 1H), 2,87-2,92 (m, 1H), 1,30-1,36 (m, 3H); MS (ESI) $m/z = 242$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

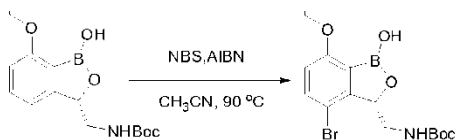
10 V. hidrocloreto de (S)-3-(aminometil)-4-bromo-7-etoxibenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol

Etapla 1: (7-etoxi-1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-3-il)metil-carbamato de terc-butilo



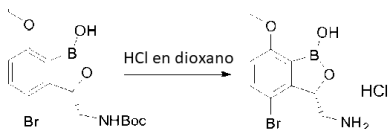
A la mezcla de sal de hidrocloreto de 3-(aminometil)-7-etoxibenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (5,0 g, 20,5 mmol) y trietilamina (10,4 g, 103,0 mmol) en diclorometano (250 ml) a 0 °C se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (6,7 g, 30,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de inactivar la reacción con NaHCO_3 sat. (500 ml), la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x300 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida (2,5% a 5,0% MeOH en DCM) para dar el producto (5,51 g, rendimiento 87%).

Etapla 2: (4-bromo-7-etoxi-1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-3-il)-metilcarbamato de terc-butilo



A la disolución de (7-etoxi-1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-3-il)metil-carbamato de terc-butilo (5,5 g, 17,9 mmol) y 1-bromopirrolidina-2,5-diona (3,8 g, 21,5 mmol) en CH_3CN (1100 ml) se le añadió 2,2'-Azobis(2-metilpropionitrilo) (220 mg). Se agitó la mezcla durante 1 h a 90 °C. La mezcla de reacción se concentró luego en alto vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (2,5% a 5,0% MeOH en DCM) para dar el producto (3,7 g, rendimiento 54%). RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8,90 (s, 1H), 7,55-7,53 (d, 1H), 6,85-6,82 (d, 1H), 5,08-5,07 (d, 1H), 4,11-4,07 (m, 2H), 3,82-3,79 (bd, 1H), 3,06-3,03 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,30 (t, 3H); MS (ESI) $m/z = 387$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Etapla 3: hidrocloreto de (S)-3-(aminometil)-4-bromo-7-etoxibenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol



La mezcla de (4-bromo-7-etoxi-1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-3-il)-metilcarbamato de terc-butilo (3,7 g, 9,6 mmol) en HCl 4N en dioxano (12 ml, 48,0 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se concentró a sequedad (baño de agua < 30 °C). El residuo se trituró con DCM/éter (1/10, 2x10 ml) y el sólido blanco se secó en alto vacío para dar el producto (2,96 g, rendimiento: 92%). RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9,11 (s, 1H), 8,1 (bs, 3H), 7,63-7,60 (d, 1H), 6,92-6,89 (d, 1H), 5,27-5,24 (m, 1H), 4,12-4,05 (m, 2H), 3,62-3,57 (m, 1H), 2,99-2,92 (m, 1H), 1,34-1,30 (t, 3H); MS (ESI) $m/z = 287$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 2

Pruebas de CI50 de *LeuRS*

Los experimentos se realizaron en placas de microtitulación de 96 pocillos, usando mezclas de reacción de 80 µl que contenían HEPES-KOH 50 mM (pH 8,0), MgCl₂ 30 mM y KCl 30 mM, 13µM [¹⁴C]leucina (306 mCi/mmol, Perkin-Elmer), 15 µM total *E.coli* tRNA (Roche, Suiza), 0,02% (p/v) BSA, DTT 1 mM, 0,2 pM *LeuRS* y ATP 4 mM a 30°C. Las reacciones se iniciaron por la adición de ATP 4 mM. Después de 7 minutos, las reacciones se inactivaron y se precipitó ARNt por adición de 50 µl de 10% (p/v) TCA y se transfirieron a placas de filtro de membrana de nitrocelulosa de 96 pocillos (Millipore Multiscreen HTS, MSHAN4B50). Cada pocillo se lavó luego tres veces con 100 µl de 5% TCA. Las placas del filtro se secaron luego en una lámpara de calor y [¹⁴C]leucina ARNt^{L^{eu}} que precipitó se cuantificó por recuento de centelleos usando un contador de centelleos de líquido modelo Wallac MicroBeta Trilux 1450 (PerkinElmer, Waltham MA).

