

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 299**

51 Int. Cl.:

A01N 55/08 (2006.01)

A61K 31/69 (2006.01)

C07F 5/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.06.2008 PCT/US2008/067550**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.12.2008 WO08157726**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2008 E 08825921 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.11.2017 EP 2164331**

54 Título: **Moléculas pequeñas que contienen boro**

30 Prioridad:

20.06.2007 US 945294 P
31.03.2008 US 41178

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.02.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

BAKER, STEPHEN, J.;
HERNANDEZ, VINCENT, S.;
SHARMA, RASHMI;
NIEMAN, JAMES, A.;
AKAMA, TSUTOMU;
ZHANG, YONG-KANG;
PLATTNER, JACOB, J.;
ALLEY, MICHAEL, RICHARD, KEVIN;
SINGH, RAJESHWAR;
PHILLIPS, JAMES G.;
XIA, YI;
ZHOU, HUCHEN;
KERAMANE, EL MEHDI;
MOHAMMAD, RAHIM;
HA, MINH y
LU, XIASONG

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 655 299 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

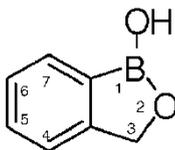
Moléculas pequeñas que contienen boro

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

- 5 La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud de patente provisional de Estados Unidos N° 60/945.294, presentada el 20 de junio de 2007 y la solicitud de patente provisional de Estados Unidos N° 61/041.178, presentada el 31 de marzo de 2008, cada una de las cuales se incorpora por referencia en su totalidad para todos los fines.

Antecedentes de la invención

- 10 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.
- 15 Se han descrito previamente moléculas que contienen boro, como oxaboroles, útiles como antimicrobianos, tal como en las publicaciones de patente de Estados Unidos US20060234981 y US20070155699. En general, un oxaborol tiene la siguiente estructura y sistema de numeración de sustituyentes:



- 20 El documento US 2006/234981 A1 se refiere a moléculas pequeñas que contienen boro útiles para tratar infecciones fúngicas. El documento US 3 873 279 A se refiere al uso de 1-hidroxí-3H-1,2-benzoxaborol como un biocida. Dale Wesley J et al, "Substituted styrenes. VII. Syntheses and some reactions of the vinylbenzeneboronic acids." Journal of Organic Chemistry, American Chemical Society, Easton, Estados Unidos. Vol 27, 1 de enero de 1962 (01-01-1962), pp 2598-2603 describe varios ácidos vinilbencenoborónicos. El documento WO 2005/013892 A2 se refiere a compuestos que contienen boro hidrolíticamente resistentes y su uso como agentes terapéuticos para el tratamiento
- 25 de enfermedades bacterianas o víricas. El documento EP 0 765 331 A1 se refiere al uso de oxaboroles y sales de los mismos como biocidas industriales. Lampe J W et al, "Synthesis and protein kinase inhibitory activity of balanol analogues with modified benzophenone subunits." Journal of Medicinal Chemistry, American Chemical Society, Estados Unidos. Vol 45, n.º 12, 1 de enero de 2002 (01-01-2002), pp 2624-2643, describe una serie de análogos del producto natural inhibidor de proteína cinasa C (PKC) balanol que portan subunidades de benzofenona modificadas.
- 30 El documento WO 2006/089067 A2 se refiere a moléculas pequeñas que contienen boro útiles para tratar infecciones fúngicas. El documento WO 2007/146965 A2 se refiere a compuestos y composiciones útiles en el tratamiento de enfermedad periodontal. El documento WO 2007/078340 A2 se refiere a moléculas pequeñas que contienen boro útiles para tratar infecciones fúngicas. El documento WO 2007/095638 A2 se refiere a métodos para tratar afecciones antiinflamatorias mediante el uso de moléculas pequeñas que contienen boro.
- 35 Se ha descubierto que determinadas clases de oxaboroles que están monosustituídos en la posición 3, 6 o 7, o disustituídos en las posiciones 3/6 o 3/7 son antibacterianos sorprendentemente eficaces. Este y otros usos de estos oxaboroles se describen en el presente documento.

Compendio de la invención

- 40 La presente invención proporciona, entre otras cosas, nuevos compuestos útiles para tratar infecciones bacterianas, composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos, así como combinaciones de estos compuestos con al menos un agente terapéuticamente eficaz adicional.

Por lo tanto, en un aspecto, la invención proporciona un compuesto que tiene una estructura de acuerdo con la fórmula:



- 45 en la que

R* es H o una carga negativa;

C* es un átomo de carbono; y es un estereocentro que tiene una configuración que se selecciona de (R) y (S);

R³ es -CH₂NH₂;

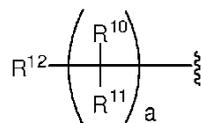
R^a es H o -YR⁵;

5 en la que

Y es O o S;

R⁵ se selecciona de alquilo sustituido o no sustituido, H y heteroalquilo sustituido o no sustituido; o

R⁵ es:



10 en la que

a es un número entero seleccionado de 1 a 10 y opcionalmente se selecciona de 1 a 5; cada R¹⁰ y cada R¹¹ se selecciona independientemente de H, alquilo sustituido o no sustituido, OH y NH₂;

R¹² se selecciona de H, R⁷, halógeno, ciano, amidino, OR⁷, NR⁷R⁸, SR⁷, -N(R⁷)S(O)₂R⁸, -C(O)R⁷, -C(O)OR⁷, -C(O)NR⁷R⁸

15 en la que

cada R⁷ y cada R⁸ se selecciona independientemente de H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido; y

20 a condición de que R^a y R*, junto con los átomos a los que se unen, estén opcionalmente combinados para formar un anillo de heterocicloalquilo sustituido o no sustituido de 6 a 10 miembros;

o una sal, hidrato, solvato o anhídrido del mismo;

25 en el que el término "alquilo" significa alquilo C₁-C₁₀; y en el que los sustituyentes para radicales de alquilo se seleccionan cada uno independientemente 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(C₁-C₄)alquilo, en un número que varía de cero a (2m'+1), donde m' es el número total de átomos de carbono en el grupo "alquilo", y en el que R', R'', R''', R'''' y R''''' se refieren cada uno independientemente a grupos hidrógeno, heteroalquilo, arilo, alquilo, alcoxi, tioalcoxi o grupos arilalquilo.

30 La invención también proporciona una composición que comprende:

a) un primer estereoisómero del compuesto de la invención,

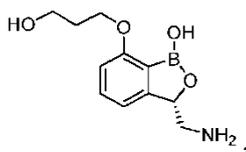
b) al menos un estereoisómero adicional del compuesto;

35 en el que el primer estereoisómero está presente en un exceso enantiomérico de al menos 80 % en relación con dicho al menos un estereoisómero adicional, y opcionalmente en el que el primer estereoisómero está presente en un exceso enantiomérico de al menos 92 % en relación con dicho al menos un estereoisómero adicional.

La invención también proporciona una composición (A) o (B):

(A) una composición que comprende:

a) un (S)-estereoisómero que está:

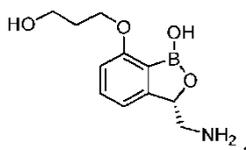


opcionalmente como una sal, hidrato, solvato o anhídrido del mismo, y

b) el (R)-estereoisómero correspondiente, opcionalmente como una sal, hidrato, solvato o anhídrido del mismo;

5 en la que el (S)-estereoisómero está presente en un exceso enantiomérico de al menos 80 % en relación con el (R)-estereoisómero; o

(B) una composición que comprende



10 o una sal, hidrato, solvato o anhídrido del mismo, en la que la composición está sustancialmente libre del (R) enantiómero del compuesto.

La invención también proporciona una combinación que comprende el compuesto de la invención, siendo las sales de los compuestos anteriormente mencionados sales farmacéuticamente aceptables, junto con al menos otro agente terapéuticamente activo.

La invención también proporciona una formulación farmacéutica que comprende:

15 a) un compuesto de la invención, siendo las sales de los compuestos anteriormente mencionados sales farmacéuticamente aceptables;

y

b) un excipiente farmacéuticamente aceptable,

y en la que la formulación farmacéutica es opcionalmente una forma farmacéutica unitaria.

20 La invención también proporciona un compuesto, composición, combinación o formulación farmacéutica de la invención para su uso como un medicamento o para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana.

La invención también proporciona un método (A) o (B) distinto de un método para tratar el cuerpo humano o animal por terapia:

25 (A) un método para inhibir una enzima, que comprende: poner en contacto la enzima con el compuesto de la invención, inhibiendo de este modo la enzima, opcionalmente, en el que la enzima es una ARNt sintetasa que comprende un dominio de edición, por ejemplo una leucil ARNt sintetasa; o

(B) un método para destruir y/o prevenir el crecimiento de un microorganismo, que comprende: poner en contacto el microorganismo con una cantidad eficaz del compuesto de la invención, de este modo destruyendo y/o previniendo el crecimiento del microorganismo, opcionalmente en el que el microorganismo es una bacteria.

30 Se exponen aspectos adicionales de la invención en las reivindicaciones.

Descripción breve de los dibujos

La FIG. 1 presenta datos de CMI para compuestos representativos de la divulgación.

La FIG. 2 presenta datos de CI50 para compuestos representativos de la divulgación.

Descripción detallada de la invención

35 I. Definiciones y abreviaturas

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

- Se han usado las siguientes abreviaturas: ac.-acuoso; HATU-O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato; EDCI-clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida; m-CPBA-ácido-3-cloroperoxisbenzoico; equiv-equivalente; DIAD-diisopropil azodicarboxilato; DMF-N,N-dimetilformamida; DMSO-dimetilsulfóxido; AcOH-ácido acético; NaCNBH₃-cianoborohidruro de sodio; TA-temperatura ambiente; THF-tetrahidrofurano; Boc₂O-dicarbonato de di-*tert*-butilo; MeOH-metanol; EtOH-etanol; TFA-ácido trifluoroacético; DIPEA-N,N-diisopropiletilamina; PrOH-1-propanol; *i*-PrOH-2-propanol; pf-punto de fusión; NMM-N-metilmorfolina; B₂pin₂-bis(pinacolato)diboro; D/N-durante la noche; BzOOH-peróxido de benzoilo; THP-tetrahidropirano; Ac-acetilo; PTSA-ácido *para*-toluenosulfónico; Pyr.-Piridina; Cbz-benciloxicarbonilo; MPM-*p*-metoxibencilo; DHP-dihidropirano; CSA-ácido canforsulfónico; CTAB-bromuro de cetil trimetilamonio; sat.-saturado; Ci-ciclohexilo.
- «Compuesto de la divulgación» como se usa en la presente memoria se refiere a los compuestos analizados en la presente memoria, sales (por ejemplo sales farmacéuticamente aceptables), profármacos, solvatos e hidratos de estos compuestos.
- CMI, concentración mínima inhibidora, es el punto donde el compuesto detiene más del 50 % del crecimiento celular, preferentemente 60 % del crecimiento celular, preferentemente 70 % del crecimiento celular, preferentemente 80 % del crecimiento celular, preferentemente 90 % del crecimiento celular, en relación con un control no tratado.
- Si los grupos sustituyentes se especifican con sus fórmulas químicas convencionales, escritas de izquierda a derecha, abarcan de igual manera los sustituyentes químicamente idénticos, que resultarían de la escritura de la estructura de derecha a izquierda, por ejemplo, -CH₂O- tiene como fin también mencionar -OCH₂-.
- 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 algunos casos el término "alquilo" significa una cadena lineal o ramificada, o combinaciones de las mismas, que puede ser completamente saturada, mono o poliinsaturada y puede incluir radicales di- y multivalentes. Los ejemplos de radicales hidrocarbonados saturados incluyen, pero no se limitan a, 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 derivado de un alcano, como se ejemplifica, entre otros, con -CH₂CH₂CH₂CH₂-, e incluye también aquellos grupos descritos a continuación como "heteroalquileo". Típicamente, un grupo alquilo (o alquileo) tendrá de 1 a 24 átomos de carbono, prefiriéndose los grupos que tienen 10 o menos átomos de carbono en la presente divulgación. 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.
- Los términos "alcoxi", "alquilamino" y "alquilitio" (o tialcoxi) 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 algunos casos el término "heteroalquilo", por sí mismo o en asociación con otro término, significa una cadena lineal o ramificada, o combinaciones de las mismas, que consta del número indicado de átomos de carbono y al menos un heteroátomo. En un caso, los heteroátomos pueden seleccionarse del grupo que consiste en B, O, N y S, y en el que los átomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente y el heteroátomo de nitrógeno puede cuaternizarse 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, pero no se limitan a, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -CH₂-CH=N-OCH₃ y -CH=CH-N(CH₃)-CH₃. Pueden ser consecutivos hasta dos heteroátomos, tal como, por ejemplo, -CH₂-NH-OCH₃. De manera similar, el término "heteroalquileo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente procedente de

heteroalquilo, como se ejemplifica, entre otros, con $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2-$ y $-\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2-$. Para grupos heteroalquilenos, los heteroátomos también pueden ocupar cualquiera o ambos de los extremos de cadena (por ejemplo, alquilenoxi, alquilenodioxi, alquilenamino, alquilenodiamino y similares). Aún más, para grupos de enlace de alquilenos y heteroalquilenos, 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, tetrahidrofurano-2-ilo, tetrahidrofurano-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 (C₁-C₄)" 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 (preferentemente de 1 a 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 un caso, el heteroátomo puede seleccionarse de B, N, O y S, en el que los átomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente y el átomo o átomos de nitrógeno se cuaternizan 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, 6-quinolilo, dioxaborolano, dioxaborinano y dioxaborepano. 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 ejemplo, 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 (por ejemplo, bencilo, 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 "ariloxialquilo" 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 (por ejemplo, fenoximetilo, 3-(1-naftiloxi)propilo y similares).

En resumen, el término "heteroarilo" cuando se usa junto con otros términos (por ejemplo, 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 ejemplo, 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 ejemplo, 2-piridiloximetilo y similares).

Cada uno de los términos anteriores (por ejemplo, "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 alquilenos, alquilenos, heteroalquilenos, heteroalquilenos, alquilenos, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilenos y heterocicloalquilenos) se denominan genéricamente "sustituyentes de grupo alquilo" y pueden ser uno o más de una variedad de grupos seleccionados de, entre otros: $-\text{R}'$, $-\text{OR}'$, $=\text{O}$, $=\text{NR}'$, $=\text{N-OR}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SR}'$, $-\text{halógeno}$, $-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}'''$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{NR}'\text{R}''\text{R}''')=\text{NR}''''$, $-\text{NR}''''\text{C}(\text{NR}'\text{R}''\text{R}''')=\text{NR}''''$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{CH}(\text{Ph})_2$, fluoroalcoxi (C₁-C₄) y fluoroalquilo (C₁-C₄), en un número que oscila de cero a (2m'+1), donde m' es el número total de átomos de carbonos en dicho radical. R', R'', R''', R'''' y R''''' se refiere cada uno preferentemente independientemente a grupos hidrógeno, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, por ejemplo arilo sustituido con 1-3 halógenos, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi o tioalcoxi, o grupos arilalquilo. Cuando un compuesto de la divulgación incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente, como también 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 del análisis 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 ejemplo, -CF₃ y -CH₂CF₃) y acilo (por ejemplo, -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 denominan genéricamente "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 preferentemente 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 divulgación incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente, como también 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. Como alternativa, 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 a 4. Uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo así formado puede reemplazarse opcionalmente con un doble enlace. Como alternativa, 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 a 3 y X es -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- o -S(O)₂NR'-. Los sustituyentes R, R', R'' y R''' preferentemente se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) sustituido o no sustituido.

"Anillo " como se usa en la presente memoria, significa un cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. Un anillo incluye restos de anillo condensados. 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 a 7 átomos en la disposición circunferencial. A menos que se especifique de otro modo, el anillo incluye opcionalmente un heteroátomo. Así, la expresión "anillo de 5 a 7 miembros" incluye, por ejemplo fenilo, piridinilo y piperidinilo. La expresión "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), germanio (Ge), aluminio (Al) y boro (B).

La expresión "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.

La expresión "grupo protector amino" significa un grupo protector adecuado para prevenir reacciones indeseadas en un nitrógeno amino. Los grupos protectores amino representativos incluyen, pero sin limitación, formilo; grupos acilo, por ejemplo grupos alcanóilo, tales como acetilo, tricloroacetilo o trifluoroacetilo; grupos alcocarbonilo, tales como terc-butoxicarbonilo (Boc); grupos arilmetoxicarbonilo, tales como benciloxicarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc); grupos arilmetilo, tales como bencilo (Bn), tritilo (Tr) y 1,1-di-(4'-metoxifenil)metilo; grupos sililo, tales como trimetilsililo (TMS) y terc-butildimetilsililo (TBS); y similares.

La expresión "grupo protector hidroxil" significa un grupo protector adecuado para prevenir reacciones indeseadas en un grupo hidroxil. Los grupos protectores hidroxil representativos incluyen, pero sin limitación, grupos alquilo, tales como metilo, etilo y terc-butilo; grupos acilo, por ejemplo grupos alcanóilo, tales como acetilo; grupos arilmetilo, tales como bencilo (Bn), p-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm) y difenilmetilo (benzhidrido, DPM); grupos sililo, tales como trimetilsililo (TMS) y terc-butildimetilsililo (TBS); 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.

La expresión "derivado de" incluye su significado en lenguaje habitual y también se refiere a una molécula que es

99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 90%, 89%, 88%, 87%, 86%, 85%, 84%, 83%, 82%, 81%, 80%, 75%, 70%, 65% o 60% homóloga de una molécula referenciada. Las moléculas indicadas en esta definición incluyen cadenas de ARN o ADN, oligonucleótidos, polipéptidos o proteínas de cualquier longitud o composición.

5 Se entiende que la expresión "no afín" abarca las formas tanto singular como plural de la palabra, es decir, la expresión "aminoácido no afín" comprende uno o más aminoácidos.

Por cantidad "eficaz" de un fármaco, formulación o permeado se entiende una cantidad suficiente de un agente activo para proporcionar el efecto local o sistémico deseado. Una cantidad "eficaz desde el punto de vista tópico", "eficaz desde el punto de vista cosmético", "farmacéuticamente eficaz" o "terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de fármaco necesaria para producir el resultado terapéutico deseado.

10 "Eficaz desde el punto de vista tópico" hace referencia a un material que, cuando se aplica a la piel, la uña, el pelo, la pata o la pezuña produce un resultado farmacológico deseado o bien local, en el sitio de aplicación, o sistémico como consecuencia del pasaje transdérmico de un principio activo en el material.

15 "Eficaz desde el punto de vista cosmético" hace referencia a un material que, cuando se aplica a la piel, la uña, el pelo, la pata o la pezuña, produce un resultado cosmético deseado local, en el lugar de la aplicación de un principio activo en el material.

20 Se entiende que la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" incluye sales de los compuestos de la divulgación que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares hallados en los compuestos descritos en la presente memoria. Cuando los compuestos contienen funcionalidades relativamente ácidas, pueden obtenerse sales de adición de bases poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, bien pura o bien en un disolvente inerte. Los ejemplos de sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico o magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos contienen funcionalidades relativamente ácidas, pueden obtenerse sales de adición de ácidos poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, bien puro o bien en un disolvente inerte. Los ejemplos de sales de adición de ácidos 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 (1977)). Ciertos compuestos específicos de la divulgación contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de bases o ácidos.

35 Las formas neutras de los compuestos se regeneran preferentemente poniendo en contacto la sal con una base o un 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.

40 Además de formas de sal, la presente divulgación proporciona compuestos que están una forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos o complejos descritos en la presente memoria experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos. Adicionalmente, los profármacos pueden convertirse en los compuestos por métodos químicos o bioquímicos en un ambiente *ex vivo*.

45 Ciertos compuestos de la presente divulgación pueden existir en sus formas no solvatadas así como formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a formas no solvatadas y están abarcadas dentro del alcance de la presente divulgación. Ciertos compuestos pueden existir en múltiples formas cristalinas y amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente divulgación y se pretende que estén dentro del alcance de la presente divulgación.

50 Ciertos compuestos de la presente divulgación poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos e isómeros individuales están abarcados dentro del alcance de la presente divulgación. Las representaciones gráficas de compuestos racémicos, ambiescalémicos y escalémicos o enantioméricamente puros usados en la presente memoria se toman de Maehr, J. Chem. Ed. 1985, 62: 114-120. Se usan cuñas sólidas y discontinuas 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.

55 Los compuestos de la divulgación pueden existir en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. La divulgación contempla todos estos compuestos, incluyendo *cis*- y *trans*-isómeros, (-) y (+)-enantiómeros, (R)- y (S)-enantiómeros, diastereómeros, (D)-isómeros, (L)-isómeros, las mezclas racémicas de los mismos, y otras mezclas

de los mismos, tales como mezclas enantiomérica o diastereoméricamente enriquecidas, que quedan dentro del alcance de la divulgación. Pueden estar presentes átomos de carbono asimétricos adicionales en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Se pretende que todos estos isómeros, así como mezclas de los mismos estén incluidos en la presente divulgación.

- 5 Se pueden preparar isómeros (*R*) y (*S*) ópticamente activos e isómeros *d* y *l* usando sintones quirales o reactivos quirales o se pueden resolver usando técnicas convencionales. Si, por ejemplo, se desea un enantiómero particular de un compuesto de la presente divulgación, este puede prepararse por síntesis asimétrica, o por derivatización con un adyuvante quiral, donde la mezcla diastereómera resultante se separa y el grupo adyuvante se escinde para proporcionar los enantiómeros puros deseados. Como alternativa, 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 ejemplo, formación de carbamatos a partir de aminas).

Los compuestos de la presente divulgación 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 (¹²⁵I) o carbono-14 (¹⁴C). Se pretende que todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente divulgación, sean o no radiactivas, estén abarcadas dentro del alcance de la presente divulgación.

La expresión "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 hospedador o paciente. Los vehículos 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 bien conocida para los expertos en la técnica de los productos cosméticos y farmacéuticos tópicos. Se puede encontrar información adicional acerca de los vehículos en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^a Ed., Lippincott, Williams y Wilkins (2005) que se incorpora en la presente memoria por referencia.

"Vehículo tópico farmacéuticamente aceptable" y términos equivalentes hacen referencia a vehículos farmacéuticamente aceptables, como se ha descrito anteriormente en la presente memoria, adecuados para aplicación tópica. Un vehículo líquido o en crema inactivo capaz de suspender o disolver el agente(s) activo(s), y que tiene las propiedades de no ser tóxico ni inflamatorio cuando se aplica a la piel, la uña, el pelo, la pata o la pezuña es un ejemplo de un vehículo tópico farmacéuticamente aceptable. Este término tiene como fin específicamente abarcar también materiales vehículo para uso en productos cosméticos tópicos.

La expresión "aditivo farmacéuticamente aceptable" se refiere a conservantes, antioxidantes, fragancias, emulsionantes, tintes y excipientes conocidos o utilizados en el campo de la formulación de fármacos y que no interfieren en forma incorrecta con la eficacia de la actividad biológica del agente activo, y que es lo suficientemente no tóxico para el hospedador o el paciente. Los aditivos para formulaciones tópicos se conocen en la técnica, y se pueden añadir a la composición tópica, siempre y cuando sean farmacéuticamente aceptables y no perjudiciales para las células epiteliales o su función. Asimismo, no deben causar deterioro en la estabilidad de la composición. Por ejemplo, las cargas inertes, anti-irritantes, agentes de pegajosidad, excipientes, fragancias, opacificadores, antioxidantes, agentes gelificantes, estabilizadores, tensioactivos, emolientes, agentes colorantes, conservantes, agentes tamponantes, otros potenciadores de la permeación y otros componentes convencionales de las formulaciones para administración tópica o transdérmica conocidos en la técnica.

Las expresiones "mejora", "mejora de la penetración" o "mejora de la permeación" se refieren a un incremento en la permeabilidad de la piel, la uña, el pelo, la pata o la pezuña a un fármaco, para aumentar la tasa a la cual penetra el fármaco a través de la piel, la uña, el pelo, la pata o la pezuña. La mejora de la permeación a través del uso de dichos potenciadores se puede observar, por ejemplo, midiendo la tasa de difusión del fármaco a través de la piel, la uña, el pelo, la pata o la pezuña del animal, utilizando un aparato de celdas de difusión. Una celda de difusión se describe en Merritt et al. Diffusion Apparatus for Skin Penetration, J of Controlled Release, 1 (1984) pág. 161-162. La expresión "potenciador de la permeación" o "potenciador de la penetración" se refiere a un agente o a una mezcla de agentes que, solos o combinados, actúan para aumentar la permeabilidad de la piel, las uñas, el pelo o las pezuñas a un fármaco.

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

La expresión "administración tópica" hace referencia a la aplicación de un agente farmacéutico a la superficie externa de la piel, la uña, el pelo, la pata o la pezuña, de modo que el agente atraviese la superficie externa de la piel, la uña, el pelo, la pata o la pezuña e ingrese en los tejidos subyacentes. La administración tópica incluye la

aplicación de la composición a piel, uñas, pelo, patas o pezuñas intactos o a una herida rota, en carne viva o abierta de la piel, la uña, el pelo, la pata o la pezuña. La administración tópica de un agente farmacéutico puede producir una distribución limitada del agente a la piel y los tejidos circundantes, o, cuando el agente es eliminado del área de tratamiento por el torrente circulatorio, puede resultar en la distribución sistémica del agente.

5 La expresión "administración transdérmica" se refiere a la difusión de un agente a través de la barrera de la piel, la uña, el pelo, la pata o la pezuña que resulta de la administración tópica u otra aplicación de una composición. La capa córnea actúa como una barrera y muy pocos agentes farmacéuticos son capaces de penetrar en la piel intacta. En cambio, la epidermis y la dermis son permeables a muchos solutos, y la absorción de fármacos ocurre por lo tanto más fácilmente a través de la piel, la uña, el pelo, la pata o la pezuña erosionados o desprendidos de otro modo de la capa córnea para exponer la epidermis. La administración transdérmica incluye inyección u otras formas de administración a través de cualquier parte de la piel, la uña, el pelo, la pata o la pezuña, o la membrana mucosa, y la absorción o permeación a través de la parte restante. La absorción a través de la piel, la uña, el pelo, la pata o la pezuña intactos se puede potenciar disponiendo el agente activo en un vehículo farmacéuticamente aceptable apropiado antes de la aplicación a la piel, la uña, el pelo, la pata o la pezuña. La administración tópica pasiva puede consistir en aplicar el agente activo directamente al sitio de tratamiento en combinación con emolientes o potenciadores de la penetración. Tal como se emplea en la presente memoria, se pretende que la administración transdérmica incluya la administración por permeación a través del tegumento, por ejemplo, la piel, la uña, el pelo, la pata o la pezuña.

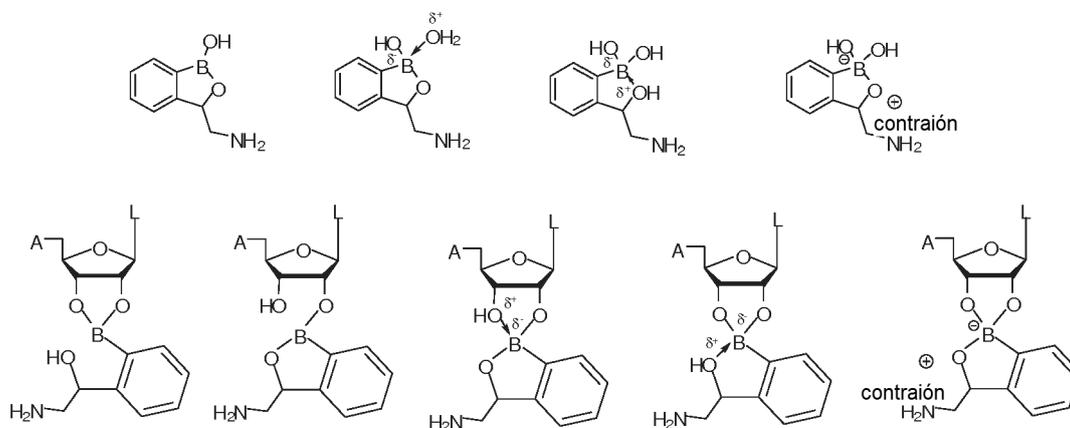
20 La expresión "infección microbiana" o "infección por un microorganismo" se refiere a cualquier infección de un tejido hospedador por un agente infeccioso incluyendo, pero sin limitación, virus, bacterias, micobacterias, hongos y parásitos (véase, por ejemplo, Harrison's Principles of Internal Medicine, pp. 93-98 (Wilson et al., eds., 12ª ed. 1991); Williams et al., J. of Medicinal Chem. 42:1481-1485 (1999), cada uno incorporado en el presente documento por referencia en su totalidad).

25 "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 tisular, homogeneizados, plasma y sangre. Las aplicaciones *in vivo* se realizan en general en mamíferos, preferentemente seres humanos.

"Inhibir" y "bloquear" se utilizan indistintamente en la presente memoria para hacer referencia al bloqueo parcial o total de enzimas. En un caso, la enzima es un dominio de edición de una ARNt sintetasa.

30 Una "unidad de uña humana", tal como se define en la presente memoria, puede ser la lámina ungueal, el lecho de la uña, el pliegue proximal de la uña, el pliegue lateral de la uña y sus combinaciones.

35 El boro puede formar enlaces dativos con oxígeno o nitrógeno en algunas circunstancias en esta divulgación. Los enlaces dativos son habitualmente más débiles que los enlaces covalentes. En situaciones en las que un boro se une covalentemente con al menos un oxígeno o nitrógeno, y al mismo tiempo se une de forma dativa con un oxígeno o nitrógeno, respectivamente, el enlace dativo y el enlace covalente entre el boro y los dos heteroátomos idénticos pueden interconvertirse o estar en forma de un híbrido de resonancia. Existe una posible incertidumbre en torno a la naturaleza y el alcance exactos de la compartición de los electrones en estas situaciones. No se pretende que las estructuras provistas incluyan todos y cada uno de los escenarios de enlace posibles entre el boro y el átomo al que está unido. Son ejemplos no limitativos de estos enlaces los siguientes:

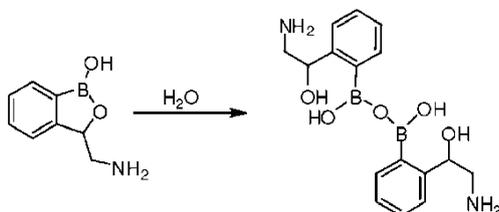


40 Los compuestos que comprenden un boro unido a un carbono y tres heteroátomos (tal como los tres oxígenos descritos en esta sección) pueden opcionalmente contener un boro con carga negativa total o un boro con carga negativa parcial, debido a la naturaleza del enlace dativo entre el boro y uno de los oxígenos. Debido a la carga negativa, un contraión con carga positiva puede asociarse a este compuesto, formando así una sal. Los ejemplos de

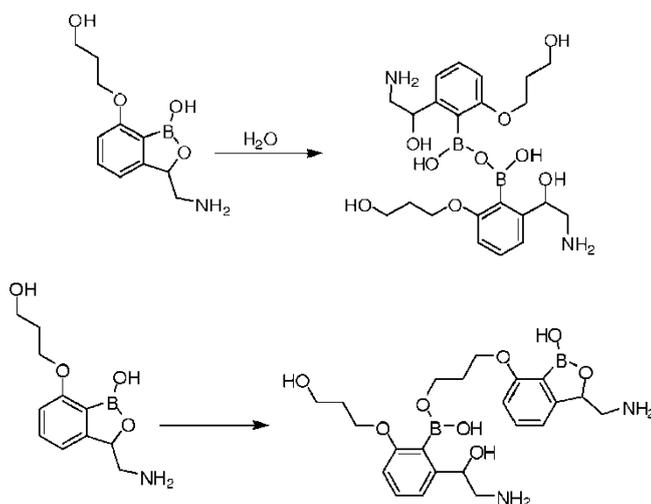
contraiones con carga positiva incluyen H^+ , H_3O^+ , calcio, sodio, amonio, potasio. Las sales de estos compuestos están contenidas de manera implícita en las descripciones de estos compuestos.

La presente divulgación también abarca 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 divulgación o análogos reactivos de los mismos. Por ejemplo, se pueden formar dímeros de (A1) en las siguientes condiciones:

5

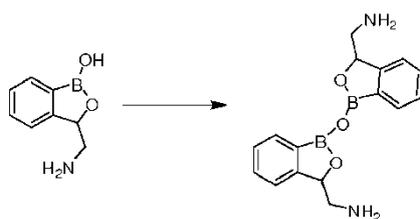


En otro ejemplo, se pueden formar dímeros de (A46) en las siguientes condiciones:

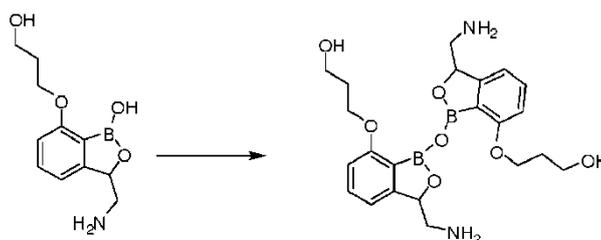


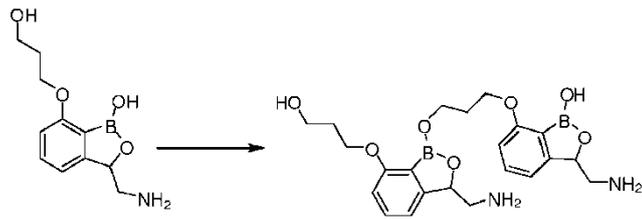
10

La presente divulgación también abarca compuestos que son anhídridos de los ésteres borónicos cíclicos que se sintetizan sometiendo estos compuestos a condiciones de deshidratación. Se exponen ejemplos de estos anhídridos a continuación:

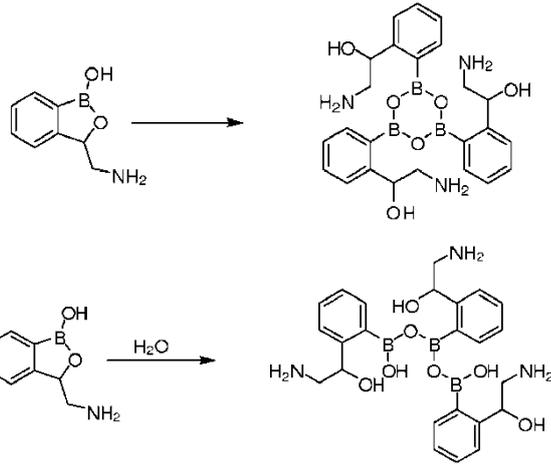


15 y

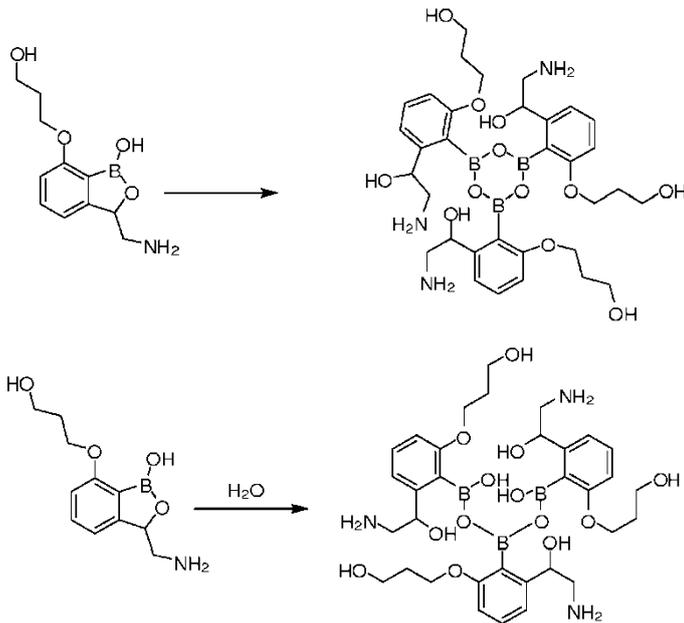




También se producen trímeros de los compuestos de la divulgación. Por ejemplo, se pueden formar trímeros de ésteres borónicos acíclicos de la siguiente manera:

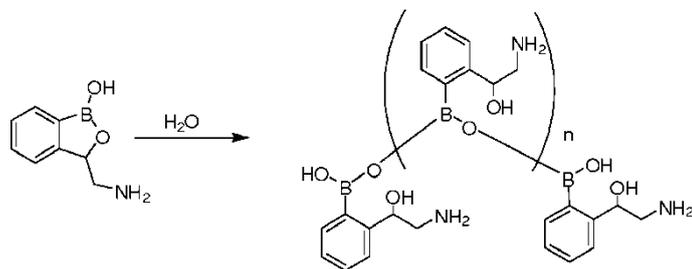


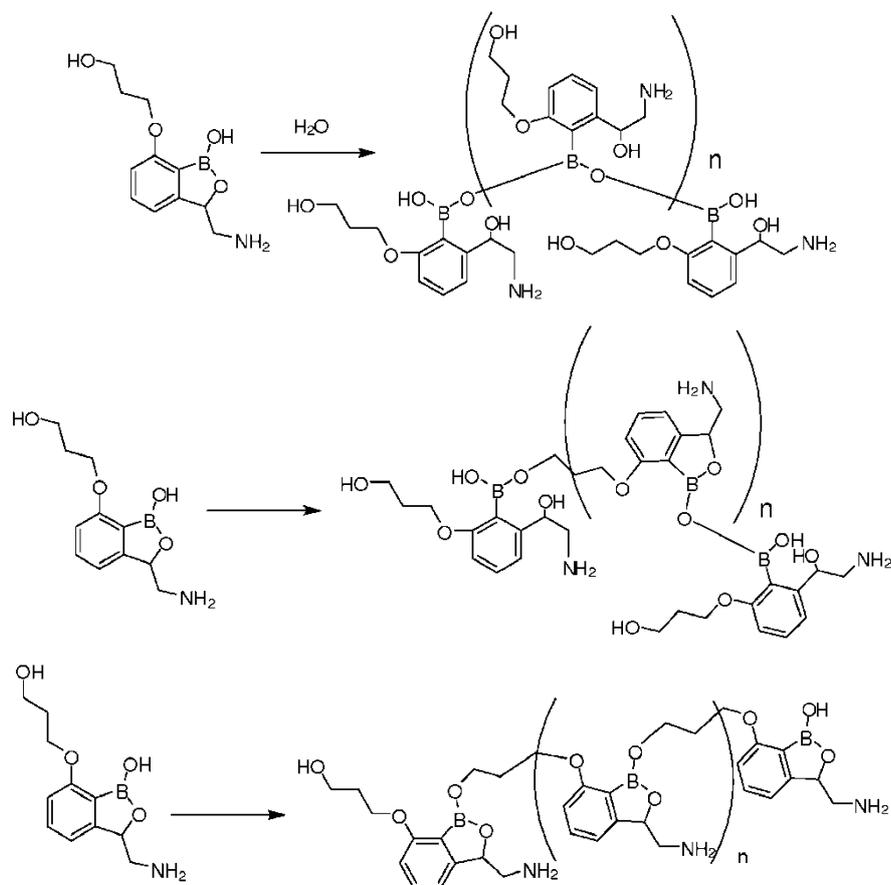
5



También se producen polímeros de los compuestos de la divulgación mediante la retirada de ciertos grupos protectores en ácido fuerte. Por ejemplo, se pueden formar trímeros de ésteres borónicos acíclicos de la siguiente manera:

10





5 También son útiles en la presente divulgación 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 divulgación o análogos reactivos de los mismos. Las especies poli y multivalentes pueden ensamblarse a partir de una única especie o más de una especie de la divulgación. Por ejemplo, una construcción dimérica puede ser "homodimérica" o "heterodimérica". Además, están dentro del alcance de la presente divulgación construcciones poli y multivalentes en las que se une un compuesto de la divulgación o un análogo reactivo del mismo con un armazón oligomérico o polimérico (por ejemplo, polilisina, dextrano, almidón de hidroxietilo y similares). El armazón es preferentemente polifuncional (es decir que tiene una serie de sitios reactivos para unir compuestos de uso en la divulgación). Además, el armazón puede derivatizarse con una única especie de la divulgación o más de una especie de la divulgación.

15 Además, la presente divulgación incluye el uso de compuestos dentro del motivo expuesto en las fórmulas contenidas en la presente memoria, que se funcionalizan para proporcionar compuestos que tienen hidrosolubilidad que está potenciada en relación con compuestos análogos que están funcionalizados de forma similar. Por lo tanto, cualquiera de los sustituyentes expuestos en la presente memoria se puede reemplazar con radicales análogos que tienen hidrosolubilidad mejorada. Por ejemplo, está dentro del alcance de la divulgación reemplazar un grupo hidroxilo con un diol, o una amina con una amina cuaternaria, hidroxiamina o resto más hidrosoluble similar. En un caso, la hidrosolubilidad adicional es proporcionada por sustitución en un sitio no esencial para la actividad hacia el dominio de edición de los compuestos expuestos en la presente memoria con un resto que potencia la hidrosolubilidad de los compuestos precursores. Se conocen en la técnica métodos para mejorar la hidrosolubilidad de los compuestos orgánicos. Dichos métodos incluyen, pero sin limitación, funcionalizar un núcleo orgánico con un resto permanentemente cargado, por ejemplo, amonio cuaternario, o un grupo cargado a un pH fisiológicamente relevante, por ejemplo, ácido carboxílico, amina. Otros métodos incluyen anexar al núcleo orgánico grupos que contienen hidroxilo o amina, por ejemplo, alcoholes, polioles, poliéteres y similares. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, polilisina, polietilenimina, poli(etilenglicol) y poli(propilenglicol). Se conocen en la técnica químicas y estrategias de funcionalización adecuadas para estos compuestos. Véase, por ejemplo, Dunn, R. L., et al., Eds. POLYMERIC DRUGS AND DRUG DELIVERY SYSTEMS, ACS Symposium Series Vol. 469, American Chemical Society, Washington, D.C. 1991.

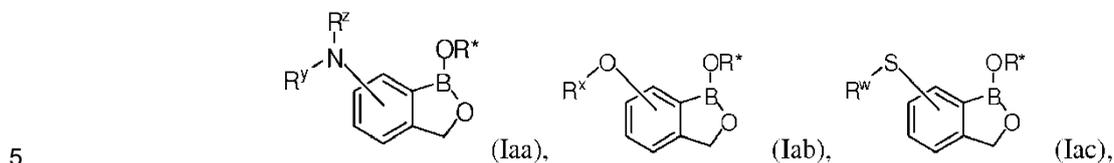
II. Introducción

La presente invención proporciona nuevos compuestos de boro como se expone en las reivindicaciones.

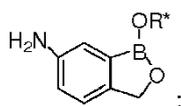
III. Los Compuestos

III.a) Ésteres Borónicos Cíclicos

En un caso, un compuesto desvelado en la presente memoria tiene una estructura que es un miembro seleccionado de:

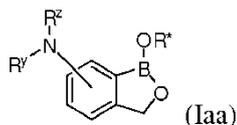


a condición de que el compuesto no sea

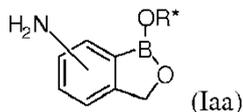


10 R^z , R^y , R^x y R^w son miembros seleccionados independientemente de un miembro seleccionado de H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido. R^* es un miembro seleccionado de H y una carga negativa.

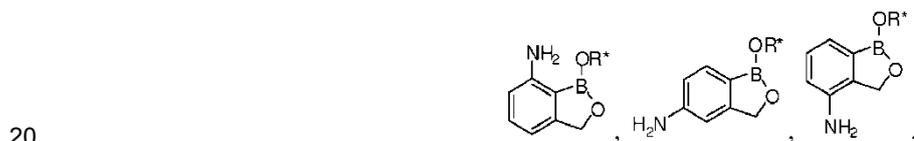
En un caso, el compuesto tiene una estructura de acuerdo con



15 en la que R^* es como se describe en la presente memoria, R^z es H y R^y es un miembro seleccionado de aminoalquilo sustituido o no sustituido, hidroxialquilo sustituido o no sustituido, carboxialquilo sustituido o no sustituido. En otro caso, el compuesto tiene una estructura que es

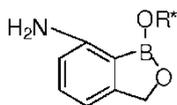


en la que R^* es como se describe en la presente memoria. En otro caso, el compuesto tiene una estructura que es un miembro seleccionado de:



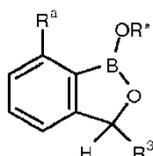
en la que R^* es como se describe en la presente memoria.

En otro caso, el compuesto tiene una estructura:



En otro caso, R^* es H.

25 En otro aspecto, la divulgación proporciona un compuesto que tiene una estructura de acuerdo con la fórmula:

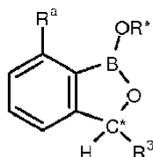


en la que R^* es un miembro seleccionado de H y una carga negativa. R^3 es un miembro seleccionado de H, ciano, nitroalquilo sustituido o no sustituido y aminoalquilo sustituido o no sustituido. R^a es un miembro seleccionado de H e $-YR^5$ en el que Y es un miembro seleccionado de O y S. R^5 es un miembro seleccionado independientemente de H, alquilo sustituido o no sustituido y heteroalquilo sustituido o no sustituido; a condición de que R^a y R^3 no puedan ser ambos H; a condición de que R^a y R^* , junto con los átomos con los que se une, se combinan opcionalmente para formar un anillo de heterocicloalquilo 6 a 10 miembros sustituido o no sustituido, o una sal, profármaco, hidrato o solvato del mismo, o una combinación de los mismos. En un caso, la divulgación proporciona un compuesto de la divulgación o una sal, profármaco, hidrato o solvato del mismo.

- 5
- 10 En un caso, hay una condición de que cuando R^3 es H, R^a no tiene una estructura que sea un miembro seleccionado de: benciloxi no sustituido, $-OCH_2COOH$, metoxi, etoxi. En un caso, hay una condición de que cuando R^3 es H, R^a no es benciloxi sustituido. En un caso, hay una condición de que cuando R^3 es H, R^a no es alquilo no sustituido. En un caso, hay una condición de que cuando R^3 es H, R^a no es alquilo sustituido no sustituido. En un caso, hay una condición de que cuando R^3 es H, R^a no comprende un resto de ácido carboxílico.

En un caso, hay una condición de que cuando R^a es H, R^3 no es ciano.

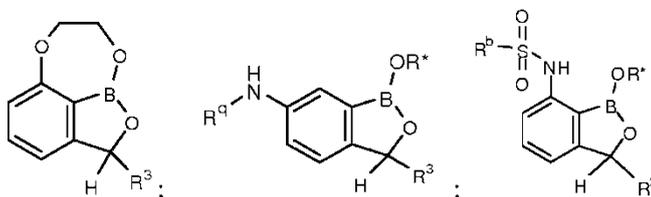
- 15 En un caso, el compuesto tiene una estructura de acuerdo con la siguiente fórmula:



en la que R^a , R^* y R^3 son como se describe en la presente memoria, y C^* es un átomo de carbono, y con la condición de que cuando R^3 no es H, C^* es un estereocentro que tiene una configuración que es un miembro seleccionado de (R) y (S).

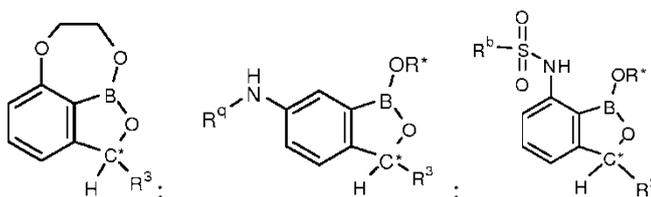
- 20 En un caso, Y es O. En un caso, Y es S.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un compuesto que tiene una estructura de acuerdo con la fórmula que es un miembro seleccionado de:

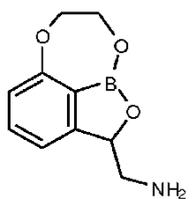


- 25 en la que R^* es un miembro seleccionado de H y una carga negativa. R^a es un miembro seleccionado de H y $-SO_2R^b$. R^b es un miembro seleccionado de fenilo no sustituido y piridinilo no sustituido. R^3 es un miembro seleccionado de H, ciano, nitroalquilo sustituido o no sustituido y aminoalquilo sustituido o no sustituido.

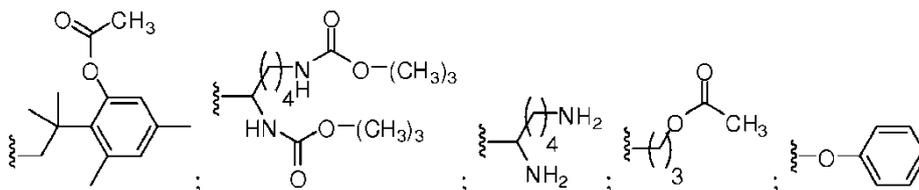
En un caso, el compuesto tiene una estructura de acuerdo con la siguiente fórmula:



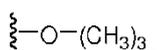
- 30 en la que R^a , R^* y R^3 son como se describe en la presente memoria, y C^* es un átomo de carbono, y con la condición de que cuando R^3 no es H, C^* es un estereocentro que tiene una configuración que es un miembro seleccionado de (R) y (S). En un caso, R^3 es un miembro seleccionado de H, $-CH_2NH_2$ y $-CH_2NO_2$. En otro caso, el compuesto de la divulgación tiene la siguiente estructura:



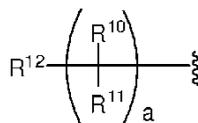
En un caso, R^3 es $-(CR^{20}R^{21})_nNR^{22}R^{23}$ en el que el índice n es un número entero seleccionado de 1 a 10; cada R^{20} y cada R^{21} es un miembro seleccionado independientemente de H, R^{26} , OR^{26} , $NR^{26}R^{27}$, SR^{26} , $-S(O)R^{26}$, $-S(O)_2R^{26}$, $-S(O)_2NR^{26}R^{27}$, $-C(O)R^{27}$, $-C(O)OR^{27}$, $-C(O)NR^{26}R^{27}$; R^{22} y R^{23} son miembros seleccionados independientemente de H, $-S(O)R^{28}$, $-S(O)_2R^{28}$, $-S(O)_2NR^{28}R^{29}$, $-C(O)R^{28}$, $-C(O)OR^{28}$, $-C(O)NR^{28}R^{29}$, nitro, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido en los que cada R^{26} , cada R^{27} , cada R^{28} y cada R^{29} es un miembro seleccionado independientemente de H, nitro, halógeno, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido. En un caso, n es un número entero seleccionado de 1 a 5. En un caso, n es 1. En un caso, R^{20} es alquilo sustituido o no sustituido. En un caso, R^{20} es alquilo no sustituido. En un caso, R^{20} es alquilo C_1 - C_4 no sustituido. En un caso, R^{20} es metilo. En un caso, R^{21} es H. En un caso, R^{23} es H. En un caso, R^3 es un miembro seleccionado de ciano y $-CH_2NO_2$. En un caso, R^{22} es un miembro seleccionado de $-C(O)R^{28}$ y $-C(O)OR^{28}$. En un caso, R^{28} es un miembro seleccionado de alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido. En un caso, R^{28} es un miembro seleccionado de $-(CR^{30}R^{31})_mR^{32}$, en el que R^{32} es un miembro seleccionado de arilo sustituido o no sustituido, $-NR^{33}R^{34}$ y OR^{33} , en el que el índice m es un número entero seleccionado de 0 a 10; cada R^{33} y cada R^{34} es un miembro seleccionado independientemente de H, nitro, halógeno, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido. En un caso, R^{28} es un miembro seleccionado de



y



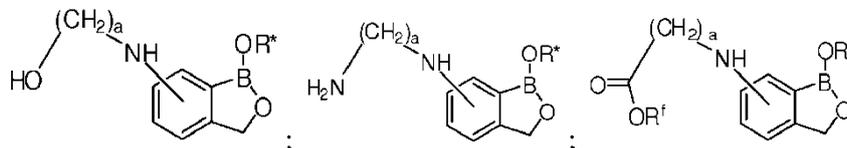
25 En un caso, R^5 es



en el que el índice a es un miembro seleccionado de 1 a 10. Cada R^{10} y cada R^{11} es un miembro seleccionado de H, alquilo sustituido o no sustituido, OH y NH_2 . R^{12} es un miembro seleccionado de H, R^7 , halógeno, ciano, amidino, OR^7 , NR^7R^8 , SR^7 , $-N(R^7)S(O)_2R^8$, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)NR^7R^8$. Cada R^7 y cada R^8 es un miembro seleccionado independientemente de H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido. En un caso, el índice a es un número entero seleccionado de 1 a 8. En un caso, el índice a es un número entero seleccionado de 2 a 4. En un caso, cada R^{10} y cada R^{11} es un miembro seleccionado de H, alquilo sustituido o no sustituido, OH y NH_2 . En un caso, cada R^{10} y cada R^{11} es un miembro seleccionado de H, hidroxialquilo y NH_2 . En un caso, al menos un R^{10} o R^{11} es un miembro seleccionado de hidroxialquilo y NH_2 . En un caso, cada R^{10} y cada R^{11} es H. En un caso R^{12} es un miembro seleccionado de H, ciano, amidino, $-N(R^7)S(O)_2R^8$, OR^7 , NR^7R^8 , $-C(O)OR^7$, $-C(O)NR^7R^8$, cada R^7 y cada R^8 es un miembro seleccionado independientemente de H alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido. En un caso, cada R^7 y cada R^8 es un miembro seleccionado independientemente de H, $-C(O)R^9$, $-C(O)NHR^9$, alquilo C_1 - C_4 sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido, en el que R^9 es alquilo C_1 - C_4 sustituido o no sustituido. En un caso, al menos un miembro seleccionado de R^7 y R^8 es un miembro seleccionado independientemente de $-C(O)R^9$ y $-C(O)NHR^9$, en el que R^9 es alquilo C_1 - C_4 sustituido o

no sustituido. En un caso, R^{12} es un miembro seleccionado de OH, NH_2 , metilo, etilo, $-NHS(O)_2CH_3$, ciano, $-NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)NHCH_2CH_3$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$, 4-(metoxi)fenilo, bencilo, $-NHC(O)OCH_2Ph$, $-C(O)NHCH_2CH_2OH$ y $-C(NH_2)(NH)$. En un caso, cuando R^{12} comprende OR^7 , el R^7 comprende un grupo protector hidroxilo; y cuando R^{12} comprende NR^7R^8 , al menos uno de los R^7 o R^8 comprende un grupo protector amino.

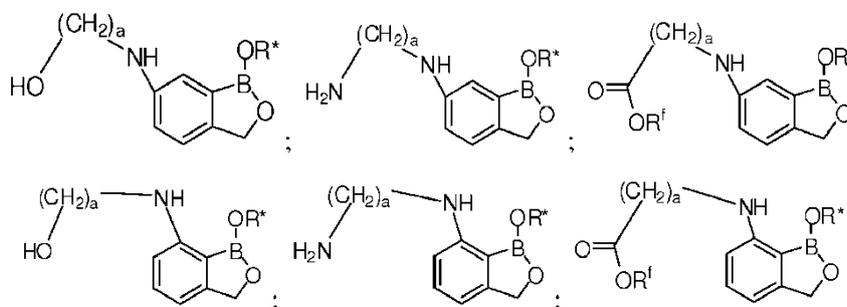
5 En otro caso, el compuesto tiene una estructura que es un miembro seleccionado de:



en la que el índice a es un número entero seleccionado de 1 a 20 y R^f es un miembro seleccionado de H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido. En otro caso, el índice a es un miembro seleccionado de 1 a 10. En otro caso, a es un miembro seleccionado de 1 a 5. En otro caso, R^* es H, R^f es H y a es un número entero seleccionado de 2, 3 y 4.

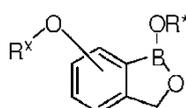
10 En otro caso, el índice a es un miembro seleccionado de 1 a 10. En otro caso, a es un miembro seleccionado de 1 a 5. En otro caso, R^* es H, R^f es H y a es un número entero seleccionado de 2, 3 y 4.

En otro caso, el compuesto tiene una estructura que es un miembro seleccionado de:



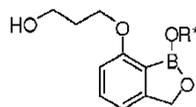
15 en la que a es un número entero seleccionado de 1 a 20 y R^f es un miembro seleccionado de H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido. En otro caso, a es un miembro seleccionado de 1 a 10. En otro caso, a es un miembro seleccionado de 1 a 5. En otro caso, R^* es H, R^f es H y a es un número entero seleccionado de 2, 3 y 4.

20 En un caso, el compuesto tiene una estructura de acuerdo con

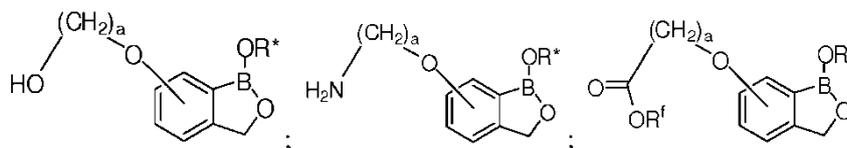


en la que R^* es como se describe en la presente memoria y R^x es un miembro seleccionado de aminoalquilo sustituido o no sustituido, hidroxialquilo sustituido o no sustituido, carboxialquilo sustituido o no sustituido. En un caso, R^x es un miembro seleccionado de alquilo sustituido o no sustituido y heteroalquilo sustituido o no sustituido.

25 En un caso, R^x es hidroxialquilo sustituido o no sustituido. En un caso, el compuesto es:



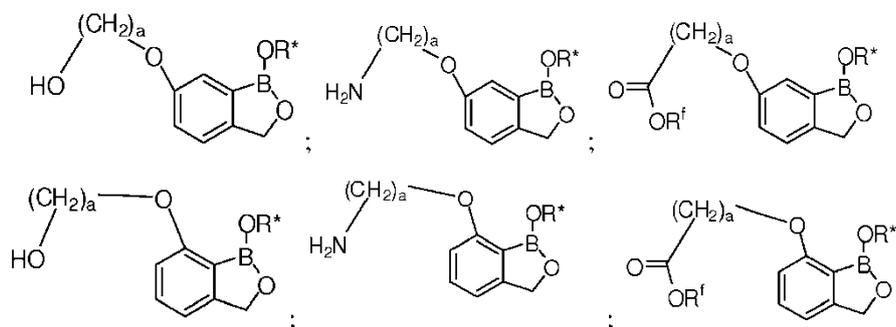
En otro caso, el compuesto tiene una estructura que es un miembro seleccionado de:



30 en la que a es un número entero seleccionado de 1 a 20 y R^f es un miembro seleccionado de H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido. En otro caso, a es un miembro seleccionado de 1 a 10. En otro caso, a es un miembro seleccionado de 1 a 5. En otro caso, R^* es H, R^f es H y a es un número entero seleccionado de 2, 3 y 4.

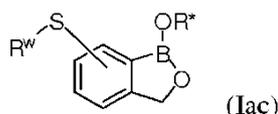
H y a es un número entero seleccionado de 2, 3 y 4.

En otro caso, el compuesto tiene una estructura que es un miembro seleccionado de:



5 en la que a es un número entero seleccionado de 1 a 20 y R^f es un miembro seleccionado de H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido. En otro caso, a es un miembro seleccionado de 1 a 10. En otro caso, a es un miembro seleccionado de 1 a 5. En otro caso, R* es H, R^f es H y a es un número entero seleccionado de 2, 3 y 4.

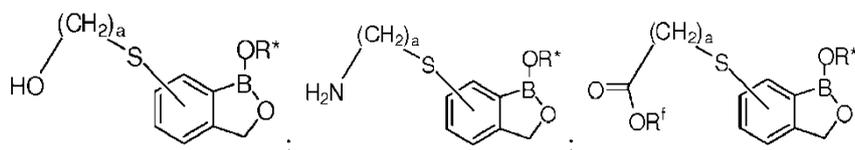
10 En un caso, el compuesto tiene una estructura de acuerdo con



en la que R* es como se describe en la presente memoria y R^w es un miembro seleccionado de aminoalquilo sustituido o no sustituido, hidroxialquilo sustituido o no sustituido, carboxialquilo sustituido o no sustituido. En un caso, R^w es un miembro seleccionado de alquilo sustituido o no sustituido y heteroalquilo sustituido o no sustituido. En un caso, R^w es hidroxialquilo sustituido o no sustituido.

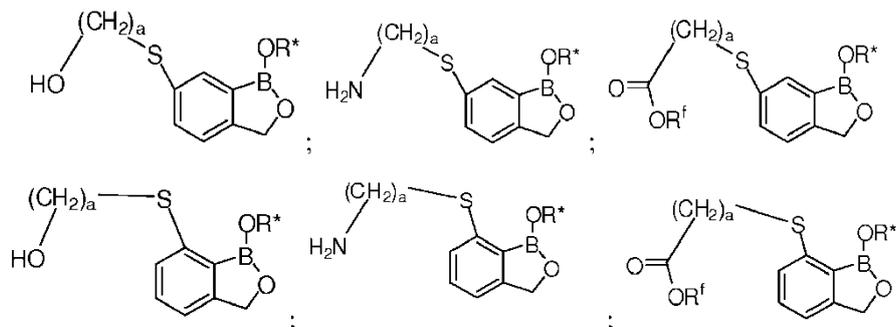
15 En un caso, R^w es hidroxialquilo sustituido o no sustituido.

En otro caso, el compuesto tiene una estructura que es un miembro seleccionado de:



20 en la que a es un número entero seleccionado de 1 a 20 y R^f es un miembro seleccionado de H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido. En otro caso, a es un miembro seleccionado de 1 a 10. En otro caso, a es un miembro seleccionado de 1 a 5. En otro caso, R* es H, R^f es H y a es un número entero seleccionado de 2, 3 y 4.

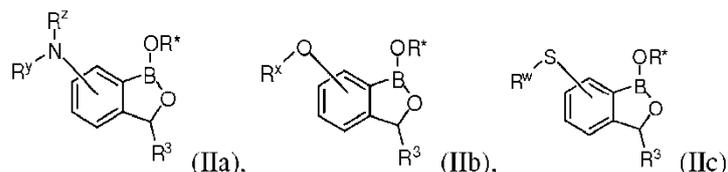
En otro caso, el compuesto tiene una estructura que es un miembro seleccionado de:



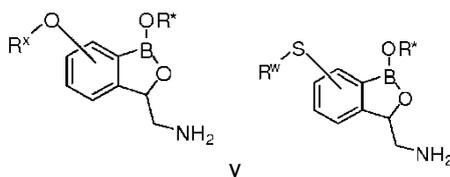
25 en la que a es un número entero seleccionado de 1 a 20 y R^f es un miembro seleccionado de H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido. En otro caso, a es un miembro seleccionado de 1 a 10. En otro caso, a es un miembro seleccionado de 1 a 5. En otro caso, R* es H, R^f es

H y a es un número entero seleccionado de 2, 3 y 4.

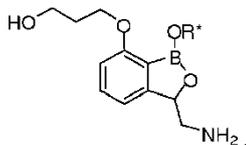
En otro caso, el compuesto tiene una estructura que es un miembro seleccionado de:



- 5 en la que R^z , R^y , R^x y R^w son miembros seleccionados independientemente de alquilo sustituido o no sustituido y heteroalquilo sustituido o no sustituido. R^* y R^3 son como se describe en la presente memoria. En un caso, el compuesto tiene una estructura que es un miembro seleccionado de:

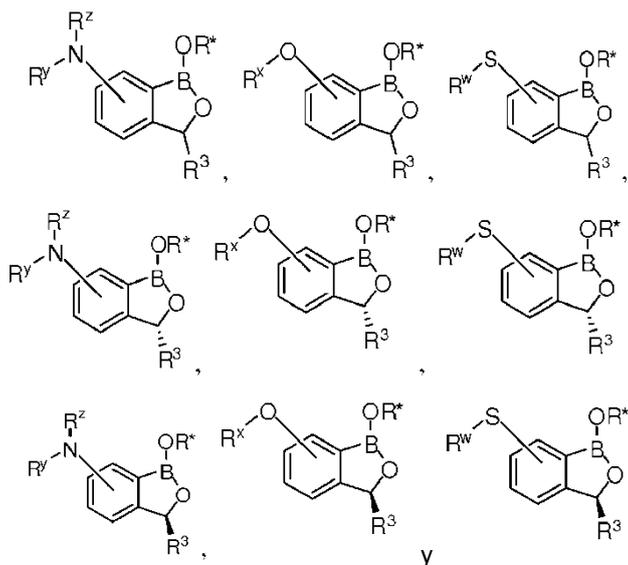


- 10 en la que R^* es como se define en la presente memoria, y R^x y R^w son miembros seleccionados independientemente de un miembro seleccionado de alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido. En otro caso, R^x y R^w son miembros seleccionados independientemente de alquilo sustituido o no sustituido y heteroalquilo sustituido o no sustituido. En otro caso, R^x y R^w son miembros seleccionados independientemente de hidroxialquilo sustituido o no sustituido. En otro caso, el compuesto es:

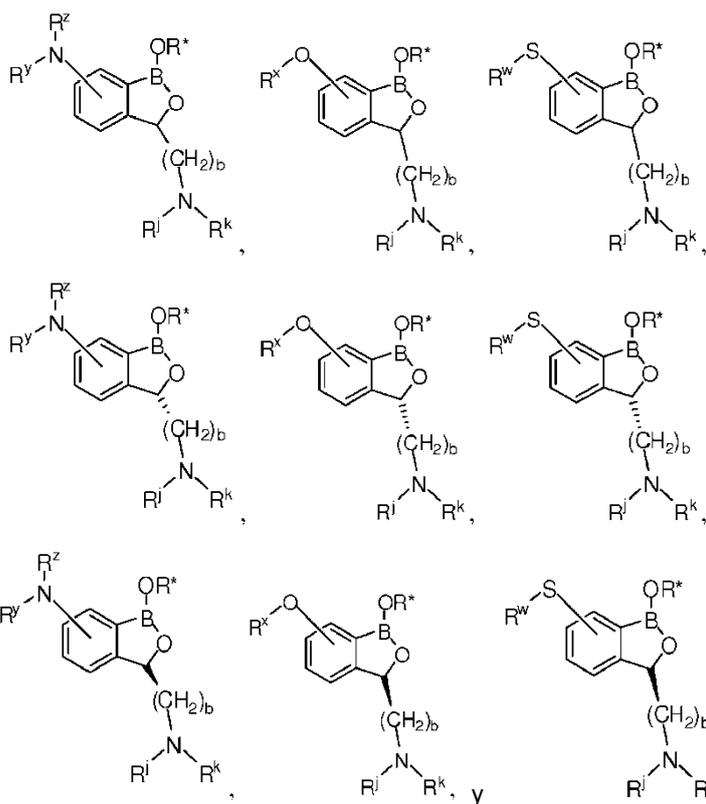


- 15 en el que R^* es como se define en la presente memoria.

En un caso, el compuesto de la divulgación tiene una estructura que es un miembro seleccionado de:

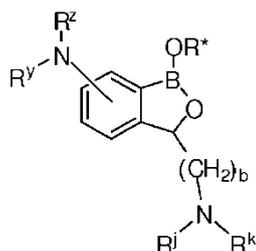


- 20 en el que R^* es como se define en la presente memoria, R^3 es aminoalquilo sustituido o no sustituido; R^z , R^y , R^x y R^w son miembros seleccionados independientemente de un miembro seleccionado de H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido. En otro caso, el compuesto de la divulgación tiene una estructura que es un miembro seleccionado de

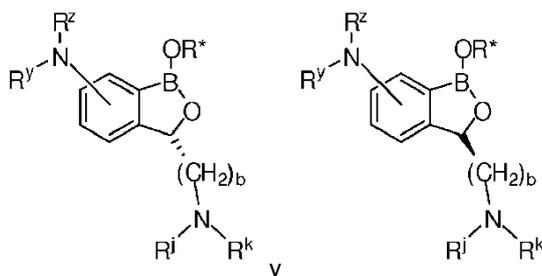


5 en el que R* es como se define en la presente memoria, b es un número entero seleccionado de 1 a 20 y R^Z, R^Y, R^X, R^W, R^I y R^K es un miembro seleccionado de H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido. En otro caso, b es un miembro seleccionado de 1 a 10. En otro caso, b es un miembro seleccionado de 1 a 5. En otro caso, b es 1, R^I y R^K es H. En otro caso, al menos un miembro seleccionado de R^I y R^K es un grupo protector amino.

10 En un caso, el compuesto tiene la siguiente estructura:

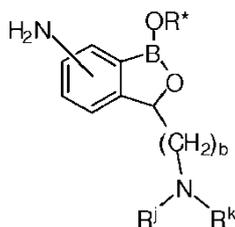


15 en la que R*, b, R^I y R^K son como se describe en la presente memoria, R^Z y R^Y son cada uno miembros seleccionados independientemente de aminoalquilo sustituido o no sustituido, hidroxialquilo sustituido o no sustituido, carboxialquilo sustituido o no sustituido. En otro caso, b es 1, R^I y R^K es H. En otro caso, al menos un miembro seleccionado de R^I y R^K es un grupo protector amino. En un caso, el compuesto tiene una estructura que es un miembro seleccionado de

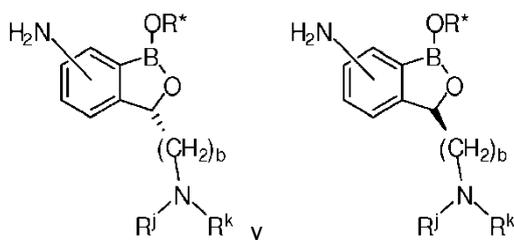


en el que R* es como se describe en la presente memoria, R^Y es H y R^Z es un miembro seleccionado de

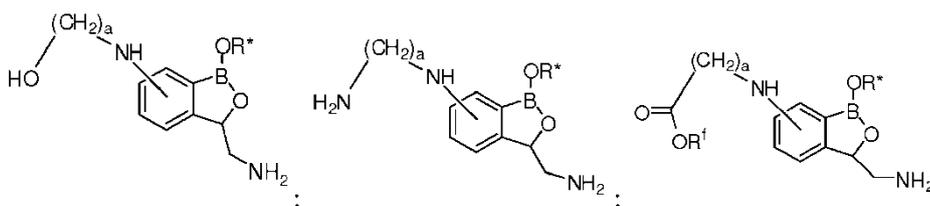
aminoalquilo sustituido o no sustituido, hidroxialquilo sustituido o no sustituido, carboxialquilo sustituido o no sustituido. En otro caso, b es 1, R^j y R^k es H. En un caso, el compuesto tiene la siguiente estructura:



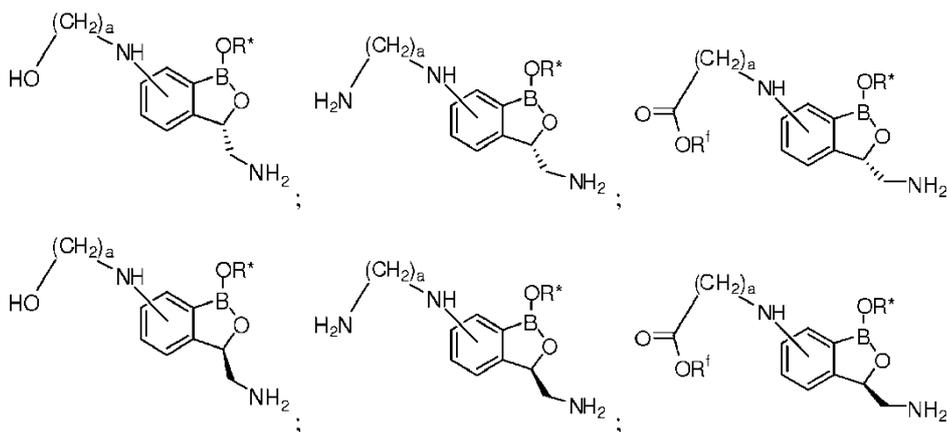
- 5 en la que R^{*}, b, R^j y R^k son como se define en la presente memoria. En un caso, el compuesto tiene una estructura que es un miembro seleccionado de:



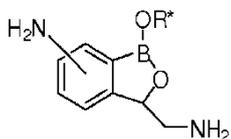
en la que R^{*}, b, R^j y R^k son como se define en la presente memoria. En otro caso, el compuesto tiene una estructura que es un miembro seleccionado de:



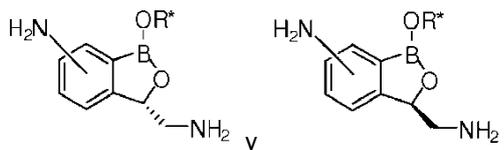
- 10 en la que R^{*} es como se define en la presente memoria. En otro caso, el compuesto tiene una estructura que es un miembro seleccionado de:



- 15 en la que R^{*} es como se define en la presente memoria, a es un número entero seleccionado de 1 a 20 y R^f es un miembro seleccionado de H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido. En otro caso, el índice a es un miembro seleccionado de 1 a 10. En otro caso, el índice a es un miembro seleccionado de 1 a 5. En otro caso, el compuesto es un miembro seleccionado de



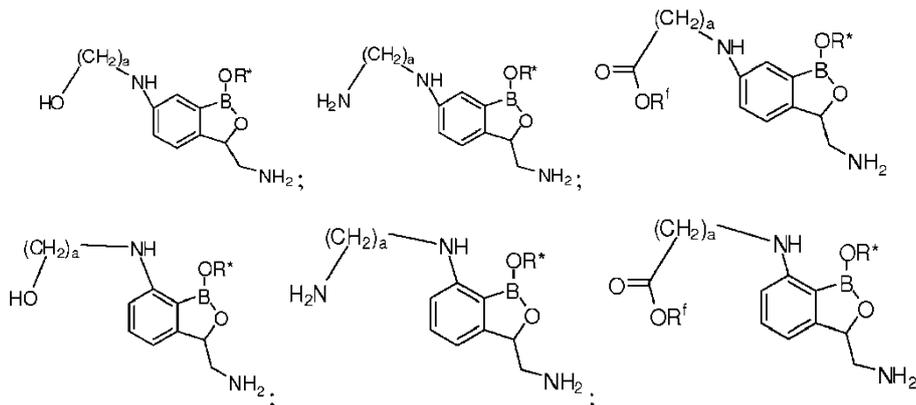
en el que R* es como se define en la presente memoria. En otro caso, el compuesto es un miembro seleccionado de



en el que R* es como se define en la presente memoria.

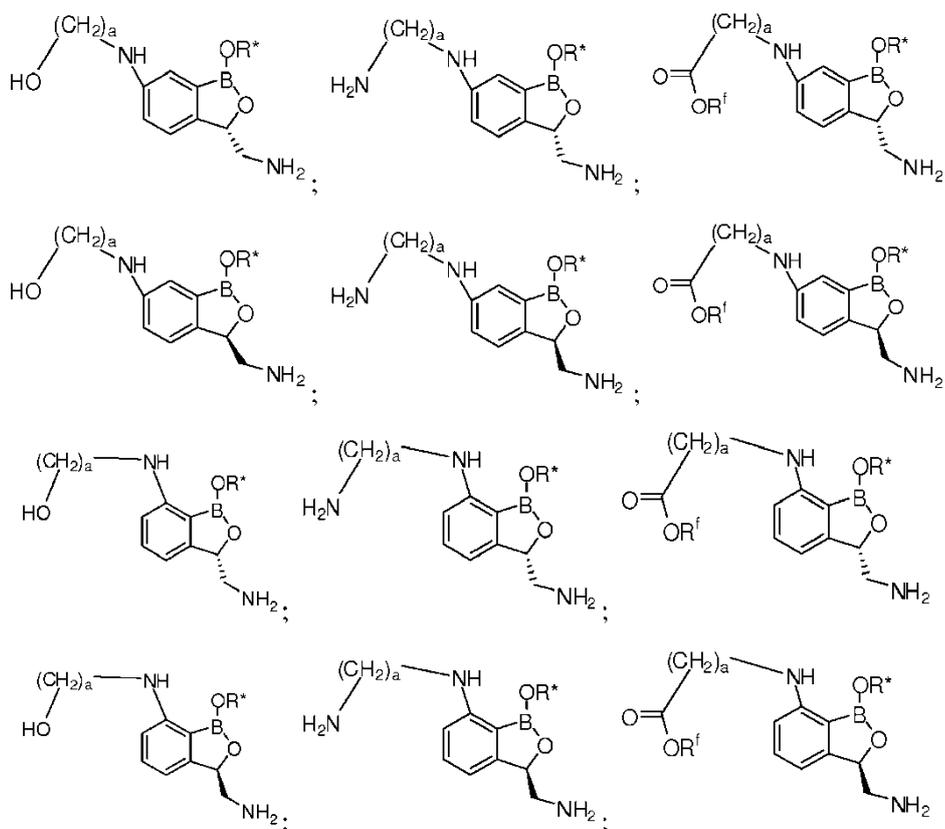
En otro caso, el compuesto tiene una estructura que es un miembro seleccionado de:

5



en la que R* es como se define en la presente memoria. En otro caso, el compuesto tiene una estructura que es un miembro seleccionado de:

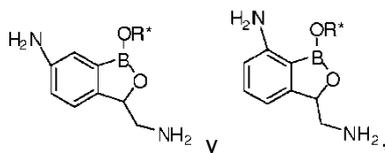
10



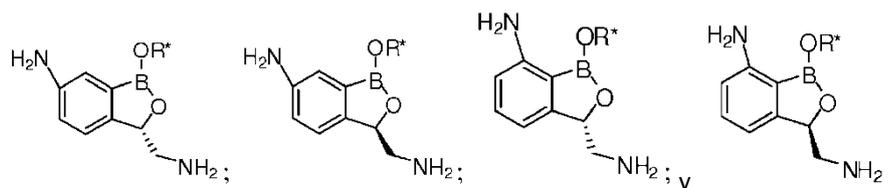
15

en la que R* es como se describe en la presente memoria, a es un número entero seleccionado de 1 a 20 y R^f es un miembro seleccionado de H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido. En otro caso, a es un miembro seleccionado de 1 a 10. En otro caso, a es un miembro seleccionado de 1 a 5. En otro caso, R* es H, R^f es H y a es un número entero seleccionado de 2, 3 y 4.

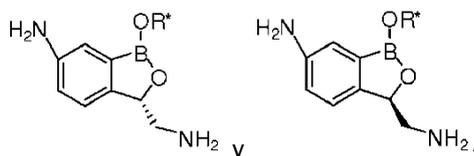
En otro caso, el compuesto tiene una estructura que es un miembro seleccionado de:



en el que R* es como se define en la presente memoria. En otro caso, el compuesto tiene una estructura que es un miembro seleccionado de:

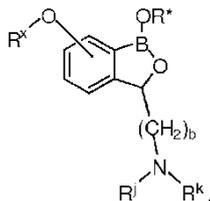


en el que R* es como se define en la presente memoria. En otro caso, el compuesto tiene una estructura que es un miembro seleccionado de:

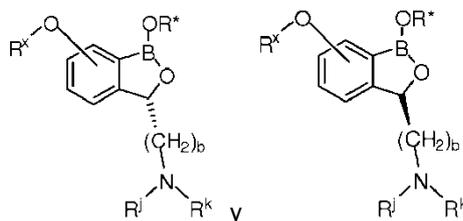


en el que R* es como se define en la presente memoria.

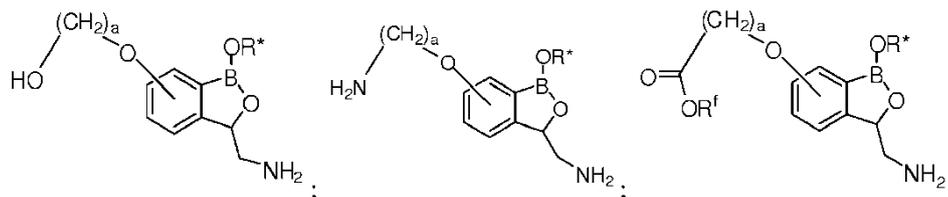
10 En un caso, el compuesto tiene una estructura que es un miembro seleccionado de



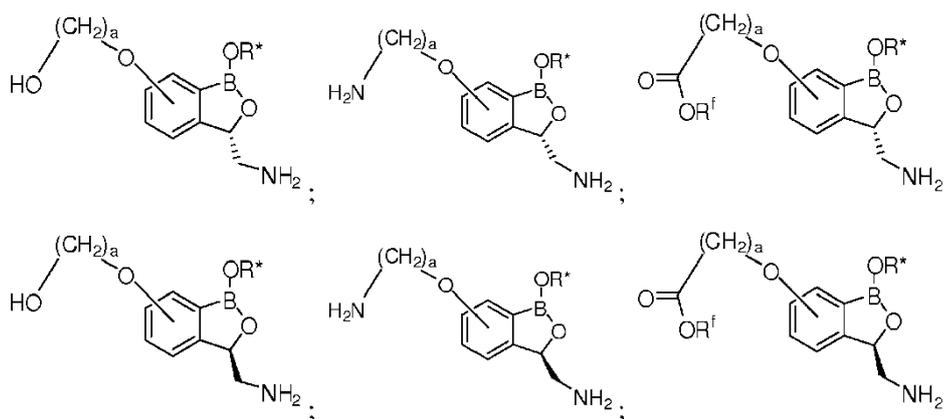
en la que R*, b, R^x, R^j y R^k son como se define en la presente memoria. En otro caso, al menos un miembro seleccionado de R^j y R^k es un grupo protector amino. En un caso, el compuesto tiene una estructura que es un miembro seleccionado de



en la que R*, b, R^x, R^j y R^k son como se define en la presente memoria y R^x es un miembro seleccionado de aminoalquilo sustituido o no sustituido, hidroxialquilo sustituido o no sustituido, carboxialquilo sustituido o no sustituido. En otro caso, el compuesto tiene una estructura que es un miembro seleccionado de:

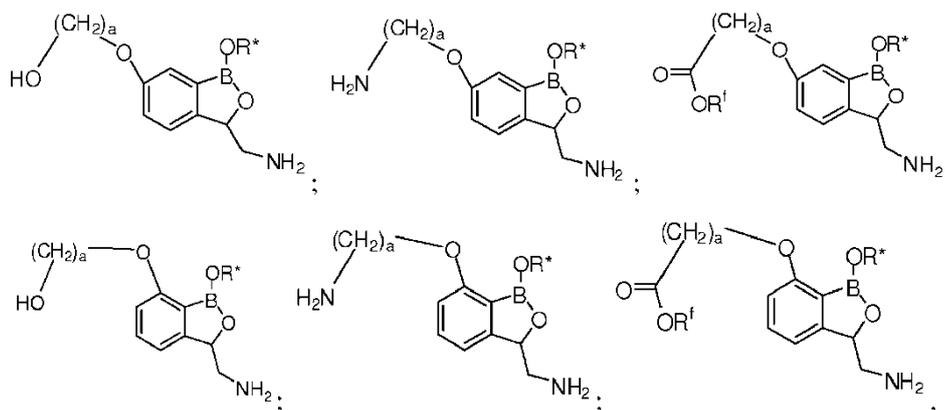


20 R*, R^f y a son como se define en la presente memoria. En otro caso, el compuesto tiene una estructura que es un miembro seleccionado de:

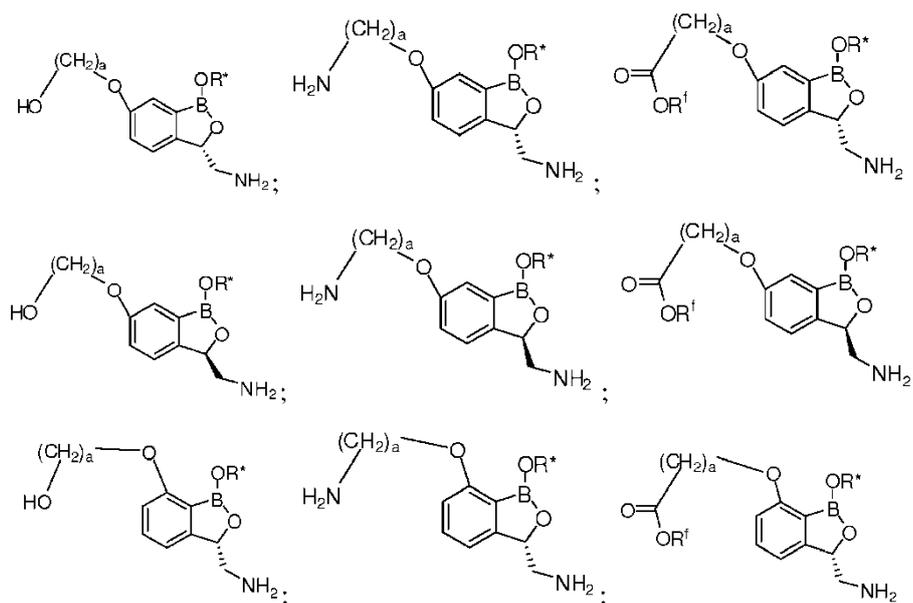


5 en la que R* es como se describe en la presente memoria, a es un número entero seleccionado de 1 a 20 y R^f es un miembro seleccionado de H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido. En otro caso, a es un miembro seleccionado de 1 a 10. En otro caso, a es un miembro seleccionado de 1 a 5. En otro caso, R* es H, R^f es H y a es un número entero seleccionado de 2, 3 y 4.

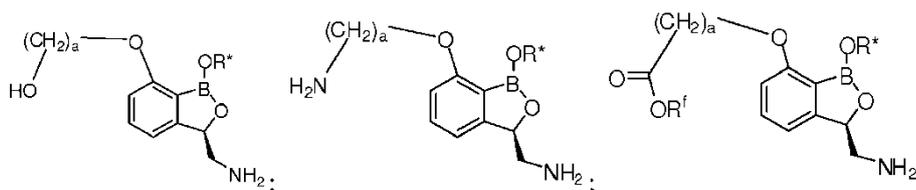
En otro caso, el compuesto tiene una estructura que es un miembro seleccionado de:



10 en la que R* y R^a son como se describe en la presente memoria. En otro caso, el compuesto tiene una estructura que es un miembro seleccionado de:

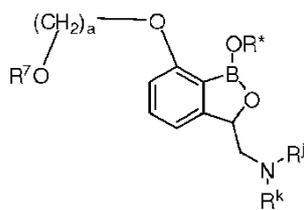


15

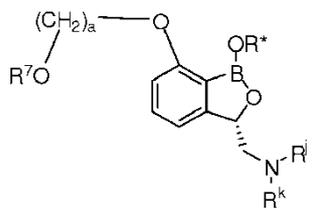


- 5 en la que R^* es como se describe en la presente memoria, y a es un número entero seleccionado de 1 a 20 y R^f es un miembro seleccionado de H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido. En otro caso, a es un miembro seleccionado de 1 a 10. En otro caso, a es un miembro seleccionado de 1 a 5. En otro caso, R^f es H, R^f es H y a es un número entero seleccionado de 2, 3 y 4.

En otro caso, el compuesto tiene la siguiente estructura:

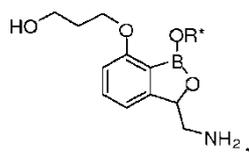


- 10 en la que a y R^* son como se define en la presente memoria, R^7 es un miembro seleccionado de H y un grupo protector hidroxilo y R^j y R^k son miembros seleccionados independientemente de H y un grupo protector amino. En un caso, al menos un miembro seleccionado de R^j y R^k es un grupo protector amino. En un caso, a es un miembro seleccionado de 2, 3 y 4. En otro caso, el compuesto tiene la siguiente estructura:

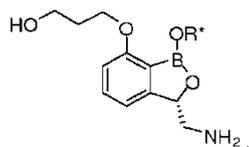


- 15 en la que a y R^* son como se define en la presente memoria, R^7 es un miembro seleccionado de H y un grupo protector hidroxilo y R^j y R^k son miembros seleccionados independientemente de H y un grupo protector amino. En un caso, al menos un miembro seleccionado de R^j y R^k es un grupo protector amino. En un caso, el índice a es un miembro seleccionado de 2, 3 y 4.

En un caso, el compuesto es

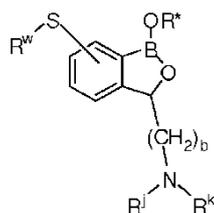


- 20 en el que R^* es como se describe en la presente memoria. En otro caso, R^* es H. En un caso, el compuesto es



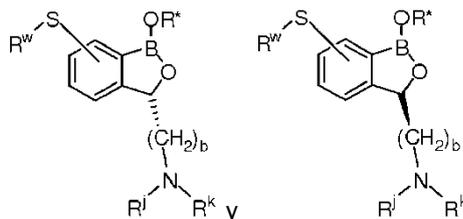
en el que R^* es como se describe en la presente memoria. En otro caso, R^* es H.

En un caso, el compuesto tiene la siguiente estructura:



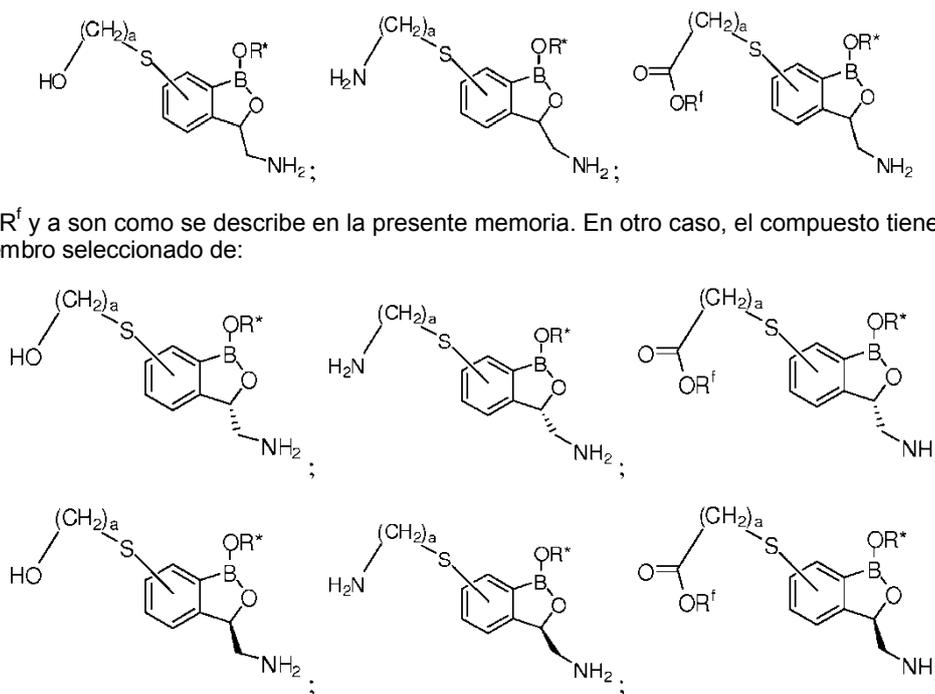
en la que R^* , b , R^w , R^j y R^k son como se define en la presente memoria. En otro caso, al menos un miembro seleccionado de R^j y R^k es un grupo protector amino. En un caso, el compuesto tiene una estructura que es un miembro seleccionado de:

5



en la que R^* , b , R^j y R^k son como se describe en la presente memoria y R^w es un miembro seleccionado de aminoalquilo sustituido o no sustituido, hidroxialquilo sustituido o no sustituido, carboxialquilo sustituido o no sustituido. En otro caso, el compuesto tiene una estructura que es un miembro seleccionado de:

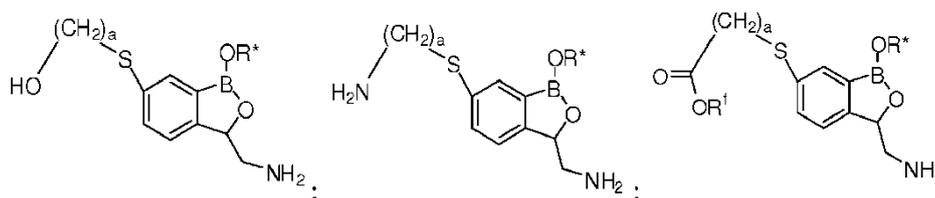
10 en la que R^* , R^f y a son como se describe en la presente memoria. En otro caso, el compuesto tiene una estructura que es un miembro seleccionado de:

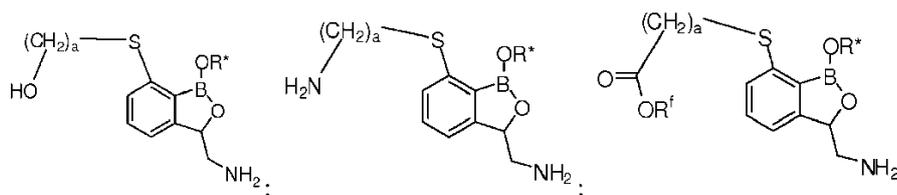


15 en la que R^* es como se describe en la presente memoria, a es un número entero seleccionado de 1 a 20 y R^f es un miembro seleccionado de H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido. En otro caso, a es un miembro seleccionado de 1 a 10. En otro caso, a es un número entero seleccionado de 1 a 5. En otro caso, R^* es H, R^f es H y a es un número entero seleccionado de 2, 3 y 4.

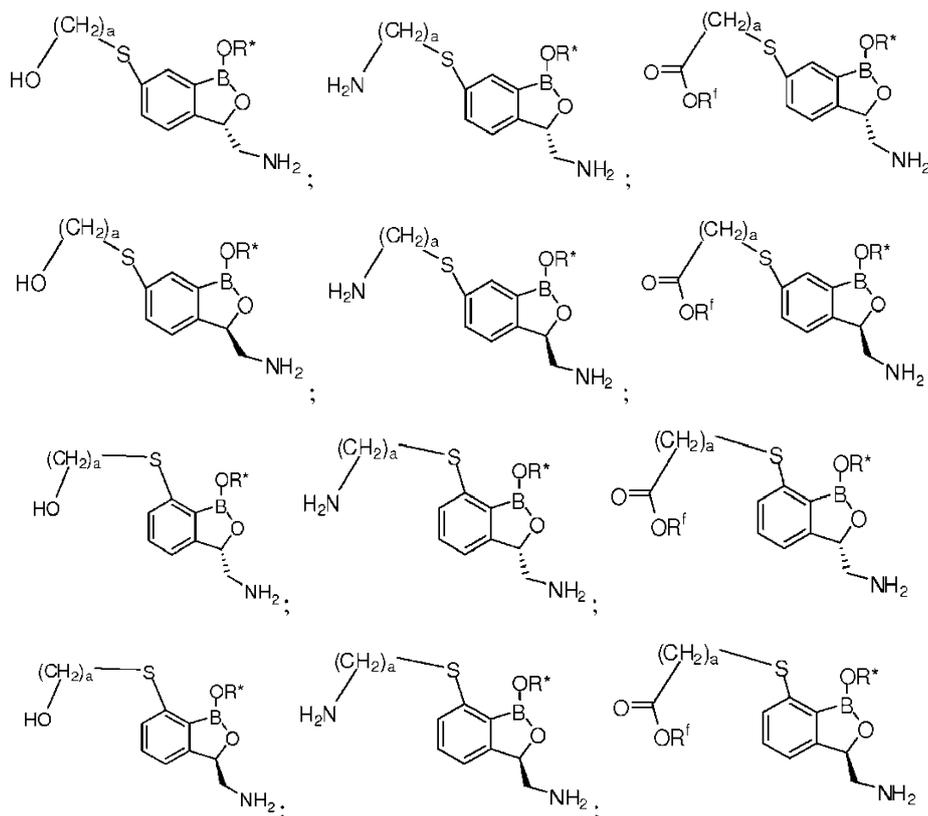
En otro caso, el compuesto tiene una estructura que es un miembro seleccionado de:

20





en la que R*, R^f y a son como se describe en la presente memoria. En otro caso, el compuesto tiene una estructura que es un miembro seleccionado de:

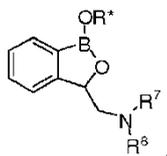


5

en la que R* es como se describe en la presente memoria, a es un número entero seleccionado de 1 a 20 y R^f es un miembro seleccionado de H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido. En otro caso, a es un miembro seleccionado de 1 a 10. En otro caso, a es un miembro seleccionado de 1 a 5. En otro caso, R* es H, R^f es H y a es un número entero seleccionado de 2, 3 y 4.

10

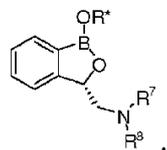
En otro caso, el compuesto tiene la siguiente estructura:



15

en la que R* es como se define en la presente memoria, y R^l y R^k son miembros seleccionados independientemente de H y un grupo protector amino. En un caso, al menos un miembro seleccionado de R^l y R^k es un grupo protector amino.

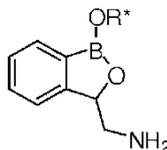
En otro caso, el compuesto tiene la siguiente estructura:



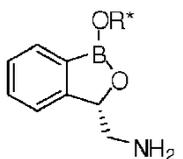
en la que R^* es como se define en la presente memoria, y R^l y R^k son miembros seleccionados independientemente de H y un grupo protector amino. En un caso, al menos un miembro seleccionado de R^l y R^k es un grupo protector amino.

En otro caso, el compuesto tiene la siguiente estructura:

5

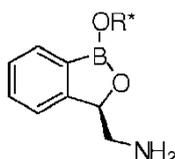


en la que R^* es como se describe en la presente memoria. En otro caso, el compuesto tiene la siguiente estructura:



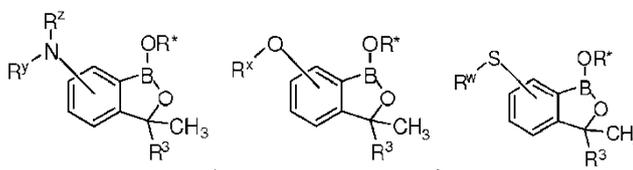
en la que R^* es como se describe en la presente memoria. En otro caso, R^* es H. En otro caso, el compuesto tiene la siguiente estructura:

10



en la que R^* es como se describe en la presente memoria. En otro caso, R^* es H.

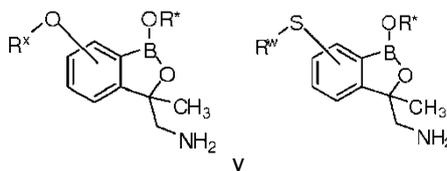
En un caso, el compuesto tiene una estructura que es un miembro seleccionado de:



15

en la que R^* es como se describe en la presente memoria, R^3 es aminoalquilo sustituido o no sustituido; R^z , R^y , R^x y R^w son miembros seleccionados independientemente de un miembro seleccionado de H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido.

En un caso, el compuesto tiene una estructura que es un miembro seleccionado de:

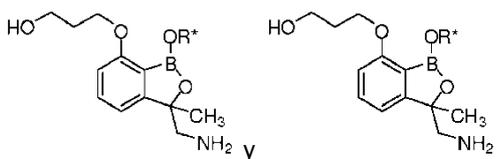


20

en la que R^* es como se describe en la presente memoria, R^x y R^w son miembros seleccionados independientemente de un miembro seleccionado de alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido. En un caso, R^x y R^w son miembros seleccionados independientemente de alquilo sustituido o no sustituido y heteroalquilo sustituido o no sustituido. En un caso, R^x y R^w son miembros seleccionados independientemente de hidroxialquilo sustituido o no sustituido. En un caso, el

25

compuesto tiene una estructura que es un miembro seleccionado de:



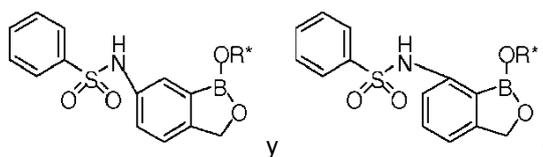
5 En un caso, R³ es un miembro seleccionado de H, -CH₂NH₂ y -CH₂NO₂; y R¹² es un miembro seleccionado de OH, NH₂, metilo, etilo, -NHS(O)₂CH₃, ciano,-NHC(O)CH₃, -NHC(O)NHCH₂CH₃, -C(O)NH₂, -C(O)OH, 4-(trifluorometil)fenilo, 4-(metoxi)fenilo, bencilo, -NHC(O)OCH₂Ph, -C(O)NHCH₂CH₂OH y -C(NH₂)(NH). En un caso, R³ es un miembro seleccionado de H, -CH₂NH₂ y -CH₂NO₂; y R^a es un miembro seleccionado de H, -O(CH₂)₃NH₂, -O(CH₂)₃OH,-OCH₂CH₃, -O(CH₂)₃NHS(O)₂CH₃, -O(CH₂)₃CN, -O(CH₂)₃NHC(O)CH₃, -O(CH₂)₃NHCH₃, -O(CH₂)₃OCH₃, -O(CH₂)₄OH, -OCH₃, -O(CH₂)₃NHC(O)NHCH₂CH₃, -O(CH₂)₃C(O)NH₂, -O(CH₂)₃C(O)OH,-C(O)NHCH₂Ph(4-CF₃), -O(CH₂)₄NH₂, -O(CH₂)₂NH₂, -OCH₂CH₂CH(NH₂)CH₂OH,-OCH₂Ph(4-metoxi), -O(CH₂)₄OCH₂Ph, -O(CH₂)₃NHC(O)OCH₂Ph,-OCH₂C(O)NH(CH₂)₂OH, -O(CH₂)₃NHC(O)CH₃, -O(CH₂)₃C(NH₂)(NH), -C(O)OCH₃, -OCH₂C(O)OH y -OCH₂CH(CH₂OH)(CH₂)OH.

15 En un caso, cuando R³ es H, R^a es un miembro seleccionado de -O(CH₂)₃NH₂, -O(CH₂)₃NHS(O)₂CH₃, -O(CH₂)₃CN, -O(CH₂)₃NHC(O)CH₃, -O(CH₂)₃NHCH₃, -O(CH₂)₄OH, -O(CH₂)₃NHC(O)NHCH₂CH₃, -O(CH₂)₃C(O)NH₂, -O(CH₂)₃C(O)OH, -O(CH₂)₄NH₂, -O(CH₂)₂NH₂, -OCH₂CH₂CH(NH₂)CH₂OH, -OCH₂Ph(4-metoxi), -O(CH₂)₄OCH₂Ph, -OCH₂C(O)NH(CH₂)₂OH y -OCH₂CH(CH₂OH)(CH₂)OH. En un caso, cuando R³ es -CH₂NH₂, R^a es un miembro seleccionado de H, -O(CH₂)₃OH,-OCH₂CH₃, -O(CH₂)₃OCH₃, -OCH₃, -O(CH₂)₄NH₂, -O(CH₂)₃NHS(O)₂CH₃, -O(CH₂)₃NHC(O)OCH₂Ph, -O(CH₂)₃NHC(O)CH₃, -O(CH₂)₃NH₂. En un caso, cuando R³ es -CH₂NO₂, R^a es un miembro seleccionado de -O(CH₂)₃NH₂, -O(CH₂)₃NHS(O)₂CH₃, -O(CH₂)₃CN, -O(CH₂)₃NHC(O)CH₃, -O(CH₂)₃NHCH₃, -O(CH₂)₄OH, -O(CH₂)₃NHC(O)NHCH₂CH₃, -O(CH₂)₃C(O)NH₂, -O(CH₂)₃C(O)OH, -O(CH₂)₄NH₂, -O(CH₂)₂NH₂, -OCH₂CH₂CH(NH₂)CH₂OH. En un caso, cuando R³ es -CH₂NH₂, R^a es un miembro seleccionado de H, -O(CH₂)₃OH, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₃OCH₃, -OCH₃. En un caso, cuando R³ es H, R^a es un miembro seleccionado de -O(CH₂)₃NH₂, -O(CH₂)₃CN, -O(CH₂)₃NHC(O)CH₃, -O(CH₂)₃NHCH₃. En un caso, cuando R³ es -CH₂NH₂, R^a es un miembro seleccionado de H, -O(CH₂)₃OH y -OCH₂CH₃.

En otro caso, el compuesto es

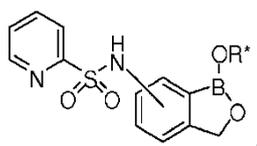


en el que R* es como se describe en la presente memoria. En otro caso, el compuesto es un miembro seleccionado de

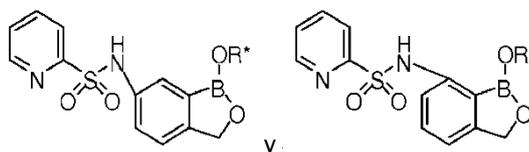


en el que R* es como se describe en la presente memoria.

30 En otro caso, el compuesto es

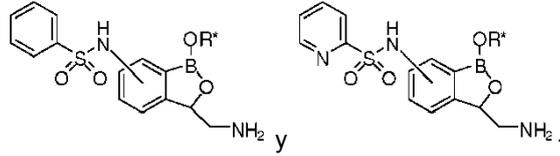


en el que R* es como se describe en la presente memoria. En otro caso, el compuesto es un miembro seleccionado de

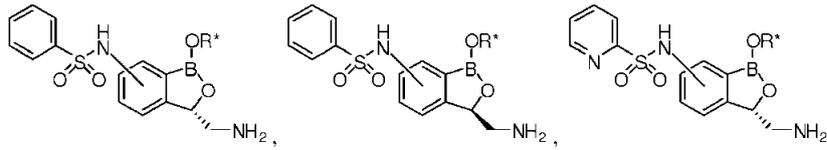


en el que R* es como se describe en la presente memoria.

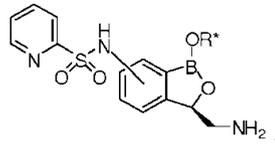
En otro caso, el compuesto es un miembro seleccionado de



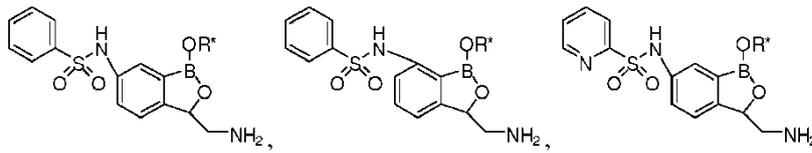
5 en el que R* es como se describe en la presente memoria. En otro caso, el compuesto es un miembro seleccionado de



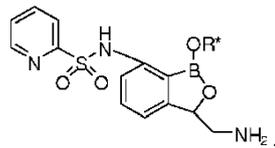
y



10 en el que R* es como se describe en la presente memoria. En otro caso, el compuesto es un miembro seleccionado de

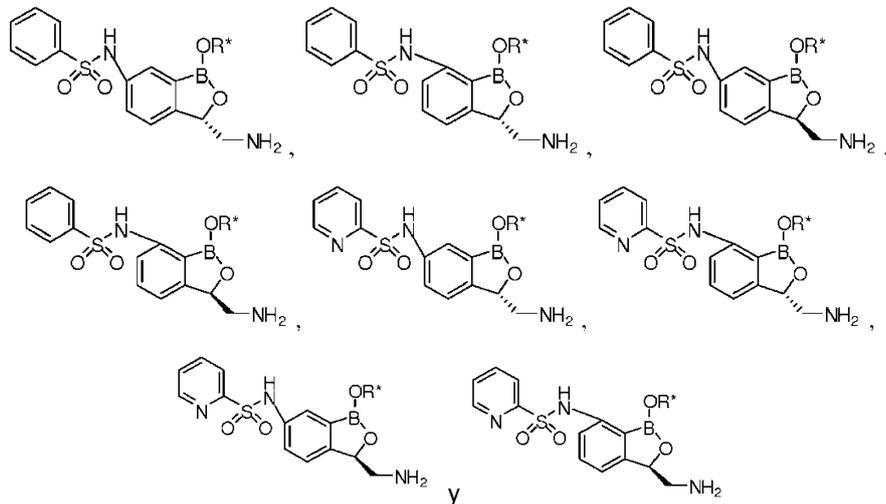


y



en el que R* es como se describe en la presente memoria.

15 En otro caso, el compuesto es un miembro seleccionado de



en el que R* es como se describe en la presente memoria.

En un caso, R* es H. En un caso, el estereocentro de C* está en una configuración que es un miembro seleccionado de (R) y (S). En un caso, el estereocentro de C* está en una configuración (S). En un caso, el estereocentro de C* está en una configuración (S) y R³ es -CH₂NH₂. En un caso, el estereocentro de C* está en una configuración (S), R³ es -CH₂NH₂ y R² es un miembro seleccionado de H y -O(CH₂)₃OH.

En un caso, la divulgación proporciona un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal, hidrato o solvato del mismo, o una combinación de los mismos. En un caso, la divulgación proporciona un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal, hidrato o solvato del mismo. En un caso, la divulgación proporciona un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal del mismo. En un caso, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable. En un caso, la divulgación proporciona un compuesto descrito en la presente memoria, o un hidrato del mismo. En un caso, la divulgación proporciona un compuesto descrito en la presente memoria, o un solvato del mismo. En un caso, la divulgación proporciona un compuesto descrito en la presente memoria, o un profármaco del mismo. En un caso, la divulgación proporciona una sal de un compuesto descrito en la presente memoria. En un caso, la divulgación proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto descrito en la presente memoria. En un caso, la divulgación proporciona un hidrato de un compuesto descrito en la presente memoria. En un caso, la divulgación proporciona un solvato de un compuesto descrito en la presente memoria. En un caso, la divulgación proporciona un profármaco de un compuesto descrito en la presente memoria. En un caso, la divulgación proporciona un compuesto como se describe en la Figura 1 o Figura 2.

En un caso, alquilo es un miembro seleccionado de alquilo lineal y alquilo ramificado. En otro caso, heteroalquilo es un miembro seleccionado de heteroalquilo lineal y heteroalquilo ramificado.

III.b) Composiciones que implican estereoisómeros

Como se usa en la presente memoria, el término "quiral", "enantioméricamente enriquecido" o "diastereoméricamente enriquecido" se refiere a una composición con un exceso enantiomérico (ee) o un exceso diastereomérico (ed) de más de aproximadamente 50 %, preferentemente más de aproximadamente 70 % y más preferentemente más de aproximadamente 90 %. En general, se prefiere en particular un exceso enantiomérico o diastereomérico mayor de aproximadamente 90 %, por ejemplo, las composiciones con ee o ed mayor de aproximadamente 95%, mayor de aproximadamente 97% y mayor de aproximadamente 99%.

Las expresiones "exceso enantiomérico" y "exceso diastereomérico" se usan indistintamente en la presente memoria. Se indica que los compuestos con un único estereocentro están presentes en "exceso enantiomérico", se indica que los que tienen al menos dos estereocentros están presentes en "exceso diastereomérico".

La expresión "exceso enantiomérico" se conoce bien en la técnica y se define como:

$$ee_a = \left(\frac{\text{conc. de } a - \text{conc. de } b}{\text{conc. de } a + \text{conc. de } b} \right) \times 100$$

La expresión "exceso enantiomérico" se refiere a la expresión más antigua "pureza óptica" porque ambos son medidas del mismo fenómeno. El valor de ee será un número de 0 a 100, siendo cero racémico y siendo 100 enantioméricamente puro. Una composición que en el pasado podría haberse denominado 98% ópticamente pura se caracteriza ahora con más precisión por ee del 96%. Un ee del 90% refleja la presencia de 95% de un enantiómero y 5% del otro o de los otros en el material en cuestión.

Por lo tanto, en un caso, la divulgación proporciona una composición que incluye un primer estereoisómero y al menos un estereoisómero adicional de un compuesto de la divulgación. El primer estereoisómero puede estar presente en un exceso diastereomérico o enantiomérico de al menos aproximadamente 80 %, o al menos aproximadamente 90 %, o al menos aproximadamente 92 % o al menos aproximadamente 95 %. En otro caso, el primer estereoisómero está presente en un exceso diastereomérico o enantiomérico de al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 % o al menos aproximadamente 99,5 %. En otro caso, el compuesto de la divulgación es enantiomérica o diastereoméricamente puro (el exceso diastereomérico o enantiomérico es de aproximadamente 100 %). El exceso enantiomérico o diastereomérico se puede determinar relativo a exactamente otro estereoisómero o se puede determinar relativo a la suma de al menos otros dos estereoisómeros. En un caso, el exceso enantiomérico o diastereomérico se determina relativo a todos los otros estereoisómeros, que están presentes en la mezcla. Los estereoisómeros son detectables si se puede determinar una concentración de dicho estereoisómero en la mezcla analizada usando métodos analíticos comunes, tales como HPLC quiral.

Como se usa en la presente memoria, y a menos que se indique de otro modo, una composición que está "sustancialmente exenta" de un compuesto significa que la composición contiene menos de aproximadamente 20 % en peso, o menos de aproximadamente 15 % en peso, o menos de aproximadamente 10 % en peso, o menos de

aproximadamente 5 % en peso, o menos de aproximadamente 3 % en peso, o menos de aproximadamente 2 % en peso o menos de aproximadamente 1 % en peso del compuesto.

Como se usa en la presente memoria, "sustancialmente exento del (o su) enantiómero" significa que una composición que contiene un compuesto de la divulgación está compuesta por una proporción significativamente mayor de un enantiómero que de su antípoda óptica. En un caso, la expresión "sustancialmente exento del enantiómero" significa que el compuesto está compuesto por al menos aproximadamente 90 % en peso del enantiómero (S) y aproximadamente 10 % en peso o menos del estereoisómero (R). En otro caso, la expresión "sustancialmente exento del enantiómero" significa que el compuesto está compuesto por al menos aproximadamente 95 % en peso del enantiómero (S) y aproximadamente 5 % en peso o menos del estereoisómero (R). En otro caso, la expresión "sustancialmente exento del enantiómero" significa que el compuesto está compuesto por al menos aproximadamente 98 % en peso del enantiómero (S) y aproximadamente 2 % en peso o menos del estereoisómero (R). En otro caso, la expresión "sustancialmente exento del enantiómero" significa que el compuesto está compuesto por al menos aproximadamente 99 % en peso del enantiómero (S) y aproximadamente 1 % en peso o menos del estereoisómero (R).

En un caso, la divulgación proporciona una composición que comprende a) un primer estereoisómero de un compuesto descrito en la presente memoria, en el que R^3 no es H; b) al menos un estereoisómero adicional del primer estereoisómero, en el que el primer estereoisómero está presente en un exceso enantiomérico de al menos 80 % relativo a dicho al menos un estereoisómero adicional. En un caso, el exceso enantiomérico es de al menos 92 %. En un caso, el estereocentro C^* del primer estereoisómero está en una configuración (S). En un caso, el estereocentro C^* del primer estereoisómero está en una configuración (S), y R^3 es $-CH_2NH_2$.

En un caso, la divulgación proporciona una composición que comprende un compuesto de la divulgación, en el que R^3 no es H y el estereocentro C^* está en una configuración (S), y dicha composición está sustancialmente exenta del enantiómero del compuesto. En un caso, la composición comprende A2, A49 o combinaciones de los mismos, en las que la composición está sustancialmente exenta del enantiómero de A2 o A49. En un caso, la divulgación proporciona una composición que comprende un compuesto descrito en la presente memoria, en el que R^3 no es H y el estereocentro C^* está en una configuración (R).

III.c) Combinaciones que comprenden agentes terapéuticos adicionales

Los compuestos de la divulgación también pueden usarse en combinación con agentes terapéuticos adicionales. La divulgación proporciona por lo tanto, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con al menos un agente terapéutico adicional. En un caso, el agente terapéutico adicional es un compuesto de la divulgación. En un caso, el agente terapéutico adicional incluye un átomo de boro. En un caso, el agente terapéutico adicional no incluye un átomo de boro. En un caso, el agente terapéutico adicional es un compuesto descrito en la sección III.c).

Cuando un compuesto de la divulgación se usa en combinación con un segundo agente terapéutico activo contra la misma patología, la dosis de cada compuesto puede diferir de la dosis cuando el compuesto se usa solo. Los expertos en la materia estimarán fácilmente las dosis apropiadas. Se apreciará que la cantidad de un compuesto requerida para uso en tratamiento variará según la naturaleza de la afección que se trate y la edad y la condición del paciente y estará en última instancia a discreción del médico o veterinario a cargo. En un caso, el agente terapéutico adicional es un antibiótico. Lo ejemplos de clases de antibióticos que pueden utilizarse en la aplicación incluyen un aminoglucósido, una ansamicina, un carbacefem, un carbapenem, una cefalosporina de primera generación, una cefalosporina de segunda generación, una cefalosporina de tercera generación, una cefalosporina de cuarta generación, una cefalosporina de quinta generación, un glucopéptido, un macrólido, una quinolona, una sulfonamida y una tetraciclina. En un caso, el agente terapéutico adicional es un miembro seleccionado de amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, estreptomina, tobramicina, paromomicina. En un caso, el agente terapéutico adicional es un miembro seleccionado de geldanamycin y herbimycin. En un caso, el agente terapéutico adicional es loracarbef. En un caso, el agente terapéutico adicional es un miembro seleccionado de ertapenem, doripenem, imipenem, cilastatina y meropenem. En un caso, el agente terapéutico adicional es un miembro seleccionado de cefadroxilo, cefazolina, cefalotina y cefalexina. En un caso, el agente terapéutico adicional es un miembro seleccionado de cefaclor, cefamandol, cefoxitina, cefprozilo y cefuroxima. En un caso, el agente terapéutico adicional es un miembro seleccionado de cefixima, cefdinir, cefditoreno, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima y ceftriaxona. En un caso, el agente terapéutico adicional es cefepima. En un caso, el agente terapéutico adicional es ceftobiprol. En un caso, el agente terapéutico adicional es un miembro seleccionado de teicoplanina y vancomicina. En un caso, el agente terapéutico adicional es un miembro seleccionado de azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, troleandomicina, telitromicina y espectinomicina. En un caso, el agente terapéutico adicional es aztreonam. En un caso, el agente terapéutico adicional es un miembro seleccionado de amoxicilina, ampicilina, azlocilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, mezlocilina, metilicina, nafcilina, oxacilina, penicilina, piperacilina y ticarcilina. En un caso, el agente terapéutico adicional es un miembro seleccionado de bacitracina, colistina y polimixina B. En un caso, el agente terapéutico adicional es un miembro seleccionado de ciprofloxacina, enoxacina, gatifloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina y trovafloxacina. En un caso, el agente terapéutico adicional

es un miembro seleccionado de mafenida, prontosilo, sulfacetamida, sulfametizol, sulfanilimida, sulfasalazina, sulfisoxazol, trimetoprim y sulfametoxazol. En un caso, el agente terapéutico adicional es un miembro seleccionado de demeclociclina, doxiciclina, minociclina, oxitetraciclina y tetraciclina. En un caso, el agente terapéutico adicional es un miembro seleccionado de arsfenamida, cloramfenicol, lincomicina, etambutol, fosfomicina, ácido fusídico, furazolidona, isoniazida, linezolid, metronidazol, mupirocina, nitrofurantoína, platensimicina, pirazinamida, quinupristina, rifampina y tinidazol.

Los compuestos de la divulgación, o formulaciones farmacéuticas de los mismos, también pueden usarse en combinación con otros agentes terapéuticos, por ejemplo inmunoterapias [por ejemplo interferón, tal como interferón alfa-2a (ROFERON®-A; Hoffmann-La Roche), interferón alfa-2b (INTRON®-A; Schering-Plough), interferón alfacon-1 (INFERGEN®; Intermune), peginterferón alfa-2b (PEGINTRON™; Schering-Plough) o peginterferón alfa-2a (PEGASYS®; Hoffmann-La Roche)], vacunas terapéuticas, agentes antifibróticos, agentes antiinflamatorios [tales como corticosteroides o AINE], broncodilatadores [tales como agonistas beta-2 adrenérgicos y xantinas (por ejemplo teofilina)], agentes mucolíticos, antimuscarínicos, antileucotrienos, inhibidores de la adhesión celular [por ejemplo antagonistas de ICAM], antioxidantes [por ejemplo N-acetilcisteína], agonistas de citocinas, antagonistas de citocinas, tensioactivos pulmonares y/o antimicrobianos. Los compuestos de la divulgación también pueden usarse en combinación con terapia de remplazo génico.

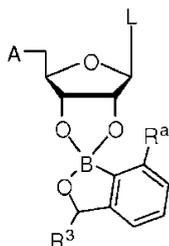
Los componentes individuales de dichas asociaciones se pueden administrar de manera simultánea o de manera secuencial en una forma farmacéutica unitaria. La forma farmacéutica unitaria puede ser una forma farmacéutica individual o múltiples formas farmacéuticas unitarias. En un caso, la divulgación proporciona una combinación en una forma farmacéutica unitaria individual. Un ejemplo de una forma farmacéutica unitaria individual es una cápsula en la que tanto el compuesto de la divulgación como el agente terapéutico adicional están contenidos en la misma cápsula. En un caso, la divulgación proporciona una combinación en una forma farmacéutica unitaria individual. Un ejemplo de una forma farmacéutica unitaria doble es una primera cápsula que contiene el compuesto de la divulgación y una segunda cápsula que contiene el agente terapéutico adicional. Así, la expresión "unitaria individual" o "unitaria doble" o "unitaria múltiple" se refiere al objeto que ingiere el paciente, 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. Por lo tanto, un caso de la divulgación es una formulación farmacéutica que comprende a) un compuesto de la divulgación; b) un agente terapéutico adicional y c) un excipiente farmacéuticamente aceptable. En un caso, la formulación farmacéutica es una forma farmacéutica unitaria. En un caso, la formulación farmacéutica es una forma farmacéutica unitaria individual. En un caso, la formulación farmacéutica es una forma farmacéutica unitaria doble. En un caso, la formulación farmacéutica es una forma farmacéutica unitaria doble 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 divulgación 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.

III.d) Compuestos adicionales de la divulgación

Los compuestos adicionales de la divulgación incluyen los formados entre el 2',3' diol del anillo de ribosa de un ácido nucleico, nucleósido o nucleótido y un compuesto descrito en la presente memoria o de acuerdo con una fórmula descrita en la presente memoria. En un caso, el compuesto es un éster borónico cíclico o acíclico tal como los descritos en la presente memoria. Estos compuestos pueden usarse en un animal para destruir o inhibir el crecimiento de un microorganismo descrito en la presente memoria, así como para tratar las enfermedades descritas en la presente memoria. Estos compuestos pueden formarse in vitro así como in vivo. Se proporcionan métodos para preparar estos compuestos en la sección de Ejemplos.

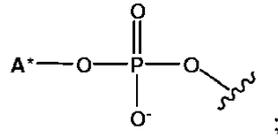
En otro aspecto, la divulgación proporciona un compuesto que tiene una estructura de acuerdo con la siguiente fórmula:



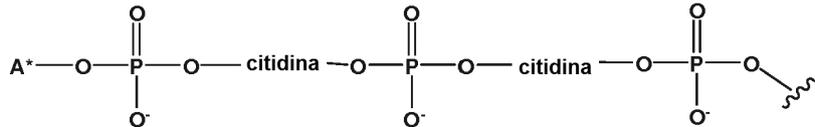
(XII)

en la que R^a y R^3 son como se describe en la presente memoria. L es un miembro seleccionado de OR^7 , purina sustituida o no sustituida, pirimidina sustituida o no sustituida, piridina sustituida o no sustituida e imidazol sustituido o no sustituido. R^7 es un miembro seleccionado de H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no

sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido. A es un miembro seleccionado de OH, monofosfato sustituido o no sustituido, difosfato sustituido o no sustituido, trifosfato sustituido o no sustituido,

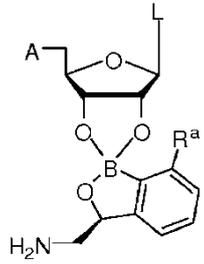


5 y



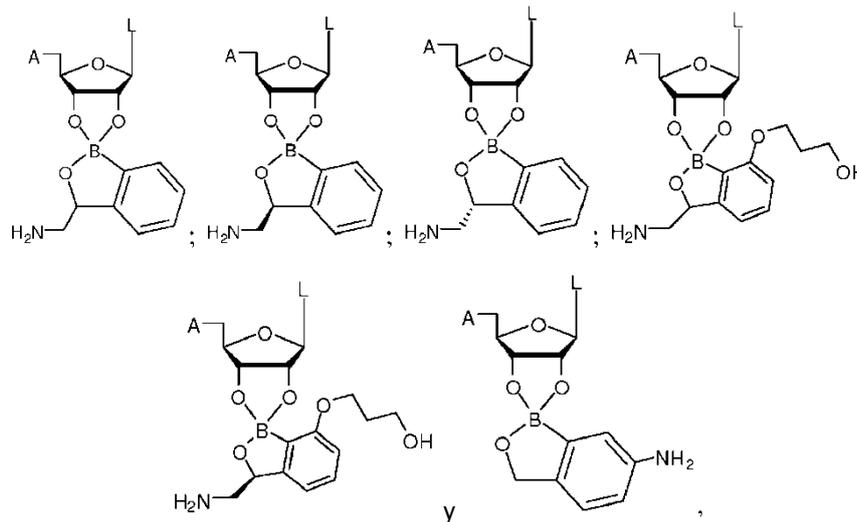
A* es una secuencia de ácido nucleico que comprende entre 1 y 100 nucleótidos.

En un caso, el compuesto tiene una estructura de acuerdo con la siguiente fórmula:

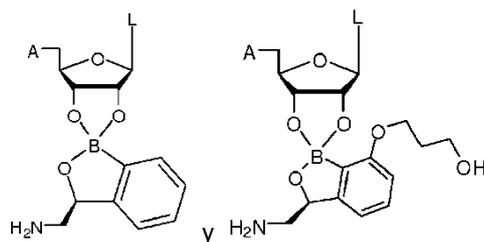


10 en la que R^a, L y A son como se describe en la presente memoria.

En un caso, el compuesto tiene una estructura que es un miembro seleccionado de:



15 en la que L y A son como se describe en la presente memoria. En un caso, el compuesto tiene una estructura que es un miembro seleccionado de



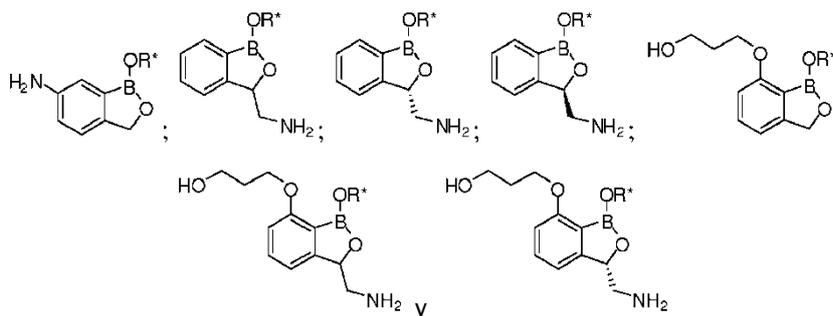
en la que L y A son como se describe en la presente memoria.

III.e) Formulaciones con queratina

5 Cuando un compuesto de la divulgación se aplica a un componente de las uñas de un ser humano, el compuesto se absorbe o penetra en la uña. La uña humana está compuesta principalmente de queratina (es decir queratina capilar o α -queratina) así como cantidades traza de componentes lipídicos. Por lo tanto, en el proceso de tratar una enfermedad de la uña o destruir o inhibir el crecimiento de un microorganismo, se forma una formulación que comprende una unidad de uña humana y un compuesto de la divulgación.

10 En otro aspecto, la divulgación proporciona una formulación que comprende: (a) un compuesto adicional de la divulgación; y (b) un componente que contiene queratina de un animal. En un caso, el compuesto de la divulgación es un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un caso, el compuesto de la divulgación es un compuesto descrito en una fórmula proporcionada en la presente memoria. En un caso, el componente que contiene queratina de un animal es un miembro seleccionado de una unidad de uña, piel y pelo animal. En un caso, el compuesto de la parte (a) entra en contacto con el componente de la parte (b). En un caso, el animal es un ser humano. En un caso, el componente que contiene queratina es una lámina ungueal de la unidad de uña humana. En un caso, el componente que contiene queratina es un pliegue proximal de la uña de la unidad de uña humana. En un caso, el componente que contiene queratina es un pliegue lateral de la uña de la unidad de uña humana. En otro caso, la unidad de uña humana comprende un miembro seleccionado de queratina y lípido. En otro caso, la queratina es un miembro seleccionado de queratina cutánea y queratina de uña/capilar. En otro caso, el lípido es un miembro seleccionado de sulfato de colesterol, cerebrósido, ceramida, esteroles libres, ácidos grasos libres, triglicéridos, ésteres de esteroles, ésteres de cera y escualeno.