Para determinar la concentración del inhibidor que reduce la actividad enzimática en un 50% (CI₅₀), las concentraciones en aumento del inhibidor se incubaron con la enzima *LeuRS*, ARNt y leucina durante 20 minutos. Las reacciones se iniciaron por adición de ATP 4 mM y se detuvieron después de 7 minutos, luego precipitaron y se contaron para cuantificar la radiactividad.

Los resultados de los ensayos bioquímicos de los compuestos ilustrativos de la invención se exponen en la **FIG. 1**.

Ejemplo 3

Pruebas de MIC antibacterianas

Todas las pruebas de MIC de bacterias siguieron las pautas del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) para pruebas antimicrobianas de bacterias aerobias (Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard - Séptima edición)(M07-A7) y bacterias anaerobias (Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria; Approved Standard - Séptima edición) (M11-A7).

Los resultados de los ensayos de MIC antibacterianas de los compuestos ilustrativos de la invención se exponen en la FIG. 1.

Ejemplo 4

Ensayo de alamar azul en microplacas (MABA)

El ensayo de alamar azul en microplacas (MABA) se realizó esencialmente como lo describen Collins, L., et al., Antimicrob Agents Chemother 41: 1004-1009 (1997). Por ejemplo, microplacas negras de 96 pocillos con fondo claro (placas negras; Packard Instrument Company, Meriden, Conn.) con los pocillos del perímetro exterior rellenas con agua estéril para prevenir la deshidratación en pocillos experimentales. Se prepararon diluciones iniciales del fármaco en sulfóxido de dimetilo y se realizaron diluciones dobles subsiguientes en 0,1 ml de 7H9GC (nada de Tween 80) en las microplacas. Los inóculos congelados se diluyeron inicialmente 1:20 en medio BACTEC 12B seguido de una dilución 1:50 en 7H9GC. Después de la adición de 100 µl a los pocillos se produjeron titulaciones bacterianas finales entre 2,0x10⁵ y 5x10⁴ CFU/ml para H37Rv y H37Ra, respectivamente. Los pocillos que contenían el fármaco solamente se usaron para detectar la autofluorescencia de los compuestos más los pocillos control adicionales consistían en la bacteria solamente (B) y medio solamente (M). Las placas se incubaron a 37°C. Comenzando en el día 4 de incubación, se añadieron 20 µl de disolución 10x azul alamar (Alamar Biosciences/Accumed, Westlake, Ohio) y 12,5 µl de 20% Tween 80 a un pocillo B y un pocillo M, y las placas se volvieron a incubar a 37°C. Los pocillos se observaron a 12 y 24 h para cambio de color de azul a rosado y para una lectura de más de o igual a 50.000 unidades de fluorescencia (FU). La fluorescencia se midió en un fluorómetro de microplacas Cytofluor II (PerSeptive Biosystems, Framingham, Mass.) en un modo de lectura de fondo con excitación a 530 nm y emisión a 590 nm. Si los pocillos B se tornaron rosados a las 24 h, se añadió reactivo a toda la placa. Si el pocillo se mantuvo azul o se midieron 50.000 FU, se ensayaron los pocillos M y B a diario hasta que se produjo el cambio de color, en cuyo momento los reactivos se añadieron a todos los pocillos restantes. Las placas se incubaron luego a 37°C, y los resultados se registraron 24 h después de la adición de reactivo. Se definieron las MIC visuales a la concentración más baja del fármaco que previno un cambio de color. Para MIC fluorométricas, se realizó una sustracción de fondo en todos los pocillos con una media de pocillos M por triplicado. Se definió el porcentaje de inhibición como 1- (pocillo de ensayo FU/FU media de los pocillos B por triplicado) x 100. La concentración del fármaco más baja que efectúa una inhibición de 90% se consideró la MIC.