25 En un caso, el compuesto está presente en la formulación a una concentración que es un miembro seleccionado de aproximadamente 0,001 %, aproximadamente 0,01 %, aproximadamente 0,05 %, aproximadamente 0,1 %, aproximadamente 0,5 %, aproximadamente 1 %, aproximadamente 1,5 %, aproximadamente 2 %, aproximadamente 2,5 %, aproximadamente 3 %. En otro caso, la queratina está presente en dicha formulación a una concentración que es un miembro seleccionado de aproximadamente 99,99 %, aproximadamente 99,95 %, aproximadamente 99,90 %, aproximadamente 99,5 %, aproximadamente 99,0 %, aproximadamente 98,5 %, aproximadamente 98,0 %, aproximadamente 97,5 % y aproximadamente 97 %. En otro caso, el compuesto de la divulgación es un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otro caso, el compuesto se describe en la presente memoria. En otro caso, un compuesto que es un miembro seleccionado de



35 está presente en dicha formulación a una concentración que es un miembro seleccionado de aproximadamente 0,001 %, aproximadamente 0,01 %, aproximadamente 0,05 %, aproximadamente 0,1 %, aproximadamente 0,5 %, aproximadamente 1 % y aproximadamente 1,5 %.

40 En otro aspecto, la divulgación proporciona un método para formar esta formulación, en el que dicho método comprende aplicar dicho compuesto a una formulación que comprende queratina, formando de este modo dicha formulación. En un caso, la formulación que comprende queratina es una unidad de uña humana. En un caso, la formulación que comprende queratina es un miembro seleccionado de una lámina ungueal, lecho de la uña, pliegue proximal de la uña y pliegue lateral de la uña. Se describen métodos para preparar estas formulaciones en la

sección de Ejemplos.

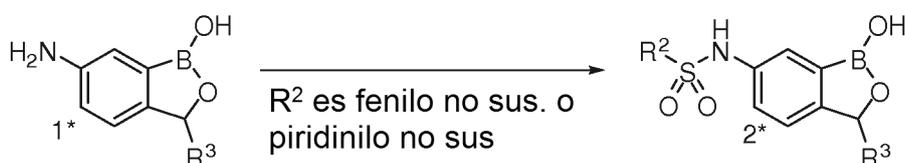
Debe entenderse que la presente divulgación abarca todas las combinaciones de aspectos y/o casos, así como grupos adecuados, convenientes y preferidos descritos en la presente memoria.

III.f) Preparación de inhibidores de dominios de edición que contienen boro

5 Los compuestos para uso en la presente divulgación pueden prepararse usando materiales de partida disponibles en el mercado, intermedios conocidos o mediante el uso de métodos sintéticos publicados en referencias descritas e incorporadas por referencia en la presente memoria, tales como las Publicaciones de Patente de Estados Unidos US20060234981, US20070155699 y US20070293457.

10 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.

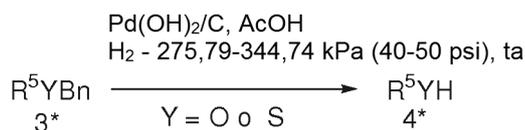
Procedimiento General 1: Sulfonilación de Amino 3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-oles



Sometiéndolo a condiciones de sulfonilación, el compuesto 1* puede convertirse en el compuesto 2*.

15 En algunas aplicaciones de este procedimiento general, se añadieron fenilo no sustituido o cloruro de piridinil sulfonilo no sustituido (1-1,2 equiv) y una base (tal como NMM, K_2CO_3 o piridina 3-4 equiv) secuencialmente a una solución de la amina en MeCN (20 ml/g) a ta. Después de finalizar (duración típica D/N) los volátiles se retiraron al vacío. Se añadió H_2O al residuo y la mezcla se ajustó a \sim pH 6 con HCl diluido. La capa acuosa se extrajo después con un disolvente orgánico (tal como EtOAc), y las fracciones orgánicas combinadas se secaron con un desecante, tal como Na_2SO_4 o $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se purificó típicamente por
20 recristalización de H_2O , trituración con CH_2Cl_2 o EtOAc, o cromatografía ultrarrápida.

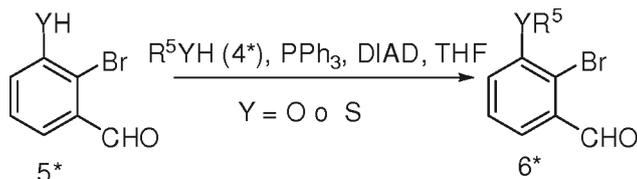
Procedimiento General 2: Desprotección de alcoholes o tioles protegidos por bencilo



Sometiéndolo a condiciones de sulfonilación, el compuesto 3* puede convertirse en el compuesto 4*.

25 Se agitó una mezcla del alcohol o tiol bencilado (1 equiv) y $Pd(OH)_2$ 20 % en carbono (50 % en peso húmedo, sustrato frente a catalizador 1:2 p/p) en AcOH glacial (10 ml/g) en una atmósfera de H_2 (275,79-344,74 kPa) en un agitador Parr. Una vez que se hubo completado la reacción (TLC), la mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró al vacío y el AcOH restante se retiró por coevaporación con tolueno (3 \times) para proporcionar el alcohol. Se llevó a cabo purificación adicional mediante cromatografía ultrarrápida o HPLC preparatoria según se requirió.

Procedimiento General 3: Alquilación de fenol o tiofenol usando condiciones de Mitsunobu

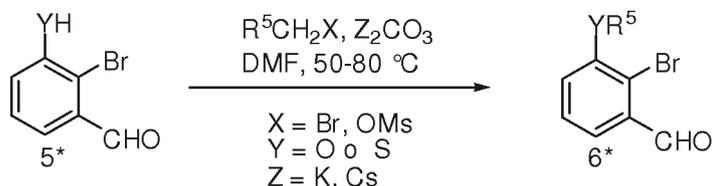


30 Sometiéndolo a condiciones de Mitsunobu, el compuesto 5* puede convertirse en el compuesto 6*.

35 Se añadió DIAD (1 equiv) a una solución del fenol o tiofenol (1 equiv) y PPh_3 (1 equiv) en THF anhidro (200 ml/7 g fenol). La mezcla se agitó a ta hasta que se completó la reacción (como se determinó por TLC). Después la mezcla se concentró al vacío. Se añadió Et_2O al residuo y después la mezcla se concentró al vacío. Se añadió de nuevo Et_2O y el precipitado que se formó se retiró por filtración. El filtrado se extrajo con $NaOH$ 2 N y H_2O . La capa

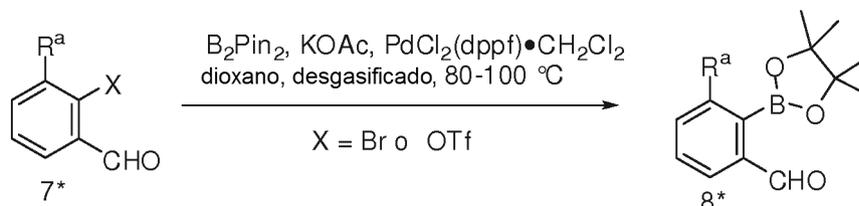
orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida.

Procedimiento General 4: Alquilación de fenol o tiofenol con bromuros de alquilo y mesilatos de alquilo



- 5 Se agitó una solución del haluro o mesilato de alquilo (1-1,5 equiv), 2-bromo-3-hidroxi-benzaldehído o 2-bromo-3-mercapto-benzaldehído (1 equiv), y una base, tal como K_2CO_3 (1-1,2 equiv) o CS_2CO_3 (1,5-2 equiv), en un disolvente aprótico tal como DMF a 50-80 °C (temperatura de baño) hasta que se completó la reacción (típicamente D/N). La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con H_2O y se extrajo con un diluyente tal como EtOAc. Las fracciones orgánicas se lavaron con H_2O y después salmuera, se secaron con un desecante, tal como MgSO_4 y se concentraron al vacío. Se realizó purificación adicional mediante cromatografía ultrarrápida si fue necesario.

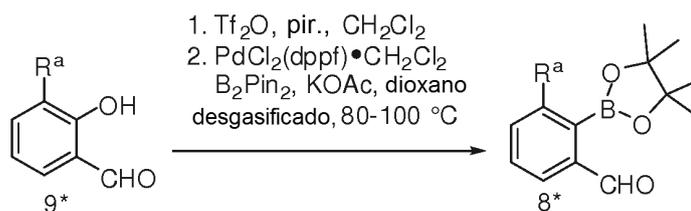
Procedimiento General 5: Borilación de haluros y triflatos de arilo



Sometiéndolo a condiciones de borilación, el compuesto 7* puede convertirse en el compuesto 8*.

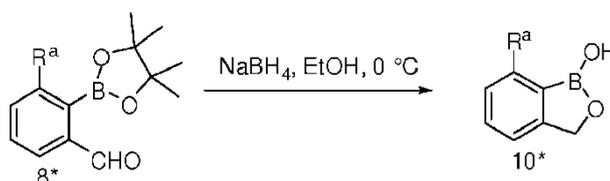
- 15 Se añadió una solución de bromuro o triflato de arilo en 1,4-dioxano anhidro (20 ml/1 g) B_2pin_2 (2 equiv) y KOAc (3 equiv) a ta, después se desgasificó con N_2 durante 10 a 40 min. Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4-8 %mol) y la solución resultante se agitó a 80-100 °C hasta que se completó la reacción (de 2 a 16 h). La solución se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó después con H_2O y después salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó típicamente por cromatografía ultrarrápida.

Procedimiento General 6: Borilación de fenoles o tiofenoles mediante sus triflatos de arilo



- 20 Sometiéndolo a condiciones de borilación, el compuesto 9* puede convertirse en el compuesto 8*.
- 25 Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (1,2 equiv) en gotas a una solución de piridina (1,2 equiv) y el fenol en CH_2Cl_2 (40 ml/8,6 g) a 0 °C (temperatura de baño). La mezcla de reacción se dejó después calentar hasta ta y se agitó hasta el consumo completo de material de partida (según lo determinado por TLC). Se añadieron después Et_2O y HCl 2 N. La capa orgánica se separó y lavó con NaHCO_3 sat. y después con salmuera. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se filtró a través de un tapón corto de gel de sílice, lavando con Et_2O . El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el triflato deseado que se usó directamente en el procedimiento General 5.

Procedimiento General 7: Cierre de anillo de 2-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldehídos

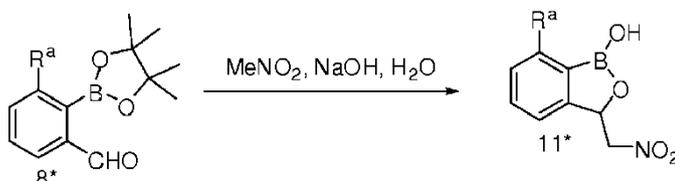


Sometiéndolo a condiciones de cierre de anillo, el compuesto 8* puede convertirse en el compuesto 10*.

Se añadió NaBH₄ (1,5 equiv) por partes a una solución helada del aldehído en alcohol (típicamente EtOH absoluto o MeOH anhidro (c = 0,1 M)). La mezcla de reacción se dejó después calentar hasta ta y se supervisó mediante TLC. La mezcla se acidificó después a ~ pH 3 usando un NaHSO₄ 1 N o HCl 2 M y se agitó D/N. El precipitado se recogió por filtración, se lavó repetidas veces con H₂O y se secó al vacío. Se llevó a cabo purificación adicional mediante cromatografía ultrarrápida cuando fue necesario.

5

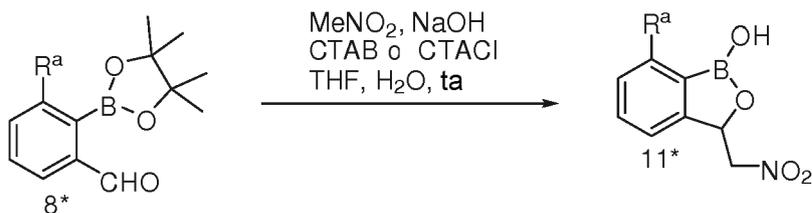
Procedimiento General 8: Reacción de Henry de 2-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3]dioxaborolan-2-il)-benzaldehídos



Sometiéndolo a condiciones de reacción de Henry, el compuesto 8* puede convertirse en el compuesto 11*.

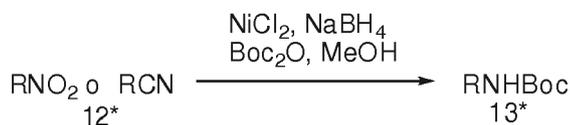
10 Se añadió NaOH aq. (1,0 equiv) al aldehído (en H₂O o THF) a ta y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 min. Se añadió MeNO₂ (3 equiv) en gotas y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 2 N y se extrajo con EtOAc. La fracción orgánica se lavó con H₂O, luego con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. Se realizó purificación típicamente mediante cromatografía ultrarrápida o precipitación de la mezcla de reacción acidificada.

15 *Procedimiento General 9: Reacción de Henry usando catalizador de transferencia de fase de 2-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3]dioxaborolan-2-il)-benzaldehídos sustituidos*



20 Se añadió CTAB o CTACl (5 %mol) a una mezcla de MeNO₂ y aldehído, en NaOH aq. y THF (aldehído 1 ml/300 mg) a ta. La reacción se supervisó mediante TLC. Tras finalizar (típicamente 1-1,5 h), la mezcla se ajustó a pH 2-3 usando HCl 2 N o NaHSO₄ 1 M y la mezcla se agitó después durante 30 min. El sólido se filtró y se secó para proporcionar el compuesto nitro deseado que se usó directamente en la siguiente etapa. Si no hubo ninguna precipitación, el material orgánico se extrajo de la mezcla de reacción con EtOAc. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida.

25 *Procedimiento General 10: Reducción de compuestos de Alquil Nitro y/o Alquil Nitrilo a aminas protegidas por N-Boc.*

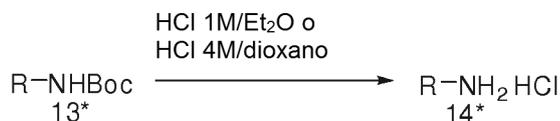


Sometiéndolo a condiciones de reducción, el compuesto 12* puede convertirse en el compuesto 13*.

30 Se añadieron Boc₂O (2 equiv) y NiCl₂•6H₂O (1 equiv) a una solución agitada del alquil nitro o alquil nitrilo en MeOH anhidro (3 ml/mmol) a ta. Se continuó la agitación hasta que la mayoría del NiCl₂ se hubo disuelto en MeOH (típicamente -10 min). La mezcla de reacción se enfrió después hasta 0 °C (temperatura de baño) y se añadió NaBH₄(6 equiv) por partes durante 10 min. La reacción fue exotérmica, efervescente y dio como resultado la formación de un precipitado negro finamente dividido. La mezcla de reacción se dejó después calentar hasta ta y se dejó agitar D/N. Después la mezcla se concentró al vacío y el resto se diluyó con EtOAc. La suspensión resultante se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó después adicionalmente por cromatografía ultrarrápida si fue necesario.

35

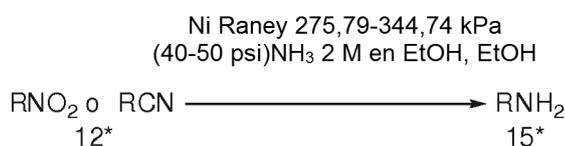
Procedimiento General 11: Desprotección de aminas protegidas por Boc



Sometiéndolo a condiciones de desprotección, el compuesto 13* puede convertirse en el compuesto 14*.

- 5 Se agitó una mezcla de la amina protegida por N-Boc y HCl 1 M en Et₂O o HCl 4 M en dioxano (2 ml/mmol). Después del consumo completo del material de partida (supervisado por TLC, típicamente 3-16 h), la mezcla se concentró al vacío y el residuo en bruto se trituró con Et₂O y se filtró. Si fue necesario, el producto final se purificó mediante HPLC preparatoria.

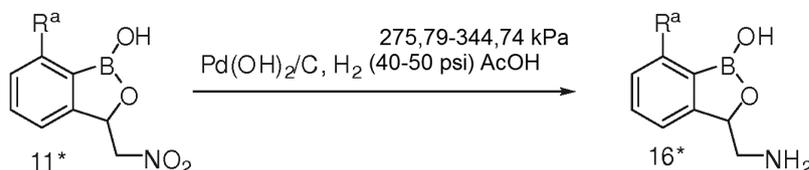
Procedimiento General 12: Reducción de Alquil Nitro y/o Alquil Nitrilo usando níquel Raney



- 10 Sometiéndolo a condiciones de reducción, el compuesto 12* puede convertirse en el compuesto 15*.

Se agitó una mezcla del 3-nitrometil-3*H*-benzo[*c*][1,2]oxaborol-1-ol, Ni Raney (2 equiv p/p), NH₃ 2,0 M en EtOH (5 ml/1 g) y EtOH absoluto (20 ml/1 g) en una atmósfera de H₂ (275,79-344,74 kPa) durante 3 h a ta. La mezcla resultante se filtró a través de un elemento de Celite y se lavó con EtOH. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar la amina libre.

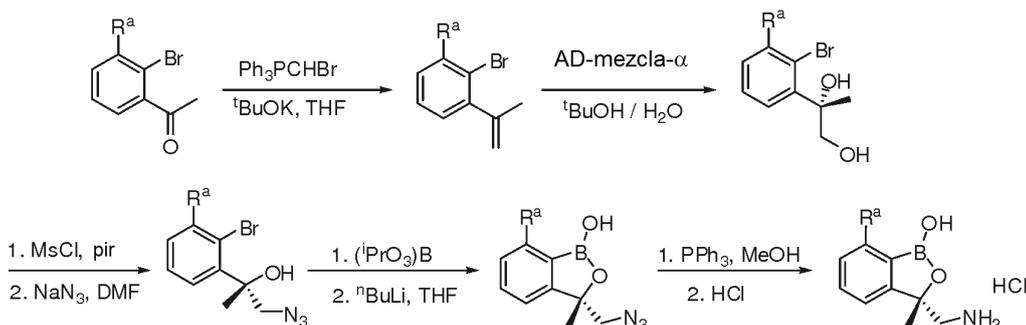
- 15 *Procedimiento General 13: Reducción de 3-nitrometil-3H-benzo[*c*][1,2]oxaborol-1-oles sustituidos usando catalizador de Pearlman.*



Sometiéndolo a condiciones de reducción, el compuesto 11* puede convertirse en el compuesto 16*.

- 20 Se agitó una mezcla del 3-nitrometil-3*H*-benzo[*c*][1,2]oxaborol-1-ol (1 equiv) y Pd(OH)₂ 20 % en carbono (50 % en peso húmedo, sustrato frente a catalizador 1:2 p/p) en AcOH glacial (10 ml/g) en una atmósfera de H₂ (275,79-344,74 kPa) en un agitador Parr. Una vez que se hubo completado la reacción (TLC), la mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró al vacío para dar un material gomoso. El AcOH restante se retiró por coevaporación con tolueno (3 ×) para proporcionar la amina, típicamente como un sólido suave. Se realizó purificación mediante HPLC preparatoria.

- 25 *Procedimiento General 14: Síntesis de clorhidrato de (S)-3-(aminometil)-3-metilbenzo[*c*][1,2]oxaborol-1(3*H*)-ol sustituido (A??)*



A una suspensión de bromuro de metiltrifenil fosfonio (1,2 eq) en THF a temperatura ambiente se añade KOtBu (1,2

eq) en partes. Después de agitar durante 5 min, la mezcla de reacción se trata con 2'bromoacetofenona (1 eq) sustituida de forma apropiada. La mezcla de reacción se agita durante 3 h a temperatura ambiente y después se interrumpe con cloruro de amonio saturado. La mezcla interrumpida se extrae después 3X con Et₂O y las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se evaporan al vacío. Las capas se purifican después mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar 1-bromo-2-(prop-1-en-2-il)benceno.

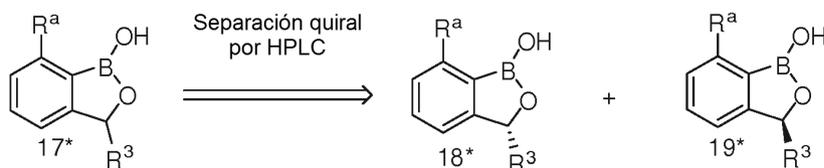
La mezcla se disuelve después en una mezcla bifásica de agua y tBuOH y se enfría a 0°C. Se añade 1-bromo-2-(prop-1-en-2-il)benceno sustituido y la mezcla heterogénea se agita a 0°C durante 18h, se interrumpe con sulfato sódico, se calienta hasta temperatura ambiente y se agita durante una hora adicional. La mezcla interrumpida se extrae después 5X con DCM y las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se evaporan al vacío. Se purifica por cromatografía de gel de sílice para proporcionar (S)-2-(2-bromofenil)propano-1,2-diol sustituido.

Se disuelve (S)-2-(2-bromofenil)propano-1,2-diol sustituido en piridina (1 eq) y se enfría a 0°C antes de la adición de cloruro de metanosulfonilo (1 eq). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La piridina se retira al vacío y el residuo se divide entre DCM y NaHCO₃ acuoso. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄ y se evapora al vacío para proporcionar el mesilato en bruto. Este material se combina con NaN₃ (4,5 eq), se disuelve en DMF y se calienta hasta 80°C durante 18h. Se añade agua y se extrae 3X con Et₂O. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se evaporan al vacío. A continuación la mezcla se purifica por cromatografía de gel de sílice para proporcionar (S)-1-azido-2-(2-bromofenil)propan-2-ol.

Se disuelven (S)-1-azido-2-(2-bromofenil)propan-2-ol (1 eq) y borato de triisopropilo (1,2 eq) en 20 eq de tolueno. La mezcla de reacción se calienta a reflujo con un aparato Dean/Stark para retirar el tolueno y el residuo se disuelve en 17 eq de THF seco. Esta solución se enfría hasta -78°C y se añade BuLi (25 M en Hexanos, 1,15 eq) en gotas y se agita durante 30 min. La mezcla de reacción se calienta hasta temperatura ambiente y se deja agitar durante 3 h antes de interrumpirse con HCl 6 M y concentrarse al vacío. Esto se extrae 3X con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se evaporan al vacío. A continuación la mezcla se purifica por cromatografía de gel de sílice para proporcionar (S)-3-(azidometil)-3-metilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol.

Se disuelven (S)-3-(azidometil)-3-metilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (1 eq) y trifetil fosfina (2 eq) en acetonitrilo. Después de 5 min se añade ácido clorhídrico concentrado (2 eq) y la mezcla de reacción se agita durante 24 h a temperatura ambiente antes de concentrarse al vacío. El residuo se recoge en DCM y se lava 3X con HCl 2M. Las capas acuosas combinadas se evaporan hasta su sequedad al vacío. El sólido resultante se lava con EtOH y se filtra para retirar productos secundarios, se concentra y se cristaliza a partir de acetonitrilo para proporcionar clorhidrato de (S)-3-(aminometil)-3-metilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol sustituido como un sólido blanco.

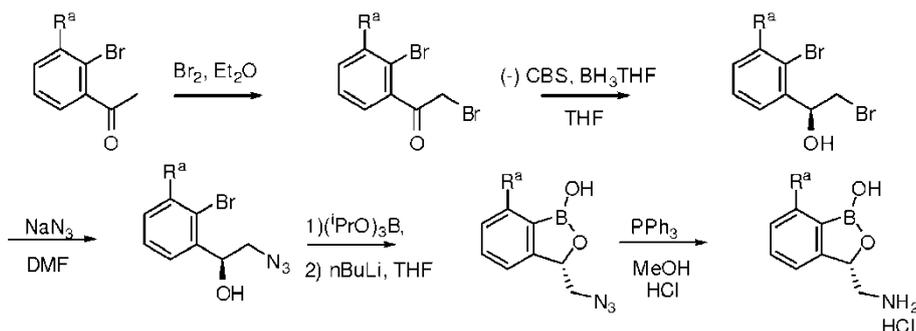
Procedimiento general para separación quiral por HPLC de enantiómeros

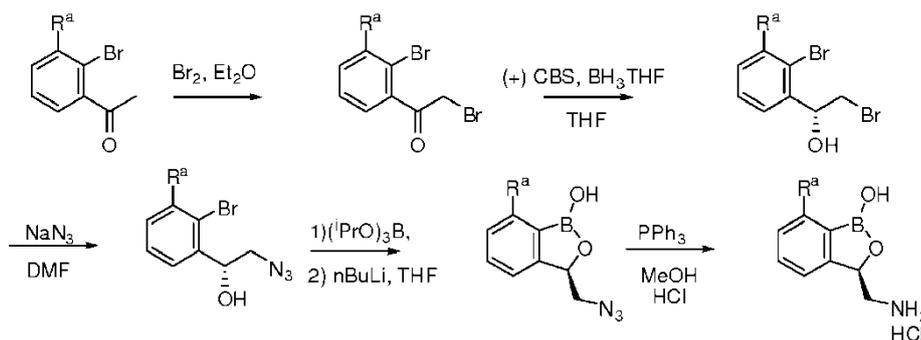


Sometiéndolo a condiciones de separación quiral por HPLC, el compuesto 17* puede separarse en los enantiómeros 18* y 19*.

La separación de los dos enantiómeros se consiguió resolviendo el material en un disolvente adecuado y aplicando a un sistema de columna quiral y eluyente apropiado. Las muestras enantioméricas separadas se concentraron después y se usaron en la siguiente etapa sin purificación adicional. Usando esta técnica, es posible lograr un intervalo de excesos enantioméricos de los enantiómeros separados.

Procedimiento general para síntesis quiral de 3-aminometilbenzoxaboroles





La síntesis estereoespecífica directa de 3-aminometilbenzoxaboroles puede conseguirse partiendo de la 2-bromoacetofenona 5 o 6 sustituida. Se añade bromo (1,0 eq) lentamente a 2'-bromoacetofenona (1,0 eq) sustituida de forma apropiada en dietil éter a temperatura ambiente y se agita durante 2 horas. Se añade agua y la mezcla de reacción se agita hasta que el color pierde intensidad. Las fases se separan y la capa acuosa se extrae con dietil éter. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida para proporcionar 2-bromo-1-(2-bromofenil)etanona sustituida. Se añade (*R*)-(+)-2-metil-CBS-oxazaborolidina [para *R*-isómero] o (*S*)-(-)-2-metil-CBS-oxazaborolidina [para *S*-isómero] (0,11 eq) a una solución agitada de 2-bromo-1-(2-bromofenil)etanona (1,0 eq) en THF. La mezcla de reacción se enfría hasta -10°C donde se añade BH₃·THF (1,0 M en THF, 1,20 eq) durante 4 horas. La mezcla de reacción se agita durante 45 minutos más a -10°C antes de la adición de metanol (130 ml). La mezcla de reacción se concentra a presión reducida. El residuo resultante se somete a cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar el 2-bromo-1-(2-bromofenil)etanol quiral sustituido. A una solución de este alcohol (1,00 eq) en DMF se añade azida sódica a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calienta después hasta 80°C durante 24 horas. Se añade agua (150 ml) y esta solución se extrae con dietil éter. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera (50 ml), se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida. El residuo se somete a cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar el 2-azido-1-(2-bromofenil)etanol sustituido. A una solución de este material (1,00 eq) en tolueno se añade borato de triisopropilo (1,50 eq). El matraz de reacción está equipado con un condensador Dean y Stark unido y la mezcla de reacción se calienta a reflujo para retirar aproximadamente ¾ del volumen de disolvente. La mezcla de reacción oscura se enfría hasta temperatura ambiente donde se añade THF y después se enfría hasta -78°C. Se añade *n*-Butil litio (2,5 M en hexanos, 1,15 eq) en gotas a la mezcla de reacción a -78°C y después se agita durante 30 minutos a esta temperatura. La mezcla de reacción se deja después calentar hasta temperatura ambiente donde se agita durante 3 horas antes de interrumpirla con HCl 6 M (30 ml). La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo resultante se somete a cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar el 3-(azidometil)benzo[*c*][1,2]oxaborol-1(3H)-ol sustituido.

A una solución de este compuesto (1,0 eq) en metanol se añade trifenilfosfina (1,0 eq) y esta se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añade HCl concentrado y la mezcla de reacción se agita durante 2 horas más antes de concentrarse hasta su sequedad a presión reducida. Se añade diclorometano y se extrae con HCl 2 M. Las capas acuosas combinadas se lavan con diclorometano antes de contraerse a presión reducida. El residuo se recrystaliza después a partir de agua caliente / acetonitrilo (3 ml de agua / 50-80 ml de acetonitrilo por gramo de compuesto) para proporcionar el (*R* o *S*) 3-(aminometil)benzo[*c*][1,2]oxaborol-1(3H)-ol quiral sustituido como la sal de clorhidrato.

Los compuestos descritos en la presente memoria se pueden convertir en hidratos y solvatos por métodos similares a los descritos en la presente memoria.

35 IV. Ensayos para inhibidores de dominios de edición de ARNt sintetasa

Las técnicas reconocidas en este campo de genética y biología molecular son útiles para identificar compuestos que se unen con y/o inhiben el dominio de edición de una ARNt sintetasa. Además, estas técnicas son útiles para distinguir si un compuesto se une con y/o inhibe el dominio sintético, el dominio de edición o los dominios tanto sintético como de edición.

40 En un ensayo ilustrativo, se confirmó la actividad de un compuesto representativo contra el dominio de edición. Para identificar la diana del nuevo compuesto antibacteriano que contiene boro (**A1**), se aislaron mutantes en *E. coli* que mostraban resistencia al compuesto (**A1**). La caracterización de mutantes mostró que tienen un aumento de 32-256 veces en la resistencia a (**A1**) sobre el tipo silvestre. Se ha mostrado además que los mutantes son sensibles a diversos agentes antibacterianos con modos conocidos de acción, lo que sugiere que la diana celular de (**A1**) 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 CMI. 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 cuan eficazmente lo hace, también se exponen en la presente memoria, y otros ensayos

están fácilmente disponibles para el experto en la técnica. En resumen, en un ensayo ilustrativo, se combinan un ARNt incorrectamente cargado y ARNt sintetasa que es capaz de editar el ARNt incorrectamente cargado. La mezcla resultante se pone en contacto con el inhibidor potencial y se observa el grado de inhibición de la edición.

5 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 sobreexpresan copias en exceso del gen de ARNt sintetasa. El efecto de los compuestos en la cepa de sobreexpresión se compara con una cepa control para determinar si el compuesto es activo contra la sintetasa. Si la concentración mínima inhibidora (CMI) es del doble en la cepa con copias extra del gen de sintetasa que la CMI del inhibidor contra una célula de tipo silvestre, 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 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 convencionales. El ADN mutante de secuencia amplificada se compara con el tipo silvestre. 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.

Los ensayos expuestos anteriormente son útiles esencialmente en cualquier sistema microbiano, por ejemplo, bacteriano, fúngico, parasitario, vírico y similares.

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

Los efectos de los compuestos de ensayo sobre 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 medir una diversidad de efectos como la liberación de transmisores, liberación de hormonas, cambios de transcripción en marcadores genéticos tanto 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.

La exploración de alto rendimiento (HTS) también es útil para identificar candidatos prometedores de la divulgación.

30 Utilizando los ensayos expuestos en la presente memoria y otros fácilmente disponibles en la técnica, los expertos en la materia pueden determinar fácil y rutinariamente otros compuestos y clases de compuestos que actúan para unirse a y/o inhibir el dominio de edición de las ARNt sintetasa.

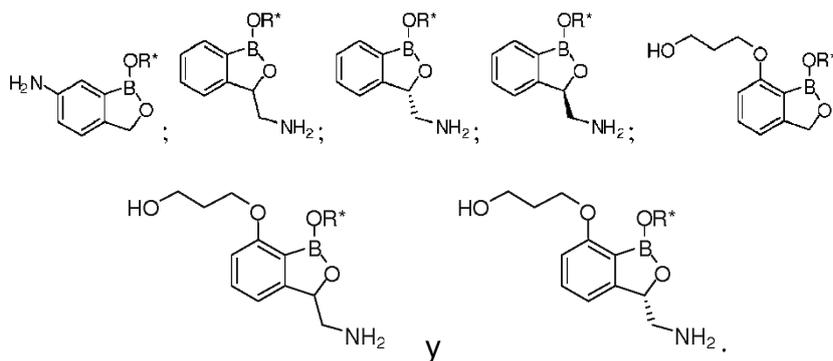
En otro aspecto, la divulgación proporciona un método para identificar un compuesto que se une con un dominio de edición de una ARNt sintetasa que comprende:

35 a) poner en contacto dicho dominio de edición con un compuesto de ensayo en condiciones adecuadas para la unión; y b) detectar la unión de dicho compuesto de ensayo a dicho dominio de edición. En un caso, la detección de la unión de dicho compuesto usa al menos un elemento, isótopo o marcador químico detectable unido a dicho compuesto. En un caso, el elemento, isótopo o marcador químico se detecta por una lectura fluorescente, luminiscente, radiactiva o de absorbancia. En un caso, el contacto de dicho compuesto de ensayo con dicho dominio de edición también incluye poner además 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 un caso, dicha ARNt sintetasa deriva de un miembro seleccionado de alanil ARNt sintetasa, isoleucil ARNt sintetasa, leucil ARNt sintetasa, metionil ARNt sintetasa, lisil ARNt sintetasa, fenilalanil ARNt sintetasa, proilil ARNt sintetasa, treonil ARNt sintetasa y valil ARNt sintetasa. En un caso, la ARNt sintetasa deriva de leucil ARNt sintetasa. En un caso, la ARNt sintetasa deriva de una ARNt sintetasa mutada, en la que dicha ARNt sintetasa mutada comprende mutaciones de aminoácidos en un dominio de edición. En otro caso, en el que dicho dominio de edición de una ARNt sintetasa comprende la secuencia de aminoácidos de una secuencia peptídica descrita en la presente memoria.

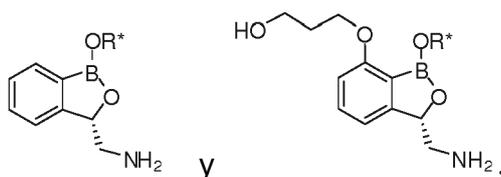
En otro aspecto, la divulgación proporciona un método para identificar un compuesto que se une con un dominio de edición de una ARNt sintetasa, comprendiendo dicho ensayo: a) poner en contacto dicho dominio de edición de una ARNt sintetasa con dicho compuesto en condiciones adecuadas para unión de dicho 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 que dicho compuesto se une a dicho dominio de edición de una ARNt sintetasa si dicha actividad biológica de dicho dominio de edición de una ARNt sintetasa se reduce cuando está en contacto con dicho compuesto. En un caso, la actividad biológica es hidrólisis de aminoácido no afín. En otro caso, la hidrólisis de dicho aminoácido no afín se detecta mediante el uso de uno o más marcadores. En otro caso, los marcadores incluyen un radiomarcador, un marcador fluorescente, un anticuerpo o una combinación de los mismos. En otro caso, dichos marcadores pueden detectarse usando espectroscopia. En otro caso, el dominio de edición de una ARNt sintetasa deriva de un miembro seleccionado de alanil ARNt sintetasa, isoleucil ARNt sintetasa, leucil ARNt sintetasa, metionil ARNt

sintetasa, lisil ARNt sintetasa, fenilalanil ARNt sintetasa, prolil ARNt sintetasa, treonil ARNt sintetasa y valil ARNt sintetasa. En otro caso, dicho dominio de edición de una ARNt sintetasa deriva de leucil ARNt sintetasa.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un método para generar moléculas de ARNt con aminoácido no afín 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 ARNt con dicha ARNt sintetasa mutada y un aminoácido no afín. En otro caso, ARNt sintetasa mutada contiene una o más mutaciones de aminoácidos en un dominio de edición. En otro caso, la ARNt sintetasa mutada es incapaz de unirse con un compuesto de la divulgación. En otro caso, la ARNt sintetasa mutada es incapaz de unirse con un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otro caso, la ARNt sintetasa mutada es incapaz de unirse con un compuesto de acuerdo con una fórmula descrita en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otro caso, el compuesto de la divulgación es un miembro seleccionado de



En un caso, el compuesto es un miembro seleccionado de



En otro caso, R* es H.

En otro aspecto, la divulgación proporciona una composición que comprende una o más moléculas de ARNt unidas a aminoácidos no afines, en la que dichas moléculas de ARNt se sintetizan usando una o más ARNt sintetetas aisladas de un microorganismo o una línea celular derivada de un microorganismo. En un caso, el microorganismo es una bacteria. En un caso, en el que dichas ARNt sintetetas mutadas contienen mutaciones de aminoácidos en sus dominios de edición.

V. Secuencias de aminoácidos y nucleótidos usados en ensayos Secuencias de ARNt que interaccionan con el complejo de ARNt sintetasa-compuesto de la divulgación-AMP

Los ARN de transferencia (ARNt) traducen ARNm a una proteína en un ribosoma. Cada ARN de transferencia contiene una región anticodónica que hibrida con ARNm, y un aminoácido que puede unirse con el péptido creciente. El gen estructural de ARNt es de aproximadamente 72 a 90 nucleótidos de longitud y se pliega en una estructura de hoja de trébol (Sharp S. J., Schaack J., Coolen L., Burke D. J. y Soll D., "Structure and transcription of eukaryotic tRNA genes", Crit. Rev. Biochem, 19:107 144 (1985); Geiduschek E. O., y Tocchini-Valentini, "Transcription by RNA polymerase III", Annu. Rev. Biochem. 57:873 914 (1988)).

En un caso, un compuesto descrito en la presente memoria entra en contacto con AMP y una ARNt sintetasa, y la ARNt sintetasa a su vez entra en contacto con una molécula de ARNt. En otro caso, un compuesto descrito en la presente memoria entra en contacto con AMP de las moléculas de ARNt y una ARNt sintetasa. La secuencia de nucleótidos de la molécula de ARNt puede determinarse por la identidad de la ARNt sintetasa implicada. Por ejemplo, para leucil ARNt sintetasa, la molécula de ARNt afín unida será ARNt-leucina (SEQ ID NO: 1), pero un ARNt no afín, tal como isoleucina, (SEQ ID NO: 2) puede unirse en ciertas condiciones. En otro caso, la molécula de ARNt es un leucil ARNt. En otro caso, la molécula de ARNt está representada por una SEQ ID descrita en la presente memoria. En otro caso, la molécula de ARNt está representada por SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:23 y SEQ ID NO:24. En este y otros casos, se entiende que la expresión "no afín" abarca las formas tanto singular como plural de la palabra, es decir, la expresión "aminoácido no afín" comprende uno o más aminoácidos. En las siguientes secuencias; s⁴U = s⁴U; 4-tiouridina; Gm = metilguanina; Y = pirimidina; ms²i⁶A = ms²i⁶A; 2-

metilitio-*N*-6-isopentenil adenosina y D = dihidrouridina.

SEQ ID NO: 1 corresponde a la secuencia de nucleótidos del gen de ARNt-Leu de *Saccharomyces cerevisiae*:
gggagtttg ccgagtgggt taaggcgtca gatttaggct ctgatattt cggatgcaaggggtcgaatc ccttagctct cacca

5 **SEQ ID NO: 2** corresponde a la secuencia de nucleótidos del gen de ARNt-Ile de *Saccharomyces cerevisiae*:
gaaactataa ttcaattggt tagaatagta tttgataag gtacaaatat aggttcaatc cctgtagtt tcatcca

SEQ ID NO: 14 corresponde a la secuencia de nucleótidos de un gen de ARNt-Leu de *E. coli*:
gcgaaggtggcggaaattggtagacgcgctagcttcagggtttagtgctcttacggacgtgggggttcaagccccccctc
gcacca

SEQ ID NO: 15 corresponde a la secuencia de nucleótidos de un gen de ARNt-Leu de *E. coli*:
gcgggagtgccgaaattggtagacgcaccagatttaggttctggcggcgaaggtgtgcgagttcaagtctcgcctcccg
cacca

10 **SEQ ID NO: 16** corresponde a la secuencia de nucleótidos de un gen de ARNt-Leu de *E. coli*:
gccgaagtggcgaatcggtagacgcagttgattcaaatcaaccgtagaatacgtgccgggtcgaagtcggccttcggc
acca

SEQ ID NO: 17 corresponde a la secuencia de nucleótidos de un gen de ARNt-Leu de *E. coli*:
gccgaggtggtggaattggtagacacgctacctgaggtgtagtgcccaatagggttacgggttcaagtcctcctcctc
gtacca

15 **SEQ ID NO: 18** corresponde a la secuencia de nucleótidos de un gen de ARNt-Leu de *E. coli*:
gcccggatggtggaatcggtagacacaaggatttaaatcctcggcgttcgcgctgtcgggttcaagtcctcctcctcgg
gtacca

SEQ ID NO: 19 corresponde a la secuencia de nucleótidos de un gen de ARNt-Leu de *E. coli*:
GCCCGGAs4UGGUGGAADCGmGDAGACACAAGGGAYUunkAAAs2i6AAY
CCCUCGGCGUUCGCGCUGUGCGGGTYCAAGUCCCCGCUCCGGGUACCA

SEQ ID NO: 20 corresponde a la secuencia de nucleótidos de un gen de ARNt-Leu de *E. coli*:
GCGAAGGUGGCGGAADDGmGDAGACGCGCUAGCUUCAGunkGYGYUAGU
GUCCUUACGGACGUGGGGGTYCAAGUCCCCCCCCUCGCACCA

20 **SEQ ID NO: 21** corresponde a la secuencia de nucleótidos de un gen de ARNt-Leu de *E. coli*:
CCCGAGGUGGUGGAADDGmGDAGACACGCUACCUUGAGunkGYGGUAGU
GCCCAAUAGGGCUUACGGGGTYCAAGUCCCGUCCUGGUACCA

SEQ ID NO: 22 corresponde a la secuencia de nucleótidos de un gen de ARNt-Leu de *Pseudomonas aeruginosa*
cgggacgtggtggaattggtagacacactggatttaggttccagcggcgaagcgtgagagttcagtcctcctcctcgc
acca

25 **SEQ ID NO: 23** corresponde a la secuencia de nucleótidos de un gen de ARNt-Leu de *Staphylococcus aureus*
gccggggtggcggaaactggcagacgcacaggaacttaaatcctcgggtgagagatcaccgtaccggttcgattccggtc
ctcggcacca

SEQ ID NO: 24 corresponde a la secuencia de nucleótidos de un gen de ARNt-Leu de *Staphylococcus aureus*
gccggggtggcggaaactggcagacgcacaggaacttaaatcctcgggtgagatcaccgtaccggttcgattccggtc
tcggcacca

Polipéptidos usados en ensayos de unión e inhibición

En algunos ensayos de unión e inhibición, es más eficaz usar una parte de una molécula de ARNt sintetasa en lugar de la proteína entera en sí misma. En dichos ensayos, se usan polipéptidos derivados de ARNt sintetasa en el experimento.

- 5 En un caso, se usan fragmentos polipeptídicos correspondientes al dominio de edición de una molécula de ARNt sintetasa en experimentos de ensayo y unión. Dichos fragmentos están representados por SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6 y SEQ ID NO:7. En un caso, los fragmentos están representados por SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6 y SEQ ID NO:7.

SEQ ID NO 3:

10 TPQEYIGVKIEALEFADDAAKIIDSSSDLKSKKFYFVAATLRPETMYGQTCF
 VSPTIEYGIFDAGDSYFITTERAFKNMSYQKLTTPKRGFYKPIVTVPGKAFIGTKI
 HAPQSVYPELRILPMETVIATKGTGVVTCVPSNSPDDYITTKDLLHKPEYYGIK
 PEWIDHEIVPIMHTEKYGDLTAKAIVEEKKIQSPKDKNLLAEAKKIAYKEDYY
 TGTMIYGPYKGEKVEQAQKNKVKADMIAAGEAFVYNPESQDP

SEQ ID NO 4:

MTPQEYIGVKIEALEFADDAAKIIDSSSDLKSKKFYFVAATLRPETMYGQTC
 CFVVSPTIEYGIFDAGDSYFITTERAFKNMSYQKLTTPKRGFYKPIVTVPGKAFIGT
 KIHAPQSVYPELRILPMETVIATKGTGVVTCVPSNSPDDYITTKDLLHKPEYYG

 IKPEWIDHEIVPIMHTEKYGDLTAKAIVEEKKIQSPKDKNLLAEAKKIAYKED
 YYTGTMIYGPYKGEKVEQAQKNKVKADMIAAGEAFVYNPESQDPQDPNSSS
 VDKLAAALEHHHHH

SEQ ID NO 5:

15 TCTPEYYRWEQKFFTELYKKGLVYKKTSAVNWCPNDQTVLANEQVIDGCC
 WRCDTKVERKEIPQWFIKITAYADELLNDLKDLDHWPDTVKTMRNWIGRS
 EGVEITFNVDYDNTLTVYTTTRPDTFMGCTYLAVAAGHPLAQKAAENNEL
 AAFIDECRNTKVAEAEMATMEKKGVDTGFKAVHPLTGEEIPVWAANFVLM
 YGTGAVMAVPGHDQRDYEFASKYGLNIKPVILAADGSEPDLSSQALTEKGV
 LNSGEFNGLDHEAAFNAIADKLTAMGVGERKVNYRLRDWGVSRQRYWG

SEQ ID NO 6:

TCKPDYYRWEQWLFTRLFEKGVYIRKNGTVNWDPADQTVLANEQVIDGRG
 WRSGALIEKREIPMYFRITDYADELLESLDELPGWPEQVKTMRNWIGKSR
 GMEVQFPYDQASIGHEGTLKVFTTRPDTLMGATYVAVAAEHPLATQAAQGN
 AALQAFIDECKSGSVAEADMATQEKKGMAATSLFVEHPLTGKLPVWVANYV
 LMHYGDGAVMAVPAHDERDFEFAHKYNLPVKA VVRTSAGDDVGVSEWLAA
 YGEHGQLINSGEFDGLDFQGAFDAIEAALIRKDLGKSRTQFRLRDWGISRQRY
 WG

SEQ ID NO 7:

TTDPEYYKWTQWIFIQLYNKGLAYVDEVAVNWCPALGTVLSNEEVIDGVSE
 RGGHPVYRKPMKQWVLKITEYADQLLADLDDLDWPELTKDMQRNWIGRSE
 GAKVSFDVDNTEGKVEVFTTRPDTIYGASFLVLSPEHALVNSITTDEYKEKVK
 AYQTEASKKSDLERTDLAKDKSGVFTGAYAINPLSGEKVQIWIADYVLSTYG
 TGAIMAVPAHDDRDRDYEFKFDLLIIEVIEGGNVEEAAYTGEGKHINSGELDG
 LENEAAITKAIQLLEQKGAGEKKVYKLRDWLFSRQRYWG

- 20 **SEQ ID NO 8** corresponde a una secuencia peptídica para un dominio de edición de leu-ARNt sintetasa para *Escherichia coli*

GRSEGVEITFNVDYDNTLTVYTTTRPDTFMGCTYLAVAAGHPLAQKAAEN
 PELAAFIDECRNTKVAEAEMATMEKKGVDTGFKAVHPLTGEEIPVWAANFV
 LMEYGTGAVMAVPGHDQRDYEFASKYGLNIKPVILAADGSEPDLSSQALTE
 KGVLFNSGEFNGLDHEAAFNAIADKLTAMGVGERKVNYR

SEQ ID NO 9 corresponde a una secuencia peptídica para un dominio de edición de leu-ARNt sintetasa para *Pseudomonas*

GKSRGMEVQFPYDQASIGHEGTLKVFTTRPDTLMGATYVAVAAEHPLATQA
 AQQNAALQAFIDECKSGSVAEADMATQEKKGMATSLFVEHPLTGEKLPVWV
 ANYVLMHYGDGAVMAVPAHDERDFEFAHKYNLPVKAVVRTSAGDDVGSE
 WLAAYGEHGQLINSGEFDGLDFQGAFDAIEAALIRKDLGKSRTQFR

5 **SEQ ID NO 10** corresponde a una secuencia peptídica para un dominio de edición de leu-ARNt sintetasa para *Staphylococcus aureus*

GRSEGAKVSEFDVNTTEGKVEVFTTRPDTIYGASFLVLSPEHALVNSITTDEYK
 EKVKAYQTEASKKSDLERTDLAKDKSGVFTGAYAINPLSGEKVQIWIADYVL
 STYGTGAIMAVPAHDDRDEYFAKKFDLLIEVIEGGNVEEAAYTGEGKHINS
 ELDGLENEAAITKAIQLLEQKGAGEKKVYK

En un caso, se usan polipéptidos correspondientes a una molécula de ARNt sintetasa en experimentos de ensayo y unión. Dichos polipéptidos están representados por SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12 y SEQ ID NO:13.

SEQ ID NO 11 corresponde a una secuencia peptídica para una leu-ARNt sintetasa para *Escherichia coli*

MQEQYRPEEIESKVLQHWDEKRTFEVTEDESKEKYYCLSMFPYPSGRLHMGHVRNYT
 IGDVIARYQRMLGKNVLPQIGWDAFGLPAEGA AVKNNNTAPAPWTYDNIAYMKNQLKM
 LGFGYDWSRELATCTPEYYRWEQKFTELYKKGLVYKKTSAVNWCPNDQTVLANEQV
 IDGCCWRCDTKVERKEIPQWFIKITAYADELLNDLKDLDHWPDTVKTMQRNWIGRSE
 GVEITFNVDYDNTLTVYTTTRPDTFMGCTYLAVAAGHPLAQKAAENNELAAAFIDEC
 RNTKVAEAEMATMEKKGVDTGFKAVHPLTGEEIPVWAANFVLMVEYGTGAVMAVPGHD
 QRDYEFASKYGLNIKPVILAADGSEPDLSQQALTEKGVLFNSGEFNGLDHEAAFNAI
 ADKLTAMGVGERKVNRYRLRDWGVSRQRYWGAPIPMVTLEDGTVMPTDDQLPVILPE
 DVVMDGITSPIKADPEWAKTTVNGMPALRETDFTDFMESSWYYARYTCPQYKEGML
 DSEAANYWLPVDIYIGGIEHAIMHLLYFRFFHKLMRDAGMVNSDEPAKQLLCQGMVL
 ADAFYVVGENGERNWVSPVDAIVERDEKGRIVKAKDAAGHELVTGMSKMSKSKNNG
 IDPQVMVERYGADTVRLFMMFASPADMTLEWQESGVEGANRFLKRVWKLVEHTAKG
 DVAALNVDALTENQKALRRDVHKTIAKVTDDIGRRQTFNTAIAAIMELMNKLAKAPT
 DGEQDRALMQEALLAVVRMLNPFPHICFTLWQELKGEIDNAPWPVADEKAMVED
 STLVVVQVNGKVRAKITVPVDATEEQVRERAGQEHVLVAKYLDGVTVRKVIYVPGKLL
 NLVVG

10

SEQ ID NO 12 corresponde a una secuencia peptídica para una leu-ARNt sintetasa para *Pseudomonas*

MHEQYTPRDVEAAAQNAWDEQQSFAVTEQPGKETYYCLSMFPYPSGKLMGHVRNYT
 IGDVIARYQRMLGKNVLPQMGWDAFGMPAENAAMKNNVAPAKWTYENIDYMKTLKLS
 LGLAIDWSREVTTCKPDYRWEQWLFTRLFKGVIRKNGTVNWDPADQTVLANEQV
 IDGRGWRS GALIEKREIPMYFRI TDYADELLESLELPGWPEQVKTMQRNWIGKSR
 GMEVQFPYDQASIGHEGTLKVFTTRPDTLMGATYVAVAAEHPLATQAAQNAALQAF
 IDECKSGSVAEADMATQEKKGMATSLFVEHPLTGEKLPVWVANYVLMHYGDGAVMAV
 PAHDERDFEFAHKYNLPVKAVVRTSAGDDVGSEWLAAYGEHGQLINSGEFDGLDFQG
 AFDAIEAALIRKDLGKSRTQFRLRDWGISRQRYWGCPPIIHCPCSGDVPVPEDQLP
 VTLPENVPD GAGSPLARMPFYECTCPKCGTAAKRETDMDTFVSSWYFARYASP
 NYDKGLVDPKAANHWPVDQYIGGIEHA I LHLLYARFFHKLMRDEGLVTSNEPFKNL
 LTQGMVVAETYYRVASNGGKDFWNPADVEIERDAKAKIIGARLKTDLGDPVEIGGTEK
 MSKSKNNGVDPQSMIEQYGADTCRLFMFASPDM SLEWSDSGVEGASRFLRRVWRL
 AQAHVAQGLPGQLDIAALSDEQKVI RRAIHA AIKQASTDVGQFHKFN TAI AQVMTVM
 NVLEKAPQVTAQDRALLQEGLEAVTLLLAPITPHISHELWKQLGHEQAVIDATWPSV
 DESALVQDVTTLVVQVNGKLRGQVEMPAASREEIEAAARNNENVLRF TDGLTIRKV
 IVVPGKLVNIVAN

SEQ ID NO 13 corresponde a una secuencia peptídica para una leu-ARNt sintetasa para *Staphylococcus aureus*

MNYNHNQIEKKWQDYWDENKTFKTNDNLGQKKFYALDMFPYPSGAGLHVGHPEGYTA
 TDIIISRYKRMQGYNVLHPMGWDAFGLPAEQYALDTGNDPREFTKKNIQTFRQIKEL
 GFSYDWDREVNTTDP EYYKWTQWIFIQLYNKGLAYVDEVAVNWC PALGTVLSNEEVI

DGVSEGGHPVYRKPMKQWVVKITEYADQLLADLDDLDPESLKDQMQRNWIGRSEGA
 KVSFDVDNTEGKVEVFTTRPDTIYGASFLVLSPEHALVNSITTDEYKEKVKAYQTEA
 SKKSDLERTDLAKDKSGVFTGAYAINPLSGEKVQIWIADYVLSTYGTGAIMAVPAHD
 DRDYEFAKKFDLLIIEVIEGGNVEEAAYTGEKGHINSGELDGLNEAAITKAIQLLE
 QKGAGEKKNYKLRDWLFSRQRYWGEPIPVIIHWEDGTMTTVPEEELPLLLPETDEIK
 PSGTGESPLANIDSFVNVVDEKTMKGRRETNTMPQWAGSCWYYLRYIDPKNENMLA
 DPEKLRHWLPPVDLYIGGVEHAVLHLLYARFVHKVLYDLGIVPTKEPFQKLFNQGMIL
 GEGNEKMSKSGNVINPDDIVQSHGADTLRLYEMFMGPLDAAIAWSEKGLDGSRRFL
 DRVWRLIVNEDGTLSSKIVTTNKS LDKVYNQTVKKVTD DDFETLGFNTAISQLMVF I
 NECYKVDEVYKPYIEGFVKMLAPIAPHIGEELWSKLGHEESITYQPWPTYDEALLVD
 DEVEIVVQVNGKLRAKIKIAKDT SKEEMQEIALSNDNVKASIEGKDIMKVIAPQKL
 VNIVAK

VI. Métodos para inhibir una enzima

Los compuestos de la divulgación pueden utilizarse para inhibir una enzima. En un caso, los compuestos muestran la capacidad de inhibir el dominio de edición de ARNt sintetasas, tales como leucil ARNt sintetasa, de microorganismos, tales como bacterias, y por lo tanto tienen el potencial de usarse como inhibidores de dominios de edición de ARNt sintetasas de microorganismos.

De acuerdo con otro aspecto de la divulgación, se proporciona un método para unir y/o inhibir el dominio de edición de un ARNt sintetasa que comprende poner en contacto una ARNt sintetasa con un compuesto de la divulgación que inhibe el dominio de edición en condiciones en las que la ARNt sintetasa interacciona con su sustrato para formar un intermedio de aminoacil adenilato y, preferentemente, para formar un ARNt con carga. Dichas condiciones son conocidas por los expertos en la materia. En un caso, el compuesto se describe en la presente memoria, o una sal, hidrato o solvato del mismo, o una combinación de los mismos. En un caso, la divulgación proporciona un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal, hidrato o solvato del mismo. En un caso, la divulgación 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 divulgación suficiente para dar como resultado una cantidad detectable de inhibición de ARNt sintetasa. Este método puede llevarse a cabo en una ARNt sintetasa que esté contenida dentro de un organismo o que esté fuera de un organismo. En un caso, el método se lleva a cabo en una ARNt sintetasa que está contenida dentro de un microorganismo o una célula microbiana que está en, o en la superficie de, un animal. En un caso, el animal es un ser humano. El método da como resultado una reducción de la cantidad de ARNt cargado producido por la ARNt sintetasa que tiene un dominio de edición inhibido. En un caso, la inhibición tiene lugar en una célula, tal como una célula microbiana. En otro caso, la célula microbiana es una bacteria, hongo, levadura o parásito. En otro caso, la ARNt sintetasa es una ARNt sintetasa microbiana o una ARNt sintetasa citoplásmica. En otro caso, la ARNt sintetasa es un miembro seleccionado de alanil ARNt sintetasa, isoleucil ARNt sintetasa, leucil ARNt sintetasa, metionil ARNt sintetasa, lisil ARNt sintetasa, fenilalanil ARNt sintetasa, prolil ARNt sintetasa, treonil ARNt sintetasa y valil ARNt sintetasa. En otro caso, el ARNt sintetasa es leucil ARNt sintetasa.

En un caso, la divulgación proporciona un método para inhibir la conversión de una molécula de ARNt a una molécula de ARNt con carga. El método implica poner en contacto una ARNt sintetasa con un compuesto de la divulgación eficaz para inhibir la actividad de un dominio de edición de dicha ARNt sintetasa, en condiciones suficientes para inhibir dicha actividad, inhibiendo de este modo dicha conversión. En un caso, el compuesto de la divulgación es un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un caso, la inhibición tiene lugar en una célula, y la célula es una célula microbiana. En otro caso, la célula microbiana es un miembro seleccionado de una bacteria, hongo, levadura o parásito. En un caso, la ARNt sintetasa es un miembro seleccionado de una ARNt sintetasa microbiana y una ARNt sintetasa citoplásmica. En otro caso, la ARNt sintetasa es un miembro seleccionado de alanil ARNt sintetasa, isoleucil ARNt sintetasa, leucil ARNt sintetasa, metionil ARNt sintetasa, lisil ARNt sintetasa, fenilalanil ARNt sintetasa, prolil ARNt sintetasa, treonil ARNt sintetasa y valil ARNt sintetasa. En otro caso, el ARNt sintetasa es leucil ARNt sintetasa. En otro caso, el compuesto tiene una K_D , *síntesis* de más de 100 μM frente a un dominio sintético de dicha ARNt sintetasa.

En ciertos casos, el mecanismo de acción de un compuesto de la divulgación es inhibir la conversión de una molécula de ARNt a una molécula de ARNt con carga mediante unión con y/o inhibición de al menos el dominio de edición de la sintetasa. Los compuestos de uso en este método pueden también inhibir o interactuar de otro modo con el dominio sintético (por ejemplo, el sitio activo del dominio sintético). En un caso, el dominio de edición se inhibe de forma selectiva en presencia del dominio sintético. En un caso, el dominio sintético está esencialmente no inhibido, mientras que el dominio de edición está inhibido al menos 50 %, preferentemente al menos 60 %, preferentemente al menos 70 %, aún más preferentemente, al menos 80 % e incluso aún más preferentemente, al menos 90 % de la actividad de la ARNt sintetasa. En otro caso, el dominio sintético está inhibido como máximo 50 %, preferentemente como máximo 30 %, preferentemente como máximo 20 %, 10 %, preferentemente como máximo 8 %, más preferentemente como máximo 5 %, aún más preferentemente, como máximo 3 % e incluso aún

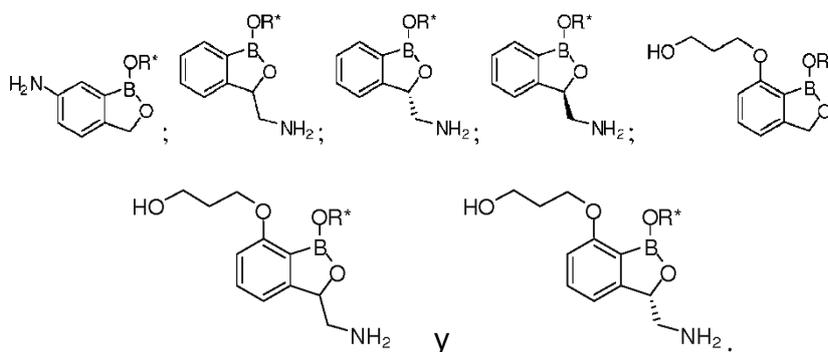
más preferentemente como máximo 1 %. La inhibición del dominio de edición produce una reducción en la cantidad del ARNt correctamente cargado que da como resultado un retraso o cese del crecimiento y la división celular.

En otro caso, la relación de una concentración mínima de dicho compuesto que inhibe dicho dominio de edición con respecto a una concentración mínima de dicho compuesto que inhibe dicho dominio sintético de dicha ARNt sintetasa, representada como $K_{D, edición}/K_{D, síntesis}$, es menor de uno. En otro caso, la $K_{D, edición}/K_{D, síntesis}$ del compuesto es un miembro seleccionado de menos de 0,5, menos de 0,1 y menos de 0,05.

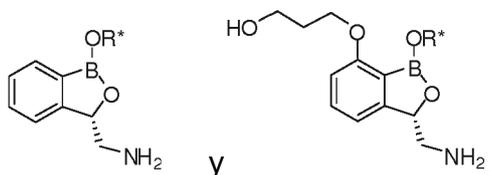
VII. Métodos para inhibir el crecimiento de microorganismos o destrucción de microorganismos

Los compuestos de la presente divulgación muestran potencia contra microorganismos, tales como bacterias, y por lo tanto tienen el potencial de destruir y/o inhibir el crecimiento de microorganismos.

En un aspecto adicional, la divulgación proporciona un método de destrucción y/o inhibición del crecimiento de un microorganismo, comprendiendo dicho método: poner en contacto dicho microorganismo con una cantidad eficaz de un compuesto de la divulgación, de este modo destruyendo y/o inhibiendo el crecimiento del microorganismo. En un caso, el microorganismo es un miembro seleccionado de una bacteria, hongo, levadura o parásito. En un caso, el compuesto se describe en la presente memoria, o una sal, profármaco, hidrato o solvato del mismo, o una combinación de los mismos. En un caso, la divulgación proporciona un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal, hidrato o solvato del mismo. En un caso, la divulgación proporciona un compuesto descrito en la presente memoria, o un profármaco del mismo. En un caso, la divulgación proporciona un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal del mismo. En otro caso, el compuesto de la divulgación es un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otro caso, el compuesto se describe por una fórmula enumerada en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En un caso, el compuesto es parte de una formulación farmacéutica descrita en la presente memoria. En otro caso, el contacto se produce en condiciones que permiten la entrada del compuesto en el organismo. En un caso, el compuesto inhibe la ARNt sintetasa a través del dominio de edición de la sintetasa. Dichas condiciones son conocidas para un experto en la materia y se explican condiciones específicas en los Ejemplos adjuntos a la presente. Este método implica poner en contacto una célula microbiana con una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de dominio de edición para inhibir ARNt sintetasa *in vivo* o *in vitro*. En otro caso, el compuesto es un miembro seleccionado de



En un caso, el compuesto es un miembro seleccionado de



En otro caso, R* es H.

En otro aspecto, el microorganismo está dentro, o en la superficie de un animal. En un caso, el animal es un miembro seleccionado de ser humano, ganado, ciervo, reno, cabra, abeja melífera, cerdo, oveja, caballo, vaca, toro, perro, cobaya, jerbo, conejo, gato, camello, yak, elefante, avestruz, nutria, pollo, pato, ganso, pintada, paloma, cisne y pavo. En otro caso, el animal es un ser humano.

En un caso, el microorganismo se destruye o se inhibe su crecimiento mediante administración oral del compuesto de la divulgación. En un caso, el microorganismo se destruye o se inhibe su crecimiento mediante administración intravenosa del compuesto de la divulgación.

En un caso, el microorganismo es una bacteria. En un caso, la bacteria es una bacteria gram positiva. En otro caso,

la bacteria gram positiva es un miembro seleccionado de especie de *Staphylococcus*, especie de *Streptococcus*, especie de *Bacillus*, especie de *Mycobacterium*, especie de *Corynebacterium* (especie de *Propionibacterium*), especie de *Clostridium*, especie de *Actinomyces*, especie de *Enterococcus* y especie de *Streptomyces*. En otro caso, la bacteria gram positiva es un miembro seleccionado de *Propionibacterium acnes*; *Staphylococcus aureus*; *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*; *Staphylococcus haemolyticus*; *Streptococcus pyogenes*; *Streptococcus agalactiae*; *Streptococcus pneumoniae*; *Enterococcus faecalis*; *Enterococcus faecium*; *Bacillus anthracis*; *Mycobacterium avium-intracellulare*; *Mycobacterium tuberculosis*, *Acinetobacter baumannii*; *Corynebacterium diphtheriae*; *Clostridium perfringens*; *Clostridium botulinum*; *Clostridium tetani*; *Clostridium difficile*. En otro caso, la bacteria gram positiva es un miembro seleccionado de *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Clostridium difficile* y *Propionibacterium acnes*. En otro caso, la bacteria es una bacteria gram negativa. En otro caso, la bacteria gram negativa es un miembro seleccionado de especie de *Acinetobacter*, especie de *Neisseria*, especie de *Pseudomonas*, especie de *Brucella*, especie de *Agrobacterium*, especie de *Bordetella*, especie de *Escherichia*, especie de *Shigella*, especie de *Yersinia*, especie de *Salmonella*, especie de *Klebsiella*, especie de *Enterobacter*, especie de *Haemophilus*, especie de *Pasteurella*, especie de *Streptobacillus*, especie espiroquetal, especie de *Campylobacter*, especie de *Vibrio*, especie de *Helicobacter*, especie de *Bacteroides*, especie de *Citrobacter*, especie de *Proteus*, especie de *Providencia*, especie de *Serratia*, especie de *Stenotrophomonas* y especie de *Burkholderia*. En otro caso, la bacteria gram negativa es un miembro seleccionado de especie de *Acinetobacter*, especie de *Pseudomonas*, especie de *Escherichia*, especie de *Klebsiella*, especie de *Enterobacter*, especie de *Bacteroides*, especie de *Citrobacter*, especie de *Proteus*, especie de *Providencia*, especie de *Serratia*, especie de *Stenotrophomonas* y especie de *Burkholderia*. En otro caso, la bacteria gram negativa es un miembro seleccionado de *Neisseria gonorrhoeae*; *Neisseria meningitidis*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Legionella pneumophila*; *Escherichia coli*; *Yersinia pestis*; *Haemophilus influenzae*; *Helicobacter pylori*; *Campylobacter fetus*; *Campylobacter jejuni*; *Vibrio cholerae*; *Vibrio parahemolyticus*; *Trepomena pallidum*; *Actinomyces israelii*; *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 otro caso, la bacteria gram negativa es un miembro seleccionado de *Pseudomonas aeruginosa*; *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 otro caso, la bacteria es una especie de *Pseudomonas*. En otro caso, la bacteria es *Pseudomonas aeruginosa*. En otro caso, la bacteria es un miembro seleccionado de *Pseudomonas aeruginosa*; *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Burkholderia cepacia*. En otro caso, la bacteria es especie de *Acinetobacter*. En otro caso, la bacteria es *Acinetobacter anitratus*. En otro caso, la bacteria es un miembro seleccionado de *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter sakazakii*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii* y *Providencia spp.* En otro caso, la bacteria es un miembro seleccionado de *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 otro caso, la bacteria es un miembro seleccionado de *Strep.* del grupo Viridans. En otro caso, la bacteria es un miembro seleccionado de *Strep. mitis*, *Strep. mutans*, *Strep. oralis*, *Strep. sanguis*, *Strep. sobrinus* y *Strep. millari*. En otro caso, la bacteria es un miembro seleccionado de *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*, *M. pneumoniae*, *L. pneumoniae* y *C. pneumoniae*. En otro caso, la bacteria es *S. aureus*. En otro caso, la bacteria es un anaerobio. En otro caso, la bacteria es una especie de *Alcaligenes*. En otro caso, la bacteria es una *B. cepacia*. En otro caso, la bacteria es un miembro seleccionado de *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*; *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii*, *Serratia marcescens*, y *Citrobacter freundii*. En otro caso, la bacteria es resistente a metilina. En otro caso, la bacteria es *staphylococcus aureus* resistente a metilina. En otro caso, la bacteria es un miembro seleccionado de *Streptococcus pneumoniae*; *Haemophilus influenzae*; *Staphylococcus aureus*; *Mycobacterium catarrhalis*; *Mycobacterium pneumoniae*; *Legionella pneumophila* y *Chlamydia pneumoniae*. En otro caso, la bacteria es un miembro seleccionado de *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 un caso, el microorganismo es una bacteria, que es un miembro seleccionado de bacterias acidorresistentes, incluyendo especie de *Mycobacterium*; bacilos, incluyendo especie de *Bacillus*, especie de *Corynebacterium* (también *Propionibacterium*) y especie de *Clostridium*; bacterias filamentosas incluyendo especie de *Actinomyces* y especie de *Streptomyces*; bacilos, tales como especie de *Pseudomonas*, especie de *Brucella*, especie de *Agrobacterium*, especie de *Bordetella*, especie de *Escherichia*, especie de *Shigella*, especie de *Yersinia*, especie de *Salmonella*, especie de *Klebsiella*, especie de *Enterobacter*, especie de *Haemophilus*, especie de *Pasteurella* y especie de *Streptobacillus*; especie espiroquetal, especie de *Campylobacter*, especie de *Vibrio*; y bacterias intracelulares como especie de *Rickettsiae* y especie de *Chlamydia*. En un caso, el microorganismo se describe en una Figura proporcionada en la presente memoria.

En un caso, el microorganismo es un miembro seleccionado de un hongo y una levadura. En otro caso, el hongo o

5 levadura es un miembro seleccionado de especie de *Candida*, especie de *Trichophyton*, especie de *Microsporium*, especie de *Aspergillus*, especie de *Cryptococcus*, especie de *Blastomyces*, especie de *Coccidioides*, especie de *Histoplasma*, especie de *Paracoccidioides*, especie de *Phycomycetes*, especie de *Malassezia*, especie de *Fusarium*, especie de *Epidermophyton*, especie de *Scytalidium*, especie de *Scopulariopsis*, especie de *Alternaria*, especie de *Penicillium*, especie de *Phialophora*, especie de *Rhizopus*, especie de *Scedosporium* y clase *Zygomycetes*. En otro caso, el hongo o levadura es un miembro seleccionado de *Aspergillus fumigatus* (*A. fumigatus*), *Blastomyces dermatitidis*, *Candida Albicans* (*C. albicans*, cepas tanto sensibles como resistentes a fluconazol), *Candida glabrata* (*C. glabrata*), *Candida krusei* (*C. krusei*), *Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans*), *Candida parapsilosis* (*C. parapsilosis*), *Candida tropicalis* (*C. tropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Epidermophyton floccosum* (*E. floccosum*), *Fusarium solani* (*F. solani*), *Histoplasma capsulatum*, *Malassezia furfur* (*M. furfur*), *Malassezia pachydermatis* (*M. pachydermatis*), *Malassezia sympodialis* (*M. sympodialis*), *Microsporium audouinii* (*M. audouinii*), *Microsporium canis* (*M. canis*), *Microsporium gypseum* (*M. gypseum*), *Paracoccidioides brasiliensis* y *Phycomycetes* spp, *Trichophyton mentagrophytes* (*T. mentagrophytes*), *Trichophyton rubrum* (*T. rubrum*), *Trichophyton tonsurans* (*T. tonsurans*). En otro caso, el hongo o levadura es un miembro seleccionado de *Trichophyton concentricum*, *T. violaceum*, *T. schoenleinii*, *T. verrucosum*, *T. soudanense*, *Microsporium gypseum*, *M. equinum*, *Candida guilliermondii*, *Malassezia globosa*, *M. obtuse*, *M. restricta*, *M. slooffiae*, y *Aspergillus flavus*. En otro caso, el hongo o levadura es un miembro seleccionado de dermatofitos, *Trichophyton*, *Microsporium*, *Epidermophyton* y hongos de tipo levadura. En otro caso, el hongo o levadura es *Candida Albicans*.

20 En un caso, el microorganismo es un virus. En un caso, el virus es un miembro seleccionado de hepatitis A-B, rinovirus humanos, virus de la fiebre amarilla, coronavirus respiratorios humanos, síndrome respiratorio agudo grave (SRAG), virus sincitial respiratorio, virus de la gripe, virus paragripales 1-4, virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1), virus de la inmunodeficiencia humana 2 (VIH-2), virus del herpes simple 1 (VHS-1), virus del herpes simple 2 (VHS-2), citomegalovirus humano (CMVH), virus de varicela zóster, Epstein-Barr (VEB), poliovirus, coxsackievirus, echovirus, virus de la rubéola, virus con tropismo al neuroderma, virus de la viruela, papovirus, virus de la rabia, virus del dengue, virus del Nilo occidental y virus de SRAG. En otro caso, el virus es un miembro seleccionado de *picornaviridae*, *flaviviridae*, *coronaviridae*, *paramyxoviridae*, *orthomyxoviridae*, *retroviridae*, *herpesviridae* y *hepadnaviridae*. En otro caso, el virus es un miembro seleccionado de un virus incluido en la siguiente tabla:

Tabla A. Virus

Categoría del virus	Infecciones humanas pertinentes
	Virus de ARN
	Polio
<i>Picomaviridae</i>	Hepatitis humana A Rinovirus humano
<i>Togaviridae</i> y <i>Flaviviridae</i>	Rubéola - sarampión alemán Fiebre amarilla
<i>Coronaviridae</i>	Coronavirus respiratorio humano (HCV) Síndrome respiratorio agudo grave (SRAG)
<i>Rhabdoviridae</i>	Lyssavirus - Rabia
	<i>Paramyxovirus</i> - Paperas
<i>Paramyxoviridae</i>	<i>Morbillivirus</i> - sarampión <i>Pneumovirus</i> - virus sincitial respiratorio
<i>Orthomyxoviridae</i>	Gripe A-C
	<i>Bunyavirus</i> - Bunyamwera (BUN) <i>Hantavirus</i> - Hantaan (HTN)
<i>Bunyaviridae</i>	<i>Nairevirus</i> - Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo (CCHF) <i>Phlebovirus</i> - Fiebre de pappataci (SFN) <i>Uukuvirus</i> - Uukuniemi (UUK)

Categoría del virus	Infecciones humanas pertinentes
	<i>Fiebre del Valle del Rift</i> (RVFN)
	<i>Junin</i> - Fiebre hemorrágica argentina
<i>Arenaviridae</i>	<i>Machupo</i> - Fiebre hemorrágica boliviana
	<i>Lassa</i> - Fiebre de Lassa
	<i>LCM</i> - coriomeningitis linfocítica aséptica
	<i>Rotovirus</i>
<i>Reoviridae</i>	<i>Reovirus</i>
	<i>Orbivirus</i>
	Virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1)
<i>Retroviridae</i>	Virus de la inmunodeficiencia humana 2 (VIH-2)
	Virus de la inmunodeficiencia humana de simios (VIS)
	Virus de ADN
<i>Papovaviridae</i>	Virus pediátricos que residen en el riñón
<i>Adenoviridae</i>	Dificultad respiratoria humana y algunas infecciones oculares arraigadas
<i>Parvoviridae</i>	Dificultad gastrointestinal humana (Virus Norwalk)
	Virus del herpes simple 1 (VHS-1)
	Virus del herpes simple 2 (VHS-2)
<i>Herpesviridae</i>	Citomegalovirus humano (CMVH)
	Virus de varicela zóster (VZV)
	Virus de Epstein-Barr (VEB)
	Virus del herpes humano 6 (VHH6)
<i>Poxviridae</i>	Orthopoxvirus es un subgénero de viruela
<i>Hepadnaviridae</i>	Virus de la hepatitis B (VHB)
	Virus de la hepatitis C (VHC)

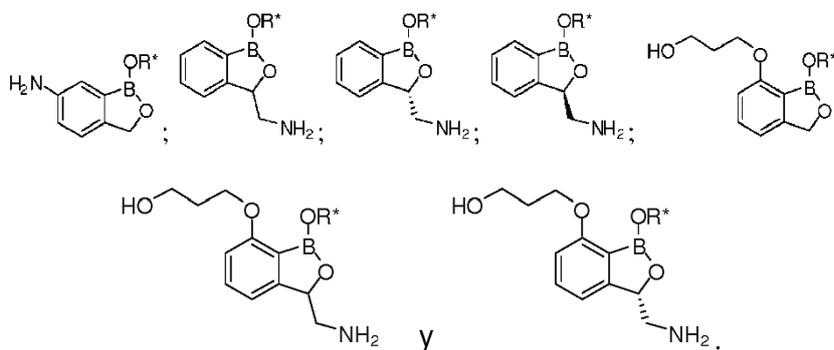
En otro caso, el microorganismo es un parásito. En un caso, el parásito es un miembro seleccionado de *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. berghei*, *Leishmania donovani*, *L. infantum*, *L. chagasi*, *L. mexicana*, *L. amazonensis*, *L. venezuelensis*, *L. tropics*, *L. major*, *L. minor*, *L. aethiopica*, *L. Biana braziliensis*, *L. (V.) guyanensis*, *L. (V.) panamensis*, *L. (V.) peruviana*, *Trypanosoma brucei rhodesiense*, *T. brucei gambiense*, *T. cruzi*, *Giardia intestinalis*, *G. lambda*, *Toxoplasma gondii*, *Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis*, *Pneumocystis carinii*, y *Cryptosporidium parvum*.

VIII. Métodos de tratamiento y/o prevención de enfermedad

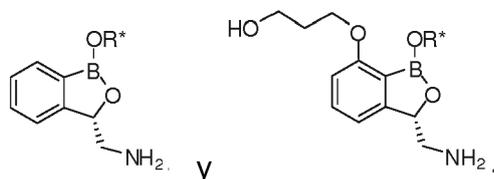
Los compuestos de la presente divulgación muestran potencia contra microorganismos, tales como bacterias, y por lo tanto tienen el potencial de conseguir eficacia terapéutica en los animales descritos en la presente memoria.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un método para tratar y/o prevenir una enfermedad. El método incluye administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la divulgación, suficiente para tratar y/o prevenir la enfermedad. En un caso, el compuesto de la divulgación puede usarse en terapia médica humana o veterinaria, particularmente en el tratamiento o la profilaxis de enfermedad asociada con bacterias. En un caso, el compuesto se describe en la presente memoria, o una sal, profármaco, hidrato o solvato del mismo, o una

combinación de los mismos. En un caso, la divulgación proporciona un compuesto descrito en la presente memoria, o un profármaco del mismo. En un caso, la divulgación proporciona un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal, hidrato o solvato del mismo. En un caso, la divulgación proporciona un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal del mismo. En otro caso, el compuesto de la divulgación es un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un caso, el compuesto es un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un caso, el compuesto es de acuerdo con una fórmula descrita en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En un caso, el compuesto es parte de una formulación farmacéutica descrita en la presente memoria. En otro caso, el animal es un miembro seleccionado de ser humano, ganado, ciervo, reno, cabra, abeja melífera, cerdo, oveja, caballo, vaca, toro, perro, cobaya, jerbo, conejo, gato, camello, yak, elefante, avestruz, nutria, pollo, pato, ganso, pintada, paloma, cisne y pavo. En otro caso, el animal es un ser humano. En otro caso, el animal es un miembro seleccionado de un ser humano, ganado, cabra, cerdo, oveja, caballo, vaca, toro, perro, cobaya, jerbo, conejo, gato, pollo y pavo. En otro caso, la enfermedad es un miembro seleccionado de una enfermedad sistémica, una enfermedad cutánea y una enfermedad ungueal, periungueal o subungueal. En otro caso, la enfermedad es una enfermedad sistémica. En otro caso, el compuesto es un miembro seleccionado de



En un caso, el compuesto es un miembro seleccionado de



20 En otro caso, R* es H.

En otro caso, el tratamiento de un trastorno o una afección se realiza mediante la inhibición de un dominio de edición de una aminoacil ARNt sintetasa. En un caso, la enfermedad se trata mediante administración oral del compuesto de la divulgación. En un caso, la enfermedad se trata mediante administración intravenosa del compuesto de la divulgación.

25 **VIII. a) Métodos de tratamiento de enfermedades sistémicas**

En otro aspecto, la divulgación proporciona un método para tratar una enfermedad sistémica. El método implica poner en contacto un animal con un compuesto de la divulgación.

En un caso, la enfermedad es un miembro seleccionado de candidiasis, aspergilosis, coccidioidomycosis, criptococosis, histoplasmosis, blastomicosis, paracoccidioidomycosis, cigomicosis, feohifomicosis y rinosporidiosis.

30 En un caso, la enfermedad está asociada con una infección por un microorganismo descrito en la presente memoria. En un caso, la enfermedad está asociada con una infección por una bacteria descrita en la presente memoria.

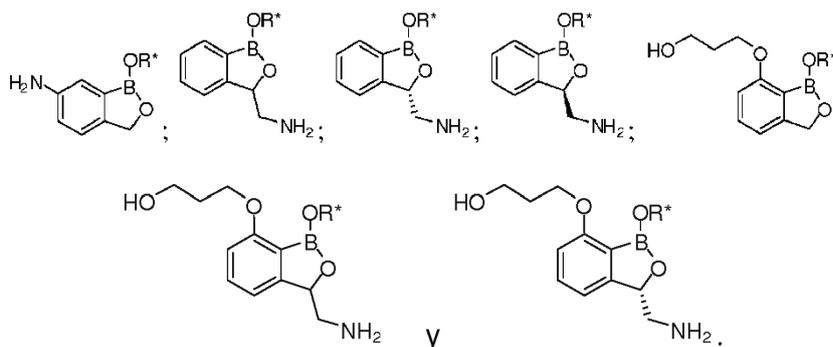
En otro caso, la enfermedad está asociada con infección por una bacteria Gram positiva. En un caso, la enfermedad está asociada con una especie de *Staphylococcus*. En otro caso, la enfermedad es un miembro seleccionado de neumonía, gastroenteritis, síndrome de choque tóxico, CAP, meningitis, artritis séptica, infecciones del tracto urinario, bacteriemia, endocarditis, osteomielitis, infecciones cutáneas y de estructura cutánea. En un caso, la enfermedad está asociada con una especie de *Streptococcus*. En otro caso, la enfermedad es un miembro seleccionado de faringitis estreptocócica, infecciones cutáneas, fascitis necrotizante, síndrome de choque tóxico, neumonía, otitis media y sinusitis. En un caso, la enfermedad está asociada con una especie de *Actinomyces*. En otro caso, la enfermedad es actinomycosis. En un caso, la enfermedad está asociada con una especie de *Nocardia*. En otro caso, la enfermedad es neumonía. En un caso, la enfermedad está asociada con una especie de

Corynebacterium. En otro caso, la enfermedad es difteria. En un caso, la enfermedad está asociada con una especie de *Listeria*. En otro caso, la enfermedad es meningitis. En un caso, la enfermedad está asociada con una especie de *Bacillus*. En otro caso, la enfermedad es un miembro seleccionado de carbunco e intoxicación alimentaria. En un caso, la enfermedad está asociada con una especie de *Clostridium*. En otro caso, la enfermedad es un miembro seleccionado de botulismo, tétanos, gangrena gaseosa y diarrea. En un caso, la enfermedad está asociada con una especie de *Mycobacterium*. En otro caso, la enfermedad es un miembro seleccionado de tuberculosis y lepra.

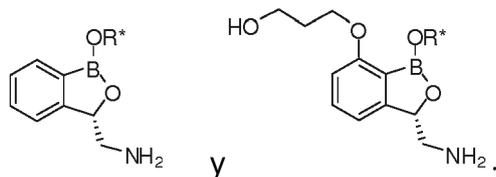
En otro caso, la enfermedad está asociada con infección por una bacteria Gram negativa. En un caso, la enfermedad está asociada con una especie de *Neisseria*. En otro caso, la enfermedad es un miembro seleccionado de meningitis, gonorrea, otitis externa y foliculitis. En un caso, la enfermedad está asociada con una especie de *Escherichia*. En otro caso, la enfermedad es un miembro seleccionado de diarrea, infecciones del tracto urinario, meningitis, septicemia y HAP. En un caso, la enfermedad está asociada con una especie de *Shigella*. En otro caso, la enfermedad es un miembro seleccionado de diarrea, bacteriemia, endocarditis, meningitis y gastroenteritis. En un caso, la enfermedad está asociada con una especie de *Salmonella*. En otro caso, la enfermedad es un miembro seleccionado de fiebre tifoidea, septicemia, gastroenteritis, endocarditis, sinusitis y meningitis. En un caso, la enfermedad está asociada con una especie de *Yersinia*. En otro caso, la enfermedad es un miembro seleccionado de fiebre tifoidea, peste bubónica, fiebre entérica y gastroenteritis. En un caso, la enfermedad está asociada con una especie de *Klebsiella*. En otro caso, la enfermedad es un miembro seleccionado de septicemia e infección del tracto urinario. En un caso, la enfermedad está asociada con una especie de *Proteus*. En otro caso, la enfermedad es una infección del tracto urinario. En un caso, la enfermedad está asociada con una especie de *Enterobacter*. En otro caso, la enfermedad es una infección hospitalaria. En un caso, la enfermedad está asociada con una especie de *Serratia*. En otro caso, la enfermedad es un miembro seleccionado de una infección del tracto urinario, infección cutánea y de estructura cutánea y neumonía. En un caso, la enfermedad está asociada con una especie de *Vibrio*. En otro caso, la enfermedad es un miembro seleccionado de cólera y gastroenteritis. En un caso, la enfermedad está asociada con una especie de *Campylobacter*. En otro caso, la enfermedad es gastroenteritis. En un caso, la enfermedad está asociada con una especie de *Helicobacter*. En otro caso, la enfermedad es gastritis crónica. En un caso, la enfermedad está asociada con una especie de *Pseudomonas*. En otro caso, la enfermedad es un miembro seleccionado de neumonía, osteomielitis, infecciones de heridas-quemaduras, septicemia, ITU, endocarditis, otitis, infecciones corneanas. En un caso, la enfermedad está asociada con una especie de *Bacteroides*. En otro caso, la enfermedad es un miembro seleccionado de enfermedad periodontal y neumonía por aspiración. En un caso, la enfermedad está asociada con una especie de *Haemophilus*. En otro caso, la enfermedad es un miembro seleccionado de meningitis, epiglotitis, artritis séptica, septicemia, chancroide y vaginitis. En un caso, la enfermedad está asociada con una especie de *Bordetella*. En otro caso, la enfermedad es tos ferina. En un caso, la enfermedad está asociada con una especie de *Legionella*. En otro caso, la enfermedad es un miembro seleccionado de neumonía y fiebre de Pontiac. En un caso, la enfermedad está asociada con una especie de *Francisella*. En otro caso, la enfermedad es tularemia. En un caso, la enfermedad está asociada con una especie de *Brucella*. En otro caso, la enfermedad es brucelosis. En un caso, la enfermedad está asociada con una especie de *Pasteurella*. En otro caso, la enfermedad es una infección cutánea. En un caso, la enfermedad está asociada con una especie de *Gardnerella*. En otro caso, la enfermedad es vaginitis. En un caso, la enfermedad está asociada con una especie de *Spirochetes*. En otro caso, la enfermedad es sífilis y enfermedad de Lyme. En un caso, la enfermedad está asociada con una especie de *Chlamydia*. En otro caso, la enfermedad es clamidia. En un caso, la enfermedad está asociada con una especie de *Rickettsiae*. En otro caso, la enfermedad es un miembro seleccionado de fiebre de las Montañas Rocosas y tífus.

En un caso, la enfermedad está asociada con *Mycoplasma pneumoniae*. En otro caso, la enfermedad es un miembro seleccionado de traqueobronquitis y neumonía errante. En un caso, la enfermedad está asociada con *Ureaplasma urealyticum*. En otro caso, la enfermedad es uretritis. En otro caso, la enfermedad es pielonefritis. En otro caso, la enfermedad es una infección intraabdominal. En otro caso, la enfermedad es neutropenia febril. En otro caso, la enfermedad es una infección pélvica. En otro caso, la enfermedad es bacteriemia. En otro caso, la enfermedad es septicemia.

En un caso, el compuesto administrado tiene una estructura que es un miembro seleccionado de



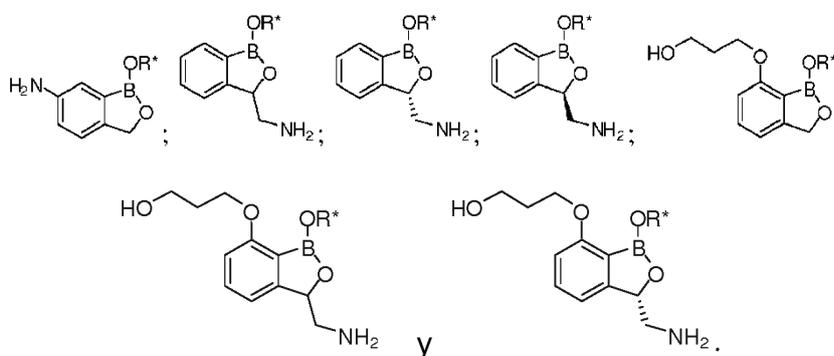
En un caso, el compuesto es un miembro seleccionado de



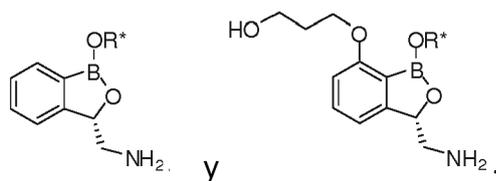
En otro caso, R* es H.

VIII. b) Métodos de tratamiento o prevención de enfermedades ungueales y/o periungueales

- 5 En otro aspecto, la divulgación proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad ungueal y/o periungueal. El método incluye administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o formulación farmacéutica de la divulgación, suficiente para tratar o prevenir dicha enfermedad. En otro caso, el método incluye administrar el compuesto o formulación farmacéutica en un sitio que es un miembro seleccionado de la piel, las uñas, el pelo, las pezuñas, las patas y la piel que rodea las uñas, el pelo, las pezuñas y las patas. En otro caso, el compuesto es un miembro seleccionado de



En un caso, el compuesto es un miembro seleccionado de



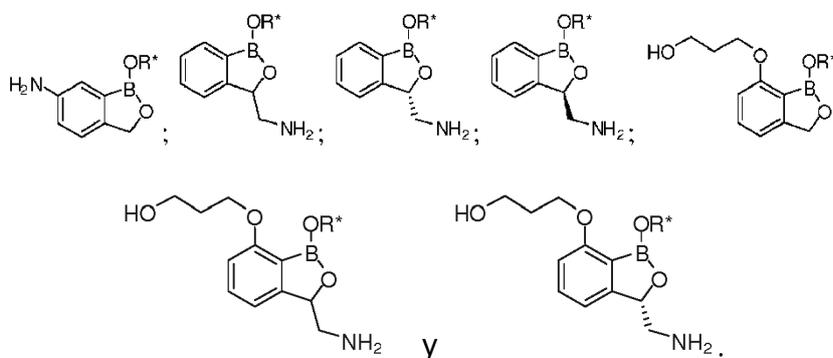
- 15 En otro caso, R* es H.

VIII. b) 1) Onicomicosis

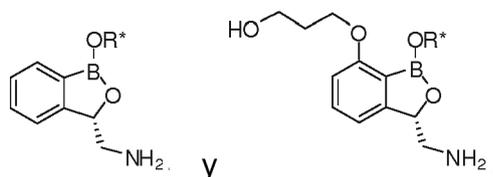
- 20 Onicomicosis es una enfermedad de las uñas provocada por levadura, dermatofitos u otros mohos, y representa aproximadamente el 50 % de todos los trastornos de las uñas. La infección de las uñas de los dedos de los pies representa aproximadamente el 80 % de la incidencia de onicomicosis, mientras que las uñas de los dedos de las manos están afectadas en aproximadamente el 20 % de los casos. Los dermatofitos son la causa más frecuente de invasión de la lámina ungueal, particularmente en onicomicosis de las uñas de los dedos de los pies. La onicomicosis provocada por un dermatofito se denomina Tinea unguium. Trichophyton rubrum es con mucho el dermatofito más frecuentemente aislado, seguido de T. mentagrophytes. La onicomicosis subungueal distal es la presentación más común de tinea unguium, progresando el sitio principal de entrada a través del hiponiquio (la epidermis engrosada bajo el extremo distal libre de una uña) a lo largo del tiempo para implicar al lecho de la uña y la lámina ungueal. La enfermedad se caracteriza por descoloración, onicolisis y acumulación de residuos subungueales y distrofia de la lámina ungueal. La enfermedad afecta de forma adversa a la calidad de vida de sus víctimas, variando las quejas de los sujetos de uñas antiestéticas e incomodidad con el calzado, a complicaciones más graves, incluyendo infecciones bacterianas secundarias.
- 30 Se conocen muchos métodos para el tratamiento de infecciones fúngicas, incluyendo el uso oral y tópico de antibióticos (por ejemplo, nistatina y anfotericina B), agentes antifúngicos de imidazol tales como miconazol, clotrimazol, fluconazol, econazol y sulconazol, y agentes antifúngicos distintos de imidazol tales como los derivados de alilamina terbinafina y naftifina, y la bencilamina butenafina.

Sin embargo, se ha demostrado que la onicomicosis es resistente a la mayoría de tratamientos. Las infecciones fúngicas de las uñas residen en un área de difícil acceso por tratamiento tópico convencional y los fármacos antifúngicos no pueden penetrar fácilmente en la lámina ungueal hasta alcanzar los sitios de infección bajo la uña. Por lo tanto, la onicomicosis se tratada tradicionalmente mediante la administración oral de fármacos antifúngicos; sin embargo, esto es claramente indeseable debido al potencial de efectos secundarios de dichos fármacos, en particular los provocados por los fármacos antifúngicos más potentes tales como itraconazol y ketoconazol. Un método alternativo de tratamiento de la onicomicosis es mediante retirada de la uña antes de tratar con un agente antifúngico activo por vía tópica; dicho método de tratamiento es igualmente indeseable. Los agentes antimicóticos sistémicos requieren uso prolongado y tienen el potencial de efectos secundarios significativos. Los agentes tópicos habitualmente han sido poco beneficiosos, principalmente debido a la escasa penetración de los agentes antifúngicos en y a través de la masa de la uña.

En un caso, la divulgación proporciona un método para tratar y/o prevenir la onicomicosis. El método incluye administrar a un animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la divulgación, suficiente para tratar o prevenir la onicomicosis. En otro caso, el método incluye administrar el compuesto en un sitio que es un miembro seleccionado de la piel, las uñas, el pelo, las pezuñas, las patas y la piel que rodea las uñas, el pelo, las pezuñas y las patas. En otro caso, el animal es un ser humano. En otro caso, el compuesto de la divulgación es un compuesto descrito en la presente memoria. En otro caso, el compuesto es un miembro seleccionado de



En un caso, el compuesto es un miembro seleccionado de



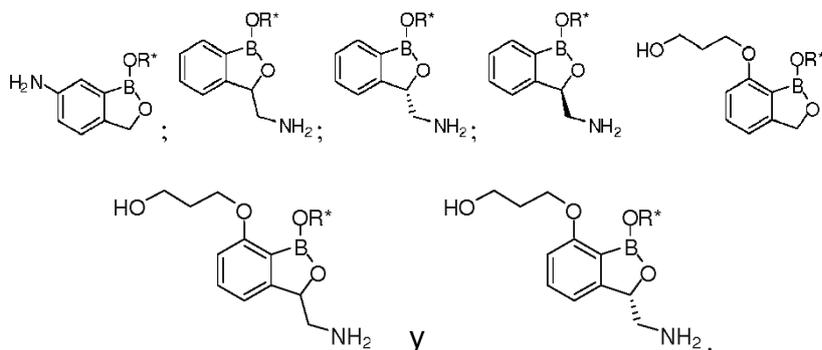
VIII. b) 2) Otras enfermedades ungueales y periungueales

En un caso, la divulgación proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad ungueal y/o periungueal en un animal. Este método comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la divulgación, para tratar o prevenir de este modo la enfermedad ungueal o periungueal. En un caso, la enfermedad ungueal o periungueal es un miembro seleccionado de: clorioniquia, paroniquia, erisipeloide, onicorrexis, gonorrea, granuloma de las piscinas, larva migrans, lepra, nódulo de Orf, nódulos de los ordeñadores, panadizo herpético, perionixis bacteriana aguda, perionixis crónica, esporotricosis, sífilis, cutis verrugosa por tuberculosis, tularemia, tungiasis, verrugas peri- y subungueales, zona, distrofia de las uñas (traquioniquia), y enfermedades dermatológicas con un efecto en las uñas, tales como psoriasis, psoriasis pustular, alopecia areata, paraqueratosis pustulosa, dermatosis de contacto, síndrome de Reiter, dermatitis acral psoriasisiforme, liquen plano, atrofia idiopática en las uñas, liquen nítido, liquen estriado, nevo epidérmico verrugoso lineal inflamatorio (NEVLI), alopecia, pénfigo, penfigoide ampolloso, epidermólisis ampollosa adquirida, enfermedad de Darier, pitiriasis rubra pilaris, queratoderma palmoplantar, eccema de contacto, eritema polimórfico, sarna, síndrome de Bazex, esclerodermia sistémica, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso crónico y dermatomiositis.

Los compuestos y formulaciones farmacéuticas de la divulgación útiles para aplicaciones ungueales y periungueales también encuentran aplicación en el campo de la cosmética, en particular para el tratamiento de irregularidades de las uñas, coiloniquias, líneas de Beau, crestas longitudinales, uñas encarnadas.

En un caso, la enfermedad es de la piel, la uña, el pelo, la pata o la pezuña, el pelo, la oreja y el ojo y es un miembro seleccionado de Esporotricosis, Queratitis micótica, Oculomicosis de extensión, Oculomicosis endógena, Lobomicosis, Mictoma, Piedra, Pitiriasis versicolor, Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea pedis, Tinea barbae, Tinea capitis, Tinea nigra, Otomicosis, Tinea favosa, Cromomicosis y Tinea Imbricata. En un caso, el compuesto útil para

tratar estas enfermedades es un compuesto de la divulgación. En otro caso, el compuesto de la divulgación tiene una estructura que es un miembro seleccionado de

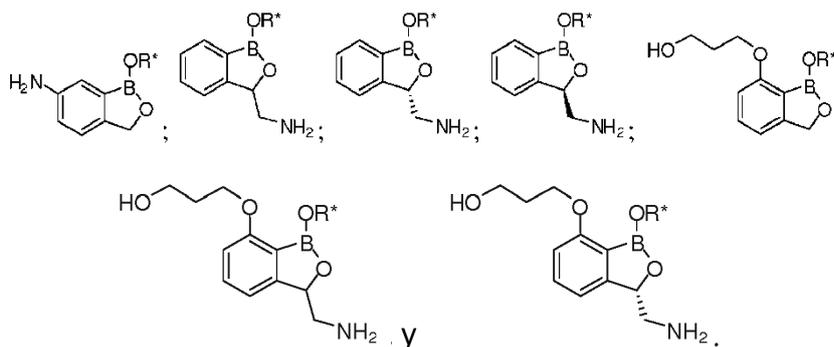


5 En otro caso, R* es H.

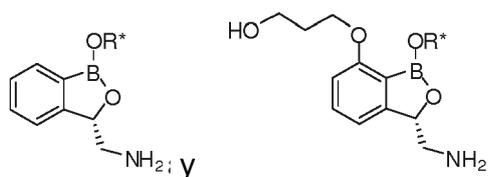
VIII. c) Métodos para tratar enfermedades que implican virus

Los compuestos de la divulgación son útiles para el tratamiento de enfermedades de animales (tales como seres humanos), que implican virus. En un caso, la enfermedad es un miembro seleccionado de hepatitis A - B - C, fiebre amarilla, sincitial respiratoria, gripe, SIDA, herpes simple, varicela, varicela zóster y enfermedad de Epstein-Barr. En otro caso, el compuesto es un miembro seleccionado de

10



En un caso, el compuesto es un miembro seleccionado de



15 En otro caso, R* es H.

VIII. d) Métodos para tratar enfermedades que implican parásitos

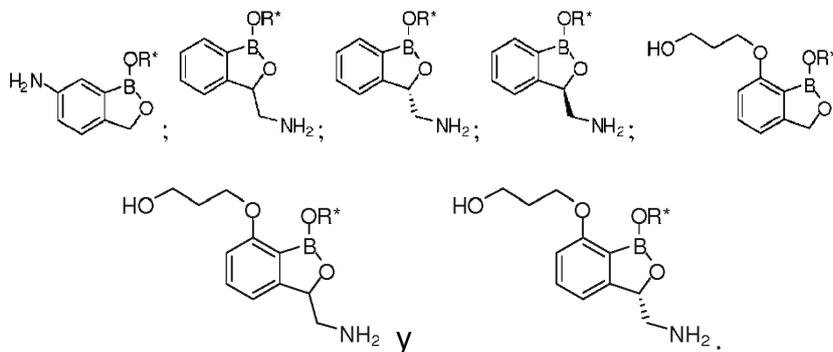
Los compuestos de la divulgación son útiles para el tratamiento de enfermedades de animales (tales como seres humanos), que implican parásitos. En un caso, la enfermedad es un miembro seleccionado de malaria, enfermedad de Chagas, Leishmaniosis, enfermedad del sueño africana (tripanosomiasis humana africana), giardiasis, toxoplasmosis, amebiasis y criptosporidiosis.

20

En cualquiera de los métodos de acuerdo con la presente divulgación expuestos anteriormente, se prefiere que la aminoacil ARNt sintetasa sea una aminoacil ARNt sintetasa que comprende un dominio de edición. El dominio de edición está codificado por una parte de la aminoacil ARNt sintetasa implicada en corrección. El dominio de edición está codificado preferentemente por una parte de ADN que tiene al menos restos conservados comparados después del alineamiento con el sitio de edición de la leucil-ARNt sintetasa, valil-ARNt sintetasa e isoleucil-ARNt sintetasa. Más preferentemente la sintetasa se selecciona del grupo que consiste en la valil-ARNt sintetasa, isoleucil-ARNt sintetasa, leucil-ARNt sintetasa, alanil-ARNt sintetasa, prolil-ARNt sintetasa, treonil-ARNt sintetasa, fenil-ARNt sintetasa and lisil-ARNt sintetasa que se sabe que tienen un sitio o dominio de edición (véase para Ile RS Baldwin,

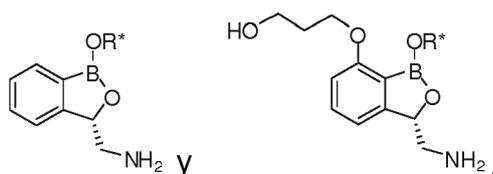
25

- 5 A. N. y Berg, P. (1966) J. Biol. Chem. 241, 839-845 y Eldred, E. W. y Schimmel, P. R. (1972) J. Biol. Chem. 247, 2961-2964; para Val RS, Fersht, A. R. y Kaethner, M. M. (1976) Biochemistry. 15 (15), 3342-3346; para Leu RS, English, S. et al., (1986) Nucleic Acids Research. 14 (19), 7529-7539; para Ala RS, Tsui, W. C. y Fersht, A. R. (1981) Nucleic Acids Research. 9, 7529-7539; para Pro RS, Beuning, P. J. y Musier-Forsyth, K. (2000) PNAS. 97 (16), 8916-8920; para Thr RS, Sankaranarayanan, R. et al., (2000) Nat. Struct. Biol. 7, 461-465 y Musier-Foryth, K. and Beuning, P. J. (2000) Nat. Struct. Biol. 7, 435-436; para PheRS, Yarus, M. (1972) PNAS. 69, 1915-1919 y para LysRS, Jakubowski, H. (1997) Biochemistry. 36, 11077-11085. En otro caso, el compuesto de la divulgación es un miembro seleccionado de



10

En un caso, el compuesto es un miembro seleccionado de



En otro caso, R^{*} es H.

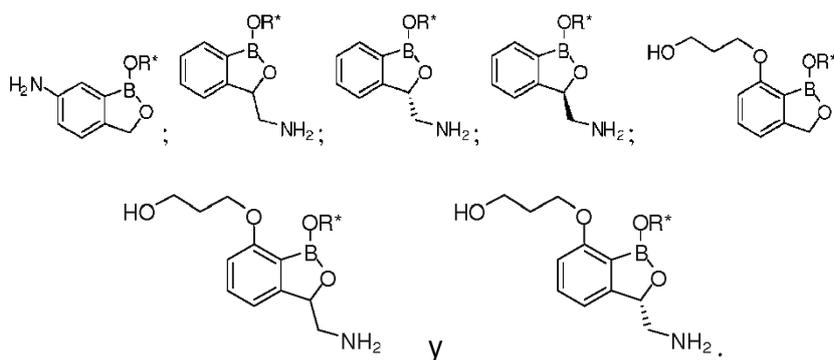
IX. Métodos de penetración en la uña

- 15 Se cree que la escasa penetración del agente activo a través de la pezuña o lámina ungueal y/o unión excesiva a queratina, (la principal proteína en las uñas y el pelo) son las razones de la escasa eficacia de ciclopirox 8 % p/p en laca comercial y otros tratamientos tópicos que han fracasado en los ensayos clínicos. En casos leves de onicomycosis, los hongos patógenos residen solamente en la lámina ungueal. En casos de moderados a graves los hongos patógenos establecen una presencia en la lámina ungueal y en el lecho de la uña. Si la infección se elimina
- 20 de la lámina ungueal pero no del lecho de la uña, el patógeno fúngico puede volver a infectar la lámina ungueal. Por lo tanto, para tratar con eficacia la onicomycosis, la infección debe eliminarse de la lámina ungueal y el lecho de la uña. Para hacer esto, el agente activo debe penetrar y diseminarse sustancialmente por toda la lámina ungueal y lecho de la uña.

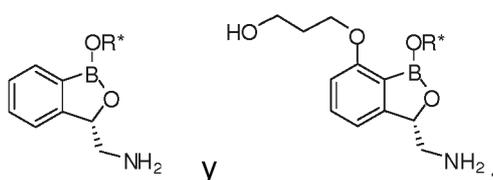
- 25 Se cree que para que un agente activo sea eficaz una vez diseminado por toda el área infectada, debe estar biodisponible para el patógeno fúngico y no puede estar unido de forma tan estrecha con la queratina que el fármaco no pueda inhibir el crecimiento o destruir los hongos infecciosos.

- 30 Un entendimiento de la morfología de la lámina ungueal sugiere ciertas propiedades fisicoquímicas de un agente activo que facilitarían la penetración de la lámina ungueal. Las propiedades fisicoquímicas deseadas se describen a lo largo del documento. Los compuestos ensayados de la presente divulgación son capaces de penetrar la lámina ungueal y también fueron activos contra *Trichophyton rubrum* y *mentagrophytes* y otras especies. Además, los compuestos ensayados también son activos contra *Trichophyton rubrum* en presencia de polvo de queratina al 5 %.

- 35 En un caso, la divulgación proporciona un método para destruir o inhibir el crecimiento de un microorganismo presente en una unidad de uña humana, en el que dicha unidad de uña humana comprende una lámina ungueal. El método comprende poner en contacto una capa dorsal de la lámina ungueal con un compuesto de la divulgación capaz de penetrar la lámina ungueal, viajar a través de la lámina ungueal a un lecho de la uña bajo dicha lámina ungueal, y poner en contacto dicho microorganismo, en condiciones suficientes para que dicho compuesto penetre dicha lámina ungueal. En este caso, el compuesto tiene un peso molecular de entre aproximadamente 100 Da y aproximadamente 200 Da, un valor P log de entre aproximadamente 1,0 y aproximadamente 2,6, una solubilidad en agua mayor de aproximadamente 0,1 mg/ml de octanol/agua saturada, y una CMI de menos de 16 µg/ml contra dicho microorganismo, de este modo destruyendo o inhibiendo el crecimiento de dicho microorganismo. En otro caso, el
- 40 compuesto de la divulgación tiene una estructura que es un miembro seleccionado de



En un caso, el compuesto es un miembro seleccionado de



5 En otro caso, R* es H.

En otro caso, la divulgación proporciona un método para tratar una enfermedad provocada por un microorganismo presente en una unidad de uña humana, en el que dicha unidad de uña humana comprende una lámina ungueal, comprendiendo dicho método: poner en contacto una capa dorsal de la lámina ungueal con un compuesto de la divulgación capaz de penetrar la lámina ungueal, viajar a través de la lámina ungueal a un lecho de la uña bajo dicha lámina ungueal, y poner en contacto dicho microorganismo, en condiciones suficientes para que dicho compuesto penetre dicha lámina ungueal. En este caso, el compuesto tiene un peso molecular de entre aproximadamente 100 Da y aproximadamente 200 Da; un valor P log de entre aproximadamente 1,0 y aproximadamente 2,6; una solubilidad en agua mayor de 0,1 mg/ml de octanol/agua saturada, y una CMI de menos de 16 µg/ml frente a dicho microorganismo, tratando de este modo dicha enfermedad. En un caso, el compuesto se describe en la presente memoria.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un método para suministrar un compuesto de la capa dorsal de la lámina ungueal al lecho de la uña. Este método comprende poner en contacto la célula con un compuesto de la divulgación capaz de penetrar la lámina ungueal, en condiciones suficientes para penetrar la uña. El compuesto tiene un peso molecular de entre aproximadamente 100 y aproximadamente 200 Da. El compuesto también tiene un valor P log de entre aproximadamente 1,0 y aproximadamente 2,6. El compuesto tiene adicionalmente una solubilidad en agua de entre aproximadamente 0,1 mg/ml y 1 g/ml de octanol/agua saturada, suministrando de este modo dicho compuesto.

En un caso, las propiedades fisicoquímicas del compuesto de la divulgación, descritas por cantidades predictivas de migración del compuesto a través de la lámina ungueal, incluyendo, pero sin limitación, peso molecular, P log y solubilidad en agua, y similares, son eficaces para proporcionar penetración sustancial de la lámina ungueal.

Los compuestos con un peso molecular de menos de 200 Da penetran la lámina ungueal de una manera superior al tratamiento disponible en el mercado para onicomicosis. En un caso, el compuesto tiene un peso molecular de entre 130 y 200. En otro caso, el compuesto tiene un peso molecular de aproximadamente 140 a aproximadamente 200 Da. En otro caso, el compuesto tiene un peso molecular de aproximadamente 170 a aproximadamente 200 Da. En otro caso, el compuesto tiene un peso molecular de aproximadamente 155 a aproximadamente 190 Da. En otro caso, el compuesto tiene un peso molecular de aproximadamente 165 a aproximadamente 185 Da. En otro caso, el compuesto tiene un peso molecular de aproximadamente 145 a aproximadamente 170 Da. En otro caso más el peso molecular es 151,93 o 168,39 Da.

En un caso de la presente divulgación, el compuesto tiene un valor P log de entre aproximadamente -3,5 y aproximadamente 2,5. En otro caso, el compuesto tiene un valor P log de aproximadamente -1,0 a aproximadamente 2,5. En otro caso, el compuesto tiene un valor P log de aproximadamente -1,0 a aproximadamente 2,0. En otro caso, el compuesto tiene un valor P log de aproximadamente -0,5 a aproximadamente 2,5. En otro caso, el compuesto tiene un valor P log de aproximadamente -0,5 a aproximadamente 1,5. En otro caso, el compuesto tiene un valor P log de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,5. En otro caso, el compuesto tiene un valor P log de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,5. En otro caso más, el compuesto tiene un valor P log de 1,9 o 2,3.

También se contempla por la presente divulgación un compuesto con un valor P log menor de 2,5, con un peso

molecular menor de 200 Da, que aún es capaz de penetrar la lámina ungueal.

En un caso de la presente divulgación el compuesto tiene una solubilidad en agua entre aproximadamente 0,1 mg/ml y 1 g/ml en agua saturada de octanol. En un caso el compuesto tiene una solubilidad en agua de entre 0,1 mg/ml y 100 mg/ml. En otro caso, el compuesto tiene una solubilidad en agua de aproximadamente 0,1 mg/ml a 10 mg/ml.

5 En otro caso, el compuesto tiene una solubilidad en agua de aproximadamente 0,1 mg/ml a 1 mg/ml. En otro caso, el compuesto tiene una solubilidad en agua de aproximadamente 5 mg/ml a 1 g/ml. En otro caso, el compuesto tiene una solubilidad en agua de aproximadamente 10 mg/ml a 500 g/ml. En otro caso, el compuesto tiene una solubilidad en agua de aproximadamente 80 mg/ml a 250 mg/ml.

10 En un caso, la presente divulgación proporciona un compuesto con un valor P log seleccionado de un intervalo anterior, con un peso molecular seleccionado de un intervalo anterior, que aún es capaz de penetrar la lámina ungueal.

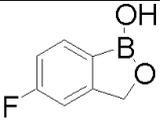
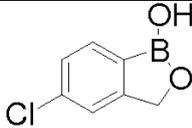
En un caso, la presente divulgación proporciona un compuesto con un valor peso molecular seleccionado de un intervalo anterior, con una solubilidad en agua seleccionada de un intervalo anterior, que aún es capaz de penetrar la lámina ungueal.

15 En un caso, la presente divulgación proporciona un compuesto con un valor P log seleccionado de un intervalo anterior, con una solubilidad en agua seleccionada de un intervalo anterior, que aún es capaz de penetrar la lámina ungueal.

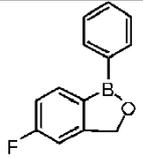
20 En un caso, la presente divulgación proporciona un compuesto con un valor peso molecular seleccionado de un intervalo anterior, con un valor P log seleccionado de un intervalo anterior y con una solubilidad en agua seleccionada de un intervalo anterior, que aún es capaz de penetrar la lámina ungueal.

25 La penetración de la uña por el principio activo puede efectuarse por la polaridad de la formulación. Sin embargo, no se espera que la polaridad de la formulación tenga tanta influencia en la penetración de la uña como algunos de los otros factores, tales como el peso molecular o el P log del principio activo. La presencia de agentes potenciadores de la penetración en la formulación probablemente aumente la penetración del agente activo en comparación con formulaciones similares que no contienen agente potenciador de la penetración.

Se proporcionan algunos ejemplos de moléculas con propiedades fisicoquímicas óptimas en la tabla a continuación.

Estructura:	 (compuesto 1)	 (compuesto 2)
Fórmula:	C ₇ H ₆ BFO ₂	C ₇ H ₆ BClO ₂
Peso molecular (Da):	151,93	168,39
Unión a proteína del plasma (%):	66	83
LogP:	1,9	2,3
Solubilidad en agua (µg/ml):	>100	>100

El compuesto 3 a continuación es un ejemplo de un compuesto similar en peso molecular a ciclopirox, y como ciclopirox, penetra la lámina ungueal poco.

Estructura:	 (compuesto 3)
Fórmula:	C ₁₃ H ₁₀ BFO
Peso molecular (Da):	212,03

Unión a proteína del plasma (%):	100
cLogP:	3,55
Solubilidad en agua (µg/ml):	no determinada

En un caso las formulaciones tópicas que incluyen un compuesto de la divulgación tienen un peso molecular total de menos de 200 Da, tienen un P Log de menos de 2,5, y una concentración mínima inhibidora contra *Trichophyton rubrum* que sustancialmente no cambia en presencia de queratina 5 %.

- 5 El coeficiente de eficacia (definido como flujo sobre CMI) de un compuesto también informa a un experto en la materia con respecto a si el compuesto puede ser eficaz en la destrucción de un microorganismo, inhibición del crecimiento de un microorganismo, o tratamiento de una enfermedad que está provocada por un microorganismo presente en una unidad de uña humana, en la que dicha unidad de uña humana comprende una lámina ungueal. El método comprende: poner en contacto una capa dorsal de la lámina ungueal con un compuesto de la divulgación capaz de penetrar la lámina ungueal, viajar a través de la lámina ungueal a un lecho de la uña bajo dicha lámina ungueal, y poner en contacto dicho microorganismo, en condiciones suficientes para que el compuesto penetre dicha lámina ungueal y trate dicha enfermedad, en el que el compuesto tiene un coeficiente de eficacia mayor de 10.

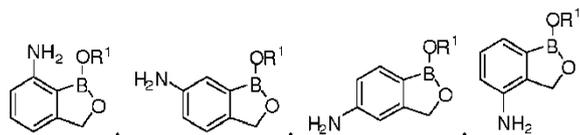
- 10 En un caso, el compuesto tiene un coeficiente de eficacia entre aproximadamente 10 y aproximadamente 1000. En un caso, el compuesto tiene un coeficiente de eficacia entre aproximadamente 30 y aproximadamente 100. En un caso, el compuesto tiene un coeficiente de eficacia entre aproximadamente 100 y aproximadamente 500. En un caso, el compuesto tiene un coeficiente de eficacia entre aproximadamente 25 y aproximadamente 200.

Los métodos proporcionados en este aspecto de la divulgación son útiles en la penetración de uñas y pezuñas, así como el tratamiento de afecciones ungueales y periungueales.

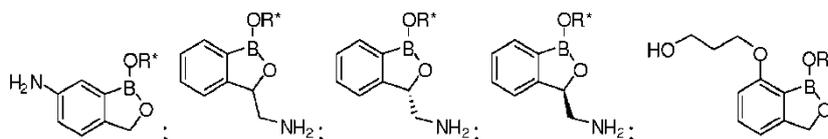
X. Formulaciones farmacéuticas

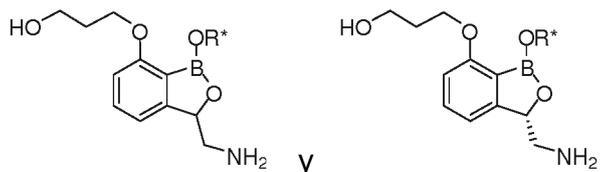
- 20 En otro aspecto, se desvela en la presente memoria una formulación farmacéutica que incluye: (a) un excipiente farmacéuticamente aceptable; y (b) un compuesto de la divulgación. En otro aspecto, la formulación farmacéutica incluye: (a) un excipiente farmacéuticamente aceptable; y (b) un compuesto según una fórmula descrita en la presente memoria. En otro aspecto, la formulación farmacéutica incluye: (a) un excipiente farmacéuticamente aceptable; y (b) un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal, profármaco, hidrato o solvato del mismo, o una combinación de los mismos. En otro aspecto, la formulación farmacéutica incluye: (a) un excipiente farmacéuticamente aceptable; y (b) un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal, hidrato o solvato del mismo, o una combinación de los mismos. En otro aspecto, la formulación farmacéutica incluye: (a) un excipiente farmacéuticamente aceptable; y (b) un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal, hidrato o solvato del mismo. En otro aspecto, la formulación farmacéutica incluye: (a) un excipiente farmacéuticamente aceptable; y (b) una sal de un compuesto descrito en la presente memoria. En un caso, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto, la formulación farmacéutica incluye: (a) un excipiente farmacéuticamente aceptable; y (b) un profármaco de un compuesto descrito en la presente memoria. En otro aspecto, la formulación farmacéutica incluye: (a) un excipiente farmacéuticamente aceptable; y (b) un compuesto descrito en la presente memoria. En un caso, la formulación farmacéutica es una forma farmacéutica unitaria. En un caso, la formulación farmacéutica es una forma farmacéutica unitaria individual.

En otro caso, se desvela en la presente memoria una formulación farmacéutica que comprende: (a) un excipiente farmacéuticamente aceptable; y (b) un compuesto que tiene una estructura que es un miembro seleccionado de:

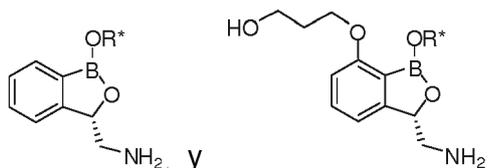


- 40 En otro caso, se desvela en la presente memoria una formulación farmacéutica que comprende: (a) un excipiente farmacéuticamente aceptable; y (b) un compuesto que tiene una estructura que es un miembro seleccionado de





En un caso, el compuesto es un miembro seleccionado de



En otro caso, R^* es H.

- 5 Las formulaciones farmacéuticas de la divulgación pueden tomar una diversidad de formas adaptadas a la vía elegida de administración. Los expertos en la materia reconocerán diversas 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 diversidad de disolventes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que pueden usarse para preparar solvatos de los compuestos de la divulgación, tales como agua, etanol, propilenglicol, aceite mineral, aceite vegetal y dimetilsulfóxido (DMSO).

10 La formulación farmacéutica de la divulgación puede administrarse por vía oral, vía tópica, vía parenteral, por inhalación o pulverización o por vía rectal en formas farmacéuticas unitarias que contienen vehículos, 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 forma de una píldora, cápsula, elixir, jarabe, gragea, trocisco o similar. El término parenteral como se usa en la presente memoria incluye inyecciones subcutáneas, inyección intradérmica, intravascular (por ejemplo, intravenosa), intramuscular, espinal, intratecal o técnicas de inyección o de infusión similares. En un caso, la formulación farmacéutica se administra por vía oral. En un caso, la formulación farmacéutica se administra por vía intravenosa.

20 Las formulaciones farmacéuticas que contienen compuestos de la divulgación están preferentemente en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires.

25 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 agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes 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; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. 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 temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

35 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.

40 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 un fosfátido 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 polioxitileno o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoicetanol o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales procedentes de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxitileno 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 agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes 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 cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite 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 agentes 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. Se ejemplifican agentes de dispersión o humectantes y los agentes de suspensión adecuados, por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

15 Las formulaciones farmacéuticas de la divulgación también pueden estar en 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 cacahuete o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo, goma arábica o goma de tragacanto; fosfátidos de origen natural, 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 agentes edulcorantes y saborizantes.

20 Se pueden formular jarabes y elixires con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante y agentes saborizantes y colorantes. Las formulaciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa 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, solución de Ringer y solución 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, ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

30 La composición de la divulgación también puede administrarse en forma de supositorios, por ejemplo, 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.

35 Como alternativa, 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 tamponantes pueden disolverse en el vehículo.

40 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.

45 Los niveles de dosis en el orden de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 250 mg por kilogramo de peso corporal por día y más preferentemente de aproximadamente 25 mg a 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 en general de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de un principio activo.

50 La frecuencia de 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 dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad 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, combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular que se esté tratando.

- 5 Compuestos preferidos de la divulgación tendrán propiedades farmacológicas deseables que incluyen, pero sin limitación, biodisponibilidad oral, baja toxicidad, baja unión de proteína en suero y semividas *in vitro* e *in vivo* deseables. 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.

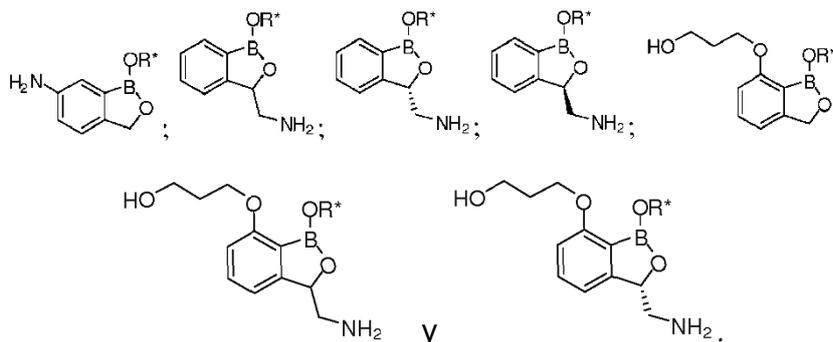
- 10 Se pueden usar ensayos para predecir estas propiedades farmacológicas deseables. Los ensayos usados para predecir la biodisponibilidad incluyen el transporte por monocapas celulares intestinales humanas, incluyendo monocapas de células Caco-2. Se puede usar la toxicidad a hepatocitos cultivados para predecir la toxicidad del compuesto. Se puede predecir la penetración de la barrera hematoencefálica de un compuesto en seres humanos a partir de los niveles en el cerebro de animales de laboratorio que reciben el compuesto por vía intravenosa.

Se puede predecir la unión de proteína de suero a partir de ensayos de unión de albúmina. Dichas pruebas se describen en una revisión por Oravcova, et al. (Journal of Chromatography B (1996) volumen 677, páginas 1-27).

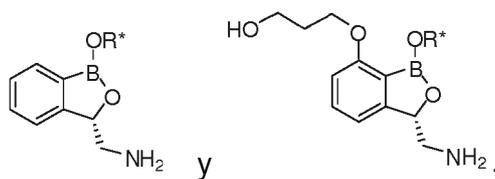
- 15 La semivida del compuesto es inversamente proporcional a la frecuencia de dosis de un compuesto. Se pueden predecir las semividas *in vitro* de compuestos a partir de ensayos de semivida microsómica como se describe por Kuhnz y Gieschen (Drug Metabolism and Disposition, (1998) volumen 26, páginas 1120-1127).

- 20 La cantidad de la composición requerida para uso en el tratamiento variará no solo 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 dependerá en última instancia del criterio del médico o especialista clínico.