Los resultados de los ensayos bioquímicos de los compuestos ilustrativos de la invención se exponen en la **FIG. 1**.

Ejemplo 5

Ensayo de recuperación de poco oxígeno (LORA)

El ensayo de recuperación de poco oxígeno (LORA) se realizó esencialmente como se describe en Cho et al. Antimicrob Agents Chemother 51: 1380-1385 (2007). Un *M. tuberculosis* H₃₇R_v recombinante que porta luxAB en un

plásmido, pFCA-luxAB, se usó en todos los experimentos LORA. Se descongelaron alícuotas congeladas de un cultivo adaptado con poco oxígeno, se diluyeron en caldo Middlebrook 7H12 (caldo Middlebrook 7H9 que contenía 1 mg/ml Casitone, 5,6 µg/ml ácido palmítico, 5 mg/ml albúmina de suero bovino y 4 µg/ml de catalasa esterilizada en filtro), y se sonicó durante 15s. Los cultivos se diluyeron para obtener un A_{570} de 0,03 a 0,05 y 3,000 a 7,000 RLU por 100 µl. Esto corresponde a 5×10^5 a 2×10^6 CFU/ml. Se prepararon diluciones seriales dobles en un volumen de 100 µl en placas de microtitulación negras de 96 pocillos y se añadieron 100 µl de la suspensión celular. Para LORA, los cultivos de las microplacas se dispusieron bajo condiciones anaeróbicas (concentración de oxígeno, menos de 0,16%) usando un modelo Anoxomat WS-8080 (MART Microbiology) y tres ciclos de evacuación y llenado con una mezcla de 10% H₂, 5% CO₂ y 85% N₂. Se dispuso una tira indicadora anaeróbica dentro de la cámara para confirmar visualmente la eliminación de oxígeno. Las placas se incubaron a 37°C durante 10 días y luego se transfirieron a una incubadora con condiciones gaseosas ambiente (5% aire enriquecido con CO₂) durante una "recuperación" de 28 h. El día 11 (después de la recuperación aeróbica de 28 h), se transfirieron 100 µl de cultivo a placas de microtitulación blancas de 96 pocillos para determinación de la luminiscencia. Una disolución fresca al 10% de n-decanal aldehído (Sigma) en etanol se diluyó 10 veces en PBS, y se añadieron 100 µl a cada pocillo con un autoinyector. La luminiscencia se midió en una lectora de múltiples etiquetas Victor2 (Perkin-Elmer Life Sciences) usando un tiempo de lectura de 1 s. Esta MIC se definió como la concentración del fármaco más baja que produce una inhibición del crecimiento del 90% en relación con el crecimiento de los controles libres del fármaco.

Los resultados de los ensayos bioquímicos de los compuestos ilustrativos de la invención se exponen en la FIG. 1.