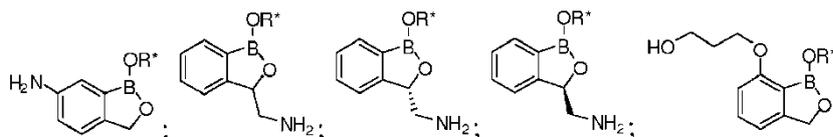
En un caso, el excipiente de la formulación farmacéutica comprende etanol y el compuesto de la formulación farmacéutica es un miembro seleccionado de

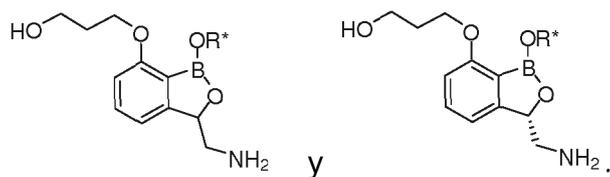


- 25 En un caso, el compuesto es un miembro seleccionado de

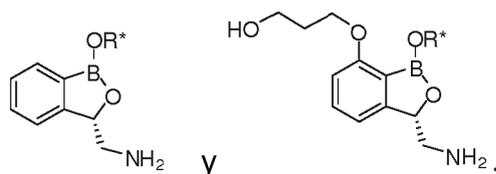


En otro caso, R* es H. En otro caso, el excipiente de la formulación farmacéutica comprende propilenglicol y el compuesto de la formulación farmacéutica es un miembro seleccionado de

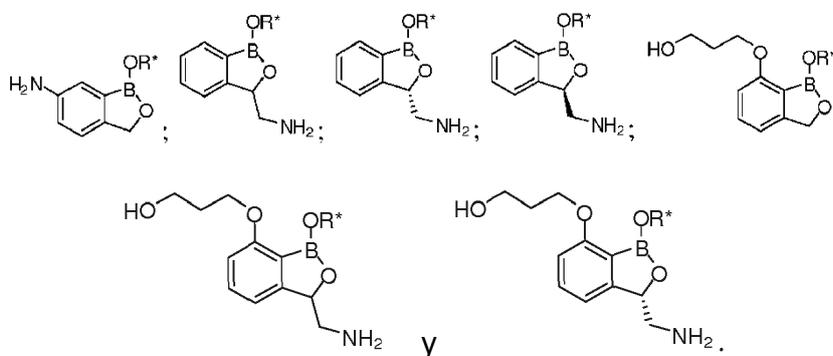




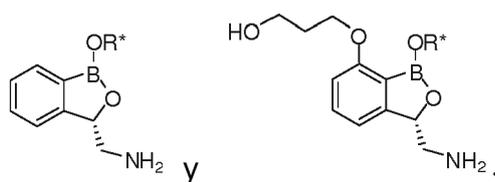
En un caso, el compuesto es un miembro seleccionado de



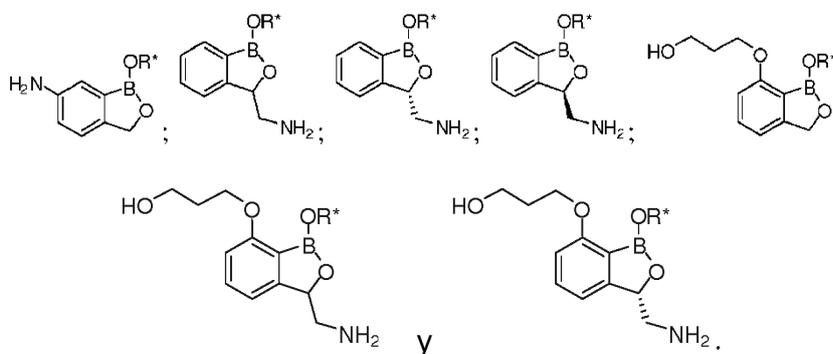
- 5 En otro caso, R* es H. En un caso, la formulación farmacéutica comprende: aproximadamente propilenglicol:etanol 1:4, con 1:10 p/volumen de un compuesto que es un miembro seleccionado de



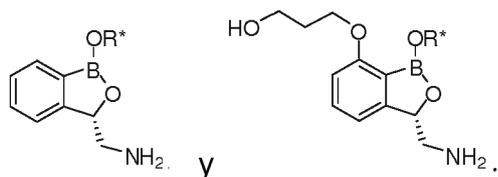
En un caso, el compuesto es un miembro seleccionado de



- 10 En otro caso, R* es H. En un caso, la formulación farmacéutica comprende: aproximadamente 70 % de etanol; aproximadamente 20 % de poli(vinil metil éter-alt-ácido maleico monobutil éster); aproximadamente 10 % de un compuesto que es un miembro seleccionado de

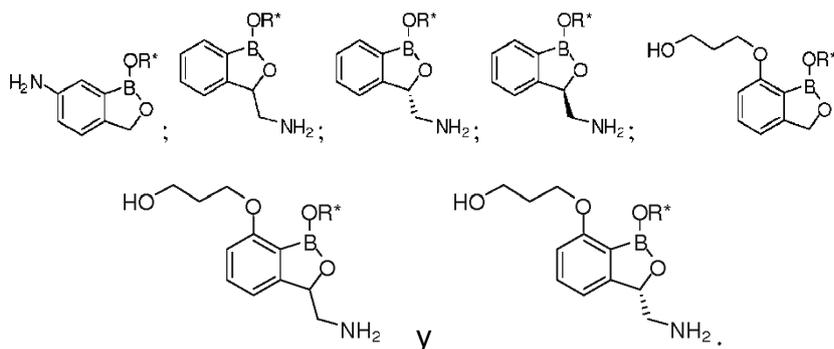


- 15 En un caso, el compuesto es un miembro seleccionado de

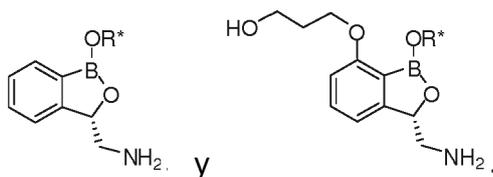


En otro caso, R* es H. En un caso, la formulación farmacéutica comprende: aproximadamente 56 % de etanol; aproximadamente 14 % de agua; aproximadamente 15 % de poli(2-hidroxietil metacrilato); aproximadamente 5 % de dibutil sebacato; aproximadamente 10 % de un compuesto que es un miembro seleccionado de

5

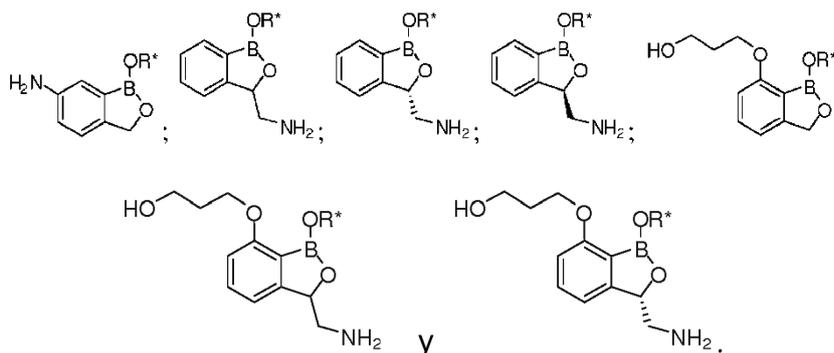


En un caso, el compuesto es un miembro seleccionado de

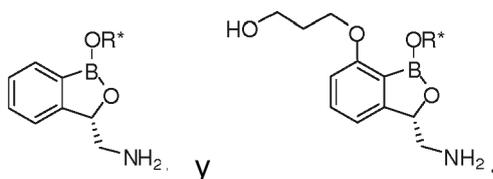


10

En otro caso, R* es H. En un caso, la formulación farmacéutica comprende: aproximadamente 55 % de etanol; aproximadamente 15 % de etil acetato; aproximadamente 15 % de poli(vinil acetato); aproximadamente 5 % de dibutil sebacato; aproximadamente 10 % de un compuesto que es un miembro seleccionado de

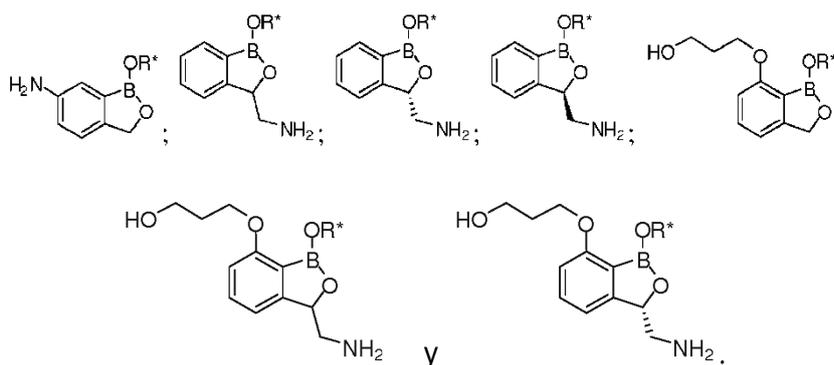


En un caso, el compuesto es un miembro seleccionado de



15

En otro caso, R* es H. En otro caso, un compuesto que es un miembro seleccionado de

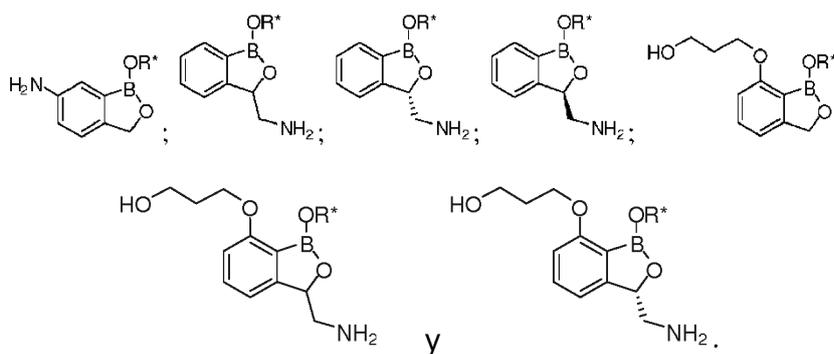


está presente en una formulación farmacéutica en una concentración que es un miembro seleccionado de 1 %, 2,5 %, 5 %, 7,5 %, 10 % y 15 % p/v. En otro caso, la formulación farmacéutica es una laca.

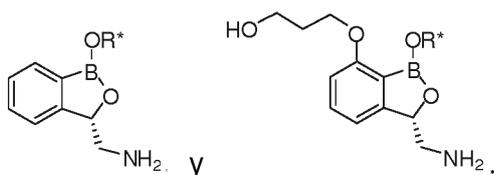
- 5 En un caso, el excipiente de la formulación farmacéutica comprende etanol y el compuesto de la formulación farmacéutica es un compuesto descrito en la presente memoria. En otro caso, el excipiente de la formulación farmacéutica comprende propilenglicol y el compuesto de la formulación farmacéutica es un compuesto descrito en la presente memoria. En un caso, la formulación farmacéutica comprende: aproximadamente 20 % de propilenglicol; aproximadamente 70 % de etanol; aproximadamente 10 % de un compuesto descrito en la presente memoria. En un caso, la formulación farmacéutica comprende: aproximadamente 70 % de etanol; aproximadamente 20 % de poli(vinil metil éter-alt-ácido maleico monobutil éster); aproximadamente 10 % de un compuesto descrito en la presente memoria. En un caso, la formulación farmacéutica comprende: aproximadamente 56 % de etanol; aproximadamente 14 % de agua; aproximadamente 15 % de poli(2-hidroxietil metacrilato); aproximadamente 5 % de dibutil sebacato; aproximadamente 10 % de un compuesto descrito en la presente memoria. En un caso, la formulación farmacéutica comprende: aproximadamente 55 % de etanol; aproximadamente 15 % de etil acetato; aproximadamente 15 % de poli(vinil acetato); aproximadamente 5 % de dibutil sebacato; aproximadamente 10 % de un compuesto descrito en la presente memoria. En otro caso, un compuesto descrito en la presente memoria está presente en una formulación farmacéutica en una concentración que es un miembro seleccionado de 1 %, 2,5 %, 5 %, 7,5 %, 10 % y 15 % p/v. En otro caso, la formulación farmacéutica es una laca.

20 **X. a) Formulaciones tópicas**

En un caso, los métodos de la divulgación pueden emplearse mediante la aplicación tópica de los compuestos descritos en la presente memoria. En otro caso, el compuesto es un miembro seleccionado de



- 25 En un caso, el compuesto es un miembro seleccionado de



En otro caso, R* es H.

- 30 Las composiciones de la presente divulgación comprenden vehículos fluidos o semisólidos que pueden incluir pero sin limitación polímeros, espesantes, tampones, neutralizantes, agentes quelantes, conservantes, tensioactivos o emulsionantes, antioxidantes, ceras o aceites, emolientes, protectores solares y un disolvente o sistema de

5 disolventes mixto. El disolvente o sistema de disolventes mixto es importante para la formación porque es principalmente responsable de disolver el fármaco. El mejor disolvente o sistema de disolventes mixto es también capaz de mantener niveles clínicamente relevantes del fármaco en solución, a pesar de la adición de un disolvente deficiente a la formulación. Las composiciones tópicas útiles en la divulgación pueden prepararse en una amplia diversidad de tipos de producto. Estos incluyen, pero sin limitación, lociones, cremas, geles, barras, pulverizaciones, pomadas, pastas, espumas, mousses y limpiadores. Estos tipos de productos pueden comprender varios tipos de sistemas vehiculos que incluyen, pero sin limitación, partículas, nanopartículas y liposomas. Si se desea, se pueden añadir agentes disgregantes, tales como polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido alginico, o una sal de los mismos tal como alginato sódico. Se pueden hallar técnicas para formulación y administración en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, mencionado anteriormente. La formulación se puede seleccionar para maximizar la administración a un sitio diana deseado en el cuerpo.

15 Las lociones, que son preparaciones que se van a aplicar en la superficie de la piel, la uña, el pelo, la pata o la pezuña sin fricción, son típicamente preparaciones líquidas o semilíquidas en las que se dispersan 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, por ejemplo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica o similares.

20 Son cremas que contienen el agente activo para suministro de acuerdo con la presente divulgación emulsiones viscosas líquidas o semisólidas, bien de aceite en agua o bien de 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 un alcohol graso, como alcohol cetílico o estearílico; la fase acuosa habitualmente, 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, mencionado anteriormente, es en general un tensioactivo no iónico, aniónico, catiónico o anfotérico.

25 También pueden usarse formulaciones en gel en relación con la presente divulgación. Como apreciarán los expertos en el campo de formulaciones de fármacos tópicos, los geles son semisólidos. Los geles monofásicos contienen macromoléculas orgánicas distribuidas sustancialmente en forma uniforme por todo el vehículo líquido, que habitualmente es acuoso, pero también puede ser un disolvente o mezcla de disolventes.

30 Las pomadas, que son preparaciones semisólidas, normalmente se basan en vaselina u otros derivados del petróleo. Como apreciará el experto en la técnica, la base de pomada específica que se usa es una que posibilita la administración óptima del agente activo elegido para una formulación determinada y, preferentemente, posibilita también otras características deseadas, por ejemplo, propiedades emolientes o similares. Al igual que con otros vehículos, una base de pomada debe ser inerte, estable, no irritante y no sensibilizante. Como se explica en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19.^a Ed. (Easton, Pa.: Mack Publishing Co., 1995), en las páginas 1399-1404, las bases de pomada pueden agruparse en cuatro clases: bases oleaginosas; bases emulsionables; bases en emulsión; y bases hidrosolubles. Las bases de pomada oleaginosas incluyen, por ejemplo, aceites vegetales, grasas obtenidas de animales e hidrocarburos semisólidos, obtenidos de petróleo. Las bases de pomada emulsionables, también conocidas como bases de pomada absorbentes, contienen poca o nada de agua e incluyen, por ejemplo, sulfato de hidroxistearina, lanolina anhidra y vaselina hidrófila. Las bases de pomada en emulsión son o bien emulsiones de agua en aceite (W/O) o emulsiones de aceite en agua (O/W), e incluyen, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lanolina y ácido esteárico. Se preparan bases de pomada hidrosolubles preferidas a partir de polietilenglicoles de peso molecular variable; nuevamente, se puede hacer referencia a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, mencionado anteriormente, para más información.

45 Las formulaciones útiles de la divulgación también abarcan pulverizaciones. Las pulverizaciones en general proporcionan el agente activo en una solución 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 solución del agente activo en el sitio de administración después de la aplicación, por ejemplo, la solución de pulverización puede estar compuesta principalmente por alcohol u otro líquido volátil similar 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.

50 Las composiciones farmacéuticas tópicas pueden además comprender vehículos en fase de gel o sólida adecuados. Los ejemplos de dichos vehículos incluyen, pero sin limitación, carbonato cálcico, fosfato cálcico, diversos azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros, tales como polietilenglicoles.

55 Las composiciones farmacéuticas tópicas pueden además comprender un emulsionante adecuado que se refiere a un agente que potencia o facilita el mezclado y la suspensión de aceite en agua o agua en aceite. El agente emulsionante utilizado en la presente memoria puede consistir en un solo agente emulsionante o puede ser un tensioactivo no iónico, aniónico, catiónico o anfotérico o una mezcla de dos o más de dichos tensioactivos; se prefieren para usar en la presente memoria los emulsionantes no iónicos o aniónicos. Dichos agentes activos en superficie se describen en "McCutcheon's Detergent and Emulsifiers", edición estadounidense, 1980 Annual publicado por McCutcheon Division, MC Publishing Company, 175 Rock Road, Glen Rock, N.J. 07452, EE. UU.

- Se prefieren para su uso en la presente memoria alcoholes de alto peso molecular tales como alcohol cetearílico, alcohol cetílico, alcohol estearílico, cera emulsionante, gliceril monoestearato. Otros ejemplos son diestearato de etilenglicol, sorbitán triestearato, monoestearato de propilenglicol, sorbitán monooleato, sorbitán monoestearato (SPAN 60), monolaurato de dietilenglicol, sorbitán monopalmitato, dioleato de sacarosa, estearato de sacarosa (CRODESTA F-160), polioxietilen lauril éter (BRIJ 30), polioxietilen (2) estearil éter (BRIJ 72), polioxietilen (21) estearil éter (BRIJ 721), polioxietilen monoestearato (Myrj 45), polioxietilen sorbitán monoestearato (TWEEN 60), polioxietilen sorbitán monooleato (TWEEN 80), polioxietilen sorbitán monolaurato (TWEEN 20) y oleato de sodio. También se pueden emplear colesterol y derivados de colesterol en emulsiones de uso externo y promover las emulsiones de agua en aceite.
- 10 Son agentes emulsionantes no iónicos especialmente adecuados aquellos con equilibrios hidrófilos-lipófilos (HLB) de aproximadamente 3 a 6 para el sistema agua en aceite y 8 a 18 para el sistema aceite en agua según lo determinado por el método descrito por Paul L. Lindner en "Emulsions and Emulsion", editado por Kenneth Lissant, publicado por Dekker, Nueva York, N.Y., 1974, páginas 188-190. Se prefieren más para uso en la presente memoria uno o más tensioactivos no iónicos que producen un sistema que tiene HLB de aproximadamente 8 a
- 15 aproximadamente 18.
- Los ejemplos de dichos emulsionantes no iónicos incluyen, pero sin limitación, "BRIJ 72", el nombre comercial para un polioxietilen (2) estearil éter que tiene un HLB de 4,9; "BRIJ 721", el nombre comercial para un polioxietilen (21) estearil éter que tiene un HLB de 15,5; "Brij 30", el nombre comercial para polioxietilen lauril éter que tiene un HLB de 9,7; "Polawax", el nombre comercial para una cera emulsionante que tiene un HLB de 8,0; "Span 60", el nombre
- 20 comercial para sorbitán monoestearato que tiene un HLB de 4,7; "Crodesta F-160", el nombre comercial para estearato de sacarosa" que tiene un HLB de 14,5. Todos estos materiales están disponibles de Ruger Chemicals Inc.; Croda; ICI Americas, Inc.; Spectrum Chemicals; y BASF. Cuando las formulaciones tópicas de la presente divulgación contienen al menos un agente emulsionante, cada agente emulsionante está presente en una cantidad de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,5 %p, preferentemente de 0,5 a 2,0 %, más preferentemente 1,0 % o
- 25 1,8 %. Preferentemente, el agente emulsionante comprende una mezcla de esteareth 21 (en aproximadamente 1,8 %) y esteareth 2 (en aproximadamente 1,0 %).
- Las composiciones farmacéuticas tópicas pueden también comprender emolientes adecuados. Los emolientes son materiales que se utilizan para la prevención o el alivio de la sequedad, así como para la protección de la piel, la uña, el pelo, la pata o la pezuña. Los emolientes útiles incluyen, pero sin limitación, alcohol cetílico, miristato de isopropilo, alcohol estearílico, y similares. Se conoce una amplia diversidad de emolientes adecuados y se pueden
- 30 emplear en la presente memoria. Véase por ejemplo, Sagarin, Cosmetics, Science and Technology, 2.^a edición, Vol. 1, pp. 32-43 (1972), y Patente de Estados Unidos N.º 4.919.934, de Deckner et al., expedida el 24 de abr. de 1990, ambas de las cuales se incorporan en la presente memoria por referencia en su totalidad. Estos materiales están disponibles de Ruger Chemical Co, (Irvington, NJ).
- 35 Cuando las formulaciones tópicas de la presente divulgación contienen al menos un emoliente, cada emoliente está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 15 %, preferentemente de 0,1 a aproximadamente 3,0, más preferentemente 0,5, 1,0 o 2,5 %p. Preferentemente, el emoliente es una mezcla de alcohol cetílico, miristato de isopropilo y alcohol estearílico en una relación 1/5/2. El emoliente puede ser también una mezcla de alcohol cetílico y alcohol estearílico en una relación 1/2.
- 40 Las composiciones farmacéuticas tópicas pueden también comprender antioxidantes adecuados, sustancias conocidas por inhibir la oxidación. Los antioxidantes adecuados para su uso de acuerdo con la presente divulgación incluyen, pero sin limitación, hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico, ascorbato sódico, ascorbato cálcico, palmitato ascórbico, hidroxianisol butilado, 2,4,5-trihidroxibutirofenona, 4-hidroximetil-2,6-di-terc-butilfenol, ácido eritórbico, goma de guayaco, galato de propilo, ácido tiodipropiónico, tiodipropionato de dilaurilo, terc-butilhidroquinona y
- 45 tocoferoles tales como vitamina E, y similares, incluyendo sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de estos compuestos. Preferentemente, el antioxidante es hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, galato de propilo, ácido ascórbico, sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos. Más preferentemente, el antioxidante es hidroxitolueno butilado. Estos materiales están disponibles de Ruger Chemical Co, (Irvington, NJ).
- 50 Cuando las formulaciones tópicas de la presente divulgación contienen al menos un antioxidante, la cantidad total de antioxidante presente es de aproximadamente 0,001 a 0,5 %p, preferentemente de 0,05 a aproximadamente 0,5 %p, más preferentemente 0,1 %.
- Las composiciones farmacéuticas tópicas pueden también comprender conservantes adecuados. Los conservantes son compuestos que se añaden a una formulación farmacéutica para actuar como agentes antimicrobianos. Entre
- 55 los conservantes conocidos en la técnica como eficaces y aceptables en formulaciones parenterales están cloruro de benzalconio, bencetonio, clorhexidina, fenol, m-cresol, alcohol bencílico, metilparabeno, propilparabeno, clorobutanol, o-cresol, p-cresol, clorocresol, nitrato fenilmercurio, timerosal, ácido benzoico, y diversas mezclas de los mismos. Véase, por ejemplo, Wallhausser, K.-H., Develop. Biol. Standard, 24:9-28 (1974) (S. Krager, Basilea). Preferentemente, el conservante se selecciona entre metilparabeno, propilparabeno y mezclas de los mismos. Estos
- 60 materiales están disponibles de Chemical Co (Filadelfia, PA) o Spectrum Chemicals.

- 5 Cuando las formulaciones tópicas contienen al menos un conservante, la cantidad total de conservante presente es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,5 %p, preferentemente de aproximadamente 0,1 a 0,5 %, más preferentemente de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 0,15. Preferentemente, el conservante es una mezcla de metilparabeno y propilparabeno en una relación 5/1. Cuando se emplea alcohol como conservante, la cantidad es habitualmente 15 a 20 %.
- 10 Las composiciones farmacéuticas tópicas pueden además comprender agentes quelantes adecuados para formar complejos con cationes metálicos que no cruzan una bicapa lipídica. Los ejemplos de agentes quelantes adecuados incluyen ácido etilendiaminatetraacético (EDTA), ácido etilenglicol-bis(beta-aminoetil éter)-N,N,N',N'-tetraacético (EGTA) y ácido 8-Amino-2-[(2-amino-5-metilfenoxi)metil]-6-metoxiquinolina-N,N,N',N'-tetraacético, sal de tetrapotasio (QUIN-2). Preferentemente, los agentes quelantes son EDTA y ácido cítrico. Estos materiales están disponibles de Spectrum Chemicals.
- 15 Cuando las formulaciones tópicas contienen al menos un agente quelante, la cantidad total de agente quelante presente es de aproximadamente 0,005 % a 2,0 % en peso, preferentemente de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 0,5 %p, más preferentemente aproximadamente 0,1 % en peso.
- 20 Las composiciones farmacéuticas tópicas pueden además comprender agentes neutralizantes adecuados utilizados para ajustar el pH de la formulación hasta dentro de un intervalo farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de agentes neutralizantes incluyen pero sin limitación trolamina, trometamina, hidróxido sódico, ácido clorhídrico, ácido cítrico y ácido acético. Dichos materiales están disponibles de Spectrum Chemicals (Gardena, CA).
- 25 Cuando las formulaciones tópicas contienen al menos un agente neutralizante, la cantidad total de agente neutralizante presente es de aproximadamente 0,1 p a aproximadamente 10 %p, preferentemente de 0,1 %p a aproximadamente 5,0 %p, y más preferentemente aproximadamente 1,0 %p. El agente neutralizante en general se añade en cualquier cantidad requerida para llevar la formulación al pH deseado.
- 30 Las composiciones farmacéuticas tópicas pueden también comprender agentes de aumento de la viscosidad adecuados. Estos componentes son compuestos difundibles capaces de aumentar la viscosidad de una solución que contiene polímero a través de la interacción del agente con el polímero. CARBOPOL ULTREZ 10 puede usarse como un agente de aumento de la viscosidad. Estos materiales están disponibles de Noveon Chemicals, Cleveland, OH.
- 35 Cuando las formulaciones tópicas contienen al menos un agente de aumento de la viscosidad, la cantidad total de agente de aumento de la viscosidad presente es de aproximadamente 0,25 % a aproximadamente 5,0 % en peso, preferentemente de aproximadamente 0,25 % a aproximadamente 1,0 %p y más preferentemente de aproximadamente 0,4 % a aproximadamente 0,6 % en peso.
- 40 Las composiciones farmacéuticas tópicas pueden también comprender potenciadores adecuados de penetración en la uña. Los ejemplos de potenciadores de penetración en la uña incluyen compuestos de mercaptano, sulfitos y bisulfitos, agentes queratolíticos y tensioactivos. Se describen potenciadores de penetración en la uña adecuados para su uso en la divulgación en Malhotra et al., J. Pharm. Sci., 91:2, 312-323 (2002), que se incorpora en la presente memoria por referencia en su totalidad.
- 45 Las composiciones farmacéuticas tópicas pueden también comprender uno o más disolventes adecuados. La capacidad de cualquier sustancia sólida (soluto) de disolverse en cualquier sustancia líquida (disolvente) depende de las propiedades físicas del soluto y el disolvente. Cuando los solutos y los disolventes tienen propiedades físicas similares, se producirá la mayor solubilidad del soluto en el disolvente. Esto da lugar al entendimiento general de que "los similares se disuelven entre sí". Los disolventes se pueden caracterizar en un extremo como aceites lipófilos, no polares, mientras que en el otro extremo se pueden caracterizar como disolventes hidrófilos polares. Los disolventes oleosos disuelven otras sustancias no polares por interacciones Van der Waals mientras que el agua y otros disolventes hidrófilos disuelven sustancias polares por interacciones iónicas, dipolares o de enlace de hidrógeno.
- 50 Todos los disolventes se pueden enumerar en un continuo desde el menos polar, es decir hidrocarburos tales como decano, hasta el disolvente más polar que es el agua. Un soluto tendrá la mayor solubilidad en disolventes que tienen polaridad equivalente. Por lo tanto, para fármacos que tienen solubilidad mínima en agua, los disolventes menos polares facilitarán mayor solubilidad, teniendo el disolvente una polaridad casi equivalente al soluto que provee máxima solubilidad. La mayoría de los fármacos tienen polaridad intermedia y, por lo tanto, experimentan máxima solubilidad en disolventes tales como propilenglicol o etanol, que son significativamente menos polares que el agua. Si el fármaco tiene mayor solubilidad en propilenglicol (por ejemplo 8 % (p/p)) que en agua (por ejemplo 0,1 % (p/p)), entonces la adición de agua a propilenglicol debería reducir la cantidad máxima de solubilidad del fármaco para la mezcla de disolvente en comparación con el propilenglicol puro. La adición de un mal disolvente a un excelente disolvente reducirá la solubilidad máxima de la mezcla, en comparación con la solubilidad máxima en el disolvente excelente.
- 55 Cuando los compuestos se incorporan en formulaciones tópicas, la concentración de principio activo en la formulación puede estar limitada por la solubilidad del principio activo en el disolvente y/o vehículo elegido. Los fármacos no lipófilos exhiben muy poca solubilidad en disolventes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables. Por

ejemplo, la solubilidad de algunos compuestos en la divulgación en agua es menor de 0,00025 % p/p. La solubilidad de los mismos compuestos puede ser menor de aproximadamente 2 % p/p en propilenglicol o miristato de isopropilo. En un caso, el dietilenglicol monoetil éter (DGME) es el disolvente usado para disolver los compuestos. Se cree que los compuestos en la divulgación útiles en la presente formulación tienen una solubilidad de aproximadamente 10 % p/p a aproximadamente 25 % p/p en DGME. En otro caso se usa un sistema codisolvente de DGME y agua para disolver los compuestos de la divulgación. La capacidad disolvente de DGME desciende cuando se añade agua; no obstante, el sistema codisolvente de DGME/agua se puede diseñar para mantener la concentración deseada de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 5 % p/p de principio activo. Preferentemente, el principio activo está presente de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 3 % p/p, y más preferentemente a aproximadamente 1 % p/p, en las formulaciones tópicas tal como se aplican. Ya que el DGME es menos volátil que el agua, a medida que la formulación tópica se evapora tras la aplicación, el agente activo se torna más soluble en la formulación en crema. Este aumento de la solubilidad reduce la probabilidad de una reducción en la biodisponibilidad causada por el fármaco que precipita en la superficie de la piel, la uña, el pelo, la pata o la pezuña.

Las formas líquidas, tales como lociones adecuadas para administración tópica o adecuadas para aplicación cosmética, pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado con tampones, agentes de suspensión y distribución, espesantes, potenciadores de penetración y similares. Las formas sólidas tales como cremas o pastas o similares pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los siguientes ingredientes, agua, aceite, alcohol o grasa como sustrato con tensioactivo, polímeros tales como polietilenglicol, espesantes, sólidos y similares. Las formulaciones líquidas o sólidas pueden incluir mejores tecnologías de administración tales como liposomas, microsomas, microesponjas y similares.

Además, los compuestos se pueden administrar mediante el uso de un sistema de liberación sostenida, tal como matrices semipermeables de polímeros sólidos hidrófobos que contienen el agente terapéutico. Se han establecido diversos materiales de liberación sostenida y son conocidos por los expertos en la técnica.

Los regímenes de tratamiento tópico de acuerdo con la práctica de la presente divulgación comprenden aplicar la composición directamente a la piel, la uña, el pelo, la pata o la pezuña en el sitio de aplicación, de una a varias veces al día.

Las formulaciones de la presente divulgación pueden usarse para tratar, aliviar o prevenir afecciones o síntomas asociados con infecciones bacterianas, acné, inflamación y similares.

En un caso, la formulación farmacéutica incluye una solución simple. En un caso, la solución simple incluye un alcohol. En un caso, la solución simple incluye alcohol y agua. En un caso, el alcohol es etanol, etilenglicol, propanol, polipropilenglicol, isopropanol o butanol. En otro caso, la solución simple es un miembro seleccionado de aproximadamente 10 % de polipropilenglicol y aproximadamente 90 % de etanol; aproximadamente 20 % de polipropilenglicol y aproximadamente 80 % de etanol; aproximadamente 30 % de polipropilenglicol y aproximadamente 70 % de etanol; aproximadamente 40 % de polipropilenglicol y aproximadamente 60 % de etanol; aproximadamente 50 % de polipropilenglicol y aproximadamente 50 % de etanol; aproximadamente 60 % de polipropilenglicol y aproximadamente 40 % de etanol; aproximadamente 70 % de polipropilenglicol y aproximadamente 30 % de etanol; aproximadamente 80 % de polipropilenglicol y aproximadamente 20 % de etanol; aproximadamente 90 % de polipropilenglicol y aproximadamente 10 % de etanol.

En un caso, la formulación farmacéutica es una laca. Véase, por favor, Remington's, mencionado anteriormente, para más información acerca de la producción de lacas.

En un caso, el compuesto está presente en dicha formulación farmacéutica en una concentración de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 15 %. En un caso, el compuesto está presente en dicha formulación farmacéutica en una concentración de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 12,5 %. En un caso, el compuesto está presente en dicha formulación farmacéutica en una concentración de aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 %. En un caso, el compuesto está presente en dicha formulación farmacéutica en una concentración de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 %. En un caso, el compuesto está presente en dicha formulación farmacéutica en una concentración de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 %. En un caso, el compuesto está presente en dicha formulación farmacéutica en una concentración de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 7,5 %. En un caso, el compuesto está presente en dicha formulación farmacéutica en una concentración de aproximadamente 5 % a aproximadamente 7,5 %. En un caso, el compuesto está presente en dicha formulación farmacéutica en una concentración de aproximadamente 2 % a aproximadamente 8 %. En un caso, el compuesto está presente en dicha formulación farmacéutica en una concentración de aproximadamente 4 % a aproximadamente 9 %.

X. b) Agentes activos adicionales

Los siguientes son ejemplos de los agentes cosméticos y farmacéuticos que pueden añadirse a las formulaciones farmacéuticas tópicas de la presente divulgación. Los siguientes agentes son compuestos conocidos y están fácilmente disponibles en el mercado.

Los agentes antiinflamatorios incluyen, pero sin limitación, bisabolol, mentolato, dapsona, aloe, hidrocortisona y

similares.

Las vitaminas incluyen, pero sin limitación, vitamina B, vitamina E, vitamina A, vitamina D y similares, y derivados de vitaminas tales como tazaroteno, calcipotrieno, tretinoína, adapaleno y similares.

- 5 Los agentes antienvjecimiento incluyen, pero sin limitación, niacinamida, retinol y derivados retinoides, AHA, ácido ascórbico, ácido lipoico, coenzima Q 10, beta hidroxiácidos, ácido salicílico, péptidos de unión a cobre, dimetilaminoetilo (DAEA) y similares.

Los protectores solares y/o agentes que alivian las quemaduras solares incluyen, pero sin limitación, PABA, joboba, aloe, padimato-O, metoxicinamatos, proxamina HCl, lidocaína y similares. Los agentes de bronceado sin sol incluyen, pero sin limitación, dihidroxiacetona (DHA).

- 10 Los agentes para tratar la psoriasis y/o los agentes para tratar el acné incluyen, pero sin limitación, ácido salicílico, peróxido de benzoílo, alquitrán mineral, sulfuro de selenio, óxido de zinc, piritona (zinc y/o sodio), tazaroteno, calcipotrieno, tretinoína, adapaleno y similares.

Los agentes que son eficaces para controlar o modificar la queratinización incluyen, pero sin limitación: tretinoína, tazaroteno y adapaleno.

- 15 Las composiciones que comprenden un compuesto/agente activo de la divulgación, y opcionalmente al menos uno de estos agentes adicionales, deben administrarse por vía tópica. En una aplicación primaria, esto conduce a que los compuestos de la divulgación y cualquier otro agente activo actúe sobre y trate la piel, la uña, el pelo, la pata o la pezuña. Como alternativa, uno cualquiera de los agentes activos aplicados en forma tópica puede también administrarse en forma sistémica por las vías transdérmicas.

- 20 En dichas composiciones, un agente cosmética o farmacéuticamente eficaz adicional, tal como un agente antiinflamatorio, vitamina, agente antienvjecimiento, protector solar y/o agente antiacné, por ejemplo, es habitualmente un componente menor (de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 20 % en peso o preferentemente de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 10 % en peso) siendo el resto diversos vehículos o portadores y adyuvantes de procesamiento para formar la forma farmacéutica deseada.

25 **X. c) Ensayo**

- Los compuestos preferidos para uso en las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente memoria tendrán ciertas propiedades farmacológicas. Tales propiedades incluyen, pero sin limitación, baja toxicidad, poca unión de proteína de suero y semividas *in vitro* e *in vivo* deseables. Se pueden usar ensayos para predecir estas propiedades farmacológicas deseables. Los ensayos usados para predecir la biodisponibilidad incluyen el transporte por monocapas celulares intestinales humanas, incluyendo monocapas de células Caco-2. Se puede predecir la unión de proteína de suero a partir de ensayos de unión de albúmina. Tales ensayos se describen en una revisión por Oravcova et al. (1.996, J. Chromat. B677: 1-27). La semivida del compuesto es inversamente proporcional a la frecuencia de dosificación de un compuesto. Se pueden predecir las semividas *in vitro* de compuestos a partir de ensayos de semivida microsómica como se describe por Kuhnz y Gleschen (Drug Metabolism and Disposition, (1.998) volumen 26, páginas 1120-1127).
- 30
- 35

- Se pueden determinar la toxicidad y la eficacia terapéutica de tales compuestos por procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, para determinar la DL₅₀ (la dosis letal para el 50 % de la población) y la DE₅₀ (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población). La relación de dosis entre efectos tóxico y terapéutico es el índice terapéutico y se puede expresar como la relación entre DL₅₀ y DE₅₀. Se prefieren los compuestos que presentan índices terapéuticos altos. Los datos obtenidos de estos ensayos de cultivos celulares y estudios en animales se pueden usar en la formulación de un intervalo de dosificación para uso en seres humanos. La dosificación de dichos compuestos se encuentra preferentemente dentro de un intervalo de concentraciones de circulación que incluyen la DE₅₀ con poca o ninguna toxicidad. La dosis puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma farmacéutica unitaria empleada y la vía de administración utilizada. La formulación exacta, la vía de administración y la dosis pueden ser elegidos por el médico individual a la vista de la condición del paciente. (Véase, por ejemplo, Fingl et al., 1975, en "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Cap. 1, pág. 1).
- 40
- 45

X. d) Administración

- Para cualquier compuesto usado en el método de la divulgación, la dosis terapéuticamente eficaz puede estimarse inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular, como se desvela en la presente memoria. Por ejemplo, se puede formular una dosis en modelos animales para conseguir un intervalo de concentración de circulación que incluya la CE₅₀ (dosis eficaz para aumento de 50 %) como se determina en cultivo celular, es decir, la concentración del compuesto de ensayo que consigue una inhibición semimáxima del crecimiento de células bacterianas. Tal información se puede usar para determinar con más precisión dosis útiles en seres humanos.
- 50

- 55 En general, los compuestos preparados por los métodos, y a partir de los compuestos intermedios, descritos en la

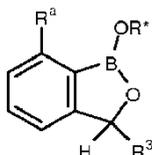
5 presente memoria se administrarán en una cantidad terapéutica o cosméticamente eficaz por cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes que sirven utilidades similares. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad 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, combinación de fármacos, la gravedad de la enfermedad particular que se esté tratando y el criterio del médico que lo receta. El fármaco puede administrarse una vez al día o dos veces al día, o hasta 3 o 4 veces al día.

10 La cantidad y el intervalo de dosificación se pueden ajustar de manera individual para proporcionar niveles en plasma del resto activo que sean suficientes para mantener efectos inhibidores del crecimiento de células bacterianas. Las dosificaciones habituales del paciente para administración sistémica oscilan entre 0,1 y 1000 mg/día, preferentemente 1-500 mg/día, más preferentemente 10 - 200 mg/día, incluso más preferentemente 100 - 200 mg/día. Puesto en términos de áreas de superficie corporal del paciente, las dosis habituales oscilan entre 50-91 mg/m²/día.

15 La cantidad del compuesto en una formulación puede variar dentro del intervalo total empleado por los expertos en la materia. Típicamente, la formulación contendrá, en porcentaje en peso (%p), de aproximadamente 0,01-10 %p del fármaco basado en la formulación total, siendo el equilibrio uno o más excipientes farmacéuticos adecuados. Preferentemente, el compuesto está presente a un nivel de aproximadamente 0,1-3,0 %p, más preferentemente, aproximadamente 1,0 %p.

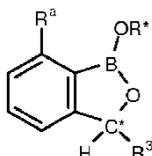
Se resumen posteriormente en la presente memoria casos de la presente divulgación.

20 En un caso, la divulgación proporciona un compuesto que tiene una estructura de acuerdo con la fórmula:



25 en la que R* es un miembro seleccionado de H y una carga negativa; R³ es un miembro seleccionado de H, ciano, nitroalquilo sustituido o no sustituido y aminoalquilo sustituido o no sustituido; R^a es un miembro seleccionado de H e -YR⁵; en el que Y es un miembro seleccionado de O y S; R⁵ es un miembro seleccionado de H, alquilo sustituido o no sustituido y heteroalquilo sustituido o no sustituido; a condición de que R^a y R³ no puedan ser ambos H; a condición de que R^a y R*, junto con los átomos a los que se unen, estén opcionalmente combinados para formar un anillo de heterocicloalquilo sustituido o no sustituido de 6 a 10 miembros; y a condición de que cuando R³ es H, R^a no tiene una estructura que sea un miembro seleccionado de: benciloxi no sustituido, -OCH₂COOH, metoxi, etoxi, a condición de que cuando R^a es H, R³ no es ciano, o una sal del mismo.

30 En un caso, de acuerdo con el párrafo anterior, que tiene una estructura de acuerdo con la siguiente fórmula:



en la que C* es un átomo de carbono a condición de que cuando R³ no es H, C* es un estereocentro que tiene una configuración que es un miembro seleccionado de (R) y (S).

35 En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R³ es -(CR²⁰R²¹)_nNR²²R²³ en la que n es un número entero seleccionado de 1 a 10; cada R²⁰ y cada R²¹ es un miembro seleccionado independientemente de H, R²⁶, OR²⁶, NR²⁶R²⁷, SR²⁶, -S(O)R²⁶, -S(O)₂R²⁶, -S(O)₂NR²⁶R²⁷, -C(O)R²⁷, -C(O)OR²⁷, -C(O)NR²⁶R²⁷, R²² y R²³ son miembros seleccionados independientemente de H, -S(O)R²⁸, -S(O)₂R²⁸, -S(O)₂NR²⁸R²⁹, -C(O)R²⁸, -C(O)OR²⁸, -C(O)NR²⁸R²⁹, nitro, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido; en el que cada R²⁶, cada R²⁷, cada R²⁸ y cada R²⁹ es un miembro seleccionado independientemente de H, nitro, halógeno, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y heteroarilo sustituido o no sustituido.

En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, n es un número entero seleccionado de 1 a 5.

45 En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, n es 1.

En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R²⁰ es alquilo sustituido o no sustituido.

En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R²⁰ es alquilo no sustituido.

En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R²⁰ es alquilo no sustituido C₁-C₄.

En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R²⁰ es metilo.

En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R²¹ es H.

5 En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R²³ es H.

En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R³ es un miembro seleccionado de ciano y -CH₂NO₂.

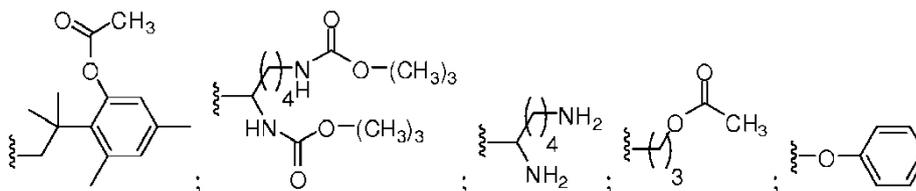
En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R²² es un miembro seleccionado de -C(O)R²⁸ y -C(O)OR²⁸.

10 En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R²⁸ es un miembro seleccionado de alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido.

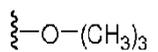
En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R²⁸ es un miembro seleccionado de -(CR³⁰R³¹)_mR³², en el que R³² es un miembro seleccionado de arilo sustituido o no sustituido, -NR³³R³⁴ y OR³³ en el que m es un número entero seleccionado de 0 a 10; cada R³³ y cada R³⁴ es un miembro seleccionado independientemente de H, nitro, halógeno, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido.

15

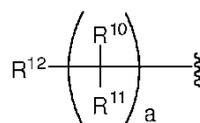
En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R²⁸ es un miembro seleccionado de



20 y



En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R⁵ es:



25 en el que a es un miembro seleccionado de 1 a 10; cada R¹⁰ y cada R¹¹ es un miembro seleccionado de H, alquilo sustituido o no sustituido, OH y NH₂; R¹² es un miembro seleccionado de H, R⁷, halógeno, ciano, amidino, OR⁷, NR⁷R⁸, SR⁷, -N(R⁷)S(O)₂R⁸, -C(O)R⁷, -C(O)OR⁷, -C(O)NR⁷R⁸; en el que cada R⁷ y cada R⁸ es un miembro seleccionado independientemente de H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido.

30 En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, a es un número entero seleccionado de 1 a 5.

En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, a es un número entero seleccionado de 2 a 4.

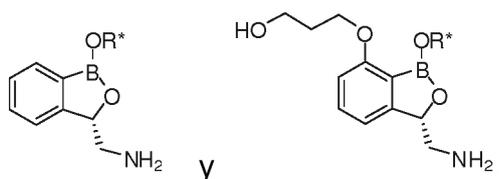
En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, cada R¹⁰ y cada R¹¹ es un miembro seleccionado de H, alquilo sustituido o no sustituido, OH y NH₂.

35 En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, cada R¹⁰ y cada R¹¹ es un miembro seleccionado de H, hidroxialquilo y NH₂.

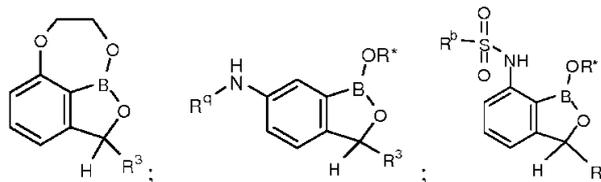
En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, al menos un R¹⁰ o R¹¹ es un miembro seleccionado de hidroxialquilo y NH₂.

En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, cada R¹⁰ y cada R¹¹ es H.

- En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R^{12} es un miembro seleccionado de H, ciano, amidino, $-N(R^7)S(O)_2R^8$, OR^7 , NR^7R^8 , $-C(O)OR^7$, $-C(O)NR^7R^8$; cada R^7 y cada R^8 es un miembro seleccionado independientemente de H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y heteroarilo sustituido o no sustituido.
- 5 En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, cada R^7 y cada R^8 es un miembro seleccionado independientemente de H, $-C(O)R^9$, $-C(O)NHR^9$, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido; en el que R^9 es alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido.
- 10 En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, al menos un miembro seleccionado de R^7 y R^8 es un miembro seleccionado independientemente de $-C(O)R^9$ y $-C(O)NHR^9$; en el que R^9 es alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido.
- En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R^{12} es un miembro seleccionado de OH, NH₂, metilo, etilo, $-NHS(O)_2CH_3$, ciano, $-NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)NHCH_2CH_3$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$, 4-(metoxi)fenilo, bencilo, $-NHC(O)OCH_2Ph$, $-C(O)NHCH_2CH_2OH$ y $-C(NH_2)(NH)$.
- 15 En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, cuando R^{12} comprende OR^7 , dicho R^7 comprende un grupo protector hidroxilo; y cuando R^{12} comprende NR^7R^8 , al menos uno de dichos R^7 o R^8 comprende un grupo protector amino.
- En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R^3 es un miembro seleccionado de H, $-CH_2NH_2$ y $-CH_2NO_2$; y R^{12} es un miembro seleccionado de OH, NH₂, metilo, etilo, $-NHS(O)_2CH_3$, ciano, $-NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)NHCH_2CH_3$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$, 4-(metoxi)fenilo, bencilo, $-NHC(O)OCH_2Ph$, $-C(O)NHCH_2CH_2OH$ y $-C(NH_2)(NH)$.
- 20 En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R^3 es un miembro seleccionado de H, $-CH_2NH_2$ y $-CH_2NO_2$; y R^a es un miembro seleccionado de H, $-O(CH_2)_3NH_2$, $-O(CH_2)_3OH$, $-OCH_2CH_3$, $-O(CH_2)_3NHS(O)_2CH_3$, $-O(CH_2)_3CN$, $-O(CH_2)_3NHC(O)CH_3$, $-O(CH_2)_3NHCH_3$, $-O(CH_2)_3OCH_3$, $-O(CH_2)_4OH$, $-OCH_3$, $-O(CH_2)_3NHC(O)NHCH_2CH_3$, $-O(CH_2)_3C(O)NH_2$, $-O(CH_2)_3C(O)OH$, $-O(CH_2)_4NH_2$, $-O(CH_2)_2NH_2$, $-OCH_2CH_2CH(NH_2)CH_2OH$, $-OCH_2Ph(4\text{-metoxi})$, $-O(CH_2)_4OCH_2Ph$, $-O(CH_2)_3NHC(O)OCH_2Ph$, $-OCH_2C(O)NH(CH_2)_2OH$, $-O(CH_2)_3NHC(O)CH_3$, $-O(CH_2)_3C(NH_2)(NH)$, $-C(O)OCH_3$, $-OCH_2C(O)OH$ and $OCH_2CH(CH_2OH)(CH_2)OH$.
- 25 En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, cuando R^3 es H, R^a es un miembro seleccionado de $-O(CH_2)_3NH_2$, $-O(CH_2)_3NHS(O)_2CH_3$, $-O(CH_2)_3CN$, $-O(CH_2)_3NHC(O)CH_3$, $-O(CH_2)_3NHCH_3$, $-O(CH_2)_4OH$, $-O(CH_2)_3NHC(O)NHCH_2CH_3$, $-O(CH_2)_3C(O)NH_2$, $-O(CH_2)_3C(O)OH$, $-O(CH_2)_4NH_2$, $-O(CH_2)_2NH_2$, $-OCH_2CH_2CH(NH_2)CH_2OH$, $-OCH_2Ph(4\text{-metoxi})$, $-O(CH_2)_4OCH_2Ph$, $-OCH_2C(O)NH(CH_2)_2OH$ y $-OCH_2CH(CH_2OH)(CH_2)OH$; cuando R^3 es $-CH_2NH_2$, R^a es un miembro seleccionado de H, $-O(CH_2)_3OH$, $-OCH_2CH_3$, $-O(CH_2)_3OCH_3$, $-OCH_3$, $-O(CH_2)_4NH_2$, $-O(CH_2)_3NHS(O)_2CH_3$, $-O(CH_2)_3NHC(O)OCH_2Ph$, $-O(CH_2)_3NHC(O)CH_3$, $-O(CH_2)_3NH_2$; y cuando R^3 es $-CH_2NO_2$, R^a es un miembro seleccionado de $-O(CH_2)_3CN$ y $-OCH_2CH_3$.
- 30 En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, cuando R^3 es H, R^a es un miembro seleccionado de $-O(CH_2)_3NH_2$, $-O(CH_2)_3NHS(O)_2CH_3$, $-O(CH_2)_3CN$, $-O(CH_2)_3NHC(O)CH_3$, $-O(CH_2)_3NHCH_3$, $-O(CH_2)_4OH$, $-O(CH_2)_3NHC(O)NHCH_2CH_3$, $-O(CH_2)_3C(O)NH_2$, $-O(CH_2)_3C(O)OH$, $-O(CH_2)_4NH_2$, $-O(CH_2)_2NH_2$, $-OCH_2CH_2CH(NH_2)CH_2OH$, $-OCH_2Ph(4\text{-metoxi})$, $-O(CH_2)_4OCH_2Ph$, $-OCH_2C(O)NH(CH_2)_2OH$ y $-OCH_2CH(CH_2OH)(CH_2)OH$; cuando R^3 es $-CH_2NH_2$, R^a es un miembro seleccionado de H, $-O(CH_2)_3OH$, $-OCH_2CH_3$, $-O(CH_2)_3OCH_3$, $-OCH_3$, $-O(CH_2)_4NH_2$, $-O(CH_2)_3NHS(O)_2CH_3$, $-O(CH_2)_3NHC(O)OCH_2Ph$, $-O(CH_2)_3NHC(O)CH_3$, $-O(CH_2)_3NH_2$; y cuando R^3 es $-CH_2NO_2$, R^a es un miembro seleccionado de $-O(CH_2)_3CN$ y $-OCH_2CH_3$.
- 35 En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, cuando R^3 es H, R^a es un miembro seleccionado de $-O(CH_2)_3NH_2$, $-O(CH_2)_3NHS(O)_2CH_3$, $-O(CH_2)_3CN$, $-O(CH_2)_3NHC(O)CH_3$, $-O(CH_2)_3NHCH_3$, $-O(CH_2)_4OH$, $-O(CH_2)_3NHC(O)NHCH_2CH_3$, $-O(CH_2)_3C(O)NH_2$, $-O(CH_2)_3C(O)OH$, $-O(CH_2)_4NH_2$, $-O(CH_2)_2NH_2$, $-OCH_2CH_2CH(NH_2)CH_2OH$; cuando R^3 es $-CH_2NH_2$, R^a es un miembro seleccionado de H, $-O(CH_2)_3OH$, $-OCH_2CH_3$, $-O(CH_2)_3OCH_3$, $-OCH_3$.
- 40 En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, cuando R^3 es H, R^a es un miembro seleccionado de $-O(CH_2)_3NH_2$, $-O(CH_2)_3CN$, $-O(CH_2)_3NHC(O)CH_3$, $-O(CH_2)_3NHCH_3$; y cuando R^3 es $-CH_2NH_2$, R^a es un miembro seleccionado de H, $-O(CH_2)_3OH$ y $-OCH_2CH_3$.
- 45 En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la estructura de a que es un miembro seleccionado de

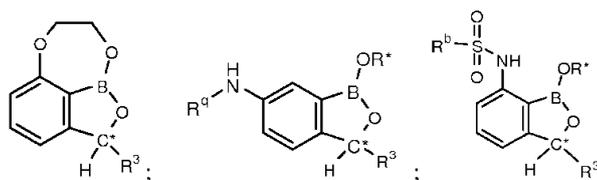


En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la divulgación proporciona un compuesto que tiene una estructura de acuerdo con una fórmula que es un miembro seleccionado de:



R* es un miembro seleccionado de H y una carga negativa; R^q es un miembro seleccionado de H y -SO₂-R^b; R^b es un miembro seleccionado de fenilo no sustituido y piridinilo no sustituido; R³ es un miembro seleccionado de H, ciano, nitroalquilo sustituido o no sustituido y aminoalquilo sustituido o no sustituido; o una sal del mismo.

- 5 En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, que tiene una estructura de acuerdo con una fórmula que es un miembro seleccionado de:



en la que C* es un átomo de carbono; a condición de que condición de que cuando R³ no es H, C* es un estereocentro que tiene una configuración que es un miembro seleccionado de (R) y (S).

- 10 En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R³ es un miembro seleccionado de H, -CH₂NH₂ y -CH₂NO₂.

En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R* es H.

En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, en el que R³ no es H, y el estereocentro C* está en una configuración (S).

- 15 En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, en el que R³ es -CH₂NH₂.

En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, dicho alquilo es un miembro seleccionado de alquilo lineal y alquilo ramificado, y en el que dicho heteroalquilo es un miembro seleccionado de heteroalquilo lineal y heteroalquilo ramificado.

- 20 En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la divulgación proporciona una composición que comprende: a) un primer estereoisómero del compuesto descrito en la presente memoria, en el que R³ no es H; b) al menos un estereoisómero adicional del primer estereoisómero; en la que el primer estereoisómero está presente en un exceso enantiomérico de al menos 80 % en relación con dicho al menos un estereoisómero adicional.

En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, dicho exceso enantiomérico es de al menos 92 %.

- 25 En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, el estereocentro C* del primer estereoisómero está en una configuración (S).

En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R³ es -CH₂NH₂.

En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la divulgación proporciona una composición que comprende un compuesto descrito en la presente memoria, en el que R³ no es H y el estereocentro C* está en una configuración (S), y dicha composición está sustancialmente exenta del enantiómero del compuesto.

- 30 En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la divulgación proporciona una composición que comprende un compuesto descrito en la presente memoria, en el que la composición está sustancialmente exenta del enantiómero del compuesto.

En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la divulgación proporciona una composición que comprende un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos otro agente terapéuticamente activo.

- 35

En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la combinación es una forma farmacéutica unitaria.

En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la divulgación proporciona una formulación farmacéutica que comprende: a) un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 40

En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la formulación farmacéutica es una forma farmacéutica unitaria.

5 En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la divulgación proporciona un método para inhibir una enzima que comprende: poner en contacto la enzima con el compuesto descrito en la presente memoria, inhibiendo de este modo la enzima.

En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la divulgación proporciona un método para inhibir una enzima que comprende: poner en contacto la enzima con una formulación farmacéutica descrita en la presente memoria, inhibiendo de este modo la enzima.

10 En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la enzima es una ARNt sintetasa que comprende un dominio de edición.

En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la enzima es una leucil ARNt sintetasa.

15 En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la divulgación proporciona un método para destruir y/o prevenir el crecimiento de un microorganismo, que comprende: poner en contacto el microorganismo con una cantidad eficaz del compuesto descrito en la presente memoria, de este modo destruyendo y/o previniendo el crecimiento del microorganismo.

En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la divulgación proporciona un método para destruir y/o prevenir el crecimiento de un microorganismo, que comprende: poner en contacto el microorganismo con una cantidad eficaz de la formulación farmacéutica descrita en la presente memoria, de este modo destruyendo y/o previniendo el crecimiento del microorganismo.

20 En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, el microorganismo es una bacteria.

En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la divulgación proporciona un método para tratar y/o prevenir una enfermedad en un animal, que comprende: administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tratando y/o previniendo de este modo la enfermedad.

25 En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la divulgación proporciona un método para tratar y/o prevenir una enfermedad en un animal, que comprende: administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica descrita en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, tratando y/o previniendo de este modo la enfermedad.

En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la enfermedad es neumonía.

30 En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, el animal es un ser humano.

En un caso, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

La divulgación se ilustra adicionalmente por los Ejemplos a continuación. No se pretende que los Ejemplos definan o limiten el alcance de la divulgación. Los siguientes compuestos A3-A4, A6-A34, A39-A40, A47-A48, A51, A54-A65, A67-A68 son ejemplos de referencia.

35 Ejemplos

Todos los disolventes usados estaban disponibles en el mercado y se usaron sin más purificación. Las reacciones se realizaron típicamente usando disolventes anhidros en una atmósfera inerte de N₂.

40 Se registraron los espectros RMN de ¹H, ¹³C y ¹⁹F a 400 MHz para protón, 100 MHz para carbono-13 y 376 MHz para flúor-19 en una estación MercuryPlus Varian 300 con un Espectrómetro Oxford AS400 provisto de una sonda PFG ATB Varian 400. Todos los disolventes deuterados contenían típicamente 0,03 % a 0,05 % v/v de tetrametilsilano, que se usó como la señal de referencia (fijada a δ 0,00 para tanto ¹H como ¹³C).

Los compuestos se nombran usando ChemDraw 7.0 o su nombre de catálogo si está disponible en el mercado.

45 Se registraron espectros de masas en un Waters MS que constaba de un detector Alliance 2795 (LC) y Waters Micromass ZQ a 120°C. El espectrómetro de masa estaba provisto de una fuente de iones de electropulverización (ESI, por sus siglas en inglés) operando en un modo positivo o negativo. El espectrómetro de masas efectuó un barrido entre *m/z* = 100-1000 con un tiempo de barrido de 0,3 s.

Se realizó análisis elemental para composición de C, H y N usando un Sistema de Combustión Elemental Costech Instrument ECS4010 con un flujo de helio de 100 ml/min (96 kPa), oxígeno 20 ml/min (69 kPa), aire (172 kPa) y purga de 50 ml/min. Los análisis registrados fueron un promedio de dos ejecuciones.

50 Se realizaron análisis HPLC en un sistema Waters 600 Controller con un Automuestreador Waters 717 Plus y un

Detector de matrices de fotodiodos Waters 2996. La columna usada fue una ACE C₁₈, 5 µm, 4,6 × 150 mm. Se aplicó un gradiente lineal, empezando a 95 % de A (A: 0,1 % de H₃PO₄ en agua) y acabando a 90 % de B (B: MeCN) durante 6 min y se mantuvo después a 90 % de B hasta los 10 min. Después se reequilibró la columna durante 3 min a 95:5 con un tiempo de ejecución total de 20 min. La temperatura de la columna estuvo a ta con el caudal de 1,0 ml/min. El Detector de Red de Diodos realizó un barrido de 200-400 nm. Para muestras de alta pureza que requerían resta del valor basal, se aplicó un gradiente lineal, empezando a 99 % de A (A: 0,1 % de H₃PO₄ en agua) y acabando a 90 % de B (B: MeCN) durante 15 min. Después se reequilibró la columna durante 3 min a 99 % de A con un tiempo de ejecución total de 23 min. La temperatura de la columna estuvo a ta con el caudal de 1,0 ml/min. El Detector de Red de Diodos realizó un barrido de 200-400 nm. Se procesó una muestra de MeOH de blanco inmediatamente antes de la muestra cuya pureza se iba a determinar: esto se restó después para obtener el cromatograma con el valor basal restado.

Se realizó cromatografía de capa fina (TLC, por sus siglas en inglés) en Alugram® (Gel de sílice 60 F₂₅₄) de Mancherey-Nagel y se usó típicamente UV para visualizar las manchas. También se emplearon métodos de visualización adicionales en algunos casos. En estos casos la placa de TLC se reveló con yodo (generado añadiendo aproximadamente 1 g de I₂ a 10 g de gel de sílice y mezclando exhaustivamente), vainillina (generada disolviendo aproximadamente 1 g de vainillina en 100 ml de H₂SO₄ 10 %), permanganato potásico (generado disolviendo 1,5 g de KMnO₄ y 10 g de K₂CO₃ en 1,25 ml de NaOH y 200 ml de H₂O), ninhidrina (disponible en el mercado de Aldrich), o Magic Stain (generado mezclando exhaustivamente 25 g de (NH₄)₆Mo₇O₂₄•4H₂O, 5 g (NH₄)₂Ce(IV)(NO₃)₆ en 450 ml de H₂O y 50 ml de H₂SO₄ conc) para visualizar el compuesto. Se realizó cromatografía ultrarrápida usando típicamente gel de sílice de 40-63 µm (malla de 230-400) de Silicycle siguiendo técnicas análogas a las descritas por Still et al. Los disolventes típicos usados para cromatografía ultrarrápida o cromatografía de capa fina (TLC) fueron mezclas de CHCl₃/MeOH, CH₂Cl₂/MeOH, EtOAc/MeOH y hexano/EtOAc. Se realizó cromatografía ultrarrápida de fase inversa en un Biotage® usando cartuchos Biotage C₁₈ y un gradiente de H₂O/MeOH (eluyendo típicamente de 5 % de MeOH/H₂O a 90 % de MeOH/H₂O).

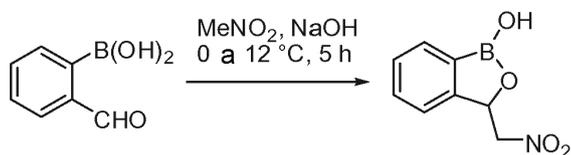
Se realizó cromatografía preparativa en un Sistema Waters Prep LC 4000 usando una Matriz de Diodos Waters 2487 o en una Waters LC Módulo 1 plus. La columna usada fue una C₁₈ Waters × Terra Prep, 5 µm, 30 × 100 mm, Phenomenex Luna C₁₈, 5 µm, 21,6 × 250 mm o una C₁₈ Phenomenex Gemini, 5 µm, 100 × 30 mm. Se usaron gradientes estrechos con MeCN/H₂O (agua que contenía TFA al 0,1 %, AcOH al 0,1 %, HCO₂H al 0,1 % o NH₄OAc al 0,1 %) para eluir el compuesto a un caudal de aproximadamente 20 ml/min y un tiempo de ejecución total entre 20-30 min.

Para determinación de exceso enantiomérico, por ejemplo **A2** y **A49**, se realizó análisis de HPLC quiral en un sistema de controlador y suministro de multidisolvente Waters 600 usando un automuestreador Waters 717+ y un detector de matrices de fotodiodos Waters 996 con una columna Crownpak CR(+), eluyendo con ácido perclórico 85:15 pH 1 en fase móvil de H₂O/MeOH. Se generó el ácido perclórico de pH 1 añadiendo 16,3 g de ácido perclórico al 70 % a 1 l de H₂O destilada.

Los materiales de partida usados estuvieron disponibles en fuentes comerciales o fueron preparados de acuerdo con procedimientos de la bibliografía y presentaron datos experimentales de acuerdo con los indicados. 6-aminobenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (**C50**), por ejemplo, puede sintetizarse de acuerdo con los métodos descritos en las publicaciones de patente de Estados Unidos US20060234981 y US20070155699.

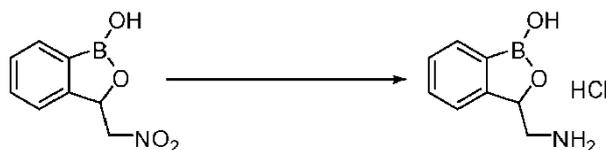
40 Ejemplo 1

clorhidrato de 3-aminometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (A1) 3-Nitrometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol



Se añadió ácido 2-formilfenilborónico (3 g, 20,0 mmol) a solución de hidróxido sodico (850 mg, 1,05 eq) en 10 ml de agua a 10 °C. A esta suspensión se añadió nitrometano (1,1 ml, 1eq) y después se calentó hasta temperatura ambiente con agitación. Después de 30 minutos, la reacción se enfrió en un baño de hielo y se acidificó con HCl 3M. Se filtró un precipitado blanco y se secó al aire hasta 3,2 g (82,9 %) de 3-(nitrometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol.

p.f. 122-127 °C. RMN ¹H 300 MHz (DMSO-d₆) δ 9,48 (s, 1H), 7,71-7,74 (d, J=6,9 Hz, 1H), 7,47-7,54 (m, 2H), 7,39 (t, J=7,65 Hz, 1H), 5,73-7,78 (dd, J=2,7, J=9,0 Hz, 1H), 5,30-5,35 (dd, J=3,0, J=13,5 Hz, 1H), 4,52-4,59 (dd, J=13,5, J=9,3 Hz, 1H). MS ESI (-) 192 [M-H].



Síntesis de clorhidrato de 3-aminometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (A1) usando paladio 10 % en carbono

Se disolvió 3-(nitrometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (0,5 g, 2,59 mmol) en etanol absoluto y se lavó abundantemente con N₂. Se añadió una cantidad catalítica de paladio 10 % en carbono y la mezcla de reacción se lavó abundantemente con H₂ 3X mediante globo. Se agitó en una atmósfera de H₂ durante 24 h, después se filtró mediante celite, se añadieron 2 ml de agua y se concentró al vacío para obtener un sólido gris. Este material se disolvió en una cantidad mínima de etanol absoluto, se neutralizó con ácido clorhídrico concentrado y después se añadió éter para precipitar el compuesto titular como un sólido blanco. Se secó al aire hasta 295 mg (57,1 %).

p.f. 201-205 °C. RMN ¹H 300 MHz (DMSO-d₆) δ 9,59 (bs, 1H), 8,33 (bs, 3H), 7,81-7,83 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,35-7,50 (m, 3H), 5,34-5,37 (d, J=10,2 Hz, 1H), 3,46 (m, 1H), 2,71 (m, 1H). MS ESI (-) 162 [M-H], ESI (+) 164 [M+H].

Síntesis de clorhidrato de 3-aminometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (A1) usando níquel Raney

A una solución de 3-(nitrometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (965 mg, 5 mmol) en etanol (30 ml) se añadieron amoníaco (solución 2 M en etanol, 18 ml, 36 mmol) y níquel Raney 2800 (1/3 de cucharadita de una suspensión en agua). La mezcla de reacción se sometió a hidrogenación a 45 atmósferas durante 2 h a ta. La mezcla resultante se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío produciendo la amina en bruto. La amina se disolvió en dioxanos (10 ml) y se añadió HCl (4M en dioxanos, 5 ml, 20 mmol). Después de 1 h, la suspensión se concentró y el sólido resultante se lavó con hexanos seguido de éter produciendo clorhidrato de 3-(aminometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (917 mg, 4,6 mmol, rendimiento del 92 %) como un sólido blanco.

Recristalización de clorhidrato de 3-(aminometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol

Se tomó clorhidrato de 3-(aminometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (1,0g) en agua caliente (3 ml) y después se añadió acetonitrilo caliente (de aproximadamente 25 a 30 ml) hasta que quedó la suspensión lechosa. Se permitió que la suspensión lechosa se enfriara hasta temperatura ambiente, cuando se añadieron 70-80 ml más de acetonitrilo. Después de 30 minutos la suspensión blanca suave se retiró por filtrado y se lavó con CH₂Cl₂ para producir 680 mg de clorhidrato de 3-(aminometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1 (3H)-ol puro.

Síntesis de clorhidrato de 3-aminometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (A1) usando hidróxido de paladio

Se disolvió 3-(nitrometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (25 g, 130 mmol) en ácido acético y se colocó en un matraz de Parr de 500 ml. Se añadieron 4 g de hidróxido de paladio 20 %p en carbono y la mezcla de reacción se lavó abundantemente 3X con gas H₂. Se cargó a 344,74 kPa H₂ y se agitó durante 36 h y después se retiró el catalizador por filtrado y se evaporó al vacío. Este resto se disolvió en 100 ml de diclorometano y se acidificó con 50 ml de HCl 4 M en dioxano para precipitar sal de clorhidrato en bruto. La adición de 30 ml de metil terc-butiléter precipita producto residual. El producto en bruto se recristalizó disolviendo en H₂O/ACN 1:2 a 60 °C y después añadiendo ACN hasta que se alcanzó el punto de saturación. El enfriamiento hasta ta produjo 13g de clorhidrato de 3-(aminometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol como cristales blancos finos (50,3 %).

Consideraciones para elegir el catalizador

Puede conseguirse síntesis de 3-(nitrometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol en una diversidad de condiciones de hidrogenación. La hidrogenación catalítica con Pd/C 10 % con globo es altamente variable y en algunos casos no tuvo éxito. En general, son necesarias mayores presiones de hidrógeno para conducir la reducción hasta la completación. Se descubrió que el resto de nitró forma un complejo con el átomo de boro y se especula que esto complica la reducción a amina. El uso de amoníaco como un codisolvente altera este complejo y facilita la reducción a presión atmosférica o elevada. El uso de níquel Raney como el catalizador tiene la ventaja de acelerar drásticamente el tiempo de reacción, pero es altamente pirofórico y es necesario mantenerlo húmedo para evitar el riesgo de incendio. Se han conseguido reducciones a gran escala (25 g) en un aparato de Parr con catalizador de hidróxido de paladio y ácido acético como disolvente. Esta metodología proporciona buenos rendimientos y alcanza un equilibrio entre la velocidad del níquel Raney y la facilidad de uso de paladio en carbono.

(R)-clorhidrato de 3-aminometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (A60) 2-Bromo-1-(2-bromofenil)etanona

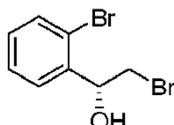


1

Ref - Chem. Pharm. Bull., 1992, 40(5), 1170-1176. Se añadió bromo (12,6 ml, 0,246 mol, 1,0 eq) lentamente a 2'-bromoacetofenona (48,9 g, 0,246 mol, 1,0 eq) en dietil éter (250 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se añadió agua (500 ml) y la mezcla de reacción se agitó hasta que el color naranja perdió intensidad. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con dietil éter (3 x 250 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (250 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar **(1)** como un aceite naranja (65 g, 95 %).

TLC, (Et₂O 20 %: petróleo) R_f = 0,61; δ_H (300 MHz, CDCl₃) 7,62 (1H, dd, J = 7,7, 1,2 Hz), 7,49-7,31 (3H, m), 4,49 (2H, s).

(R)-2-Bromo-1-(2-bromofenil)etanol

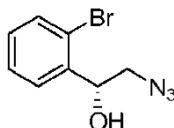


2

Se añadió (*R*)-(+)-2-metil-CBS-oxazaborolidina (10,3 ml, 1,0 M en tolueno, 10,3 mmol, 0,11 eq) a una solución agitada de **(1)** (26,0 g, 93,5 mmol, 1,0 eq) en THF (250 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta -10°C donde se añadió BH₃·THF (112 ml, 1,0 M en THF, 112,3 mmol, 1,20 eq) durante 4 horas. La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos más a -10°C antes de la adición de metanol (130 ml). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El resto resultante se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida (Et₂O 10 %: éter de petróleo) para proporcionar el producto **(2)** como un aceite amarillo pálido (25,1 g, 96 %).

TLC, (Et₂O 10%: petróleo) R_f = 0,20; δ_H (300 MHz, CDCl₃) 7,40 (1H, d, J = 7,78 Hz), 7,32 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,15 (1H, t, J = 7,5 Hz), 6,97 (1H, t, J = 7,6 Hz), 5,05 (1H, td, J = 8,6, 3,0 Hz), 3,56 (1H, dd, J = 10,5, 2,6 Hz), 3,20 (1H, dd, J = 10,5, 8,8 Hz), 3,01-2,92 (1H, m).

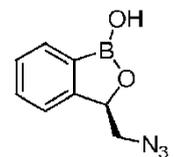
(R)-2-Azido-1-(2-bromofenil)etanol



4

Ref - Tetrahedron: Asymmetry 2005, 16, 3633-3639. Se añadió azida sódica (3,5 g, 54,4 mmol, 1,05 eq) a una solución de **(2)** (14,5 g, 51,8 mmol, 1,00 eq) en DMF (55 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó después hasta 80°C durante 24 horas. Se añadió agua (150 ml) y esta solución se extrajo después con dietil éter (3 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El resto se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida (Et₂O 15 %: éter de petróleo) para proporcionar **(4)** como un aceite amarillo (9,5 g, 76 %).

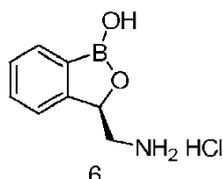
TLC, (Et₂O 15%: petróleo) R_f = 0,36; δ_H (300 MHz, CDCl₃) 7,64 (1H, dd, J = 7,8, 1,4 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 7,9, 1,1 Hz), 7,40 (1H, dt, J = 7,6, 0,8 Hz), 7,21 (1H, dt, J = 7,7, 1,7 Hz), 5,28 (1H, d, J = 8,0 Hz), 3,60 (1H, dd, J = 12,7, 2,8 Hz), 3,37 (1H, dd, J = 12,7, 8,2 Hz), 2,68 (1H, bs).



5

A una solución de **(4)** (9,3 g, 38,4 mmol, 1,00 eq) en tolueno (300 ml) se añadió borato de triisopropilo (13,3 ml, 57,6 mmol, 1,50 eq). El matraz de reacción tenía un condensador Dean y Stark unido y la mezcla de reacción se calentó a reflujo para retirar aproximadamente 300 ml de líquido. La mezcla de reacción oscura se enfrió hasta temperatura ambiente donde se añadió THF (250 ml) y después se enfrió hasta -78°C. Se añadió n-Butil litio (17,7 ml, 2,5 M en hexanos, 44,2 mmol, 1,15 eq) en gotas a la mezcla de reacción a -78°C y después se agitó durante 30 minutos a esta temperatura. La mezcla de reacción se dejó después calentar hasta temperatura ambiente donde se agitó durante 3 horas antes de interrumpirla con HCl 6 M (30 ml). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida (Et₂O 20 %: éter de petróleo hasta Et₂O 30 %: éter de petróleo) para proporcionar el producto **(5)** como un aceite amarillo viscoso (4,9 g, 67 %).

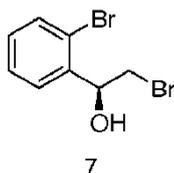
TLC, (Et₂O 40%: petróleo) R_f = 0,47; δ_H (300 MHz, DMSO) 9,39 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,47 (2H, s), 7,43-7,33 (1H, m), 5,35 (1H, dd, J = 5,8, 2,8 Hz), 3,83 (1H, dd, J = 13,1, 2,9 Hz), 3,49 (1H, dd, J = 13,1, 6,2 Hz).



5 A una solución de (5) (2,75 g, 14,6 mmol, 1,0 eq) en metanol (150 ml) se añadió trifenilfosfina (3,82 g, 14,6 mmol, 1,0 eq) y esta se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió HCl (7,0 ml) concentrado y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas más antes de concentrarse hasta su sequedad a presión reducida. Se añadió diclorometano y este se extrajo con HCl 2 M (5 x 10 ml). Las capas acuosas combinadas se lavaron con diclorometano (10 ml) antes de concentrarse a presión reducida. El resto se recristalizó después a partir de agua
10 caliente / acetonitrilo (3 ml de agua / 50-80 ml de acetonitrilo por gramo de compuesto) para proporcionar el producto (6) como un sólido blanco (1,2 g, 41 %).

p.f. 224-228°C; [α]_D²⁷ = - 47,5° (c 1,9, H₂O); δ_H (300 MHz, DMSO + D₂O) 7,76 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,58-7,36 (3H, m), 5,31 (1H, d, J = 9,0 Hz), 3,47 (1H, d, J = 13,2 Hz), 2,73 (1H, dd, J = 12,8, 10,0 Hz); δ_C (75,5 MHz, CDCl₃) 131,67, 131,22, 128,63, 122,05, 77,06, 44,11; HRMS (ESI): calculado para C₉H₁₃BNO₂[M + CH₂]⁺ 178,1039, hallado 178,1036.

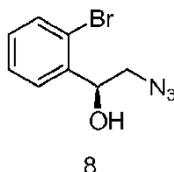
15 **clorhidrato de (S)-3-aminometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (A2) (S)-2-Bromo-1-(2-bromofenil) etanol**



Se añadió (S)-(-)-2-metilo-CBS-oxazaborolidina (15,8 ml, 1,0 M en tolueno, 15,8 mmol, 0,11 eq) a una solución agitada de (1) (40,0 g, 143 mmol, 1,0 eq) en THF (400 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta -10°C donde se añadió BH₃·THF (172 ml, 1,0 M en THF, 172 mmol, 1,20 eq) durante 4 horas. La mezcla de reacción se agitó
20 durante 45 minutos más a -10°C antes de la adición de metanol (180 ml). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El resto resultante se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida (Et₂O 10 %: éter de petróleo) para proporcionar el producto (7) como un aceite incoloro (37,3 g, 93 %).

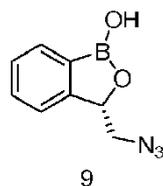
TLC, (Et₂O 10%: petróleo) R_f = 0,25; δ_H (300 MHz, CDCl₃) 7,62 (1H, dd, J = 7,8, 1,4 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 7,9, 1,0 Hz), 7,37 (1H, dt, J = 7,6, 0,9 Hz), 7,19 (1H, dt, J = 7,7, 1,5 Hz), 5,26 (1H, td, J = 8,8, 3,0 Hz), 3,80 (1H, dd, J = 10,5, 2,8 Hz), 3,42 (1H, dd, J = 10,5, 8,9 Hz), 2,89-2,84 (1H, m).

(S)-2-Azido-1-(2-bromofenil)etanol



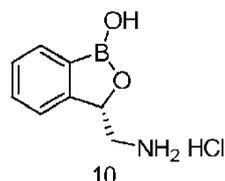
Ref - Tetrahedron: Asymmetry 2005, 16, 3633-3639. Se añadió azida sódica (9,7 g, 149,5 mmol, 1,2 eq) a una solución de (7) (35,0 g, 124,5 mmol, 1,0 eq) en DMF (140 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó después hasta 80°C durante 24 horas. Se añadió agua (450 ml) y esta solución se extrajo después con dietil éter (3 x 500 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El resto se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida (Et₂O 15 %: éter de petróleo) para producir (8) como un aceite naranja (24,3 g, 80 %).

TLC, (Et₂O 10%: petróleo) R_f = 0,18; δ_H (300 MHz, CDCl₃) 7,60 (1H, dd, J = 7,8, 1,4 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 7,9, 1,1 Hz), 7,36 (1H, dt, J = 7,6, 0,8 Hz), 7,17 (1H, dt, J = 7,7, 1,7 Hz), 5,28-5,19 (1H, m), 3,55 (1H, dd, J = 12,7, 2,8 Hz), 3,33 (1H, dd, J = 12,7, 8,2 Hz), 2,94 (1H d, J = 3,5 Hz).



A una solución de **(8)** (23 g, 94,6 mmol, 1,00 eq) en tolueno (460 ml) se añadió borato de triisopropilo (32 ml, 142,0 mmol, 1,50 eq). El matraz de reacción tenía un condensador Dean y Stark unido y la mezcla de reacción se calentó a reflujo para retirar aproximadamente 450 ml de líquido. La mezcla de reacción oscura se enfrió hasta temperatura ambiente donde se añadió THF (400 ml) y después se enfrió hasta -78°C . Se añadió n-Butil litio (43,5 ml, 2,5 M en hexanos, 108,8 mmol, 1,15 eq) en gotas a la mezcla de reacción a -78°C y después se agitó durante 30 minutos a esta temperatura. La mezcla de reacción se dejó después calentar hasta temperatura ambiente donde se agitó durante 3 horas antes de interrumpirla con HCl 6 M (70 ml). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida (Et_2O 20 %: éter de petróleo hasta Et_2O 30 %: éter de petróleo) para proporcionar el producto **(9)** como un aceite naranja viscoso (6,1 g, 34 %).

TLC, (Et_2O 30%: petróleo) $R_f = 0,34$; δ_{H} (300 MHz, DMSO) 9,39 (1H, s), 7,74 (1H, d, $J = 7,1$ Hz), 7,52-7,43 (2H, m), 7,43-7,33 (1H, m), 5,35 (1H, dd, $J = 5,8, 2,8$ Hz), 3,83 (1H, dd, $J = 13,1, 2,8$ Hz), 3,49 (1H, dd, $J = 13,1, 6,2$ Hz).

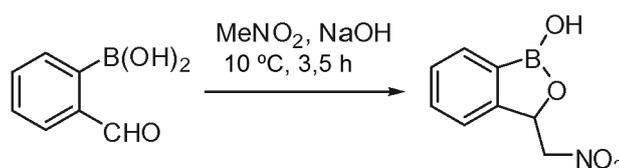


A una solución de azida **(9)** (1,0 g, 5,3 mmol, 1,0 eq) en acetonitrilo (50 ml) se añadió trifenilfosfina (2,7 g, 10,5 mmol, 2,0 eq) y después HCl (1 ml, 10,5 mmol, 2,0 eq). La solución naranja se agitó durante 18 horas y después se filtró. El precipitado se lavó con diclorometano para producir el producto **(10)** como un sólido blanco (680 mg, 65 %).

p.f. $227-230^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = +48,6^{\circ}$ (c 2,0, H_2O); δ_{H} (300 MHz, DMSO + D_2O) 7,76 (1H, d, $J = 6,9$ Hz), 7,57-7,35 (3H, m), 5,31 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 3,47 (1H, d, $J = 13,4$ Hz), 2,72 (1H, dd, $J = 12,8, 9,9$ Hz); δ_{C} (75,5 MHz, CDCl_3) 152,39, 131,63, 131,23, 128,59, 122,07, 77,09, 44,11; HRMS (ESI): calculado para $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{BNO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 164,0882, hallado 164,0868.

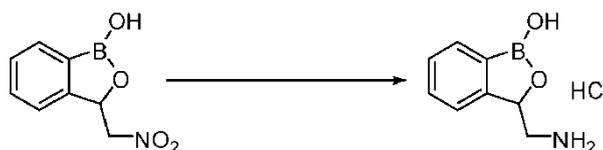
Síntesis alternativa para clorhidrato de (S)-3-aminometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (A2)

3-nitrometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol



Se añadió ácido 2-formilfenilborónico (25 g, 0,167 mol) a una solución enfriada de hidróxido sódico (7,0 g, 0,175 mol, 1,05 eq) en 83 ml de agua a 10°C . Se añadió nitrometano (10,17 g, 1 eq) a esta solución y después se calentó hasta temperatura ambiente con agitación. La mezcla se agitó durante 3,5 horas. La reacción se enfrió después en un baño de hielo y se acidificó con HCl 3 M hasta un pH de 2. Se recogió y filtró un precipitado blanco, se lavó con agua y se secó al aire para obtener 28 g (87 %) de 3-(nitrometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (sólido blanquecino).

Síntesis de clorhidrato de 3-aminometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (A1) usando hidróxido de paladio

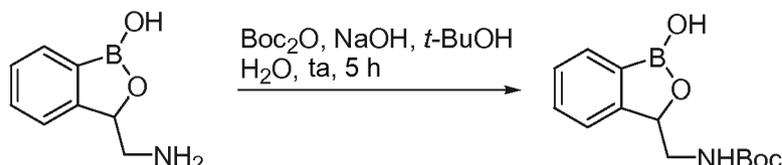


Se disolvió 3-(nitrometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (20 g, 103 mmol) en ácido acético (200 ml) y se colocó en un matraz de Parr de 500 ml. El matraz se purgó con N_2 durante 20 minutos. Se añadieron 4,2 g de hidróxido de paladio 20 %p en carbono (catalizador de Pearlman) y la mezcla de reacción se lavó abundantemente con hidrógeno 3X y se hidrogenó a 310,26-379,21 kPa durante 36 horas. La mezcla se filtró a través de Celite para retirar el catalizador.

El disolvente de ácido acético se evaporó después al vacío a 40-50°C, dejando un aceite en bruto. El aceite en bruto se disolvió en 250 ml de diclorometano y se enfrió hasta 0-5°C. Después se burbujeó gas de HCl gas a través de la solución durante 25 minutos. Se añadió éter (150 ml) para precipitar además un sólido amarillo que posteriormente se filtró, se lavó con éter y se sometió a evaporador rotatorio hasta que se secó. Se obtuvieron 7,8 g de un sólido amarillo (37 %).

5

terc-butil éster de ácido (1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-3-ilmetil)-carbámico (Boc-A1)



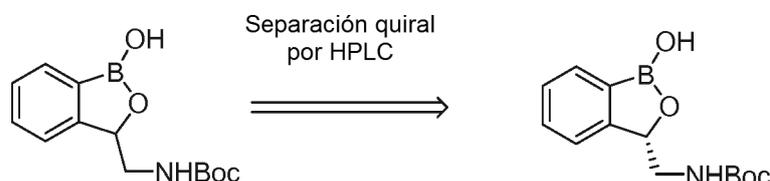
Se suspendió amina en bruto (7,4 gramos, 0,037 moles) en 40 ml de terc-butanol a ta. Se añadió KOH (5,4 gramos, 0,82 moles) en 50 ml de agua. La suspensión se enfrió con un baño de hielo y después se añadió BOC₂O (8,51 gramos, 0,039 moles) sólido por partes durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 24 horas. Después se añadieron 150 ml de diclorometano. La capa orgánica que se formó se separó después y la capa acuosa se extrajo dos veces con 100 ml de diclorometano. Los extractos se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. La purificación por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando diclorometano/metanol 95:5 produjo 4,4 gramos (rendimiento del 45 %).

10

15

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,20 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,42-7,31 (m, 2H), 7,00 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,13 (dd, *J* = 6,8, 4,5 Hz, 1H), 3,45-3,29 (m, 1H), 3,05 (ddd, *J* = 13,7, 6,6, 6,2 Hz, 1H), 1,37 (s, 9H); MS (ESI): *m/z* = 262 (M-1, negativo); pureza de HPLC: 99,20 % (MaxPlot 200-400 nm); Anal. Calculado para C₁₃H₁₈BNO₄: C 59,35 %; H 6,90 %; N 5,32 %. Hallado, %: C 59,37 %; H 7,14 %; N 5,58 %.

terc-butil éster de ácido (S)-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-3-ilmetil)-carbámico (BocA2)

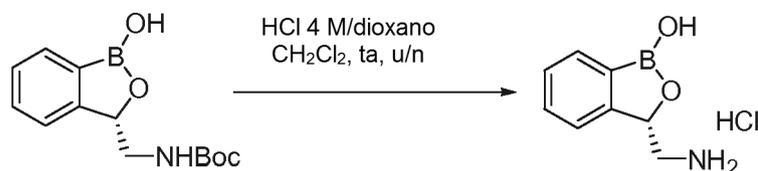


20

Se resolvieron 2,1 g de BocA1 mediante HPLC quiral usando columna CHIRALPAK AY y etanol / hexano 10 % como eluyente a 25 °C. Se supervisó detección de UV a 265 nm. Se recogieron dos picos (BocA2 y BocA60) y se evaporaron a aceites amarillos. El análisis de las fracciones agrupadas usando una columna analítica CHIRALPAK AY de 4,6 mm DI x 250 mm y misma fase móvil mostró BocA2 [910 mg (rendimiento del 86,7 %)] con un tiempo de retención de 3,998 min y un ee de 99,8 %. BocA60 [600 mg (rendimiento del 57,1 %)] tuvo un tiempo de retención de 4,889 min y un ee de 97,5 %.

25

Clorhidrato de (S)-3-aminometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (A2)

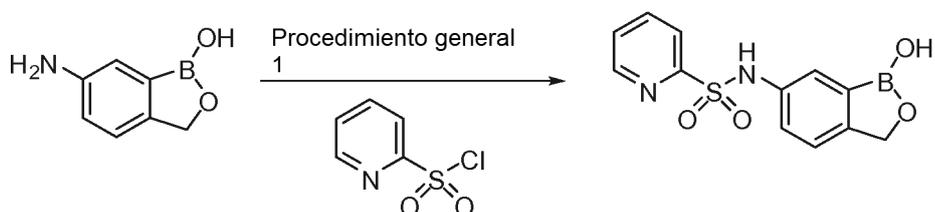


30

BocA2 (910 mg) se disolvió en EtOAc (200 ml), se trató con HCl concentrado y se sometió a ultrasonidos durante 3 h hasta que comenzó a formarse un precipitado. La reacción se enfrió hasta -10 °C durante una noche y después se filtró. Se recogió un sólido blanquecino y se secó al aire hasta 340 mg. Este material se recrystalizó a partir de acetonitrilo acuoso para producir 242 mg de sólido blanco después de secar.

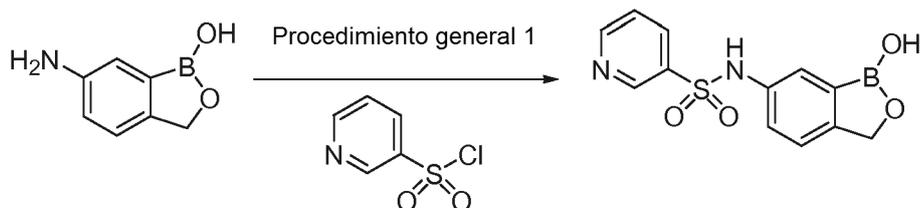
35

pf 214-216 °C; RMN de ¹H 300 MHz (DMSO-*d*₆) δ 9,59 (bs, 1H), 8,33 (bs, 3H), 7,81-7,83 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,35-7,50 (m, 3H), 5,34-5,37 (d, *J*=10,2 Hz, 1H), 3,46 (m, 1H), 2,71 (m, 1H); MS ESI (-) 162 [M-H], ESI (+) 164 [M+H]; [α]_D³¹ = +71,0° (c 2,0, H₂O) [Configuración absoluta (S)]

Ácido piridin-2-sulfónico (1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[*c*][1,2]oxaborol-6-il)-amida (A3)

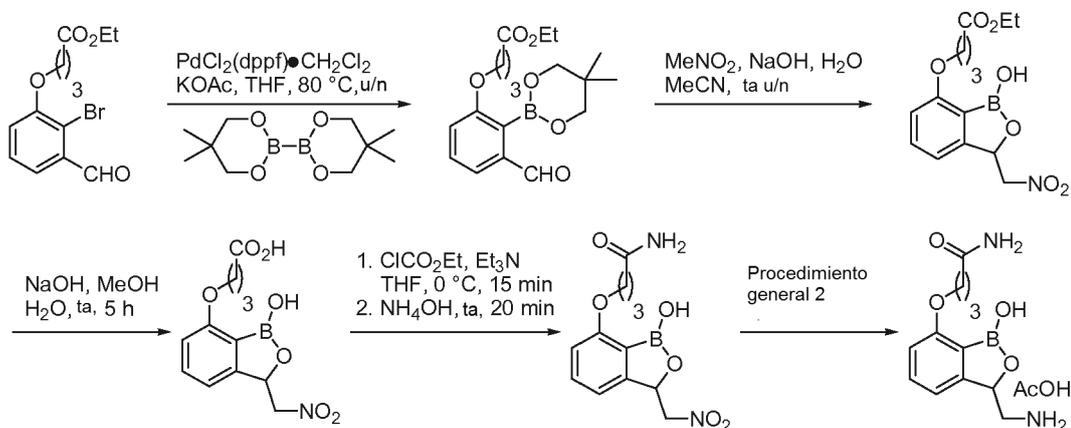
Procedimiento General 1: **C50** (0,843 g, 5,66 mmol), MeCN (20 ml), K₂CO₃ (3,13 g, 22,6 mmol) y cloruro de piridin-2-sulfonilo (1,21 g, 5,66 mmol). La reacción se reinició con NMM (0,249 ml, 22,6 mmol) para consumir todo el **C50**.
 5 Purificación: precipitación de H₂O ácida. Se aisló **A3** como un sólido color crema suave: rendimiento de 462 mg (28 %).

pf 252-255 °C; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,50 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,70 (ddd, *J* = 4,7, 2,0, 1,2 Hz, 1H), 8,03 (td, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,91 (dt, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,62 (ddd, *J* = 7,8, 4,7, 1,2 Hz, 1H), 7,50 (bs, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 4,87 (s, 2H); MS (ESI) *m/z* = 291 (M+1, positivo); pureza de HPLC: 95,63 % (MaxPlot 200-400 nm), 95,50 % (220 nm), 95,02 % (254 nm); Anal. Calculado para C₁₂H₁₁BN₂O₄S: C 49,68 %; H 3,82 %; N 9,66 %.
 10 Hallado: C 50,13 %; H 3,89 %; N 9,88 %.

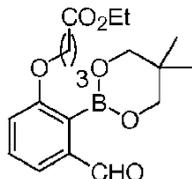
Ácido piridin-3-sulfónico (1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[*c*][1,2]oxaborol-6-il)-amida (A4)

Procedimiento General 1: **C50** (0,800 g, 5,37 mmol), MeCN (30 ml), K₂CO₃ (3,13 g, 22,6 mmol) y cloruro de piridin-3-sulfonilo (1,21 g, 5,66 mmol). La reacción se reinició con NMM (0,249 ml, 22,6 mmol) para consumir todo el **C50**.
 15 Purificación: precipitación de H₂O, cromatografía ultrarrápida (95:5 CH₂Cl₂/MeOH), después precipitación de H₂O. Se aisló **A4** como un sólido amarillo claro: rendimiento de 343 mg (22 %).

pf 197-199 °C; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,46 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,56 (dd, *J* = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 8,77 (dd, *J* = 5,1, 1,6 Hz, 1H), 8,07 (ddd, *J* = 8,2, 2,3, 1,6 Hz, 1H), 7,59 (ddd, *J* = 8,2, 5,1, 0,8 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H); MS (ESI) *m/z* = 291 (M+1, positivo); pureza de HPLC: 98,87 % (MaxPlot 200-400 nm), 98,30 % (220 nm), 97,33 % (254 nm); Anal. Calculado para C₁₂H₁₁BN₂O₄S•0,33H₂O: C 48,68 %; H 3,97 %; N 9,46 %.
 20 Hallado: C 48,76 %; H 3,83 %; N 9,89 %.

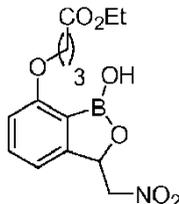
sal de acetato de 4-(3-aminometil-1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[*c*][1,2]oxaborol-7-iloxi)-butiramida (A5)

25

etil éster de ácido 4-[2-(5, 5-Dimetil-[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-3-formil-fenoxi]-butírico

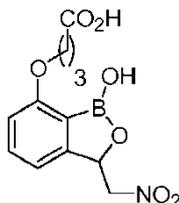
Se calentó una mezcla de etil éster de ácido 4-(2-bromo-3-formil-fenoxi)-butírico (5,50 g, 17,5 mmol), bis(neopentil glucolato)diboro (6,80 g, 30,1 mmol), PdCl₂(dppf)•CH₂Cl₂ (1,30 g, 1,79 mmol) y KOAc (5,30 g, 54,1 mmol) en THF anhidro (600 ml) con agitación a 80 °C (temperatura de baño) D/N con una atmósfera de N₂. La mezcla se filtró después a través de Celite y se concentró al vacío hasta aproximadamente un cuarto del volumen original. El precipitado resultante se aisló por filtración. El precipitado se lavó con THF y EtOAc y el filtrado combinado se concentró al vacío para proporcionar un residuo oleoso que se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional.

5 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,95 (s, 1H), 7,47-7,39 (m, 2H), 7,09-7,07 (m, 1H), 4,14 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,09-4,01 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,53 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,19-2,07 (m, 2H), 1,32-1,22 (m, 3H), 0,98 (s, 6H).

Etil éster de ácido 4-(1-Hidroxi-3-nitrometil-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-7-iloxi)-butírico

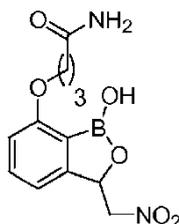
15 Se añadió MeNO₂ (1,3 ml, 25 mmol) en gotas a una solución agitada de metil éster de ácido 4-[2-(5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-3-formil-fenoxi]-butírico (9,4 g), NaOH (1,0 g, 25 mmol) y H₂O (35 ml) en MeCN (90 ml) a ta. La mezcla se agitó a ta D/N y después se acidificó (pH 2) usando HCl 4 M. El THF se retiró al vacío y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc 10 % a 30 % en hexano) para proporcionar el compuesto titular como un aceite amarillo: rendimiento de 2,52 g (45 % durante 2 etapas).

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,04 (s, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,07-7,05 (m, 1H), 6,88-6,86 (m, 1H), 5,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,69 (dd, J = 9,2, 2,5 Hz, 1H), 5,29 (dd, J = 13,3, 2,7 Hz, 1H), 4,14-3,94 (m, 5H), 2,55-2,44 (m, 2H), 2,02-1,88 (m, 2H), 1,16 (t, J = 7,2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 322 (M-1, negativo).

Ácido 4-(1-Hidroxi-3-nitrometil-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-7-iloxi)-butírico

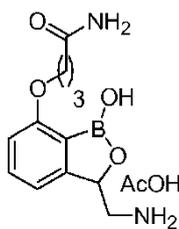
25 Se agitó una mezcla de etil éster de ácido 4-(1-hidroxi-3-nitrometil-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-7-iloxi)-butírico (2,51 g, 7,78 mmol), NaOH 10 % (17 ml) y MeOH/H₂O 1:1 (70 ml) a ta durante 5 h. El MeOH se retiró al vacío y la capa acuosa restante se acidificó a pH 1 usando HCl 2 M. La capa acuosa se extrajo después con EtOAc. Las fracciones orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto titular como una espuma amarilla pálida: rendimiento de 1,85 g (81%).

30 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,08 (bs, 1H), 9,01 (bs, 1H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,06-7,04 (m, 1H), 6,89-6,87 (m, 1H), 5,70 (dd, J = 7,0, 2,3 Hz, 1H), 5,30 (dd, J = 13,3, 2,3 Hz, 1H), 4,55 (dd, J = 13,6, 4,2 Hz, 1H), 4,03 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,40 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,95-1,89 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 296 (M+1, positivo).

4-(1-Hidroxi-3-nitrometil-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-7-iloxi)-butiramida

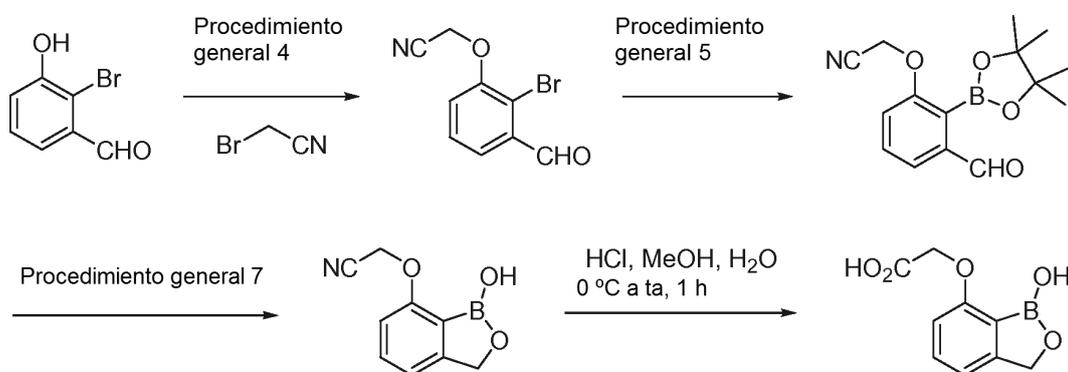
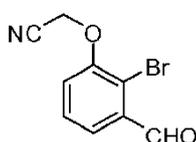
Se añadió etil cloroformiato (80 μ l, 0,83 mmol) en gotas a una solución de Et₃N (0,35 ml, 4,7 mmol) y ácido 4-(1-hidroxi-3-nitrometil-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-7-iloxi)-butírico (111 mg, 0,38 mmol) en THF (4 ml) a 0 °C (temperatura de baño). La mezcla se agitó a 0 °C (temperatura de baño) durante 15 min y después se añadió NH₄OH 28 % (0,5 ml) en gotas a 0 °C (temperatura de baño). Se permitió que la mezcla se calentara a ta durante 20 min. El precipitado se aisló por filtración y se lavó con THF y H₂O para proporcionar el compuesto titular como un sólido amarillo claro: rendimiento de 52 mg (45%).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,43-7,39 (m, 1H), 7,33 (bs, 1H), 7,04-7,02 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 6,61 (bs, 1H), 5,67 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,26 (dd, *J* = 13,7, 2,7 Hz, 1H), 4,52 (dd, *J* = 13,5, 9,2 Hz, 1H), 4,00 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,22 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,93-1,90 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* = 295 (M+1, positivo).

4-(3-aminometil-1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-7-iloxi)-butiramida, sal de acetato (A5)

Se agitó una mezcla de 4-(1-hidroxi-3-nitrometil-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-7-iloxi)-butiramida (50 mg, 0,17 mmol), Ni Raney (~20 mg), NH₃ 2 M en EtOH (1 ml) y EtOH (100 ml) en una atmósfera de H₂ (289,58 kPa) durante 4,5 h a ta. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró al vacío. Se añadió HCl 3 N en MeOH (1 ml) inmediatamente al residuo y la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó después por HPLC preparatoria (AcOH). Se aisló el compuesto titular como un liofilizado blanco: rendimiento de 5 mg (11 %).

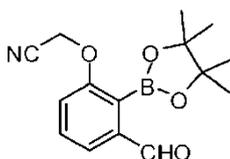
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆ + D₂O + HCl) δ (ppm): 8,14 (bs, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,06-7,04 (m, 1H), 6,90-6,88 (m, 1H), 5,27 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,04-4,01 (m, 2H), 2,81-2,76 (m, 1H), 2,25 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,98-1,94 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* = 265 (M+1, positivo).

Ácido (1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-7-iloxi)-acético (A6)**(2-Bromo-3-formil-fenoxi)-acetonitrilo**

Procedimiento General 4: 2-bromo-3-hidroxi-benzaldehído (20,1 g, 0,10 mol), BrCH₂CN (8,7 ml, 0,13 mol), K₂CO₃ (20,73 g, 0,15 mol) y DMF (60 ml). Purificación: precipitación de EtOAc para proporcionar el compuesto titular como cristales blancos (16,2 g), el filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexano 1:3) para proporcionar 3,68 g adicionales: rendimiento de 19,88 g (83 %).

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10,41 (s, 1H), 7,77-7,60 (m, 1H), 7,47 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,34-7,19 (m, 1H), 4,91 (s, 2H).

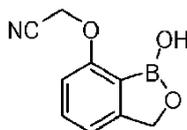
3-Formil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-acetonitrilo



- 10 Procedimiento General 5: (2-bromo-3-formil-fenoxi)-acetonitrilo (14,4 g, 60,0 mmol), B₂pin₂ (30,47 g, 0,12 mol), KOAc (17,68 g, 0,18 mol), PdCl₂(dppf)•CH₂Cl₂ (3,51 g, 4,8 mmol) y dioxano (150 ml). Purificación: cromatografía ultrarrápida (EtOAc 20 % después 40% en hexano) para proporcionar el compuesto titular como un sólido amarillo claro: rendimiento de 11,38 g (66 %).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,97 (s, 1H), 7,60-7,56 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 1,47 (s, 12H).

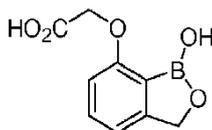
- 15 **1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[*c*][1,2]oxaborol-7-iloxi)-acetonitrilo**



Procedimiento General 7: 3-formil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-acetonitrilo (1,02 g, 4,0 mmol), NaBH₄ (182 mg, 4,8 mmol) y MeOH (10 ml). Purificación: cromatografía ultrarrápida (MeOH 2 % en CH₂Cl₂). Se aisló el compuesto titular como un sólido blanco: rendimiento de 260 mg (34 %).

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,11 (s, 1H), 7,51 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,97 (s, 2H); MS (ESI): *m/z* = 188 (M-1, negativo).

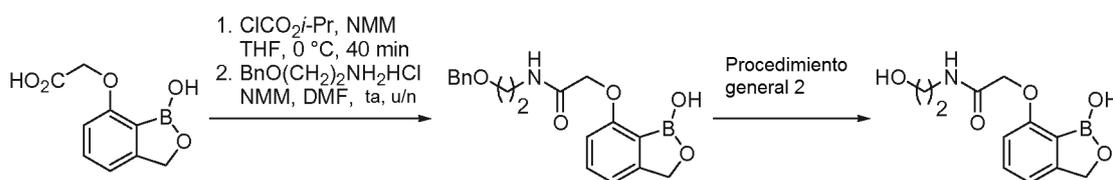
Ácido (1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[*c*][1,2]oxaborol-7-iloxi)-acético (A6)

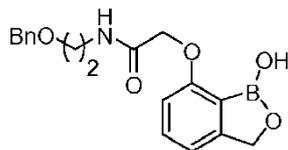


- 25 Se burbujeó HCl (g) a través de una solución de 1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[*c*][1,2]oxaborol-7-iloxi)-acetonitrilo (132 mg, 0,67 mmol) en MeOH/H₂O 4:1 (25 ml) a 0 °C (temperatura de baño) durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C (temperatura de baño) durante 10 min y después a ta durante 1 h. El MeOH se retiró al vacío y la capa acuosa se ajustó a pH 6 usando NaHCO₃ sat. El precipitado resultante se aisló por filtración y se lavó con Et₂O para proporcionar **A6** como un sólido blanco: rendimiento de 105 mg (76 %).

- 30 pf 258-260 °C; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,35 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,70-4,50 (m, 1H), 4,40-4,00 (m, 3H); MS (ESI): *m/z* = 207 (M-1, negativo); pureza de HPLC 95,52 % (MaxPlot) y 92,77 % (220 nm).

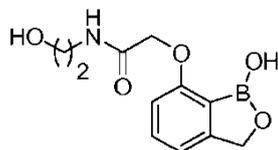
2-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[*c*][1,2]oxaborol-7-iloxi)-*N*-(2-hidroxi-etilo)-acetamida (A1)



***N*-(2-Benciloxi-etilo)-2-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[*c*][1,2]oxaborol-7-iloxi)-acetamida**

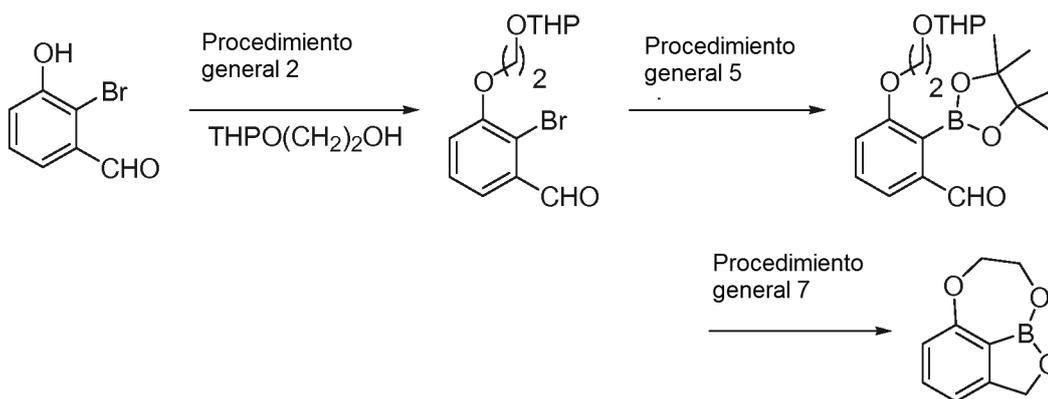
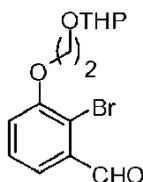
5 Se añadió isobutilcloroformiato (250 mg, 1,83 mmol) a una solución de NMM (184 mg, 1,82 mmol) y **A6** (190 mg, 0,91 mmol) en THF anhidro (10 ml) a 0 °C (temperatura de baño) con N₂. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C (temperatura de baño) durante 40 min. Se añadió una mezcla de clorhidrato de 2-benciloxietilamina (171 mg, 0,91 mmol) y NMM (92 mg, 0,91 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla se agitó a 0 °C (temperatura de baño) durante 20 min y después a ta D/N. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se diluyó en EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con H₂O (2 × 30 ml) y después salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto titular: rendimiento de 260 mg (84 %).

10 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,44 (m, 1H), 7,37-7,18 (m, 5H), 7,06-6,94 (m, 1H), 6,78-6,66 (m, 1H), 5,28 (bs, 1H), 5,03 (bs, 2H), 4,60 (bs, 2H), 4,49 (bs, 2H), 3,60 (bs, 4H).

***2*-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[*c*][1,2]oxaborol-7-iloxi)-*N*-(2-hidroxi-etil)-acetamida (**A7**)**

15 Procedimiento General 2: *N*-(2-Benciloxi-etil)-2-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[*c*][1,2]oxaborol-7-iloxi)-acetamida (0,26 g, 0,76 mmol), AcOH glacial (20 ml) y Pd(OH)₂ 20 %/C (50 % en peso húmedo) (50 mg). Purificación: HPLC preparatoria (AcOH 0,1 %) seguida de disolución en una mezcla de H₂O (5 ml), MeOH (1 ml) y HCl 2 N (2 gotas), filtración y liofilización del filtrado: rendimiento de 55 mg (29 %).

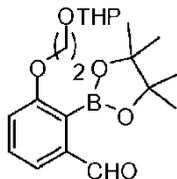
20 pf 248-249 °C; RMN de ¹H {400 MHz, DMSO-*d*₆ + D₂O (0,01 ml)} δ (ppm): 9,00 (s, 1H), 7,96 (bs, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,73 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,44 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,23 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H); MS (ESI) *m/z* = 250 (M-1, negativo); pureza de HPLC: 98,14 % (MaxPlot) y 96,08 % (220 nm).

7,8*-Dihidro-2*H*-1,6,9-trioxa-9*a*-bora-benzo[*cd*]azuleno (**A8**)**2*-Bromo-3-[2-(tetrahidro-pyran-2-iloxi)-etoxi]-benzaldehído**

25 Procedimiento General 3: 2-bromo-3-hidroxi-benzaldehído (7,04 g; 35 mmol), 2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etanol (5,0 ml; 35 mmol), PPh₃ (9,18 g; 35 mmol), THF ahidro (200 ml) y DIAD (6,9 ml; 35 mmol). Purificación: cromatografía ultrarrápida (hexano y después EtOAc/hexano 5 %): rendimiento de 7,22 g (66 %).

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 10,41 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,32-7,25 (m, 6H), 7,08 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,16 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,74 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,19-2,14 (m, 2H).

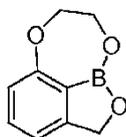
3-[2-(Tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldehído



- 5 Procedimiento General 5: 2-bromo-3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-benzaldehído (6,0 g, 19 mmol), KOAc (5,65 g, 57,5 mmol), B_2pin_2 (6,35 g, 25 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,70 g, 0,96 mmol) y DMF anhidro (70 ml). Purificación: cromatografía ultrarrápida (hexano y después EtOAc/hexano 30 %): rendimiento de 2,07 g (29 %).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,92 (s, 1H), 7,53-7,33 (m, 2H), 7,11 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,65 (bs, 1H), 4,17-3,71 (m, 2H), 3,59-3,38 (m, 1H), 1,90-1,40 (m, 6H), 1,43 (s, 12H), 1,40-1,29 (m, 2H).

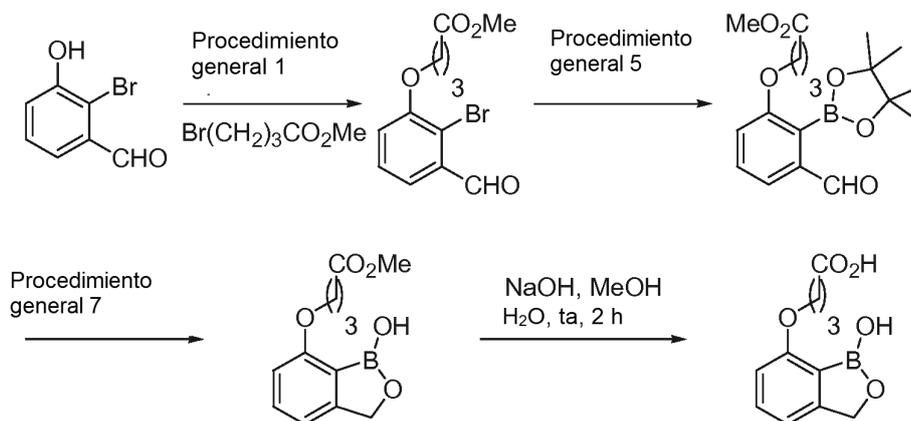
10 **7,8-Dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-bora-benzo[cd]azuleno (A8)**



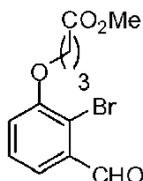
Procedimiento General 7: 3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldehído (0,93 g, 2,58 mmol), NaBH_4 (195 mg, 5,16 mmol) y MeOH anhidro (5 ml). Purificación: cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexano 20 %): rendimiento de 230 mg (51 %).

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,40 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,15 (d, $J = 3,5$ Hz, 2H), 4,62 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 4,38 (bs, 2H), 4,21 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H); MS (ESI) $m/z = 177$ (M+1, positivo); pureza de HPLC 99,36 % (MaxPlot) y 95,84 % (220 nm).

Ácido 4-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-7-iloxi)-acético (A9)



20 **etil éster de ácido 4-(2-bromo-3-formil-fenoxi)-butírico**

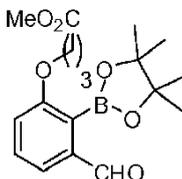


Procedimiento General 1: 2-bromo-3-hidroxi-benzaldehído (0,30 g, 1,5 mmol), 4-bromobutirato de etilo (0,30 g, 1,5 mmol), K_2CO_3 (0,42 g, 3,0 mmol) y DMF (5 ml). Purificación: cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexano 2:8). Se aisló el compuesto titular como un líquido rojo: rendimiento de 0,23 g (50 %).

- 25 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10,44 (s, 1H) 7,52 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H) 7,36 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H) 7,12 (d, $J = 7,8$

H_z, 1H) 4,20-4,02 (m, 4H) 2,61 (m, 2H) 2,2 (dq, *J* = 6,8, 6,6 Hz, 2H) 1,27 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* = 317 (M+1, positivo).

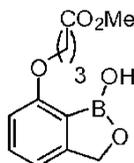
etil éster de ácido 3-[3-formil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-propiónico



- 5 Procedimiento General 5: etil éster de ácido 4-(2-bromo-3-formil-fenoxi)-butírico (0,20 g, 6,3 mmol), B₂pin₂ (0,177 g, 6,9 mmol), PdCl₂(dppf)•CH₂Cl₂ (0,025 g, 0,25 mmol), KOAc (0,185 g, 18,9 mmol) y 1,4-dioxano (5 ml). Purificación: cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexano 1:5). Se aisló el compuesto titular como un sólido blanco: rendimiento de 0,13 g (57 %).

10 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,94 (s, 1H), 7,56-7,33 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,14 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,04 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,55 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,24-1,96 (m, 2H), 1,46 (s, 12H), 1,25 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* = 361 (M-1, negativo).

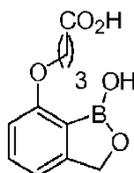
etil éster de ácido 3-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[*c*][1,2]oxaborol-7-iloxi)-propiónico



- 15 Procedimiento General 7: etil éster de ácido 3-[3-formil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-propiónico (2,2 g, 6,0 mmol), NaBH₄ (0,40 g, 10 mmol) y MeOH (25 ml). Purificación: cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexano 1:10). Se aisló el compuesto titular como un líquido amarillo: rendimiento de 0,6 g (40 %).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,7 (s, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 6,90 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,11 (t, *J* = 6,7 Hz, 4H), 2,46 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,10-1,96 (m, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* = 296 (M+1, positivo).

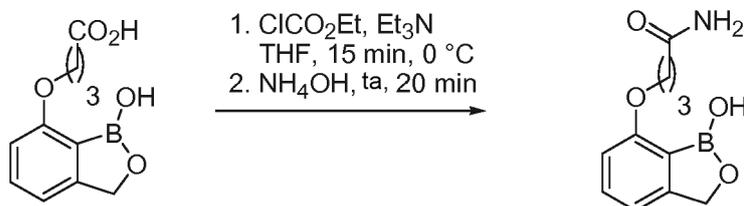
- 20 **Ácido 3-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[*c*][1,2]oxaborol-7-iloxi)-propiónico (A9)**



- 25 Se añadió NaOH 10 % (2 ml) en gotas a una solución de etil éster de ácido 3-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[*c*][1,2]oxaborol-7-iloxi)-propiónico (0,20 g, 0,75 mmol) en MeOH/H₂O 1:1 (4 ml) a 0 °C. Después se permitió que la mezcla se calentara hasta ta y se agitó durante 2 h. El MeOH se retiró después al vacío y se añadió H₂O (3 ml). La mezcla se ajustó a pH 3 y se extrajo después con EtOAc. La fase orgánica se lavó con H₂O (5 ml) y después salmuera (5 ml), se secó y se concentró para proporcionar **A9** como un polvo blanco: rendimiento de 0,15 g (85 %).

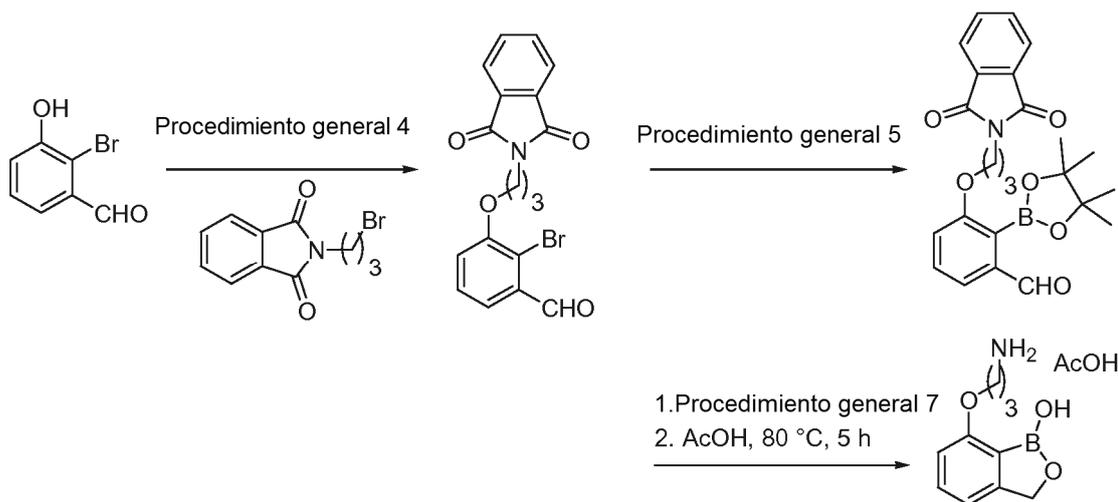
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 11,35 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,44 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,12 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,36 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H) 1,95-1,86 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* = 237 (M+1, positivo); pureza de HPLC: 95,81 % (MaxPlot 200-400 nm), 95,20 % (220 nm).

- 30 **4-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[*c*][1,2]oxaborol-7-iloxi)-butiramida (A10)**



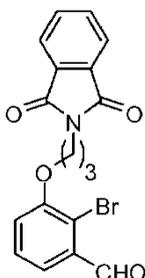
- 5 Se añadió cloroformiato de etilo (80 μ L, 0,84 mmol) en gotas a una solución de **A9** (105 mg, 0,44 mmol) y Et₃N (0,32 ml, 2,3 mmol) en THF anhidro (4 ml) a 0 °C (temperatura de baño). La solución se agitó a 0 °C (temperatura de baño) durante 15 min y después se añadió NH₄OH 28 % (0,5 ml) dando como resultado la formación de un precipitado blanco. La suspensión se agitó durante 20 min más a ta. El sólido se aisló por filtración y después se disolvió en H₂O y se liofilizó para proporcionar **A10** (48 mg, 46 %) como un blanco sólido. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,40-7,36 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,92-6,90 (m, 1H), 6,79-6,77 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,01 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,22 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,92-1,88 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* = 236 (M+1, positivo); pureza de HPLC: 95,14 % (MaxPlot 200-400 nm), 95,19 % (220 nm).

Sal de acetato de 7-(3-Amino-propoxi)-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (A11)



10

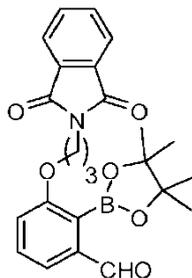
2-Bromo-3-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propoxi]-benzaldehído



Procedimiento General 4: 2-bromo-3-hidroxi-benzaldehído (10,05 g, 50,0 mmol), 2-(3-bromo-propil)-isoindol-1,3-diona (16,1 g, 60,0 mmol), Cs₂CO₃(40,7 g, 0,125 mol) y DMF (100 ml): rendimiento de 13,93 g (72 %).

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,22 (s, 1H), 7,89-7,73 (m, 4H), 7,46 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,40-7,33 (m, 2H), 4,16 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,81 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,11 (quin, *J* = 6,1 Hz, 2H); MS (ESI): *m/z* = 388 (M+1, positivo); pureza de HPLC: 94,74 % (MaxPlot 200-400 nm), 95,36 % (220 nm), 94,50 % (254 nm).

3-[3-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propoxil-2-(4,4, 5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldehído

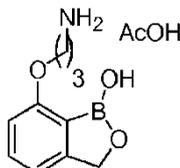


- 20 Procedimiento General 5: 2-bromo-3-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propoxi]-benzaldehído (2,42 g, 6,23 mmol), B₂pin₂(3,16 g, 12,5 mmol), KOAc (1,85 g, 18,7 mmol), PdCl₂(dppf)•CH₂Cl₂ (0,137 g, 0,187 mmol) y DMSO (25 ml). Purificación: cromatografía ultrarrápida [hexano/EtOAc 3:1 a 2:1 (muestra preabsorbida en sílice 51 g)]:

rendimiento de 1,43 g (53 %) - algo de contaminación de pinacol. El compuesto se usó sin purificación adicional.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,90 (s, 1H), 7,89-7,76 (m, 4H), 7,63-7,46 (m, 2H), 7,24 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,03 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,74 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,15-1,93 (m, 2H), 1,34 (s, 12H); MS (ESI): $m/z = 436$ (M+1, positivo); pureza de HPLC: 97,71 % (MaxPlot 200-400 nm), 97,49 % (220 nm), 98,20 % (254 nm).

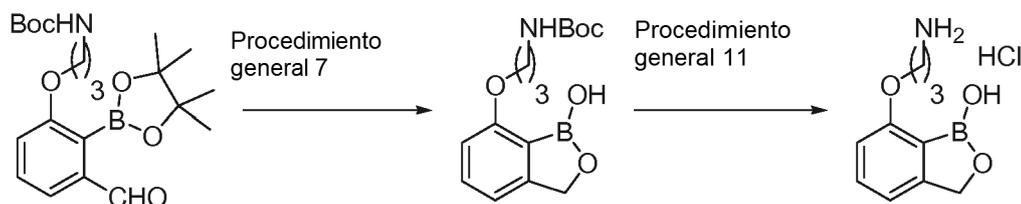
5 **Sal de acetato de 7-(3-Amino-propoxi)-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (A11)**



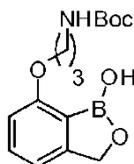
10 Procedimiento General 7: 3-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propoxi]-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldehído (1,77 g, 4,07 mmol), NaBH_4 (0,769 g, 20,3 mmol), *i*-PrOH (37 ml) y H_2O (6,2 ml). Después de 16 h, se añadió AcOH (4,3 ml) lentamente y la mezcla se calentó hasta 80 °C (temperatura de baño) durante 5 h. Después de enfriar hasta ta los volátiles se retiraron al vacío. Se añadieron EtOH y Et_2O y se filtró la mezcla. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se diluyó en H_2O . La capa acuosa se lavó con Et_2O y después se liofilizó. La purificación por HPLC preparatoria (AcOH 0,1 %) proporcionó **A11** como un liofilizado blanco: rendimiento de 0,140 g (13 %).

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,22 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,31 (bs, 2H), 2,79 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 1,91-1,82 (m, 2H), 1,80 (s, 3H); MS (ESI): $m/z = 208$ (M+1, positivo); pureza de HPLC: 99,19 % (MaxPlot 200-400 nm), 98,46 % (220 nm).

Clorhidrato de 7-(3-Amino-propoxi)-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (A11)



terc-butil éster de ácido [3-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-7-iloxi)-propil]-carbámico



20 Procedimiento General 7: terc-butil éster de ácido {3-[3-formil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-propil}-carbámico (3,38 g, 8,33 mmol), EtOH absoluto (65 ml) y NaBH_4 (0,451 g, 11,9 mmol). Purificación: cristalización (EtOH/ H_2O 1:2). Se aisló el compuesto titular como un sólido blanco: rendimiento de 1,18 g (46 %).

25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,65 (s, 1H), 7,40 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,9 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,90-6,84 (m, 1H), 6,8 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,04 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,16-3,01 (m, 2H), 1,83 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 1,37 (s, 9H).

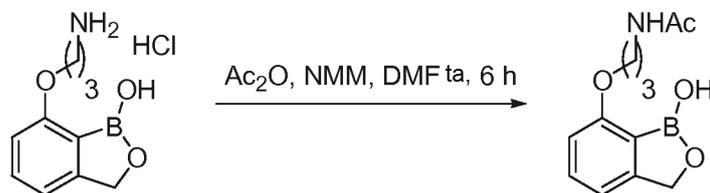
Clorhidrato de 7-(3-Amino-propoxi)-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (A11)



30 Procedimiento General 11: se agitó terc-butil éster de ácido [3-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-7-iloxi)-propil]-carbámico (0,50 g, 1,6 mmol) y HCl 4 N en dioxano (10 ml) a ta D/N. Purificación: trituración con EtOAc. **Todo** se aisló como un sólido blanco: rendimiento de 0,39 g (98 %).

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 7,83 (bs, 1H), 7,44 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,15 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,03 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,14-1,92 (m, 2H).

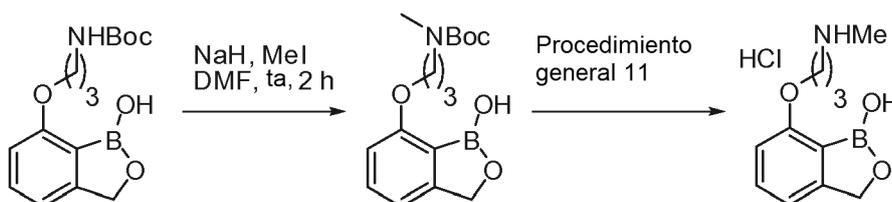
***N*-[3-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[*c*][1,2]oxaborol-7-iloxi)-propil]-acetamida (A12)**



- 5 Se añadió NMM (0,114 ml, 1,04 mmol) a una solución de A11 (0,120 g, 0,493 mmol) en DMF (1,0 ml) a 0 °C (temperatura de baño). Después de 1 h, se añadió Ac_2O (56 μl , 0,59 mmol) y la mezcla se calentó hasta ta y se agitó durante 6 h. Se añadió H_2O (5 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa acuosa se acidificó hasta pH 5 usando un HCl 2 N y se extrajo con EtOAc (50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se precipitó de EtOH/ H_2O 1:1 para proporcionar el compuesto titular como un sólido blanco: rendimiento de 45 mg (37 %).
- 10

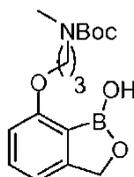
RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 8,75 (bs, 1H), 7,84 (bs, 1H), 7,39 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,03 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,20 (q, $J = 6,2$ Hz, 3H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,79 (s, 3H); MS (ESI): $m/z = 248$ (M-1, negativo); pureza de HPLC: 99,12% (MaxPlot 200-400 nm), 97,88% (220 nm).

Clorhidrato de 7-(3-metilamino-propoxi)-3H-benzo[*c*][1,2]oxaborol-1-ol (A13)



15

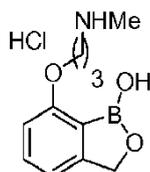
Terc-butil éster de ácido [3-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[*c*][1,2]oxaborol-7-iloxi)-propil]-metil-carbámico



- 20 Se añadió NaH (dispersión del 60 % en aceite mineral, 0,082 g, 2,05 mmol) por partes a una solución de terc-butil éster de ácido [3-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[*c*][1,2]oxaborol-7-iloxi)-propil]-carbámico (0,212 g, 0,690 mmol) y MeI (1,03 ml, 2,07 mmol) en DMF anhidro (5 ml) a 0 °C. La reacción se agitó después a ta durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta 0 °C, se acidificó hasta pH 6 usando un NH_4Cl sat., y después se extrajo con EtOAc. Las fracciones orgánicas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexano 40 %) para proporcionar el compuesto titular como un aceite incoloro: rendimiento de 0,17 g (77 %).

- 25 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) (mezcla de rotómeros) δ (ppm): 7,40 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,40 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 8,2$ Hz, 0,5H), 6,64 (d, $J = 7,4$ Hz, 0,5H), 5,10 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,07 (bs, 1H), 3,75 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 3,46 (bs, 1H), 3,06 (bs, 1H), 2,88 (s, 1,5H), 2,66 (bs, 1,5H), 2,00 (bs, 1H), 1,44 (d, $J = 17,6$ Hz, 12H); MS (ESI): $m/z = 322$ (M+1, positivo).

Clorhidrato de 7-(3-metilamino-propoxi)-3H-benzo[*c*][1,2]oxaborol-1-ol (A13)

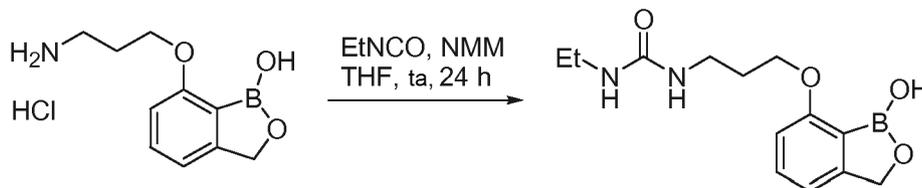


- 30 Procedimiento General 11: Terc-butil éster de ácido [3-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[*c*][1,2]oxaborol-7-iloxi)-propil]-

metil-carbámico (0,160 g, 0,498 mmol) y HCl 4 N en dioxano (10 ml). Se aisló **A13** como un liofilizado sólido blanco: rendimiento de 90 mg (70 %).