Ejemplo 6

20 Experimentos de eficacia de tuberculosis *in vivo*

Los experimentos de eficacia de TB *in vivo* se realizaron esencialmente como se describe en Lenaerts et al. Antimicrob Agents Chemother 47: 783-785 (2003) con unas pocas modificaciones. Ratones libres de patógenos específicos de gamma interferrón altamente susceptibles C57BL/6-lfngtm1ts (GKO) (Jackson Laboratories, Bar Harbor, Maine) fueron expuestos a una infección mediante baja dosis de aerosol con la cepa de *M. tuberculosis* Erdman en un sistema de exposición por inhalación Glas-Col como se describió previamente en Kelly et al. Antimicrob Agents Chemother 40: 2809-2812 (1996). Cada grupo de tratamiento consistió en cinco ratones para cada punto de tiempo siguiente. El tratamiento comenzó 10 días después de la infección. Un grupo control de ratones infectados fue sacrificado al comienzo del tratamiento. Un segundo grupo de ratones infectados pero no tratados fue sacrificado después del cese del tratamiento a los 24 días. **C** y **L** se formularon en disolución salina, y **E** se formuló en 50% agua/35% PEG400/5%PG, mientras que rifampicina se formuló en 20% ciclodextrina. Todos los compuestos se administraron por gavage oral. Se administró la rifampicina en una dosis de 10 mg/kg QD PO. C se administró en una dosis de 100 mg/kg BID PO. E se administró en una dosis de 100 mg/kg BID PO. L se administró en una dosis de 100 mg/kg QD PO. Después de completar la terapia, los ratones fueron sacrificados por inhalación de dióxido de carbono. Se extirparon de manera aséptica los pulmones y se cortaron en un homogeneizador de tejido. Se determinó el número de organismos viables mediante dilución en serie de los homogenizados en placas agar de nutrientes Middlebrook 7H11 (GIBCO BRL, Gaithersburg, Md.). Las placas se incubaron a 37°C en aire ambiente durante 4 semanas antes del recuento de las colonias de *M. tuberculosis* (CFU) viables.

El día 3, el grupo control tenía un log₁₀ CFU/pulmón medio de 2,83 (0,40). El día 10, el grupo control tenía un log₁₀ CFU/pulmón de 4,81 (0,08). El día 24, el grupo control tenía un log₁₀ CFU/pulmón de 8,96 (0,14). El día 24, el grupo tratado con rifampicina tenía un log₁₀ CFU/pulmón de 6,16 (0,10). El día 24, el grupo tratado con C tenía un log₁₀ CFU/pulmón de 5,06 (0,26). El día 24, el grupo tratado con E tenía un log₁₀ CFU/pulmón de 2,73 (0,05). El día 24, el grupo tratado con L tenía un log₁₀ CFU/pulmón de 3,08 (0,06).

Ejemplo 7

Experimentos de eficacia de tuberculosis *in vivo*

Los experimentos de eficacia de TB *in vivo* se realizaron esencialmente como se describe en Lenaerts et al. Antimicrob Agents Chemother 47: 783-785 (2003) con unas pocas modificaciones. Ratones libres de patógenos específicos de gamma interferrón altamente susceptibles C57BL/6-lfngtm 1ts (GKO) (Jackson Laboratories, Bar Harbor, Maine) fueron expuestos a una infección mediante baja dosis de aerosol con la cepa de *M. tuberculosis* Erdman en un sistema de exposición por inhalación Glas-Col como se describió previamente en Kelly et al. Antimicrob Agents Chemother 40: 2809-2812 (1996). Cada grupo de tratamiento consistió en cinco ratones para cada punto de tiempo siguiente. El tratamiento comenzó 13 días después de la infección. Un grupo control de ratones infectados fue sacrificado al comienzo del tratamiento. Un segundo grupo de ratones infectados pero no tratados fue sacrificado después del cese del tratamiento a los 22 días. **N** se formuló en disolución salina **E** se formuló en 50% agua/35% PEG400/5%PG, mientras que Isoniazid (INH) se formuló en agua destilada. Todos los compuestos se administraron por gavage oral. INH se administró en una dosis de 25 mg/kg QD PO. E se administró en una dosis de 100 mg/kg QD PO. N se administró en una dosis de 100 mg/kg BID PO. Después de completar la terapia, los ratones fueron sacrificados por inhalación de dióxido de carbono. Se extirparon de manera aséptica los bazo y los pulmones y se cortaron en un homogeneizador de tejido. Se determinó el número de organismos viables mediante dilución en serie de los homogenizados en placas agar de nutrientes Middlebrook 7H11 (GIBCO BRL,

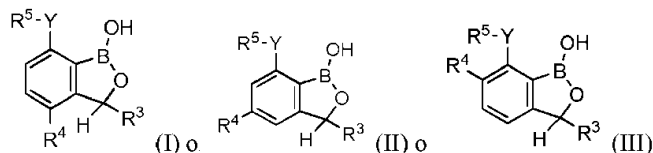
Gaithersburg, Md.). Las placas se incubaron a 37°C en aire ambiente durante 4 semanas antes del recuento de las colonias de *M. tuberculosis* (CFU) viables.