5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,74 (bs, 2H), 7,44 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,15 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,11 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,10 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H); MS (ESI): $m/z = 222$ (M+1, positivo); pureza de HPLC: 99,52% (MaxPlot 200-400 nm), 98,59% (220 nm).

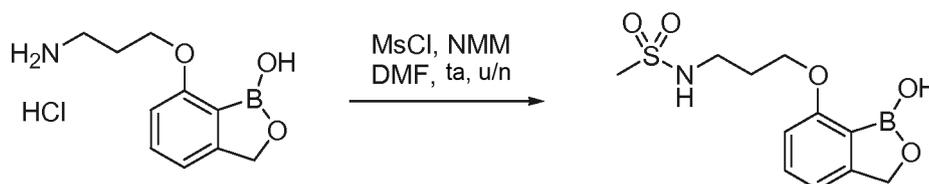
1-etil-3-[3-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-7-iloxi)-propil]-urea (A14)



10 Se añadió isocianato de etilo (0,081 ml, 1,04 mmol) a una suspensión de NMM (0,170 ml, 1,56 mmol) y A11 (0,126 g, 0,518 mmol) en THF (5 ml) a ta. La mezcla se agitó D/N y después se añadió DMF (3 ml). La solución turbia se agitó después durante 24 h adicionales. La mezcla se acidificó hasta \sim pH 4 usando HCl 2 N y después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparatoria para proporcionar A14 como un sólido amarillo claro: rendimiento de 45 mg (31 %).

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,80 (s, 1H), 7,41 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,01-5,80 (m, 1H), 5,80-5,58 (m, 1H), 4,04 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,16 (q, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,07-2,91 (m, 2H), 1,91-1,72 (m, 2H), 0,97 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS (ESI): $m/z = 279$ (M+1, positivo); pureza de HPLC: 95,99 % (MaxPlot 200-400 nm), 94,68 % (220 nm).

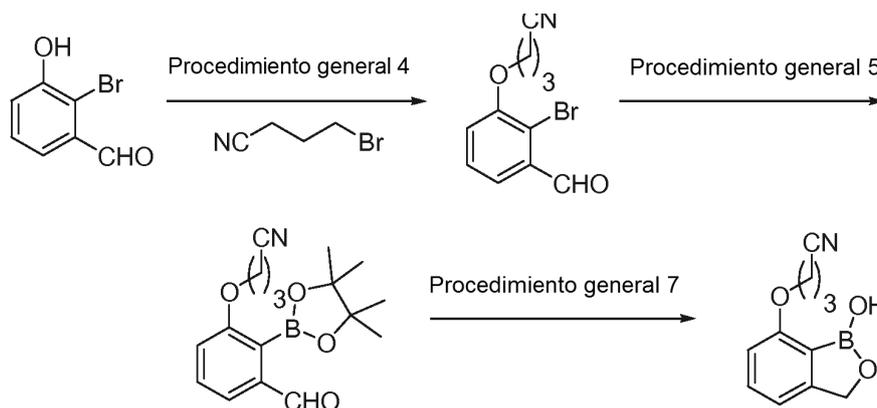
N-3-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-7-iloxi)-propil]-metanosulfonamida (A15)

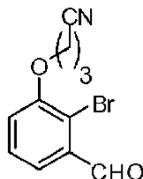


20 Se añadió NMM (0,190 ml, 1,75 mmol) a una solución de cloruro de metanosulfonylo (0,081 ml, 1,05 mmol) y A11 (0,170 g, 0,700 mmol) en DMF (3 ml) a ta. La mezcla se agitó D/N, después se añadió H_2O y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexano 50 %, y después MeOH/EtOAc 5 %). El residuo se cristalizó de EtOAc y se lavó con Et_2O para proporcionar **A15** como cristales blancos: rendimiento de 60 mg (30 %).

25 pf 135-140 $^\circ\text{C}$; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,74 (s, 1H), 7,41 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,01 (bs, 1H), 6,95 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,09 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,14 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 2,89 (s, 3H), 1,99-1,84 (m, 2H); MS (ESI): $m/z = 284$ (M-1, negativo); pureza de HPLC: 98,27 % (MaxPlot 200-400 nm), 98,37 % (220 nm).

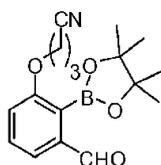
4-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-7-iloxi)-butironitrilo (A16)



4-(2-Bromo-3-formil-fenoxi)-butironitrilo

Procedimiento General 4: 2-bromo-3-hidroxi-benzaldehído (5,0 g, 25 mmol), 4-bromo-butironitrilo (2,95 ml, 29,8 mmol), Cs₂CO₃ (12,15 g, 37,30 mmol) y DMF (50 ml): rendimiento de 3,94 g (59 %).

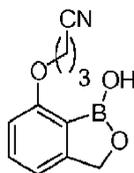
- 5 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10,43 (s, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,16-7,10 (m, 1H), 4,20 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,73 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,30-2,21 (m, 2H).

4-[3-Formil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-butironitrilo

- 10 Procedimiento General 5: 4-(2-bromo-3-formil-fenoxi)-butironitrilo (3,94 g, 14,69 mmol), B₂pin₂ (4,47 g, 17,63 mmol), KOAc (5,76 g, 58,76 mmol), PdCl₂(dppf)•CH₂Cl₂ (0,537 g, 0,73 mmol) y dioxano (100 ml). Purificación: cromatografía ultrarrápida (EtOAc 20 % en hexano). Se aisló el compuesto titular como una espuma blanca: rendimiento de 1,4 g (30 %).

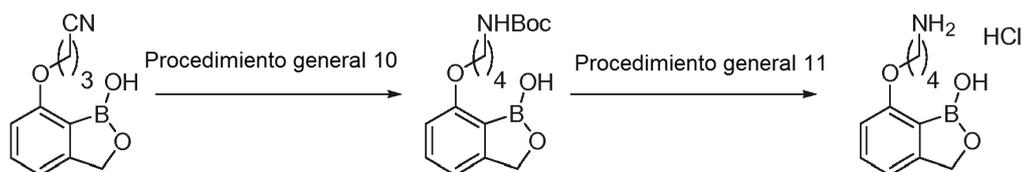
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,96 (s, 1H), 7,54-7,47 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,13 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,63 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,20-2,11 (m, 2H), 1,49-1,40 (m, 12H).

- 15 **4-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[*c*][1,2]oxaborol-7-iloxi)-butironitrilo (A16)**

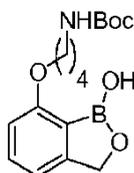


Procedimiento General 7: 4-[3-formil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-butironitrilo (1,40 g, 4,44 mmol), NaBH₄ (219 mg, 5,77 mmol) y MeOH (10 ml). Se aisló **A16** como un sólido naranja claro: rendimiento de 600 mg (62 %).

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,69 (s, 1H), 7,39 (dd, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,08 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,68 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,13-1,91 (m, 2H); MS (ESI): *m/z* = 216 (M-1, negativo); pureza de HPLC: 99,37 % (MaxPlot 200-400 nm), 98,27 % (220 nm).

Clorhidrato de 7-(4-Amino-butoxi)-3H-benzo[*c*][1,2]oxaborol-1-ol (A17)

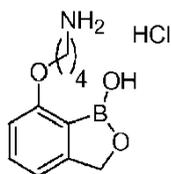
- 25 **terc-butil éster de ácido [4-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[*c*][1,2]oxaborol-7-iloxi)-butil]-carbámico**



Procedimiento General 10: **A16** (600 mg, 2,76 mmol), NiCl₂·6H₂O (65 mg, 0,276 mmol), NaBH₄ (540 mg, 19,32 mmol) y Boc₂O (1,20 g, 5,52 mmol) en MeOH (50 ml). Purificación: cromatografía ultrarrápida (EtOAc 30 % en hexano). Se aisló el compuesto titular como una espuma blanca: rendimiento de 200 mg (22 %).

5 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,51-7,34 (m, 1H), 7,02-6,84 (m, 1H), 6,73 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,13-3,99 (m, 2H), 3,30-3,12 (m, 2H), 1,97-1,77 (m, 2H), 1,77-1,61 (m, 2H), 1,45 (s, 9H); MS (ESI): *m/z* = 320 (M-1, negativo).

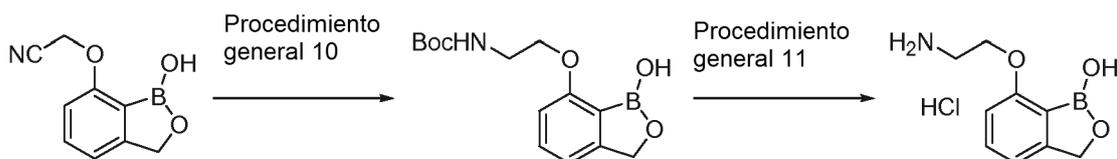
Clorhidrato de 7-(4-Amino-butoxi)-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (A17)



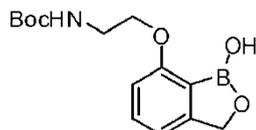
10 Procedimiento General 11: Terc-butil éster de ácido [4-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-7-iloxi)-butil]-carbámico (200 mg, 0,62 mmol) y HCl 1 M en Et₂O (4 ml). Se aisló **A17** como un sólido blanco: rendimiento de 72 mg (45 %).

pf 140-141 °C; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,74 (s, 1H), 7,80 (bs, 3H), 7,41 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,11-3,99 (m, 2H), 2,97-2,78 (m, 2H), 1,95-1,52 (m, 4H); MS (ESI): *m/z* = 222 (M+1, positivo); pureza de HPLC: 97,72 % (MaxPlot 200-400 nm), 96,62 % (220 nm).

15 **Clorhidrato de 7-(2-Amino-etoxi)-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (A18)**



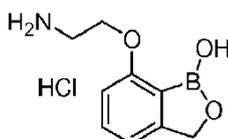
terc-butil éster de ácido [2-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-7-iloxi)-etil]-carbámico



20 Procedimiento General 10: (1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-7-iloxi)-acetonitrilo (360 mg, 1,90 mmol), NiCl₂·6H₂O (90 mg, 0,38 mmol), NaBH₄(505 mg, 13,3 mmol) y Boc₂O (829 mg, 3,8 mmol) en MeOH (20 ml). Purificación: cromatografía ultrarrápida (EtOAc 30% en hexano). Se aisló el compuesto titular como una espuma blanca: rendimiento de 100 mg (18 %).

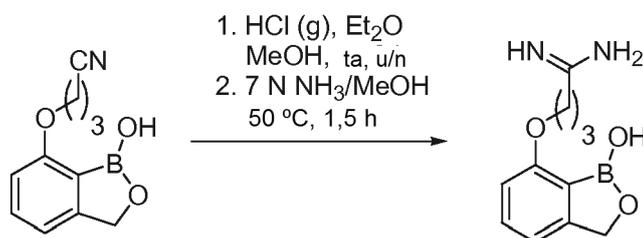
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,32 (s, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,14 (bs, 1H), 6,94 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,99-3,82 (m, 2H).

25 **Clorhidrato de 7-(2-Amino-etoxi)-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (A18)**



Procedimiento General 11: Terc-butil éster de ácido [2-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-7-iloxi)-etil]-carbámico (100 mg, 0,34 mmol), HCl 1 M en Et₂O (2 ml) y CH₂Cl₂ (2 ml). Se aisló **A18** como un sólido blanco: rendimiento de 58 mg (74 %).

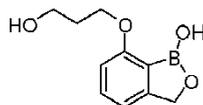
30 pf 217-218 °C; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,65 (bs, 1H), 8,08-7,97 (m, 3H), 7,44 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,20 (t, *J* = 3,90 Hz, 2H), 3,26-3,20 (m, 2H); MS (ESI): *m/z* = 194 (M+1, positivo); pureza de HPLC: 97,69 % (MaxPlot 200-400 nm), 96,84 % (220 nm).

4-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-7-iloxi)-butiramida (A19)

Se burbujeó HCl (g) a través de una solución de 4-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-7-iloxi)-butironitrilo (300 mg, 1,38 mmol) en MeOH (20 ml) y Et₂O (10 ml) durante 1 h a 0 °C (temperatura de baño). La mezcla se dejó D/N en un sistema cerrado y se concentró después al vacío para proporcionar el compuesto titular como un sólido blanco: rendimiento de 310 mg. Este se usó en la siguiente etapa sin purificación o caracterización adicional.

Se calentó una mezcla de clorhidrato de metil éster de ácido 4-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-7-iloxi)-butirimídico (310 mg en bruto), NH₃ 7 M en MeOH (10 ml) y MeOH (5 ml) hasta 50 °C (temperatura de baño) en un tubo sellado durante 1,5 h. La mezcla se enfrió y se concentró al vacío. La purificación mediante HPLC preparatoria (NH₄OH 0,1 %) proporcionó **A19**: rendimiento de 35 mg (11 % durante 2 etapas).

RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ (ppm): 7,08 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,04 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,73 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,13 (quin, *J* = 6,2 Hz, 2H); MS (ESI): *m/z* = 235 (M+1, positivo); pureza de HPLC: 86,89 % (MaxPlot 200-400 nm), 86,19 % (220 nm).

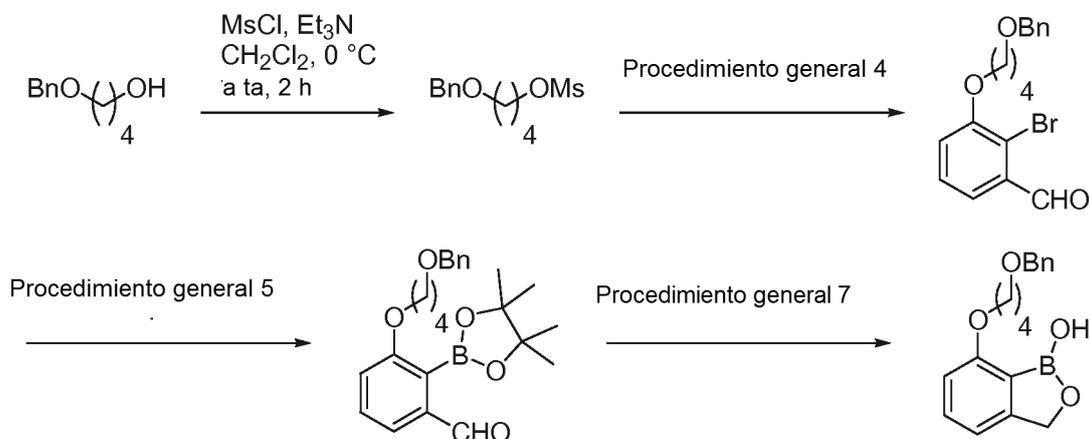
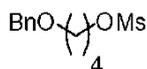
7-(3-Hidroxipropoxi)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol [A20]

A una solución de 2-bromo-3-hidroxibenzaldehído (5,18 g, 25,0 mmol) y 2-(3-bromopropoxi)tetrahidro-2H-pirano (5,1 ml, 30 mmol) en DMF (60 ml) se añadió hidruro de sodio (1,20 g, 30,0 mmol) a 0°C con atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua dos veces y con salmuera, y se secó en sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo 9:1 a 3:1) para proporcionar 2-bromo-3-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)propoxi]benzaldehído (8,75 g, cuantitativo).

A una solución del compuesto obtenido anteriormente (8,75 g, 25,0 mmol) en metanol (60 ml) se añadió borohidruro de sodio (475 mg, 12,5 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 15 min. La reacción se interrumpió con acetona y agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó en sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida. A una solución del residuo en diclorometano (100 ml) se añadieron 3,4-dihidro-2H-pirano (3,40 ml, 37,5 mmol) y ácido canforsulfónico (116 mg, 2 %mol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió carbonato de sodio (1 g) y la mezcla se vertió en cloroformo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó en sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo 9:1) para proporcionar 2-(2-(2-bromo-3-((tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metilo)fenoxi)etoxi)tetrahidro-2H-pirano (9,98 g, 93 %).

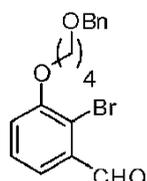
A una solución del compuesto obtenido anteriormente (9,98 g, 23,3 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió *n*-butilitio (1,6 mol/l en hexanos; 18 ml) y trisopropil borato (8,0 ml, 35 mmol) a -78°C en atmósfera de nitrógeno, y se permitió que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después se añadió ácido clorhídrico (6 mol/l, 10 ml), y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó en sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo 7:3 a 6:4) para proporcionar 7-(3-Hidroxipropoxi)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (2,06 g, 43 %).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆ + D₂O) δ (ppm) 1,84 (quint, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,55 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 4,07 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 4,89 (s, 2H), 6,79 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 7,3, 1H), 7,38 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H).

7-(4-Benciloxi-butoxi)-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (A21)**4-Benciloxi-butyl éster de ácido metanosulfónico**

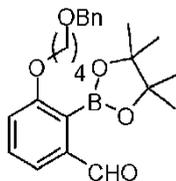
- 5 Se añadió MsCl (2,48 ml, 32,1 mmol) lentamente a una solución de 4-benciloxi-butan-1-ol (5,26 g, 29,2 mmol) y Et₃N (6,1 ml, 43 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) a 0 °C (temperatura de baño). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h y después se interrumpió con H₂O (100 ml). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto titular como un líquido incoloro: rendimiento de 7,5 g (99 %).

10 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,39-7,25 (m, 5H), 4,50 (s, 2H), 4,26 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,52 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,92-1,84 (m, 2H), 1,78-1,69 (m, 2H).

3-(4-Benciloxi-butoxi)-2-bromo-benzaldehído

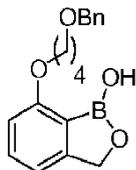
- 15 Procedimiento General 4: 2-bromo-3-hidroxi-benzaldehído (4,86 g, 24,2 mmol), 4-benciloxi-butyl éster de ácido metanosulfónico (7,5 g, 29 mmol), Cs₂CO₃ (11,82 g, 36,3 mmol) y DMF (100 ml). Se aisló el compuesto titular como un líquido viscoso: rendimiento de 6,4 g (73 %).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10,44 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,38-7,24 (m, 6H), 7,09 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,09 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,59 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,03-1,95 (m, 2H), 1,93-1,82 (m, 2H).

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

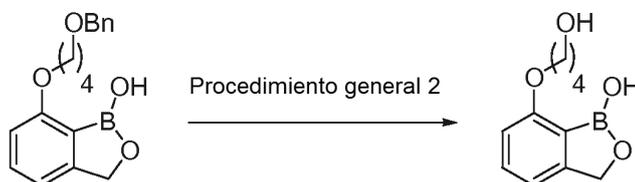
- 20 Procedimiento General 5: 3-(4-benciloxi-butoxi)-2-bromo-benzaldehído (6,4 g, 17 mmol), B₂pin₂ (8,94 g, 35,2 mmol), KOAc (6,91 g, 70,4 mmol), PdCl₂(dppf)•CH₂Cl₂ (0,64 g, 0,88 mmol) y dioxano (200 ml). Purificación: cromatografía ultrarrápida (EtOAc 20 % en hexano). Se aisló el compuesto titular como una espuma blanca: rendimiento de 4,0 g (55 %).

25 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,92 (s, 1H), 7,44 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,39-7,24 (m, 6H), 7,04 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,99 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,52 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 1,96-1,75 (m, 4H), 1,44 (s, 12H).

7-(4-Benciloxi-butoxi)-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (A21)

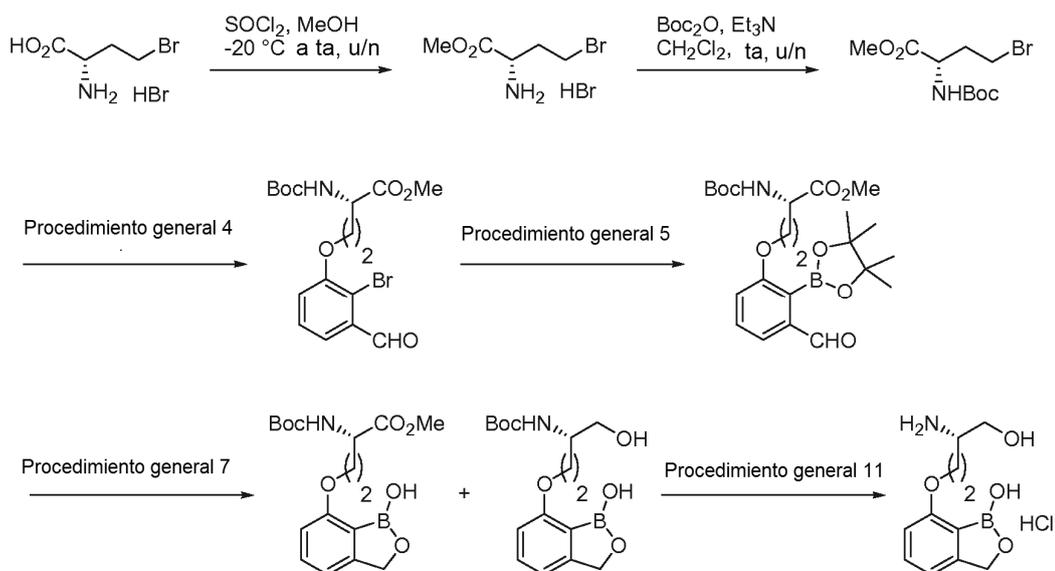
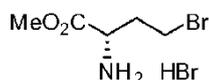
5 Procedimiento General 7: 3-(4-benciloxi-butoxi)-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldehído (2,0 g, 4,8 mmol), NaBH₄ (239 mg, 6,3 mmol) y MeOH (10 ml). Purificación: cromatografía ultrarrápida (EtOAc 30 % en hexano): rendimiento de 650 mg (43 %).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,66 (s, 1H), 7,43-7,22 (m, 6H), 6,91 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,03 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,48 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 1,85-1,61 (m, 4H); MS (ESI): *m/z* = 313 (M+1, positivo); pureza de HPLC: 93,49 % (MaxPlot 200-400 nm), 92,07 % (220 nm).

7-(4-Hidroxi-butoxi)-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (A22)

10 Procedimiento General 2: H₂ (344,74 kPa), **A21** (600 mg, 1,92 mmol), Pd(OH)₂ (600 mg) y AcOH (20 ml). Purificación: cromatografía ultrarrápida (EtOAc 50% en hexano). Se aisló **A22** como un sólido blanco: rendimiento de 90 mg (21 %).

15 pf 141-142 °C; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,68 (bs, 1H), 7,52-7,29 (m, 1H), 6,92 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,55-4,35 (m, 1H), 4,12-3,95 (m, 2H), 3,54-3,54 (m, 2H), 1,91-1,67 (m, 2H), 1,63-1,50 (m, 2H); MS (ESI): *m/z* = 221 (M-1, negativo); pureza de HPLC: 95,71 % (MaxPlot 200-400 nm), 93,02 % (220 nm).

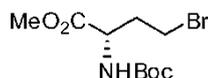
Clorhidrato de (3S)-7-(3-amino-4-hidroxi-butoxi)-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (A23)**20 Bromhidrato de metil éster de ácido (2S)-2-Amino-4-bromo-butírico**

Se añadió SOCl₂ (7,0 ml) lentamente a MeOH (100 ml) a -20 °C (temperatura de baño) y se agitó durante 30 min.

Después se añadió bromhidrato de ácido 2-amino-4-bromo-butírico (5,0 g, 19 mmol) y la mezcla de reacción se agitó D/N a ta. La concentración al vacío proporcionó el compuesto titular como un líquido viscoso que se hace sólido tras reposar: rendimiento de 5,2 g (99 %).

5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,57 (bs, 3H), 4,11 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,71-3,53 (m, 2H), 2,40-2,22 (m, 2H).

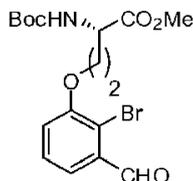
Metil éster de ácido (2S)-4-Bromo-2-terc-butoxicarbonilamino-butírico



10 Se añadió Et_3N (6,5 ml, 47 mmol) seguido de Boc_2O (4,09 g, 18,8 mmol) a una solución de bromhidrato de metil éster de ácido 2-amino-4-bromo-butírico (5,2 g, 19 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) a ta. La mezcla de reacción se agitó D/N y después se interrumpió con H_2O (100 ml). La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 , se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc 20 % en hexano) para proporcionar el compuesto titular como un líquido incoloro: rendimiento de 3,1 g (56 %).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5,19-5,00 (m, 1H), 4,51-4,37 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,44 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,47-2,32 (m, 1H), 2,27-2,13 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

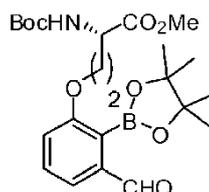
15 **Metil éster de ácido (2S)-4-(2-Bromo-3-formil-fenoxi)-2-terc-butoxicarbonilamino-butírico**



20 Procedimiento General 4: 2-bromo-3-hidroxi-benzaldehído (2,31 g, 11,5 mmol), metil éster de ácido 4-bromo-2-terc-butoxicarbonilamino-butírico (3,1 g, 10 mmol), Cs_2CO_3 (5,11 g, 15,7 mmol) y DMF (100 ml). Purificación: cromatografía ultrarrápida (EtOAc 20 % en hexano). Se aisló el compuesto titular como un líquido viscoso: rendimiento de 3,01 g (69 %)

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10,43 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,74-5,60 (m, 1H), 4,58 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,25-4,03 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,53-2,26 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

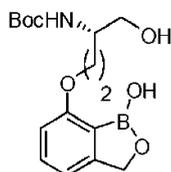
25 **metil éster de ácido (2S)-2-terc-Butoxicarbonilamino-4-[3-formil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-butírico**



30 Procedimiento General 5: metil éster de ácido (2S)-4-(2-bromo-3-formil-fenoxi)-2-terc-butoxicarbonilamino-butírico (3,01 g, 7,23 mmol), B_2pin_2 (3,67 g, 14,5 mmol), KOAc (2,83 g, 28,9 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,37 g, 0,51 mmol) en dioxano (50 ml). Purificación: cromatografía ultrarrápida (EtOAc 10% en hexano). Se aisló el compuesto titular como una espuma blanca: rendimiento de 1,2 g (35 %).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,96 (s, 1H), 7,51-7,39 (m, 2H), 7,09 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,32 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 4,49-4,39 (m, 1H), 4,17-3,99 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,45-2,31 (m, 1H), 2,21-2,10 (m, 1H), 1,45 (s, 12H), 1,42 (s, 9H).

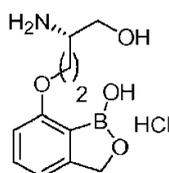
35 **terc-butil éster de ácido (3S)-[3-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-7-iloxi)-1-hidroxi-metilpropil]-carbámico**



Procedimiento General 7: metil éster de ácido (2S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-[3-formil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-butírico (1,10 g, 2,3 mmol), NaBH₄ (113 mg, 2,99 mmol) y MeOH (25 ml). Purificación: cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexano 10 %-50 %): rendimiento de 70 mg (9 %).

5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,59 (bs, 1H), 7,38 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,70 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,10-3,96 (m, 2H), 3,64-3,52 (m, 1H), 3,41-3,35 (m, 1H), 2,02-1,90 (m, 1H), 1,82-1,67 (m, 1H), 1,33 (s, 9H); MS (ESI): *m/z* = 336 (M-1, negativo).

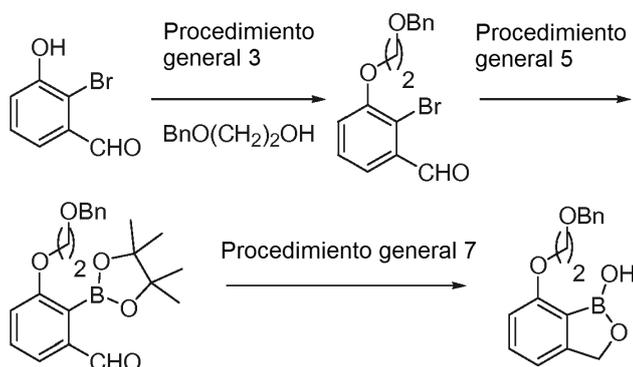
Clorhidrato de (3S)-7-(3-amino-4-hidroxi-butoxi)-3H-benzo[*c*][1,2]oxaborol-1-ol; (A23)



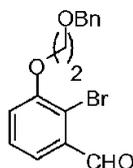
10 Procedimiento General 11: Terc-butil éster de ácido (3S)-[3-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[*c*][1,2]oxaborol-7-iloxi)-1-hidroxi-metil-propil]-carbámico (70 mg, 0,21 mmol) y HCl 4 N en dioxano (2 ml). Se aisló **A23** como un liofilizado sólido blanco: rendimiento de 35 mg (61 %).

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,89 (s, 1H), 7,90 (bs, 3H), 7,42 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,34 (bs, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,24-4,03 (m, 2H), 3,70-3,60 (m, 1H), 3,57-3,47 (m, 1H), 2,06-1,94 (m, 2H); MS (ESI): *m/z* = 238 (M+1, positivo); pureza de HPLC: 94,91 % (MaxPlot 200-400 nm), 94,63 % (220 nm).

7-(2-Benciloxi-etoxi)-3H-benzo[*c*][1,2]oxaborol-1-ol (A24)



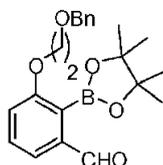
3-(3-Benciloxi-etoxi)-2-bromo-benzaldehído



20 Procedimiento General 3: 2-bromo-3-hidroxi-benzaldehído (7,0 g, 35 mmol), 2-benciloxi-etanol (5,0 ml, 35 mmol), PPh₃ (9,2 g, 35 mmol), THF anhidro (200 ml) y DIAD (6,9 ml, 35 mmol). Purificación: cromatografía ultrarrápida (hexano y después EtOAc/hexano 5 %): rendimiento de 7,6 g (65 %).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10,44 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,44-7,26 (m, 6H), 7,15 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,26 (t, *J* = 4,7 Hz, 2H), 3,93 (t, *J* = 4,7 Hz, 2H).

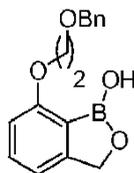
25 **3-(3-Benciloxi-etoxi)-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldehído**



Procedimiento General 5: 3-(3-benciloxi-etoxi)-2-bromo-benzaldehído (7,2 g, 23 mmol), KOAc (6,3 g, 64 mmol), B₂pin₂ (10,9 g, 43 mmol), PdCl₂(dppf)•CH₂Cl₂ (0,79 g, 1,1 mmol) y DMF anhidro (50 ml). Purificación: cromatografía ultrarrápida (hexano y después EtOAc/hexano 30 %): rendimiento de 4,93 g (60 %).

5 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,91 (s, 1H), 7,49-7,24 (m, 7H), 7,09 (d, *J* = 8,20 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,18 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,84 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 1,43 (s, 12H)

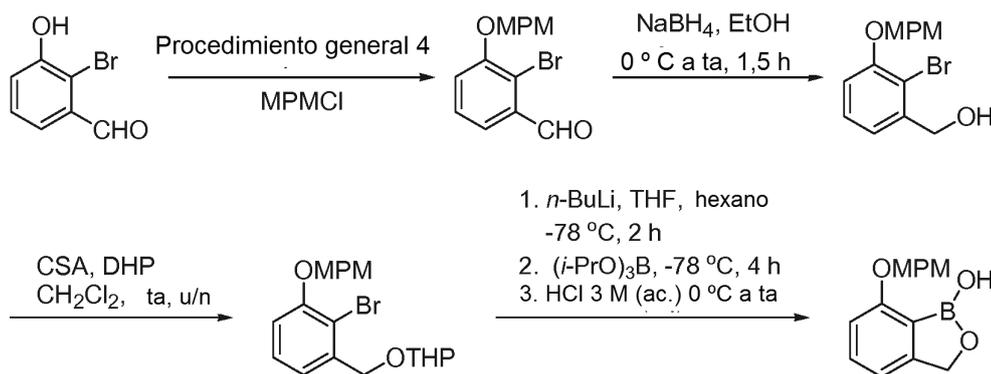
7-(2-Benciloxi-etoxi)-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (A24)



10 Procedimiento General 7: 3-(3-benciloxi-etoxi)-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldehído (0,76 g, 2,0 mmol), NaBH₄ (38 mg, 1,0 mmol) y MeOH (5 ml). Purificación: cromatografía ultrarrápida (EtOAc 30 % en hexano): rendimiento de 0,55 g (96 %).

RMN de ¹H {400 MHz, DMSO-*d*₆ + D₂O (0,01 ml)} δ (ppm): 8,80 (s, 1H), 7,40-7,20 (m, 6H), 6,97 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,25-4,18 (m, 2H), 3,80-3,72 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* = 283 (M-1, negativo); pureza de HPLC 96,23 % (MaxPlot) y 95,11 % (220 nm).

7-(4-Metoxi-benciloxi)-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (A25)



15

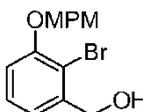
2-Bromo-3-(4-metoxi-benciloxi)-benzaldehído



20 Procedimiento General 4: 2-bromo-3-hidroxi-benzaldehído (1,0 g, 7,2 mmol) K₂CO₃ (1,09 g, 7,95 mmol), 1-clorometil-4-metoxi-benceno (1,03 ml, 7,95 mmol) y DMSO (14 ml) a 50 °C (temperatura de baño) D/N. Purificación: cromatografía ultrarrápida (EtOAc 25% en hexano). Se aisló el compuesto titular como un sólido blanco: rendimiento de 1,59 g (96 %).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10,42 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,02-6,84 (m, 3H), 5,11 (s, 2H), 3,80 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* = 323 (M+1, positivo).

[2-Bromo-3-(4-metoxi-benciloxi)-fenil]-metanol



25

Se añadió NaBH₄ (0,38 g, 10 mmol) a una solución de 2-bromo-3-(4-metoxi-benciloxi)-benzaldehído (1,59 g, 4,95 mmol) en EtOH (15 ml) a 0 °C (temperatura de baño). La mezcla se agitó a 0 °C (temperatura de baño) durante 1,5 h y después se concentró al vacío. Se añadió H₂O (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 50 ml). Las fracciones orgánicas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para

proporcionar el compuesto titular como sólido blanco: rendimiento de 1,50 g (94 %).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,40 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,10 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,98-6,84 (m, 3H), 5,10 (s, 2H), 4,78 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,83 (bs, 3H).

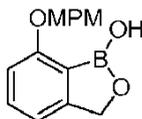
2-[2-Bromo-3-(4-metoxi-benciloxi)-benciloxi]-tetrahidro-pirano



5 Se añadieron DHP (0,67 ml, 7,4 mmol) y CSA (30 mg, 0,12 mmol) a una solución de [2-bromo-3-(4-metoxi-benciloxi)-fenil]-metanol (2,0 g, 6,1 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml). La mezcla resultante se agitó a ta D/N. Se añadieron tamices moleculares de 4 Å (1,0 g) y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió NaHCO_3 sat. y la mezcla se extrajo con CHCl_3 (2 \times 50 ml). Las fracciones orgánicas se lavaron con H_2O (2 \times 25 ml) y después con salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc 25 % en hexano) para proporcionar el compuesto titular como un aceite amarillo: rendimiento de 1,30 g (96 %).

10 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,40 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,32-7,19 (m, 1H), 7,15 (dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz, 1H), 6,96-6,81 (m, 3H), 5,08 (s, 2H), 4,94-4,73 (m, 2H), 4,62 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 4,12-3,86 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,65-3,42 (m, 1H), 1,99-1,44 (m, 6H).

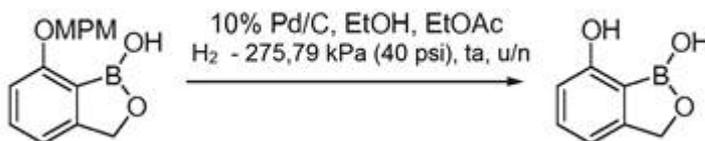
15 **7-(4-Metoxi-benciloxi)-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (A25)**



20 Se añadió *n*-BuLi 2,5 M en hexano (1,53 ml, 3,83 mmol) en gotas a una solución de 2-[2-bromo-3-(4-metoxi-benciloxi)-benciloxi]-tetrahidro-pirano (1,3 g, 3,2 mmol) en THF (14 ml) con N_2 a -78 °C (temperatura de baño). La mezcla se agitó a -78 °C (temperatura de baño) durante 2 h, después se añadió triisopropil borato (0,90 ml, 3,8 mmol) lentamente y se agitó a -78 °C (temperatura de baño) durante 4 h. Se permitió que la mezcla se calentara hasta 0 °C (temperatura de baño) y después se acidificó con HCl 3 M hasta pH 5. La mezcla se agitó durante 3 h y el precipitado resultante se aisló por filtración y se lavó con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 1:9 para proporcionar **A25** como un sólido amarillo: rendimiento de 0,10 g (12 %).

25 RMN de ^1H 400 MHz ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8,81 (s, 1H), 7,48-7,28 (m, 3H), 6,96-6,91 (m, 3H), 6,87 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,75 (s, 3H); MS (ESI) $m/z = 271$ (M+1, positivo); pureza de HPLC: 97,79 % (220 nm).

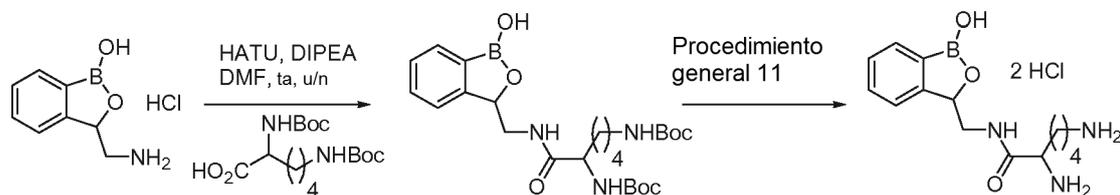
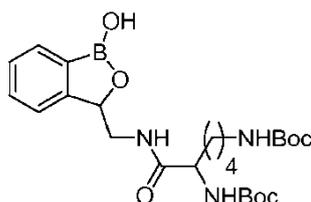
3H-Benzo[c][1,2]oxaborol-1,7-diol (A26)



30 Se agitó una mezcla de **A25** (0,65 g, 2,40 mmol) Pd/C 10 % (1:1 p/p) y EtOAc/EtOH 2:1 (30 ml) a una atmósfera de H_2 (275,79 kPa) D/N. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparatoria de fase inversa y se liofilizó para producir el compuesto titular como sólido blanco: rendimiento de 20 mg, (6 %).

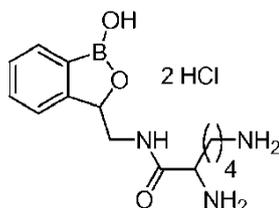
RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 9,39 (bs, 1H), 8,69 (bs, 1H), 7,25 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,85 (bs, 2H); MS (ESI) $m/z = 149$ (M-1, negativo); pureza de HPLC: 94,82 % (220 nm), (254 nm).

35

Clorhidrato de (1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[*c*][1,2]oxaborol-3-ilmethyl)-amida de ácido 2,6-diamino-hexanoico (A27)**5 *tert*-butil éster de ácido {5-*tert*-butoxicarbonilamino-5-[(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[*c*][1,2]oxaborol-3-ilmethyl)-carbamoil]-pentil}-carbámico**

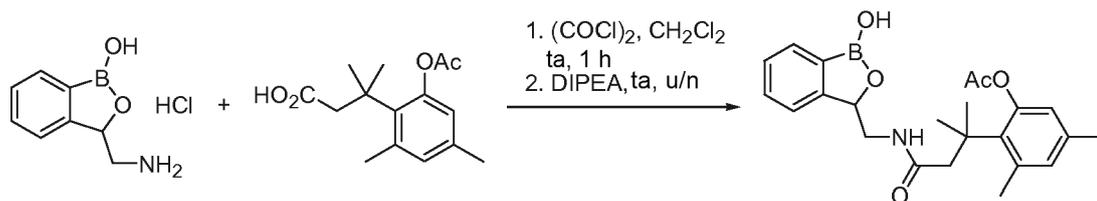
Se añadieron DIPEA (0,96 ml, 5,5 mmol), HATU (1,05 g, 2,76 mmol) y **A1** (0,50 g, 2,5 mmol) secuencialmente a una solución de ácido 2,6-bis-*tert*-butoxicarbonilamino-hexanoico (0,79 g, 2,3 mmol) en DMF (10 ml) a ta. El baño se retiró y la solución se agitó a ta D/N. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se captó en EtOAc, se lavó con H₂O (3 × 30 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH 2 % en EtOAc) para proporcionar el compuesto titular: rendimiento de 0,67 g (55 %).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,24 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,95 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,71 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,50-7,28 (m, 3H), 6,89-6,60 (m, 2H), 5,23-5,06 (m, 1H), 3,94-3,73 (m, 2H), 3,60-3,47 (m, 1H), 3,47-3,37 (m, 1H), 2,85 (dd, *J* = 15,4, 5,7 Hz, 3H), 1,37 (s, 18H).

15 Clorhidrato de (1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[*c*][1,2]oxaborol-3-ilmethyl)-amida de ácido 2,6-diamino-hexanoico (A27)

Procedimiento General 11: *tert*-butil éster de ácido {5-*tert*-butoxicarbonilamino-5-[(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[*c*][1,2]oxaborol-3-ilmethyl)-carbamoil]-pentil}-carbámico (0,66 g, 1,3 mmol) y HCl 1 M en Et₂O (25 ml). Se aisló **A27** como un sólido blanco: rendimiento de 0,33 g (69 %).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,36 (bs, 1H), 8,68-8,50 (m, 1H), 8,13 (bs, 6H), 7,81 (dd, *J* = 7,2, 4,1 Hz, 1H), 7,55-7,29 (m, 3H), 5,30-5,13 (m, 1H), 3,90-3,61 (m, 2H), 3,54-3,43 (m, 1H), 3,13 (dd, *J* = 18,4, 7,0 Hz, 1H), 2,75 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,63 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 1,81-1,47 (m, 2H), 1,46-1,25 (m, 3H); MS (ESI): *m/z* = 292 (M+1, positivo); pureza de HPLC: 97,80 % (MaxPlot 200-400 nm), 97,62 % (220 nm).

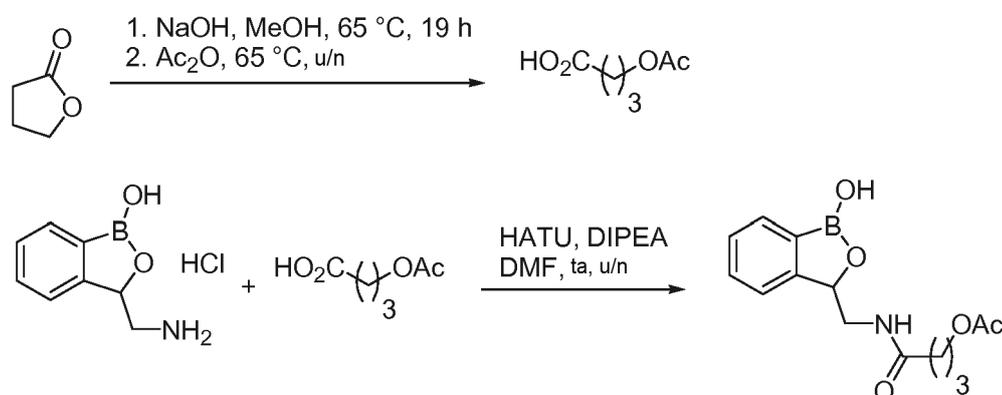
25 2-{2-[(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[*c*][1,2]oxaborol-3-ilmethyl)-carbamoil]-1,1-dimetil-etil}-3,5-dimetil-fenil éster de ácido acético (A27a)

Se añadió cloruro de oxalilo (0,50 ml, 5,7 mmol) a una solución helada de ácido 3-(2-acetoxi-4,6-dimetil-fenil)-3-metil-butírico (1,00 g, 3,60 mmol) (producido según el procedimiento en Kent, L.; Amsberry, A.; Gerstenberger, E.;

5 Borchardt, R. T.; Pharm. Res., 1991, 8, 455-460 y Michalis, G.; Nicolaou, C.-S. Y.; Borchardt, R. T.; J. Org. Chem., 1996, 61, 8636-8641) en CH₂Cl₂ anhidro (15 ml) a ta. La mezcla se agitó durante 1 h y después se retiró el exceso de cloruro de oxalilo al vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (15 ml) y se enfrió hasta 0 °C (temperatura de baño). Se añadieron DIPEA (2,0 ml, 10 mmol) y A1 (0,70 g, 3,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 12 h. La mezcla se diluyó después con salmuera (50 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O y después con salmuera, se secaron (NaSO₄) y se concentraron al vacío. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/MeOH) para proporcionar un rendimiento de (A27a) de 0,50 g (24 %).

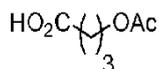
10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,22 (s, 1H), 7,88 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,38-7,31 (m, 4H), 6,77 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,09 (dd, *J* = 6,8, 4,1 Hz, 1H), 3,50-3,41 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,53 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,36 (d, *J* = 5,1 Hz, 6H); MS (ESI) *m/z* = 410 (M+1, positivo); pureza de HPLC: 97,73 % (MaxPlot 200-400 nm), 96,90 % (220 nm); Anal. Calculado para C₂₃H₂₈BNO₅: C 67,50 %; H 6,90 %; N 3,42 %. Hallado: C 67,65 %; H 6,91 %; N 3,28 %.

3-[(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[*c*][1,2]oxaborol-3-ilmetil)-carbamoil]-propil éster de ácido acético (A28)



15

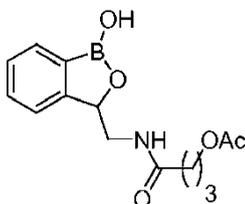
Ácido 4-acetoxi-butírico



20 Se sometió una mezcla de dihidro-furan-2-ona (5,2 g, 60 mmol) y NaOH (2,9 g, 73 mmol) en MeOH (50 ml) a reflujo durante 19 h. La solución se enfrió y se concentró para proporcionar un polvo vítreo que se usó en la siguiente etapa sin purificación. La masa en bruto se disolvió en exceso de Ac₂O (100 ml) y se calentó a 65 °C (temperatura de baño) D/N. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en Et₂O. La capa orgánica se lavó con H₂O y después se concentró al vacío para proporcionar el compuesto titular como un aceite incoloro: rendimiento de 0,92 g (11 %).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4,14 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,69-2,37 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,05-1,97 (m, 2H).

25 **3-[(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[*c*][1,2]oxaborol-3-ilmetil)-carbamoil]-propil éster de ácido acético (A28)**

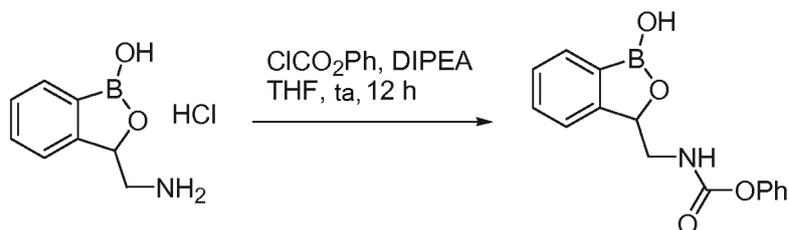


30 Se añadieron DIPEA (1,27 ml, 7,28 mmol), HATU (1,32 g, 3,48 mmol) y A1 (0,63 g, 3,2 mmol) a una solución de ácido 4-acetoxi-butírico (0,38 g, 2,6 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C. El baño de enfriamiento se retiró y la solución se agitó a ta durante 19 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc. La capa orgánica se lavó secuencialmente con NaHSO₄ 1 N (2 × 20 ml), H₂O y salmuera. La capa orgánica se secó después (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El resto blanco gomoso se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc) para proporcionar A28 como un sólido: rendimiento de 0,39 g (42 %).

35 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,23 (s, 1H), 8,09 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,54-7,16 (m, 3H), 5,19-4,98 (m, 1H), 3,90 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,62-3,45 (m, 1H), 3,24-3,05 (m, 1H), 2,13 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,71 (qd, *J* = 7,1, 6,8 Hz, 2H); MS (ESI): *m/z* = 292 (M+1, positivo); pureza de HPLC: 99,28 % (MaxPlot

200-400 nm), 98,21 % (220 nm).

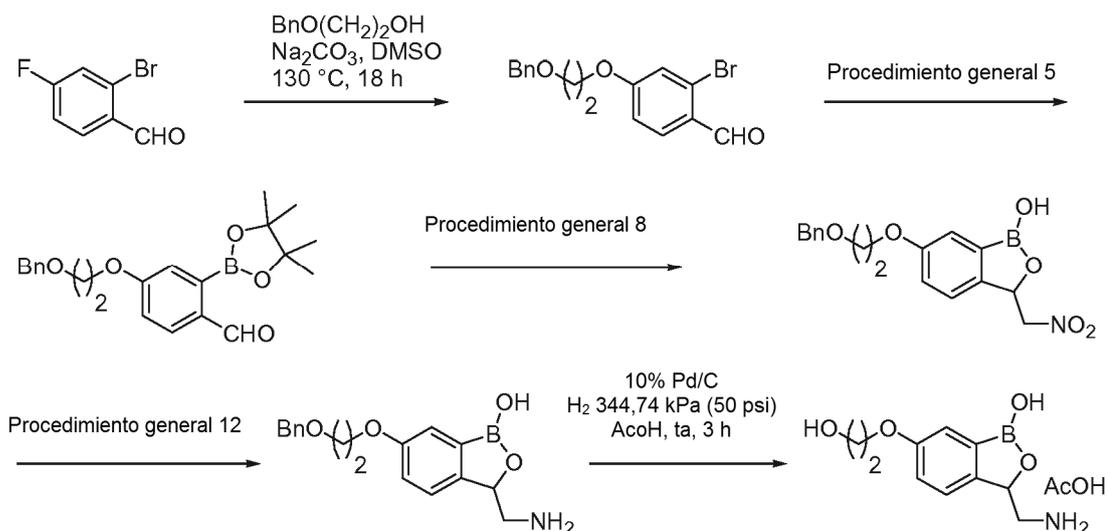
Fenil éster de ácido (1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[*c*][1,2]oxaborol-3-ilmetil)-carbámico (A29)



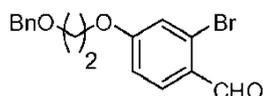
5 Se agitó una mezcla de **A1** (0,50 g, 2,5 mmol), DIPEA (0,50 ml, 2,5 mmol) y fenil cloroformiato (0,50 ml, 2,5 mmol) en THF anhidro a ta durante 12 h. La mezcla se diluyó después con salmuera (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O y después con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexano/EtOAc 8:2) para proporcionar **A29**: rendimiento de 0,27 g (20 %).

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,25 (s, 1H), 7,98 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,53-7,29 (m, 5H), 7,18 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 5,28-5,15 (m, 1H), 3,59-3,45 (m, 1H), 3,27-3,13 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* = 284 (M+1, positivo); pureza de HPLC: 99,31 % (MaxPlot 200-400 nm), 99,31 % (220 nm).

3-Aminometil-6-(2-hidroxi-etoxi)-3H-Benzo[*c*][1,2]oxaborol-1-ol, sal de acetato (A30)



4-(2-Benciloxi etoxi)-2-bromobenzaldehído

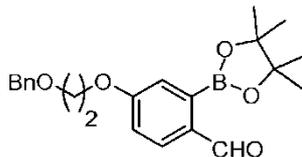


15 Se calentó una mezcla de 2-bromo-4-fluoro-benzaldehído (32,0 g, 157 mmol), Na₂CO₃ (85,5 g, 788 mmol) y 2-benciloxi etanol (24,0 g, 158 mmol) en DMSO anhidro (300 ml) con N₂ a 130 °C (temperatura de baño) durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta, se diluyó con H₂O (100 ml) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H₂O y después con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexano a EtOAc 10 % en hexano) para proporcionar el compuesto titular como un líquido viscoso: rendimiento de 11,8 g (22 %).

20

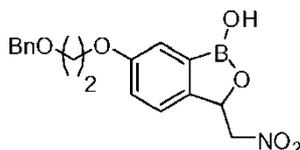
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10,22 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,45-7,29 (m, 5H), 7,17 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,32-4,14 (m, 2H), 3,92-3,78 (m, 2H); MS (ESI): *m/z* = 334 (M+1, positivo).

25

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

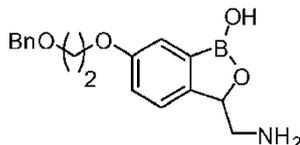
5 Procedimiento General 5: 4-(2-benciloxi etoxi)-2-bromobenzaldehído (1,37 g, 4,10 mmol) B₂pin₂ (1,56 g, 6,15 mmol), KOAc (1,20 g, 12,3 mmol), PdCl₂(dppf)•CH₂Cl₂ (240 mg, 8 %mol) y 1,4-dioxano anhidro (13 ml). Purificación: cromatografía ultrarrápida (hexano a EtOAc 20 % en hexano). Se aisló el compuesto titular como un sólido blanco: rendimiento de 900 mg (70 %).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10,37 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,47-7,28 (m, 6H), 7,05 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,25 (t, *J* = 4,7 Hz, 2H), 3,85 (t, *J* = 4,7 Hz, 2H), 1,39 (s, 12H); MS (ESI): *m/z* = 383 (M+1, positivo).

6-(2-Benciloxi-etoxi)3-nitrometil-3H-Benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol

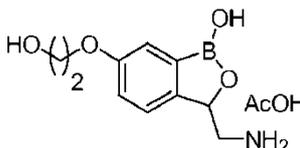
15 Procedimiento General 8: 4-(2-benciloxi-etoxi)-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldehído (900 mg, 2,35 mmol), MeNO₂ (172 mg, 2,82 mmol), NaOH (113 mg, 2,82 mmol) y H₂O (3 ml). Purificación: cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexano 10% a EtOAc 40 %). Se aisló el compuesto titular como un líquido marrón: rendimiento de 300 mg (38 %).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,45 (bs, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,38-7,18 (m, 6H), 7,10 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 5,70 (dd, *J* = 9,2, 2,5 Hz, 1H), 5,29 (dd, *J* = 13,5, 2,5 Hz, 1H), 4,61-4,38 (m, 3H), 4,23-4,06 (m, 2H), 3,88-3,68 (m, 3H) MS (ESI): *m/z* = 342 (M-1, negativo).

3-Aminometil-6-(2-benciloxi-etoxi)-3H-Benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol

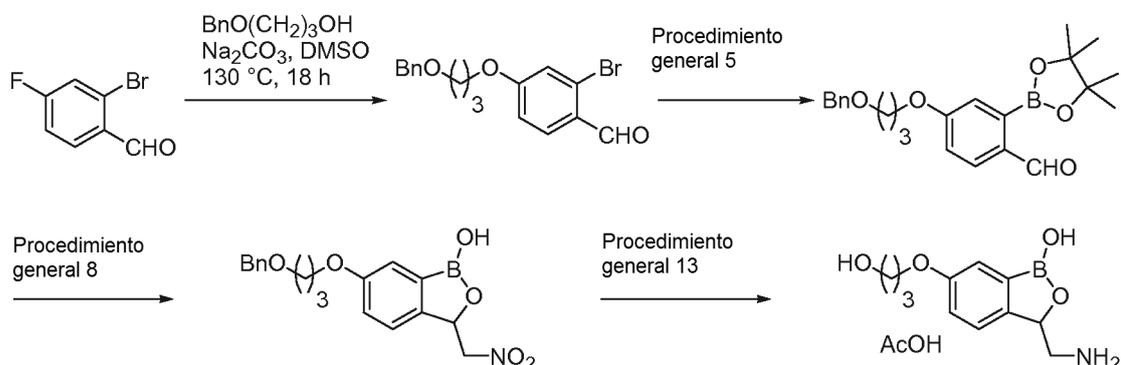
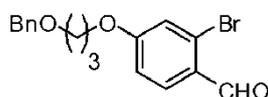
20 Procedimiento General 12: 6-(2-benciloxi-etoxi)3-nitrometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (500 mg, 16,0 mmol), Ni Raney (1,1 g, 2 equiv p/p) y NH₃ 2 M EtOH (12 ml): rendimiento de 438 mg (96 %).

25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,28 (bs, 3H), 7,44-7,33 (m, 2H), 7,33-7,17 (m, 5H), 7,07 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 5,27 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,18-4,02 (m, 2H), 3,81-3,63 (m, 2H), 2,64-2,60 (m, 1H); MS (ESI): *m/z* = 314 (M+1, positivo).

3-Aminometil-6-(2-hidroxi-etoxi)-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol, sal de acetato (A30)

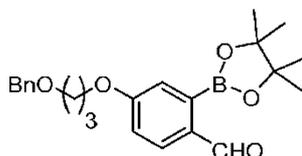
30 Se agitó una mezcla de 3-aminometil-6-(2-benciloxi-etoxi)-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (334 mg, 1,06 mmol), Pd/C 10 % (330 mg, 1 equiv p/p) y AcOH (15 ml) a una atmósfera de H₂ (344,74 kPa) a ta durante 3 h. La mezcla se filtró a través de un elemento de Celite y se lavó con EtOH. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se trituró con Et₂O. El sólido se purificó por HPLC preparatoria (AcOH) para proporcionar **A30** como un sólido blanco: rendimiento de 50 mg (17 %).

35 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,30 (bs, 1H), 7,22 (bs, 1H), 7,02 (bs, 1H), 4,98 (bs, 1H), 3,98 (bs, 2H), 3,71 (bs, 2H), 2,98-2,96 (m, 1H), 2,65-2,63 (m, 1H), 1,87 (s, 3H); MS (ESI): *m/z* = 224 (M+1, positivo); pureza de HPLC: 98,29 % (MaxPlot 200-400 nm), 96,81 % (220 nm).

Sal de acetato de 3-aminometil-6-(2-hidroxi-propoxi)-3H-Benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (A31)**4-(2-Benciloxi propoxi-2-bromobenzaldehído)**

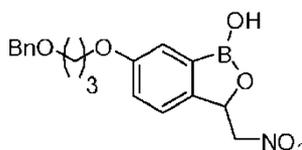
- 5 Se calentó una mezcla de 2-bromo-4-fluoro-benzaldehído (30,0 g, 148 mmol), Na₂CO₃ (78,31 g, 738,8 mmol) y 2-benciloxi propanol (24,56 g, 147,8 mmol) en DMSO anhidro (300 ml) con agitación a 130 °C (temperatura de baño) durante 72 h con N₂. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H₂O y después con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexano a EtOAc 30 % en hexano) para proporcionar el compuesto titular: rendimiento de 3,84 g (7 %).

10 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10,22 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,42-7,20 (m, 5H), 7,12 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,16 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,65 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,10 (q, *J* = 6,2 Hz, 2H).

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

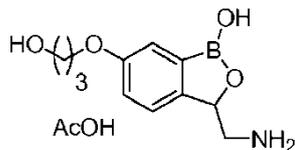
- 15 Procedimiento General 5: 4-(2-benciloxi propoxi-2-bromobenzaldehído) (4,84 g, 13,9 mmol), B₂pin₂ (5,27 g, 20,8 mmol), KOAc (4,08 g, 41,6 mmol), PdCl₂(dppf)•CH₂Cl₂ (811 mg, 8 %mol) y 1,4-dioxano (50 ml). Purificación: Biotage (gradiente de EtOAc/hexano 2 % a EtOAc/hexano 20 %): rendimiento de 4,0 g (70 %).

20 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10,36 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,43-7,14 (m, 6H), 7,01 (dd, *J* = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,18 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,66 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,11 (q, *J* = 6,1 Hz, 2H), 1,40 (s, 12H).

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

- 25 Procedimiento General 8: 4-(2-benciloxi-propoxi)-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldehído (3,0 g, 7,6 mmol), MeNO₂ (924 mg, 15,1 mmol), NaOH (605 mg, 15,1 mmol) y H₂O (10 ml). Purificación: cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexano 10% a EtOAc 40 %): rendimiento de 820 mg (30 %).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,46 (bs, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,41-7,18 (m, 6H), 7,09 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 5,71 (dd, *J* = 9,2, 2,5 Hz, 1H), 5,31 (dd, *J* = 13,3, 2,7 Hz, 1H), 4,58-4,40 (m, 3H), 4,08 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,60 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,08-1,94 (m, 2H).

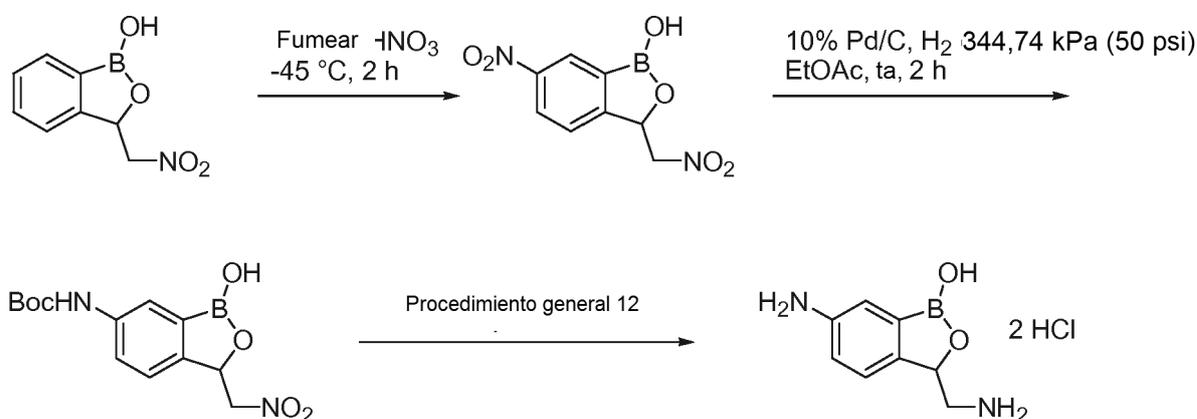
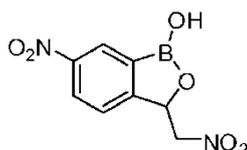
Sal de acetato de 3-aminometil-6-(2-hidroxi-propoxi)-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (A31)

Procedimiento General 13: 6-(2-benciloxi-etoxi)-3-nitrometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (820 mg, 2,29 mmol), Pd(OH)₂ 20 % (850 mg, 1 equiv p/p) y AcOH (40 ml). Purificación: HPLC preparatoria: rendimiento de 120 mg (22 %).

5

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,32 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,02 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,98 (bs, 1H), 4,04 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,56 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,03-2,85 (m, 1H), 2,61 (dd, *J* = 12,9, 7,0 Hz, 1H), 1,89 (s, 3H), 1,97-1,67 (m, 2H); MS (ESI): *m/z* = 238 (M+1, positivo); pureza de HPLC: 97,44 % (MaxPlot 200-400 nm), 97,77 % (220 nm).

10

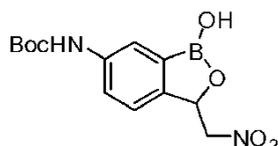
Clorhidrato de 6-amino-3-aminometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (A32)**6-Nitro-3-nitrometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol**

15

Se añadió 3-nitrometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (20,0 g, 104 mmol) en partes pequeñas con agitación durante 2 h para humear HNO₃ (200 ml) a -45 °C (temperatura de baño). La mezcla de reacción fría se vertió después en hielo triturado y se dejó calentar hasta ta. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase de EtOAc se concentró al vacío y el residuo se vertió en hielo triturado. El precipitado se filtró y se lavó con H₂O. El sólido se disolvió en EtOAc, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para producir el compuesto titular: rendimiento de (14,3 g, 58 %).

20

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,87 (bs, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,40 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,92 (dd, *J* = 8,0, 2,8 Hz, 1H), 5,42 (dd, *J* = 13,6, 2,8 Hz, 1H), 4,82 (dd, *J* = 13,6, 8,0 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* = 237 (M-1, negativo).

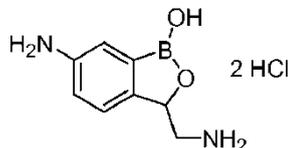
Terc-butil éster de ácido (1-hidroxi-3-nitrometil-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-6-il)-carbámico

25

Se agitó una mezcla de 6-nitro-3-nitrometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (2,38 g, 10 mmol), Pd/C 10 % (250 mg) y (Boc)₂O (10,9 g, 50 mmol) en EtOAc (50 ml) a una atmósfera de H₂ (344,74 kPa) a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida Biotage (gradiente de MeOH creciente en CH₂Cl₂): rendimiento de 2,0 g (65 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,47 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,49 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,69 (dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz, 1H), 5,26 (dd, $J = 14,0, 3,2$ Hz, 1H), 4,49 (dd, $J = 13,6, 9,2$ Hz, 1H), 1,44 (s, 9H); MS (ESI) $m/z = 307$ (M-1, negativo).