5 El día 13, el grupo control tenía un log₁₀ CFU medio de 7,02 (0,08) para los pulmones y un log₁₀ CFU medio para los bazos de 3,99 (0,21). El día 22, el grupo control tenía un log₁₀ CFU para los pulmones de 7,82 (0,11) y para los bazos de 6,69 (0,08). El día 22, el grupo tratado con INH tenía un log₁₀ CFU para los pulmones de 5,29 (0,13) y para los bazos de 4,27 (0,25). El día 22, el grupo tratado con E tenía un log₁₀ CFU para los pulmones de 5,27 (0,12) y para los bazos de 4,27 (0,25). El día 22, el grupo tratado con N tenía un log₁₀ CFU para los pulmones de 5,51 (0,09) y para los bazos de 2,42 (0,48).

10 Se entiende que los ejemplos y realizaciones descritos en este documento tienen fines ilustrativos solamente, y que los expertos en la técnica pueden sugerir diversas modificaciones y o cambios que se podrán incluir dentro del espíritu y ámbito de la presente solicitud y alcance de las reivindicaciones anejas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene una estructura que es:



5 en donde R^3 es $-\text{CH}_2\text{NO}_2$ o $-\text{CH}_2\text{NH}_2$;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi y *sec*-butoxi;

Y es O o S; y

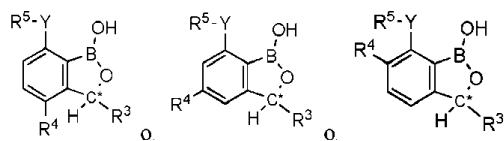
R^5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo sustituido o insustituido y heteroalquilo sustituido o insustituido;

10 o una sal, hidrato o solvato de este;

en donde los grupos alquilo tienen 10 o menos átomos de carbono y en donde los grupos heteroalquilo incluyen por lo menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en B, O, N y S; y

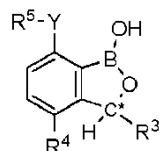
15 en donde los sustituyentes para los radicales alquilo y heteroalquilo se seleccionan del grupo que consiste en: $-\text{R}'$, $-\text{OR}'$, $=\text{O}$, $=\text{NR}'$, $=\text{N}-\text{OR}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SR}'$, $-\text{halógeno}$, $-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{NR}''''-\text{C}(\text{NR}'\text{R}''\text{R}''')-\text{NR}''''$, $\text{NR}''''\text{C}(\text{NR}'\text{R}'')=\text{NR}''''$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$, $\text{NR}''\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{CH}(\text{Ph})_2$, fluoro-alcoxi (C_1-C_4) y fluoro-alquilo (C_1-C_4), en un número que oscila entre cero y $(2m'+1)$, en donde m' es el número total de átomos de carbono en dicho radical; en donde R' , R'' , R''' , R'''' y R'''''' son cada uno independientemente hidrógeno, heteroalquilo insustituido, arilo insustituido, alquilo insustituido, grupos alcoxi o tioalcoxi, o grupos arilalquilo.

20 2. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene una estructura que es:



en la que C^* es un átomo de carbono que es un estereocentro con una configuración (R) o (S).

3. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene una estructura que es



25 en la que C^* es un átomo de carbono que es un estereocentro con una configuración (R) o (S).

4. El compuesto según la reivindicación 2 o la reivindicación 3, en donde el estereocentro C^* está en una configuración (S).

5. El compuesto según cualquier reivindicación precedente, en donde R^3 es $-\text{CH}_2\text{NH}_2$.

30 6. El compuesto según cualquier reivindicación precedente, en donde R^4 se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo; preferiblemente R^4 es cloro o bromo; más preferiblemente R^4 es cloro.

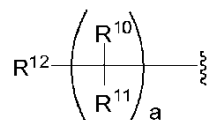
7. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R³ es -CH₂NH₂; y R⁴ es halógeno.

8. El compuesto según cualquier reivindicación precedente, en donde R³ es -CH₂NH₂. R⁴ es cloro; Y es O; y R⁵ es alquilo sustituido o insustituido.

5 9. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R⁴ se selecciona del grupo que consiste en metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi y sec-butoxi; preferiblemente, R⁴ es metoxi o etoxi.

10. El compuesto según cualquier reivindicación precedente, en donde R⁵ es alquilo insustituido; preferiblemente, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo y sec-butilo.

11. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R⁵ es:



10 en donde a es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10; cada R¹⁰ y cada R¹¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o insustituido, OH y NH₂; R¹² se selecciona del grupo que consiste en H, R⁷, halógeno, ciano, amidino, OR⁷, NR⁷R⁸, SR⁷, -N(R⁷)S(O)₂R⁸, -C(O)R⁷, -C(O)OR⁷, -C(O)NR⁷R⁸ en donde cada R⁷ y cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o insustituido, heteroalquilo sustituido o insustituido, cicloalquilo sustituido o insustituido, heterocicloalquilo sustituido o insustituido, arilo sustituido o insustituido y heteroarilo sustituido o insustituido.

15 preferiblemente, a es 1, 2, 3, 4 o 5;

preferiblemente, a es 2, 3 o 4;

preferiblemente, a es 3;

20 preferiblemente, cada R¹⁰ y cada R¹¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o insustituido, OH y NH₂; preferiblemente, cada R¹⁰ y cada R¹¹ es H;

preferiblemente, R¹² se selecciona del grupo que consiste en H, OH, NH₂, metilo, etilo, NHS(O)₂CH₃, ciano, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)NHCH₂CH₃, -C(O)NH₂, -C(O)OH, 4-(metoxi)fenilo, bencilo, benzoxi, -NHC(O)OCH₂Ph, -C(O)NHCH₂CH₂OH y -C(NH₂)(NH).

12. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde

25 R⁴ es cloro, R³ es -CH₂NH₂; y Y es O;

R⁴ es bromo, R³ es -CH₂NH₂; y Y es O;

R⁴ es metilo, R³ es -CH₂NH₂; y Y es O.

13. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde Y es O.

14. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde

30 R⁴ es halógeno, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es metilo; o

R⁴ es halógeno, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es etilo; o

R⁴ es halógeno, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es propilo; o

R⁴ es halógeno, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es isopropilo; o

R⁴ es halógeno, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es alquilo C₄ insustituido; o

35 R⁴ es halógeno, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es alquilo C₅ insustituido; o

R⁴ es halógeno, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es alquilo C₅ insustituido.

15. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde

R⁴ es flúor, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es metilo; o

R⁴ es cloro, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es metilo; o

40 R⁴ es bromo, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es metilo; o

- R⁴ es flúor, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es etilo; o
 R⁴ es cloro, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es etilo; o
 R⁴ es bromo, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es etilo; o
 R⁴ es flúor, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es propilo;
- 5 R⁴ es cloro, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es propilo;
 R⁴ es bromo, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es propilo;
 R⁴ es flúor, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es isopropilo;
 R⁴ es cloro, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es isopropilo; o
 R⁴ es bromo, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es isopropilo; o
- 10 R⁴ es flúor, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es alquilo C₄ insustituido; o
 R⁴ es cloro, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es alquilo C₄ insustituido; o
 R⁴ es bromo, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es alquilo C₄ insustituido;
 R⁴ es flúor, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es alquilo C₅ insustituido; o
 R⁴ es cloro, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es alquilo C₅ insustituido; o
- 15 R⁴ es bromo, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es alquilo C₅ insustituido; o
 R⁴ es flúor, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es alquilo C₅ insustituido. o
 R⁴ es cloro, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es alquilo C₅ insustituido. o
 R⁴ es bromo, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es alquilo C₅ insustituido.
- 20 16. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R⁴ es bromo, R³ es -CH₂NH₂; Y es O; y R⁵ es metilo.
17. Una composición que comprende:
- a) un primer estereoisómero del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 16;
 b) por lo menos un estereoisómero adicional del primer estereoisómero;
- 25 en donde el primer estereoisómero está presente en un exceso enantiomérico de por lo menos 80% en relación con dicho por lo menos un estereoisómero adicional.
18. Una combinación que comprende el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o su sal farmacéuticamente aceptable, junto con por lo menos otro agente terapéuticamente activo.
19. Una formulación farmacéutica que comprende:
- a) el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o su sal farmacéuticamente aceptable; y
 30 b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.
20. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o su sal farmacéuticamente aceptable o una combinación de la reivindicación 18 para uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad o infección bacteriana en un animal; opcionalmente
- 35 en donde la enfermedad es tuberculosis; y opcionalmente
- en donde el animal es un ser humano.
21. Un método *in vitro* de:
- (A) inhibir una enzima, que comprende: poner en contacto la enzima con el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, inhibiendo de este modo la enzima;
- 40 (B) inactivar y/o prevenir el desarrollo de un microorganismo, que comprende: poner en contacto el microorganismo con una cantidad eficaz del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, inactivando y/o previniendo

de este modo el desarrollo del microorganismo; o

(C) inhibir el dominio de edición de una ARNt sintetasa, que comprende: poner en contacto la sintetasa con una cantidad eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o su sal farmacéuticamente aceptable, inhibiendo de este modo la sintetasa.

Figura 1

Compuento núm.	<i>A. baumannii</i> ATCC 17978 MIC	<i>E. coli</i> ATCC 25922 MIC	<i>H. influenzae</i> ATCC 49766 MIC	<i>K. pneumoniae</i> ATCC 13883 MIC	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853 MIC	MABA M. tuberculosis H37Rv MIC	LORA M. tuberculosis H37Rv MIC	M. tuberculosis LeuRS IC50 (uM)
A	16	6	3	6	20	0,37	>64	0,97
B	>64	>64	2	>64	>64	<0,025	>64	0,13
C	8	4	1	4	>64	0,04	0,52	0,13
D	>64	>64	0,5	>64	>64	<0,02	0,07	0,09
E	>64	>64	1	>64	>64	0,05	0,70	0,07
F	>64	>64	NT	>64	>64	<0,2	26,20	0,2
G	8	16	NT	8	>64	<0,2	31,90	0,31
H	>64	>64	NT	>64	>64	16,80	48,46	27,6
I	>64	>64	NT	>64	>64	0,30	<0,391	0,04
J	>64	>64	NT	>64	>64	0,59	0,69	0,03
K	>64	>64	>64	>64	>64	>64	NT	NT
L	>64	64	<0,12	32	>64	<0,004	<0,039	0,02
M	>64	>64	NT	>64	>64	NT	NT	21,02
N	1,5	0,5	NT	1	3	NT	NT	0,09
O	32	0,74	8	8	64	0,28	>64	0,91
P	32	NT	4	8	32	1,91	>64	0,896
Q	32	1,1	16	8	64	3,73	>64	0,878
R	>64	1,6	16	8	64	1,01	>64	0,892
S	>64	1,1	8	8	64	0,88	>50	0,61
T	16	1,345292	16	8	16	NT	NT	0,895
U	16	1,231968	4	8	>64	0,33	5,91	NT
V	>64	>64	32	64	>64	NT	NT	0,114