Clorhidrato de 6-amino-3-aminometil-3H-benzo[*c*][1,2]oxaborol-1-ol (A32)

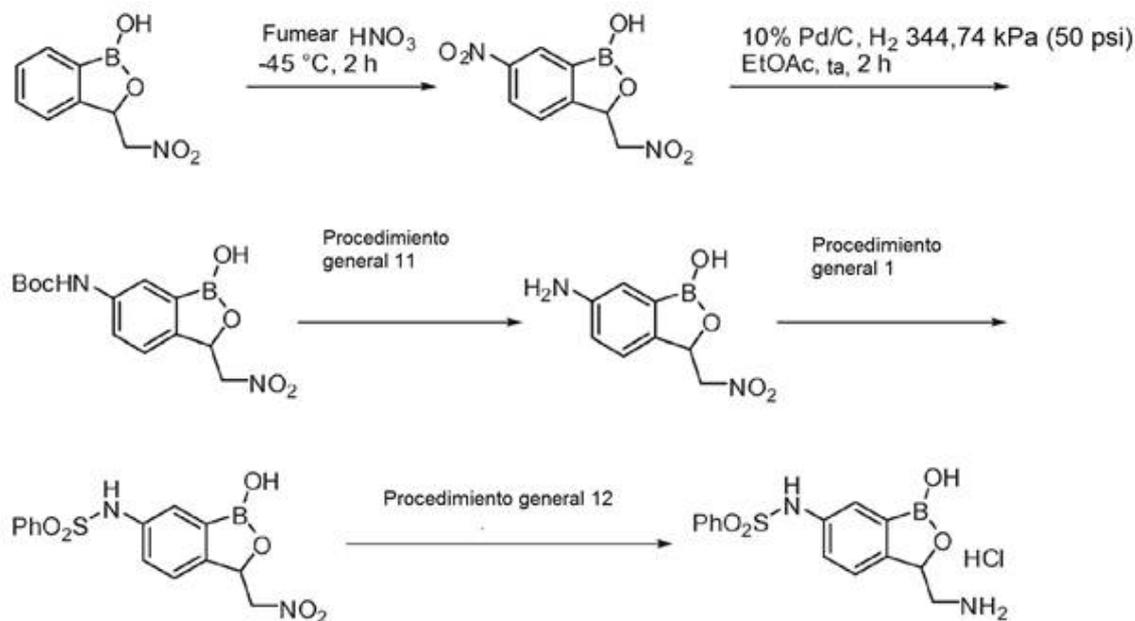


5

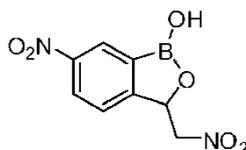
Procedimiento General 12: Terc-butil éster de ácido (1-hidroxi-3-nitrometil-1,3-dihidro-benzo[*c*][1,2]oxaborol-6-il)-carbámico (1,25 g, 4,06 mmol), suspensión de Ni Raney en H_2O (1 cucharilla), NH_3 2 M en EtOH (14,21 ml, 28,42 mmol) y EtOH (20 ml). El residuo se disolvió en mezcla de dioxano (30 ml) y MeOH (varias gotas) y se añadió HCl 4 N en dioxano (10 ml, 40 mmol) y se agitó durante 16 h a ta. El precipitado se filtró y se lavó con CH_2Cl_2 , se secó para producir 900 mg de compuesto en bruto. El producto en bruto se disolvió en H_2O caliente y se añadió MeCN. Durante la adición la solución se separó en dos capas. Se añadió MeOH a la solución para preparar solución transparente y se añadió exceso de CH_3CN . Se dejó reposar el precipitado y el líquido se decantó y se añadió MeCN nuevo y se repitió el mismo procedimiento para proporcionar **A32** como un sólido amarillo pálido: rendimiento de 400 mg (39 %).

15 pf 190-200 °C (dec.); RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 8,29 (bs, 3H), 7,79 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 5,40 (dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz, 1H), 3,51-3,49 (m, 1H), 2,84-2,77 (m, 1H); MS (ESI) $m/z = 163$ (M+1, positivo); HPLC 93,40 % (MaxPlot 200-400 nm), 96 % (220 nm).

N-(3-aminometil-1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[*c*][1,2]oxaborol-6-il)-bencenosulfonamida, clorhidrato (A33)



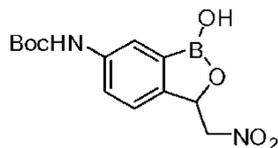
20 **6-Nitro-3-nitrometil-3H-benzo[*c*][1,2]oxaborol-1-ol**



25 Se añadió 3-nitrometil-3H-benzo[*c*][1,2]oxaborol-1-ol (20,0 g, 104 mmol) en partes pequeñas con agitación durante 2 h para humear HNO_3 (200 ml) a -45 °C (temperatura de baño). La mezcla de reacción fría se vertió después en hielo triturado y se dejó calentar hasta ta. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase de EtOAc se concentró al vacío y el residuo se vertió en hielo triturado. El precipitado se filtró y se lavó con H_2O . El sólido se disolvió en EtOAc, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para producir el compuesto titular: rendimiento de (14,3 g, 58 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,87 (bs, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,40 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,92 (dd, $J = 8,0, 2,8$ Hz, 1H), 5,42 (dd, $J = 13,6, 2,8$ Hz, 1H), 4,82 (dd, $J = 13,6, 8,0$ Hz, 1H); MS (ESI) $m/z = 237$ (M-1, negativo).

Terc-butil éster de ácido (1-hidroxi-3-nitrometil-1,3-dihidro-benzo[*c*][1,2]oxaborol-6-il)-carbámico

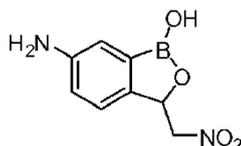


5

Se agitó una mezcla de 6-nitro-3-nitrometil-3*H*-benzo[*c*][1,2]oxaborol-1-ol (2,38 g, 10 mmol), Pd/C 10 % (250 mg) y (Boc) $_2$ O (10,9 g, 50 mmol) en EtOAc (50 ml) a una atmósfera de H $_2$ (344,74 kPa) a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida Biotage (gradiente de MeOH creciente en CH $_2$ Cl $_2$): rendimiento de 2,0 g (65 %).

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,47 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,49 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,69 (dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz, 1H), 5,26 (dd, $J = 14,0, 3,2$ Hz, 1H), 4,49 (dd $J = 13,6, 9,2$ Hz, 1H), 1,44 (s, 9H); MS (ESI) $m/z = 307$ (M-1, negativo).

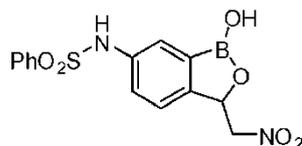
6-Amino-3-nitrometil-3*H*-benzo[*c*][1,2]oxaborol-1-ol



15 Procedimiento General 11: Terc-butil éster de ácido (1-hidroxi-3-nitrometil-1,3-dihidro-benzo[*c*][1,2]oxaborol-6-il)-carbámico (2,0 g, 6,5 mmol) y HCl 4 N en dioxano (16 ml). La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se neutralizó (pH 7) con NaHCO $_3$ sat. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y la fase orgánica combinada se secó (Na $_2$ SO $_4$) y se concentró para proporcionar el compuesto titular: rendimiento de 1,06 g (78 %).

20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,25 (s, 1H), 7,13 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,68 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 5,58 (dd, $J = 9,2, 2,4$ Hz, 1H), 5,21-5,16 (m, 3H), 4,36 (dd, $J = 13,2, 9,6$ Hz, 1H); MS (ESI) $m/z = 309$ (M+1, positivo).

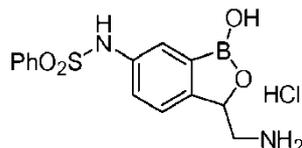
***N*-(1-Hidroxi-3-nitrometil-1,3-dihidro-benzo[*c*][1,2]oxaborol-6-il)-bencenosulfonamida**



25 Procedimiento General 1: 6-amino-3-nitrometil-3*H*-benzo[*c*][1,2]oxaborol-1-ol (1,06 g, 5,1 mmol), cloruro de fenilsulfonilo (0,64 ml, 5,1 mmol), piridina (1,23 ml, 15,3 mmol) y MeCN (50 ml): rendimiento de 1,6 g (90 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,40 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,61-7,50 (m, 3H), 7,47 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 5,66 (dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz, 1H), 5,23 (dd, $J = 13,2, 2,8$ Hz, 1H), 4,48 (dd, $J = 13,2, 8,8$ Hz, 1H); MS (ESI) $m/z = 347$ (M-1, negativo).

***N*-(3-aminometil-1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[*c*][1,2]oxaborol-6-il)-bencenosulfonamida, clorhidrato (A33)**



30

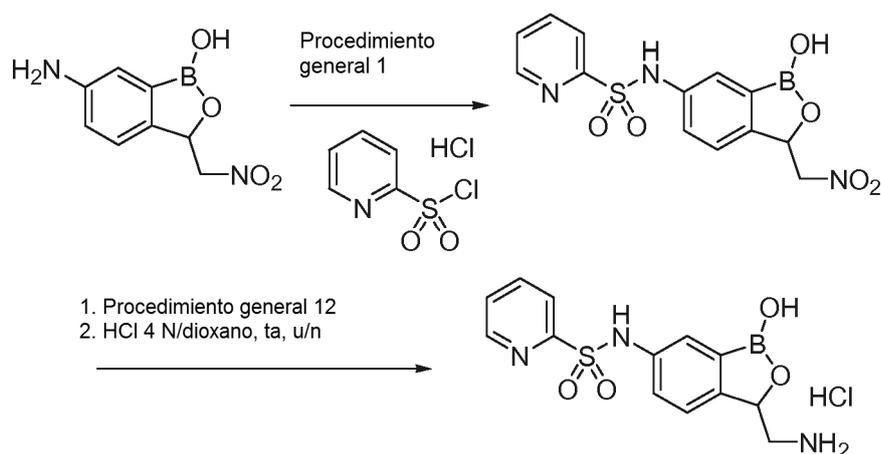
Procedimiento General 12: *N*-(1-hidroxi-3-nitrometil-1,3-dihidro-benzo[*c*][1,2]oxaborol-6-il)-bencenosulfonamida (1,6 g, 4,6 mmol) suspensión de Ni Raney en H $_2$ O (1,5 cucharillas), NH $_3$ /EtOH 2 M (16,1 ml, 32,2 mmol) y EtOH (50 ml). Purificación: el residuo se disolvió en mezcla de dioxano (30 ml) y MeOH (varias gotas) y se añadió HCl 4 N en dioxano (5,6 ml, 22,4 mmol) y se agitó durante 16 h a ta. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en MeOH. La solución se añadió en gotas a Et $_2$ O y el precipitado se aisló por decantación. El sólido se disolvió después parcialmente en H $_2$ O y la mezcla se filtró. El filtrado se liofilizó para proporcionar **A33** como un sólido amarillo pálido:

35

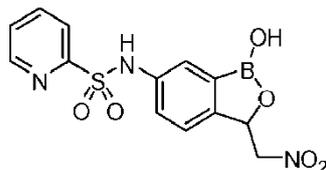
rendimiento de 150 mg (9 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,48 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,17 (bs, 3H), 7,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,63-7,53 (m, 4H), 7,38 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 5,25 (dd, $J = 8,8, 1,6$ Hz, 1H), 3,42-3,35 (m, 1H), 2,80-2,70 (m, 1H); MS (ESI) $m/z = 319$ (M+1); pureza de HPLC: 90 % (220 nm).

5 **Clorhidrato de (3-aminometil-1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[*c*][1,2]oxaborol-6-il)-amida de ácido piridin-2-sulfónico (A34)**



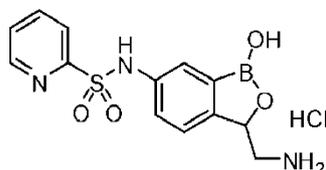
(1-Hidroxi-3-nitrometil-1,3-dihidro-benzo[*c*][1,2]oxaborol-6-il)-amida de ácido piridin-2-sulfónico



10 Procedimiento General 1: se añadió una solución de clorhidrato de cloruro de 2-piridinsulfonilo (905 mg, 4,23 mmol) y piridina (0,34 ml, 4,23 mmol) en MeCN (3 ml) a 6-amino-3-nitrometil-3*H*-benzo[*c*][1,2]oxaborol-1-ol (0,88 g, 4,23 mmol), piridina (1,03 ml, 12,7 mmol) y MeCN (50 ml): rendimiento de 380 mg (26 %).

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,67 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,71 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,05 (td, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,66-7,63 (m, 1H), 7,51 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 5,68 (dd, $J = 9,2, 2,4$ Hz, 1H), 5,25 (dd, $J = 13,6, 2,8$ Hz, 1H), 4,51 (dd, $J = 13,6, 9,6$ Hz, 1H); MS (ESI) $m/z = 350$ (M-1, negativo).

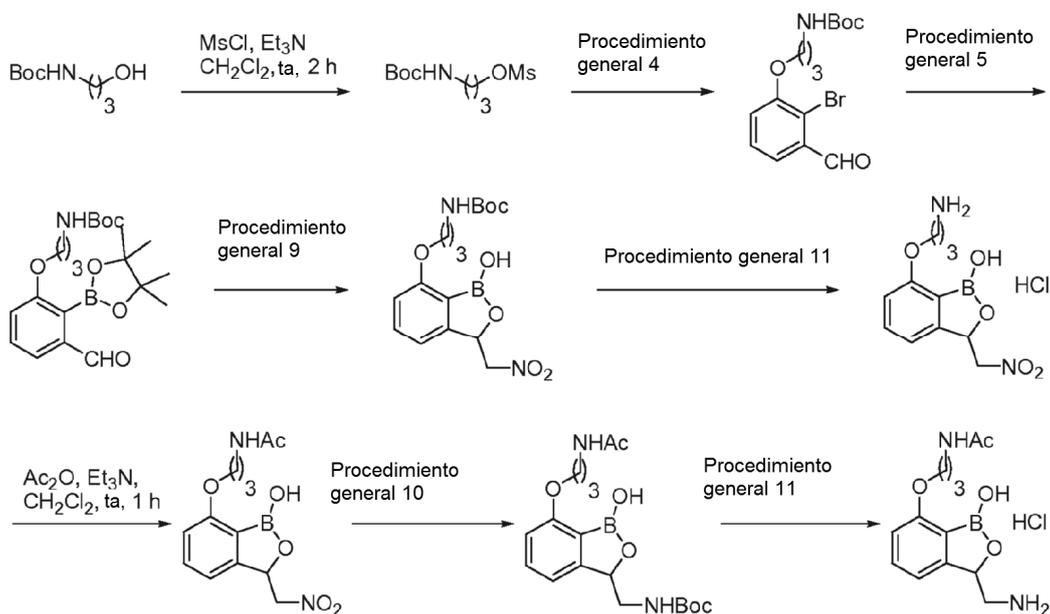
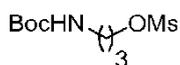
Clorhidrato de (3-aminometil-1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[*c*][1,2]oxaborol-6-il)-amida de ácido piridin-2-sulfónico (A34)



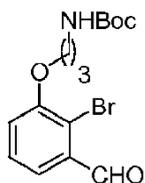
20 Procedimiento General 12: (1-hidroxi-3-nitrometil-1,3-dihidro-benzo[*c*][1,2]oxaborol-6-il)-amida de ácido piridin-2-sulfónico (349 mg, 1,0 mmol), suspensión de Ni Raney en H_2O (0,5 cucharillas), NH_3 2 M en EtOH (3,5 ml, 7,0 mmol) y EtOH (10 ml). Purificación: el residuo se disolvió en una mezcla de dioxano (30 ml) y MeOH (varias gotas) y se añadió HCl 4 N en dioxano (5,6 ml, 22,4 mmol) y se agitó durante 16 h a ta. La mezcla se concentró y el residuo en bruto se disolvió en MeOH. Esta solución se añadió en gotas a Et $_2$ O y el precipitado se aisló por decantación. El sólido se disolvió parcialmente en H_2O y la mezcla se filtró. El filtrado se liofilizó para proporcionar **A34** como un sólido amarillo pálido: rendimiento de 100 mg (31 %).

25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,68 (s, 1H), 9,58 (bs, 1H), 8,71 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,10-8,04 (m, 4H), 7,98 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,59 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 5,24 (dd, $J = 9,2, 2,4$ Hz, 1H), 3,50-3,25 (m, 1H), 2,78-2,68 (m, 1H); MS (ESI) $m/z = 320$ (M+1, positivo); pureza de HPLC: 88,76 % (220 nm).

30

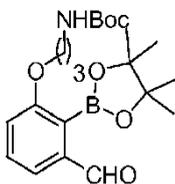
Clorhidrato de N-[3-(3-aminometil-1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-7-iloxi)-propil]-acetamida (A35)**3-Terc-butoxicarbonilamino-propil éster de ácido metanosulfónico**

- 5 Se añadió MsCl (6,5 ml, 84 mmol) lentamente a una solución de Et_3N (16,0 ml, 114 mmol) y terc-butil éster de ácido (3-hidroxi-propil)-carbámico (13,4 g, 76,5 mmol) en CH_2Cl_2 (200 ml) a 0 °C (temperatura de baño). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h y después se interrumpió con H_2O (100 ml). La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y las fracciones orgánicas se secaron después (MgSO_4) y se concentraron al vacío. Se aisló el compuesto titular como un aceite incoloro: rendimiento de 18,9 g (98 %).
- 10 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4,73 (bs, 1H), 4,30 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,31-3,24 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,94 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 1,44 (s, 9H).

Terc-butil éster de ácido [3-(2-bromo-3-formil-fenoxi)-propil]-carbámico

- 15 Procedimiento General 4: 2-bromo-3-hidroxi-benzaldehído (15,0 g, 74,6 mmol), 3-terc-butoxicarbonilamino-propil éster de ácido metanosulfónico (18,9 g, 74,6 mmol), Cs_2CO_3 (36,5 g, 112 mmol) y DMF (300 ml). Se aisló el compuesto titular como un líquido viscoso: rendimiento de 22,0 g (82 %).

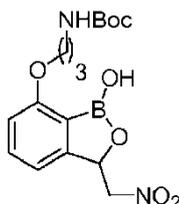
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10,43 (s, 1H), 7,53 (dd, $J = 7,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,12 (dd, $J = 8,2, 1,6$ Hz, 1H), 5,16 (bs, 1H), 4,15 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,42 (q, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,13-2,05 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Bencil éster de ácido {3-[3-formil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-propil}-carbámico

Procedimiento General 5: terc-butil éster de ácido [3-(2-bromo-3-formil-fenoxi)-propil]-carbámico (22,0 g, 61,4 mmol), B₂pin₂ (31,2 g, 123 mmol), KOAc (24,1 g, 246 mmol), PdCl₂(dppf)•CH₂Cl₂ (6,73 g, 9,21 mmol) y dioxano (300 ml). Purificación: cromatografía ultrarrápida (EtOAc 20 % en hexano). Se aisló el compuesto titular como una espuma blanca: rendimiento de 11,0 g (44 %).

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,95 (s, 1H), 7,48 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,76 (bs, 1H), 4,05 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,32 (q, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,03-1,95 (m, 2H), 1,45 (s, 12H), 1,43 (s, 9H).

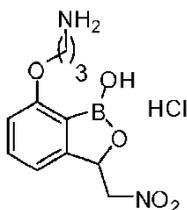
terc-butil éster de ácido [3-(1-hidroxi-3-nitrometil-1,3-dihidro-benzo[*c*][1,2]oxaborol-7-iloxi)-propil]-carbámico



- 10 Procedimiento General 9: bencil éster de ácido {3-[3-Formil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-propil}-carbámico (11,0 g, 27,1 mmol), MeNO₂ (2,9 ml, 54 mmol), CTAB (494 mg, 1,35 mmol), NaOH 25 mM (100 ml) y THF (5 ml). Mezcla acidificada usando NaHSO₃HCl 1 M (100 ml): rendimiento de 6,0 g (60 %).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,05 (s, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,94-6,85 (m, 2H), 5,71 (dd, *J* = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 5,31 (dd, *J* = 13,3, 2,7 Hz, 1H), 4,55 (dd, *J* = 13,3, 9,4 Hz, 1H), 4,05 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,09 (q, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,83 (quin, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H).

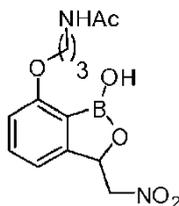
- 15 **Clorhidrato de 7-(3-amino-propoxi)-3-nitrometil-3H-benzo[*c*][1,2]oxaborol-1-ol**



Procedimiento General 11: terc-butil éster de ácido [3-(1-hidroxi-3-nitrometil-1,3-dihidro-benzo[*c*][1,2]oxaborol-7-iloxi)-propil]-carbámico (3,0 g, 8,2 mmol) y HCl 4 en dioxano (20 ml). Purificación: trituración con Et₂O. Se aisló el compuesto titular como un sólido blanco 2,32 g (93 %).

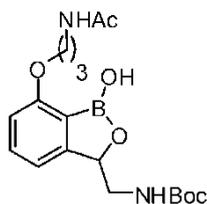
- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,24 (bs, 1H), 7,91 (bs, 3H), 7,47 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,72 (dd, *J* = 9,2, 2,5 Hz, 1H), 5,31 (dd, *J* = 13,5, 2,9 Hz, 1H), 4,54 (dd, *J* = 13,5, 9,2 Hz, 1H), 4,13 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,06-2,94 (m, 2H), 2,02 (quin, *J* = 5,9 Hz, 2H).

***N*-[3-(1-Hidroxi-3-nitrometil-1,3-dihidro-benzo[*c*][1,2]oxaborol-7-iloxi)-propil]-acetamida**



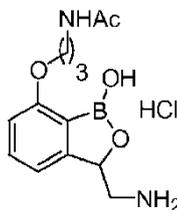
- 25 Se añadió Ac₂O (1,16 ml, 12,3 mmol) lentamente a una solución de Et₃N (2,33 ml, 16,5 mmol) y clorhidrato de 7-(3-amino-propoxi)-3-nitrometil-3H-benzo[*c*][1,2]oxaborol-1-ol (1,69 g, 76,5 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) a 0 °C (temperatura de baño). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h y después se interrumpió con H₂O (50 ml). La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ y la fracción orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto titular como un líquido viscoso: rendimiento de 1,29 g (75 %).

- 30 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,13 (s, 1H), 7,89-7,78 (m, 1H), 7,45 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,70 (dd, *J* = 9,6, 2,5 Hz, 1H), 5,29 (dd, *J* = 13,3, 2,7 Hz, 1H), 4,54 (dd, *J* = 13,7, 9,4 Hz, 1H), 4,04 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,23-3,15 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,82 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H); MS (ESI): *m/z* = 307 (M-1, negativo).

7-Terc-butil éster de ácido (3-acetilamino-propoxi)-1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-3-ilmetil]-carbámico

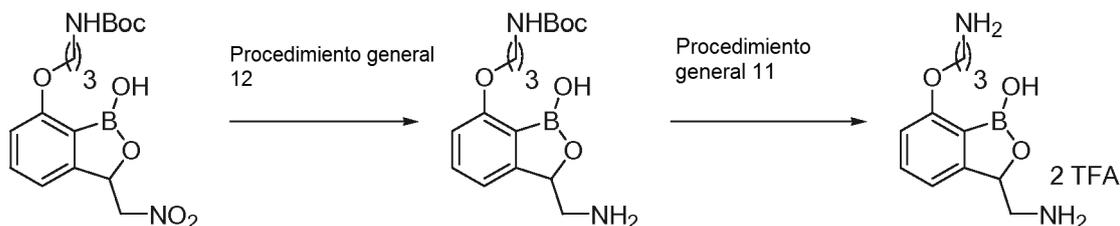
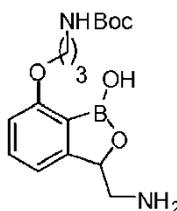
5 Procedimiento General 10: *N*-[3-(1-hidroxi-3-nitrometil-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-7-iloxi)-propil]-acetamida (1,29 g, 4,18 mmol), NiCl₂•6H₂O (995 mg, 4,18 mmol), NaBH₄ (953 mg, 25,2 mmol), Boc₂O (1,82 g, 8,36 mmol) y MeOH (100 ml). Purificación: cromatografía ultrarrápida (MeOH 5 % en CH₂Cl₂). Se aisló el compuesto titular como una espuma blanca: rendimiento de 600 mg (38 %).

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,81 (s, 1H), 7,86 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,01-6,90 (m, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,11-5,04 (m, 1H), 4,05 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,22 (q, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,10-2,96 (m, 1H), 1,88-1,81 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,37 (s, 9H); MS (ESI): *m/z* = 377 (M-1, negativo).

Clorhidrato de *N*-[3-(3-aminometil-1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-7-iloxi)-propil]-acetamida (A35)

15 Procedimiento General 11: Terc-butil éster de ácido [7-(3-acetilamino-propoxi)-1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-3-ilmetil]-carbámico (600 mg, 1,58 mmol), HCl 1 M en Et₂O (3 ml) y CH₂Cl₂ (5 ml). Purificación: trituración con Et₂O seguida de HPLC preparatoria. Se aisló **A35** como un sólido blanco: rendimiento de 35 mg (7 %).

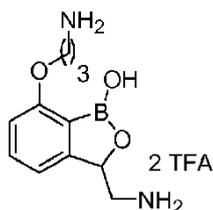
20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆ + 1 gota de HCl conc.) δ (ppm): 8,32 (bs, 3H), 7,42 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,28 (dd, *J* = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 4,01 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,45-3,32 (m, 1H), 3,18 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,78-2,63 (m, 1H), 1,84-1,76 (m, 5H); MS (ESI): *m/z* = 279 (M+1, positivo); pureza de HPLC: 99,03 % (MaxPlot 200-400 nm), 97,82 % (220 nm).

sal de trifluoroacetato de 3-aminometil-7-(3-amino-propoxi)-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (A36)**terc-butil éster de ácido [3-(3-aminometil-1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-7-iloxi)-propil]-carbámico**

25 Procedimiento General 12: terc-butil éster de ácido [3-(1-hidroxi-3-nitrometil-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-7-iloxi)-propil]-carbámico (1,0 g, 2,7 mmol), Ni Raney (2,0 g, 2 equiv p/p), NH₃ 2 M en EtOH (5 ml) y EtOH absoluto (20 ml): rendimiento de 800 mg (88 %).

MS (ESI): $m/z = 337$ (M+1, positivo).

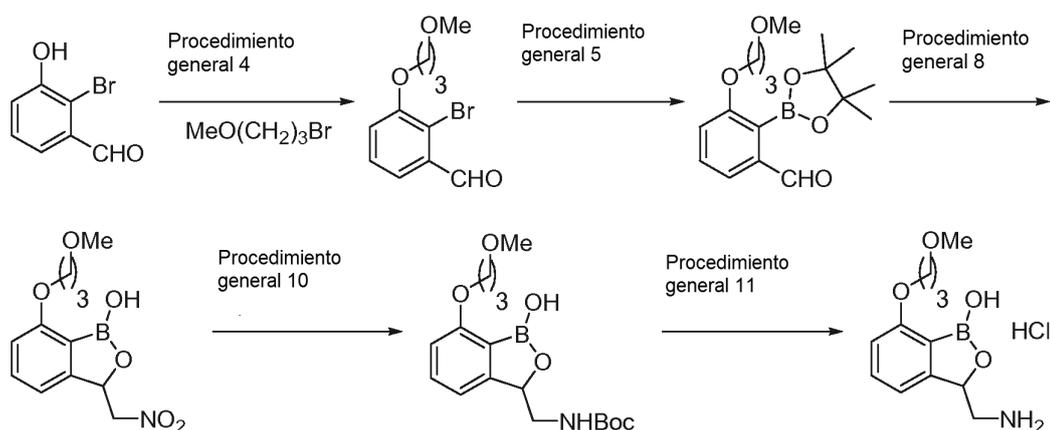
3-Aminometil-7-(3-amino-propoxi)-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol; sal de TFA(A36)



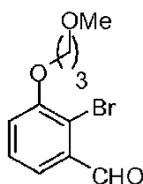
5 Procedimiento General 11: se agitó terc-butil éster de ácido [3-(3-aminometil-1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-7-iloxi)-propil]-carbámico (700 mg, 2,08 mmol) y HCl 4 N en 1,4-dioxano (10 ml) a ta durante 18 h: HPLC preparatoria (TFA): rendimiento de 159 mg (14 %).

10 pf 136-138 °C; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,11 (bs, 1H), 8,13 (bs, 3H), 7,90 (bs, 3H), 7,50 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,28 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,26-4,04 (m, 2H), 3,04 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 2,82 (bs, 1H), 2,17-1,94 (m, 2H); RMN de ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): -74,08 (s); MS (ESI): $m/z = 237$ (M+1, positivo); pureza de HPLC: 98,44 % (MaxPlot 200-400 nm), 94,39 % (220 nm).

Clorhidrato de 3-aminometil-7-(3-metoxi-propoxi)-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (A38)



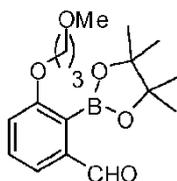
2-Bromo-3-(3-metoxi-propoxi)-benzaldehído



15 Procedimiento General 4: 2-bromo-3-hidroxi-benzaldehído (10,0 g, 49,7 mmol), Cs_2CO_3 (32,41 g, 99,42 mmol), 1-bromo-3-metoxi propano (7,61 g, 49,7 mmol) y DMF anhidro (100 ml). Condiciones de reacción: 60 °C (temperatura de baño) durante 20 h. El compuesto titular se aisló como un líquido incoloro: rendimiento de 10,5 g (77 %).

RMN de 1 (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10,54 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,35 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,17 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,64 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,13 (qd, $J = 6,1, 5,9$ Hz, 2H).

20 **3-(3-metoxi-propoxi)-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldehído**

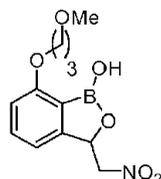


Procedimiento General 5: 2-bromo-3-(3-metoxi-propoxi)-benzaldehído (13,44 g, 49,22 mmol), B_2pin_2 (18,74 g, 73,83

mmol), KOAc (14,49 g, 147,66 mmol), PdCl₂(dppf)•CH₂Cl₂ (2,88 g, 8 %mol), y 1,4-dioxano anhidro (130 ml). Purificación: cromatografía ultrarrápida (hexano a EtOAc 20 %). Se aisló el compuesto titular como un sólido blanco: rendimiento de 7,04 g (50 %).

5 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,94 (s, 1H), 7,59-7,45 (m, 1H), 7,45-7,32 (m, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,08 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,56 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,06 (qd, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,45 (s, 12H).

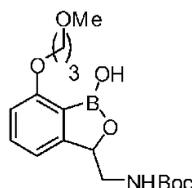
7-(3-metoxi-propoxi)-3-nitrometil-3H-Benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol



10 Procedimiento General 8: 3-(3-metoxi-propoxi)-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldehído (7,04 g, 22,0 mmol), MeNO₂ (4,03 g, 66,0 mmol), NaOH (880 mg, 22,1 mmol) y H₂O (30 ml). Purificación: cromatografía ultrarrápida (hexano a EtOAc/hexano 20 %): rendimiento de 4,8 g (78 %).

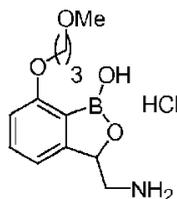
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,03 (s, 1H), 7,44 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,69 (dd, *J* = 9,2, 2,5 Hz, 1H), 5,28 (dd, *J* = 13,3, 2,7 Hz, 1H), 4,54 (dd, *J* = 13,5, 9,2 Hz, 1H), 4,06 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,47 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,04-1,86 (m, 2H); MS (ESI): *m/z* = 280 (M-1, negativo).

Terc-butil éster de ácido [1-hidroxi-7-(3-metoxi-proxi)-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-3-ilmetil]-carbámico



15 Procedimiento General 10: 7-(3-metoxi-propoxi)-3-nitrometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (1,30 g, 4,62 mmol), Boc₂O (2,01 g, 9,25 mmol), NiCl₂•6H₂O (1,32 g, 5,55 mmol), NaBH₄ (1,04 g, 27,5 mmol) y MeOH anhidro (10 ml). El residuo en bruto se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional.

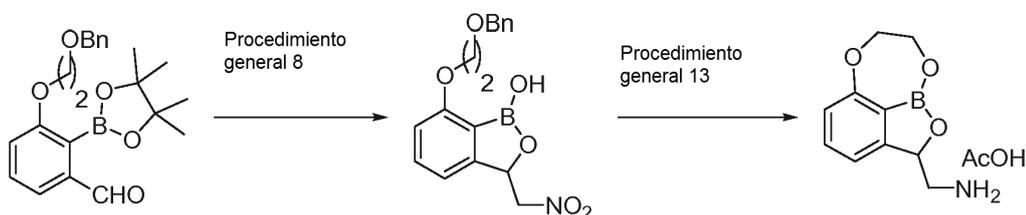
Clorhidrato de 3-aminometil-7-(3-metoxi-propoxi)-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (A38)



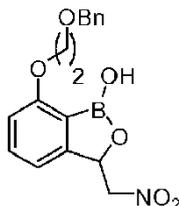
20 Procedimiento General 11: *terc*-butil éster de ácido (1-hidroxi-7-(3-metoxi-proxi)-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-3-ilmetil]-carbámico (2,0 g, 5,5 mmol) y HCl 4 N en 1,4-dioxano (20 ml). Purificación: HPLC preparatoria: rendimiento de 540 mg (37 % durante 2 etapas).

25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,85 (s, 1H), 8,29 (bs, 3H), 7,44 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,30 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 4,06 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,48 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,76-2,74 (m, 1H), 1,94 (q, *J* = 6,2 Hz, 2H); MS (ESI): *m/z* = 252 (M+1, positivo); pureza de HPLC: 98,90 % (MaxPlot 200-400 nm), 97,04 (220 nm); Anal. Calculado para C₁₂H₁₉BCINO₄: C 50,12 %; H 6,66 %; N 4,87 % Hallado: C 50,30 %; H 6,63 %; N 5,21 %.

Sal de acetato de C-(7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-bora-benzo[cd]azulen-2-il)-metilamina (A39)

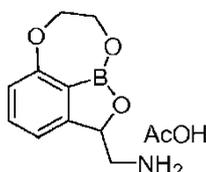


30

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

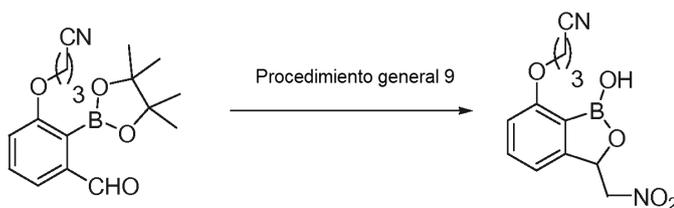
5 Procedimiento General 8: 3-(2-benciloxi-etoxi)-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldehído (1,15 g, 30 mmol), MeNO₂ (0,39 mg, 6 mmol), NaOH (50 mg, 0,15 mmol), THF (5 ml) y H₂O (50 ml). Purificación: cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexano 10 % a EtOAc/hexano 30 %): rendimiento de 3,7 g (61 %).

RMN de ¹H {400 MHz, DMSO-*d*₆ + D₂O (0,01 ml)} δ (ppm): 7,49 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,34-7,25 (m, 5H), 7,08 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,71 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,30 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,58-4,53 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,21 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,80 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H); MS (ESI) *m/z* = 342 (M-1, negativo); MS (ESI): pureza de HPLC 97,89 % (MaxPlot) y 95,57 % (220 nm).

10 **Sal de acetato de C-(7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-bora-benzo[cd]azulen-2-il)-metilamina (A39)**

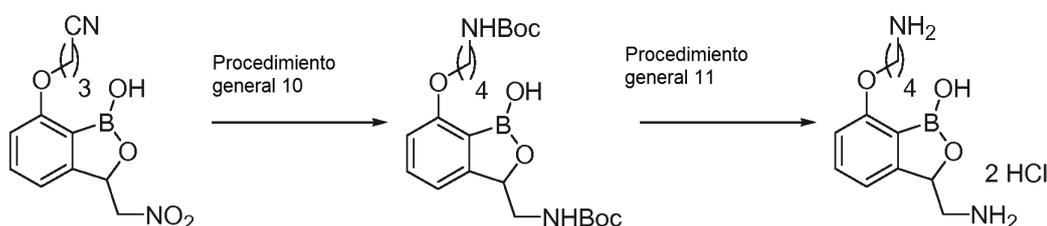
Procedimiento General 13: 7-(3-benciloxi-propoxi)-3-nitrometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (0,45 g, 0,013 mol), Pd(OH)₂/C 20 % (50 % en peso húmedo) (50 mg) y AcOH glacial (30 ml). Purificación: HPLC preparatoria (AcOH 0,1 %). Se aisló A39 como un sólido gris con AcOH 0,75 %mol: rendimiento de 0,1 g (34 %).

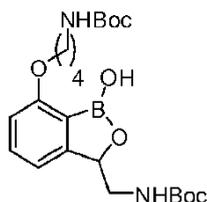
15 pf 69-71 °C; RMN de ¹H {400 MHz, DMSO-*d*₆ + D₂O (0,01 ml)} δ (ppm): 7,43 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,19 (bs, 1H), 4,65 (bs, 1H), 4,40-4,10 (m, 3H), 3,05-2,90 (m, 1H), 2,80-2,60 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* = 206 (M+1, positivo); pureza de HPLC: 99,26 % (MaxPlot) y 98,26 % (220 nm).

4-(1-Hidroxi-3-nitrometil-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-7-iloxi)-butironitrilo (A40)

20 Procedimiento General 9: 4-[3-formil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-butironitrilo (2,0 g, 6,3 mmol), MeNO₂ (0,68 ml, 12 mmol), CTAB (116 mg, 0,32 mmol), NaOH 0,025 M (20 ml) y THF (5 ml). Purificación: precipitación: rendimiento de 560 mg (32 %).

25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,08 (s, 1H), 7,48 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,72 (dd, *J* = 9,4, 2,7 Hz, 1H), 5,31 (dd, *J* = 13,2, 2,7 Hz, 1H), 4,65-4,48 (m, 1H), 4,10 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,69 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,04 (quin, 2H); MS (ESI): *m/z* = 275 (M-1, negativo); pureza de HPLC: 97,72 % (MaxPlot 200-400 nm), 96,62 % (220 nm).

Clorhidrato de 7-(4-Amino-butoxi)-3-aminometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (A41)

terc-butil éster de ácido {4-[3-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-7-iloxi]-butil]-carbámico

- 5 Procedimiento General 10: **A40** (490 mg, 1,77 mmol), NiCl₂•6H₂O (632 mg, 2,66 mmol), NaBH₄ (807 mg, 21,3 mmol), Boc₂O (1,54 g, 7,08 mmol) y MeOH (20 ml). Purificación: cromatografía ultrarrápida (EtOAc 30% en hexano). Se aisló el compuesto titular como una espuma blanca: rendimiento de 420 mg (53 %).

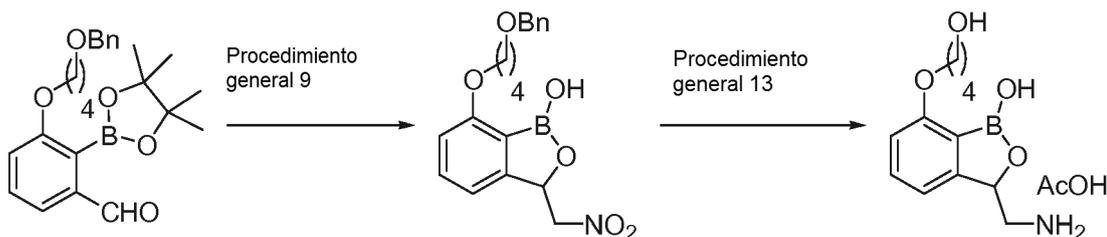
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,76 (s, 1H), 8,73-8,66 (m, 1H), 8,82-8,65 (m, 2H), 7,42-7,33 (m, 1H), 7,43-7,32 (m, 1H), 6,92 (dd, *J* = 17,8, 7,2 Hz, 1H), 6,85-6,76 (m, 1H), 5,21-4,99 (m, 1H), 3,99 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,01-2,89 (m, 2H), 1,73-1,61 (m, 2H), 1,57-1,46 (m, 2H), 1,39-1,29 (m, 18H); MS (ESI): *m/z* = 449 (M-1, negativo).

- 10 **Clorhidrato de 7-(4-Amino-butoxi)-3-aminometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (A41)**

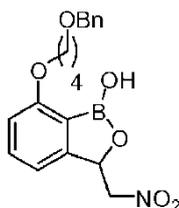


Procedimiento General 11: Terc-butil éster de ácido {4-[3-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-7-iloxi]-butil]-carbámico (420 mg, 0,93 mmol) y HCl 1 M en Et₂O (5 ml). Purificación: HPLC preparatoria. Se aisló **A41** como un sólido blanco: rendimiento de 260 mg (86 %).

- 15 pf 145-146 °C; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,93 (bs, 1H), 8,23 (bs, 3H), 8,01 (bs, 3H), 7,48 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,30 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,21-3,95 (m, 2H), 2,95-2,72 (m, 2H), 1,92-1,60 (m, 4H); MS (ESI): *m/z* = 251 (M+1, positivo); pureza de HPLC: 87,79 % (MaxPlot 200-400 nm), 85,7 % (220 nm).

Sal de acetato de 3-aminometil-7-(4-hidroxi-butoxi)-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (A42)

20

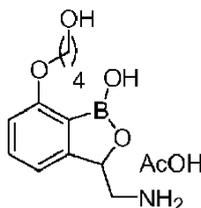
7-(4-Benciloxi-butoxi)-3-nitrometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol

- 25 Procedimiento General 9: 3-(4-benciloxi-butoxi)-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldehído (2,0 g, 4,8 mmol), MeNO₂ (0,51 ml, 9,6 mmol), CTAB (87 mg, 0,24 mmol), NaOH 0,025M (20 ml) y THF (5 ml). Purificación: precipitación para proporcionar un sólido blanco: rendimiento de 1,2 g (67 %).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,07 (s, 1H), 7,45 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,38-7,24 (m, 5H), 7,06 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,71 (dd, *J* = 9,6, 2,5 Hz, 1H), 5,31 (dd, *J* = 13,3, 2,7 Hz, 1H), 4,55 (dd, *J* = 13,5, 9,6 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,13-3,97 (m, 2H), 3,56-3,45 (m, 2H), 1,85-1,65 (m, 4H); MS (ESI): *m/z* = 370 (M-1,

negativo).

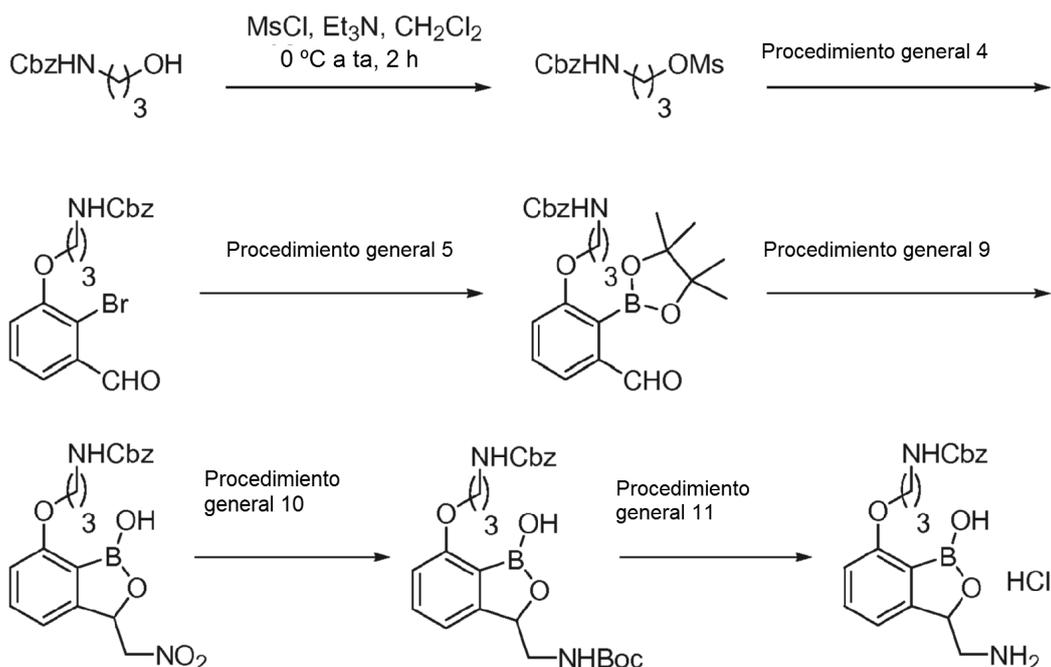
Sal de acetato de 3-aminometil-7-(4-hidroxi-butoxi)-3H-benzo[*c*][1,2]oxaborol-1-ol (A42)



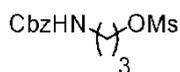
5 Procedimiento General 13: 7-(4-benciloxi-butoxi)-3-nitrometil-3H-benzo[*c*][1,2]oxaborol-1-ol (1,0 g, 2,7 mmol), Pd(OH)₂ (1,0 g) y AcOH (20 ml). Purificación: HPLC preparatoria (AcOH 0,1 %). Se aisló **A42** como un sólido blanco: rendimiento de 250 mg (33 %).

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆ + 1 gota de HCl conc.) δ (ppm): 8,38 (bs, 2H), 7,47 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,33 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,05 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,49-3,46 (m, *J* = 6,4 Hz, 4H), 2,77-2,62 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,78-1,70 (m, 2H), 1,65-1,45 (m, 2H); MS (ESI): *m/z* = 252 (M+1, positivo); pureza de HPLC: 98,13 % (MaxPlot 200-400 nm), 96,65 % (220 nm).

Clorhidrato de bencil éster de ácido [3-(3-aminometil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-iloxi)-propil]-carbámico (A43)

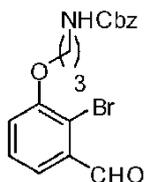


3-benciloxycarbonilamino-propil éster de ácido metanosulfónico



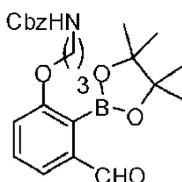
15 Se añadió MsCl (2,03 ml, 26,3 mmol) lentamente a una solución de Et₃N (4,9 ml, 36 mmol) y 4-benciloxi-butan-1-ol (5,0 g, 24 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) a 0 °C (temperatura de baño). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h y después se interrumpió con H₂O (100 ml). La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ y la capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto titular como un líquido incoloro: rendimiento de 6,58 g (96 %).

20 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,43-7,24 (m, 5H), 5,36 (bs, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,29 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,39-3,26 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,01-1,89 (m, 2H).

Bencil éster de ácido [3-(2-bromo-3-formil-fenoxi)-propil]-carbámico

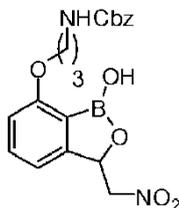
5 Procedimiento General 4: 2-bromo-3-hidroxi-benzaldehído (3,81 g, 19 mmol), 3-benciloxycarbonilamino-propil éster de ácido metanosulfónico (6,55 g, 22,8 mmol), Cs_2CO_3 (9,28 g, 28,5 mmol) y DMF (100 ml). Se aisló el compuesto titular como un líquido viscoso: rendimiento de 6,93 g (93 %).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10,41 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,41-7,30 (m, 6H), 7,12 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,56 (bs, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,20-4,12 (m, 2H), 3,54-3,46 (m, 2H), 2,17-2,07 (m, 2H).

Bencil éster de ácido {3-[3-formil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-propil}-carbámico

10 Procedimiento General 5: bencil éster de ácido [3-(2-bromo-3-formil-fenoxi)-propil]-carbámico (6,9 g, 18 mmol), B_2pin_2 (8,93 g, 35,2 mmol), KOAc (6,90 g, 70,4 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,64 g, 0,87 mmol) y dioxano (200 ml). Purificación: cromatografía ultrarrápida (EtOAc 20 % en hexano). Se aisló el compuesto titular como una espuma blanca: rendimiento de 1,98 g (26 %).

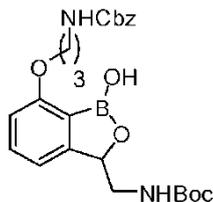
15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,94 (s, 1H), 7,52-7,31 (m, 7H), 7,07 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,13-5,04 (m, 3H), 4,06 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,41 (q, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,07-2,01 (m, 2H), 1,43 (s, 12H).

Bencil éster de ácido [3-(1-hidroxi-3-nitrometil-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-7-iloxi)-propil]-carbámico

20 Procedimiento General 9: bencil éster de ácido {3-[3-formil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-propil}-carbámico (1,98 g, 4,50 mmol), MeNO_2 (0,48 ml, 9,0 mmol), CTAB (82 mg, 0,32 mmol), NaOH 0,025 mM (20 ml) y THF (5 ml). Purificación: precipitación para proporcionar un sólido blanco: rendimiento de 1,3 g (75 %).

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 9,06 (s, 1H), 7,50-7,42 (m, 1H), 7,40-7,25 (m, 6H), 7,07 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 5,71 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,36-5,25 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,61-4,46 (m, 1H), 4,11-3,99 (m, 2H), 3,24-3,14 (m, 2H), 1,93-1,80 (m, 2H).

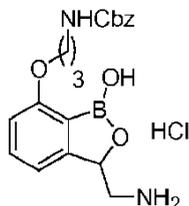
25 **Bencil éster de ácido {3-[3-(terc-butoxicarbonilamino-metilo)-1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-7-iloxi]-propil}-carbámico**



30 Procedimiento General 10: Bencil éster de ácido [3-(1-hidroxi-3-nitrometil-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-7-iloxi)-propil]-carbámico (1,3 g, 3,4 mmol), $\text{NiCl}_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (804 mg, 3,38 mmol), NaBH_4 (770 mg, 20,3 mmol), Boc_2O (1,47 g, 6,76 mmol) y MeOH (20 ml). Purificación: cromatografía ultrarrápida (EtOAc 30% en hexano). Se aisló el compuesto titular como una espuma blanca: rendimiento de 300 mg (19 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,73 (s, 1H), 7,43-7,24 (m, 7H), 7,02-6,94 (m, 1H), 6,90 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,09-5,01 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,02 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,20-3,11 (m, 3H), 3,05-2,93 (m, 1H), 1,89-1,78 (m, 2H), 1,35 (s, 9H); MS (ESI): $m/z = 469$ (M-1, negativo).

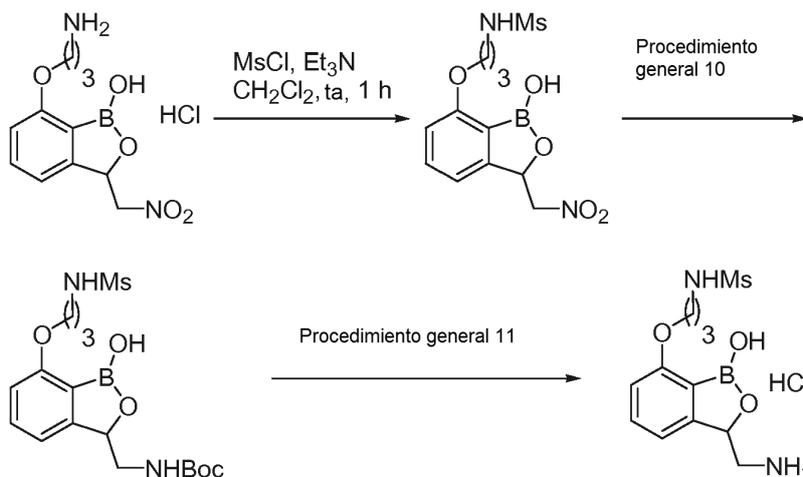
5 **Clorhidrato de bencil éster de ácido [3-(3-aminometil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-7-iloxi)-propil]-carbámico (A43)**



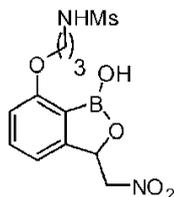
Procedimiento General 11: bencil éster de ácido {3-[3-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-7-iloxi]-propil}-carbámico (300 mg, 0,63 mmol), HCl 1 M en Et₂O (2 ml) y CH₂Cl₂ (2 ml). Purificación: HPLC preparatoria. Se aisló **A43** como un sólido blanco 70 mg (29 %).

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,40-7,22 (m, 9H), 7,04 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,02-4,96 (m, 3H), 4,08-3,98 (m, 2H), 3,23-3,12 (m, 2H), 3,06-2,92 (m, 1H), 2,71-2,60 (m, 1H), 1,92-1,82 (m, 3H); MS (ESI): $m/z = 371$ (M+1, positivo); pureza de HPLC: 97,01 % (MaxPlot 200-400 nm), 95,99 % (220 nm).

Clorhidrato de N-[3-(3-aminometil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-7-iloxi)-propil]-metanosulfonamida (A44)

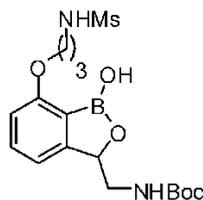


15 **N-[3-(1-Hidroxi-3-nitrometil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-7-iloxi)-propil]-metanosulfonamida**



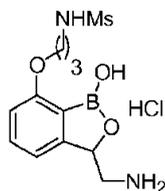
20 Se añadió MsCl (0,99 ml, 13 mmol) lentamente a una solución de Et₃N (2,85 ml, 20,5 mmol) y clorhidrato de 7-(3-amino-propoxi)-3-nitrometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (1,55 g, 5,12 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) a 0 °C (temperatura de baño). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h y después se interrumpió con H₂O (50 ml). La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ y las fracciones orgánicas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc 30 % en hexano) para proporcionar el compuesto titular como un líquido viscoso: rendimiento de 500 mg (28 %).

25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,47 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,12-7,05 (m, 1H), 7,05-6,97 (m, 1H), 6,91 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,71 (dd, $J = 9,4, 2,7$ Hz, 1H), 5,31 (dd, $J = 13,7, 2,7$ Hz, 1H), 4,56 (dd, $J = 13,5, 9,2$ Hz, 1H), 4,10 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,16-3,08 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 1,99-1,86 (m, 2H); MS (ESI): $m/z = 343$ (M-1, negativo).

Terc-butil éster de ácido [1-hidroxi-7-(3-metanosulfonilamino-propoxi)-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-3-ilmetil]-carbámico

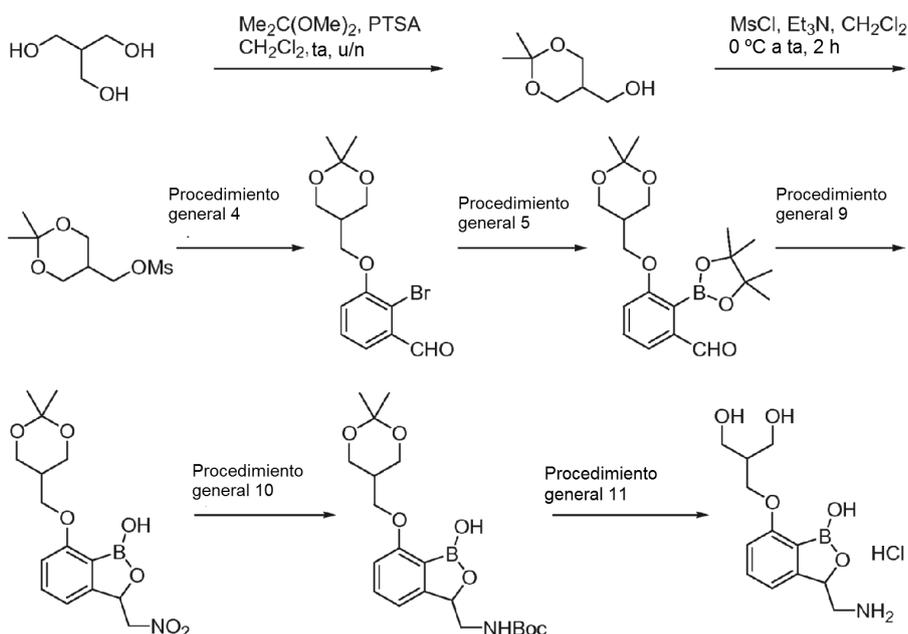
5 Procedimiento General 10: *N*-[3-(1-hidroxi-3-nitrometil-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-7-iloxi)-propil]-metanosulfonamida (500 mg, 1,45 mmol), NiCl₂·6H₂O (345 mg, 1,45 mmol), NaBH₄ (330 mg, 8,7 mmol), Boc₂O (632 mg, 2,90 mmol) y MeOH (50 ml). Purificación: cromatografía ultrarrápida (MeOH 5 % en CH₂Cl₂). Se aisló el compuesto titular como una espuma blanca: rendimiento de 140 mg (23 %).

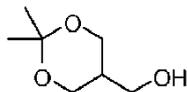
10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,77 (s, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,07-6,80 (m, 4H), 5,13-5,00 (m, 1H), 4,13-4,03 (m, 2H), 3,21-2,97 (m, 3H), 2,88 (s, 3H), 1,97-1,87 (m, 2H), 1,37 (s, 9H); MS (ESI): *m/z* = 413 (M-1, negativo).

Clorhidrato de *N*-[3-(3-aminometil-1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-7-iloxi)-propil]-metanosulfonamida (A44)

15 Procedimiento General 11: Terc-butil éster de ácido [1-hidroxi-7-(3-metanosulfonilamino-propoxi)-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-3-ilmetil]-carbámico (140 mg, 0,33 mmol), HCl 1 M en Et₂O (2 ml) y CH₂Cl₂ (2 ml). Purificación: trituración con Et₂O seguida de HPLC preparatoria. Se aisló **A44** como un sólido blanco: rendimiento de 30 mg (25 %).

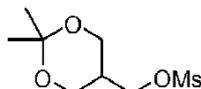
20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆ + 1 gota de HCl conc.) δ (ppm): 8,13 (bs, 3H), 7,46 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,26 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,08 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,16-3,07 (m, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,84-2,74 (m, 1H), 1,95-1,86 (m, 2H); MS (ESI): *m/z* = 315 (M+1, positivo); pureza de HPLC: 84,60 % (MaxPlot 200-400 nm), 82,29 % (220 nm).

Clorhidrato de 2-(3-aminometil-1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-7-iloximetil)-propano-1,3-diol (A45)

(2,2-Dimetil-[1,3]dioxan-5-il)-metanol

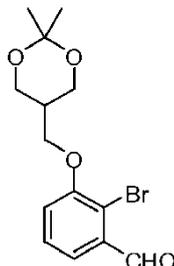
5 Se agitó una solución de 2,2-dimetoxipropano (5,88 g, 56,5 mmol), 2-metilpropano-1,3-diol (5,0 g, 47 mmol) y PTSA monohidrato (0,48 g, 2,3 mmol) en THF (100 ml) D/N a ta. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el compuesto titular como un líquido incoloro: rendimiento de 6,87 g (99 %).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4,03 (dd, $J = 11,7, 3,5$ Hz, 2H), 3,84-3,73 (m, 4H), 2,49-2,39 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).

2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-ilmetil éster de ácido metanosulfónico

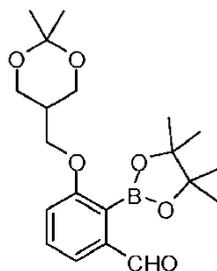
10 Se añadió MsCl (4,4 ml, 56 mmol) lentamente a una solución de Et_3N (9,8 ml, 71 mmol) y (2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-il)-metanol (6,87 g, 47,0 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) a 0 °C (temperatura de baño). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h y después se interrumpió con H_2O (100 ml). La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 y las fracciones orgánicas se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto titular como un líquido incoloro: rendimiento de 10,02 g (95 %).

15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4,42 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 4,13-4,04 (m, 2H), 3,82-3,74 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).

2-Bromo-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-ilmetoxi)-benzaldehído

20 Procedimiento General 4: 2-bromo-3-hidroxi-benzaldehído (8,98 g, 44,7 mmol), 2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-ilmetil éster de ácido metanosulfónico (10,02 g, 44,68 mmol), Cs_2CO_3 (21,8 g, 67,0 mmol) y DMF (100 ml). Purificación: cromatografía ultrarrápida (EtOAc 20 % en hexano). Se aisló el compuesto titular como un líquido viscoso: rendimiento de 4,20 g (29 %).

25 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10,43 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,38 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,26-4,08 (m, 4H), 4,01 (dd, $J = 11,5, 4,5$ Hz, 2H), 2,22 (dt, $J = 11,2, 5,5$ Hz, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,45 (s, 3H).

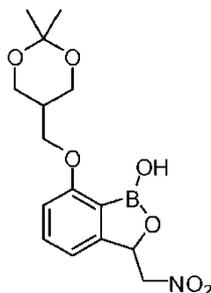
3-(2,2-Dimetil-[1,3]dioxan-5-ilmetoxi)-2-(4-metil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldehído

30 Procedimiento General 5: 2-bromo-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-ilmetoxi)-benzaldehído (4,10 g, 12,5 mmol), B_2pin_2 (6,34 g, 25,0 mmol), KOAc (4,90 g, 50,0 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,91 g, 1,3 mmol) y dioxano (200 ml). Purificación: cromatografía ultrarrápida (EtOAc 30 % en hexano). Se aisló el compuesto titular como una espuma blanca: rendimiento de 2,0 g (42 %)

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,95 (s, 1H), 7,49 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,13 (d, $J = 8,2$ Hz,

1H), 4,17-4,06 (m, 4H), 3,86 (dd, $J = 11,9, 4,5$ Hz, 2H), 2,12 (d, 1H), 1,27 (s, 15H), 1,24 (s, 3H); MS (ESI): $m/z = 377$ (M+1, positivo).

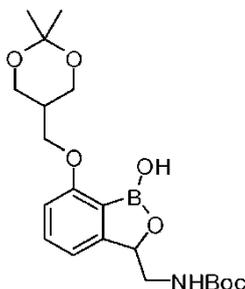
7-(2,2-Dimetil-[1,3]dioxan-5-ilmetoxi)-3-nitrometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol



- 5 Procedimiento General 9: 3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-ilmetoxi)-2-(4-metil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldehído (2,0 g, 5,3 mmol), MeNO₂ (0,57 ml, 11 mmol), CTAB (97 mg, 0,26 mmol), NaOH 0,025 M (50 ml) y THF (5 ml). Purificación: precipitación: rendimiento de 0,45 g (25 %).

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,09 (s, 1H), 7,47 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,71 (d, $J = 90$ Hz, 1H), 5,31 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 4,57 (dd, $J = 13,7, 9,4$ Hz, 1H), 4,07 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 4,01-3,91 (m, 2H), 3,86-3,75 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,33 (s, 3H); MS (ESI): $m/z = 336$ (M-1, negativo).

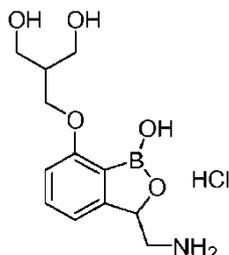
Terc-butil éster de ácido [7-(2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-ilmetoxi)-1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-3-ilmetil]-carbámico



- 15 Procedimiento General 10: 7-(2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-ilmetoxi)-3-nitrometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (0,45 g, 1,3 mmol), NiCl₂•6H₂O (317 mg, 1,33 mmol), NaBH₄ (271 mg, 7,98 mmol), Boc₂O (580 mg, 2,66 mmol) y MeOH (30 ml). Purificación: cromatografía ultrarrápida (MeOH 5 % en CH₂Cl₂). Se aisló el compuesto titular como una espuma blanca: rendimiento de 150 mg (28 %).

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,75 (s, 1H), 7,45-7,36 (m, 1H), 6,98-6,91 (m, 2H), 6,85 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,10-5,04 (m, 1H), 4,08-3,93 (m, 4H), 3,80 (dd, $J = 12,1, 6,6$ Hz, 2H), 3,09-2,98 (m, 1H), 2,12-2,06 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,35-1,31 (m, 6H).

Clorhidrato de 2-(3-aminometil-1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-7-iloimetil)-propano-1,3-diol (A45)

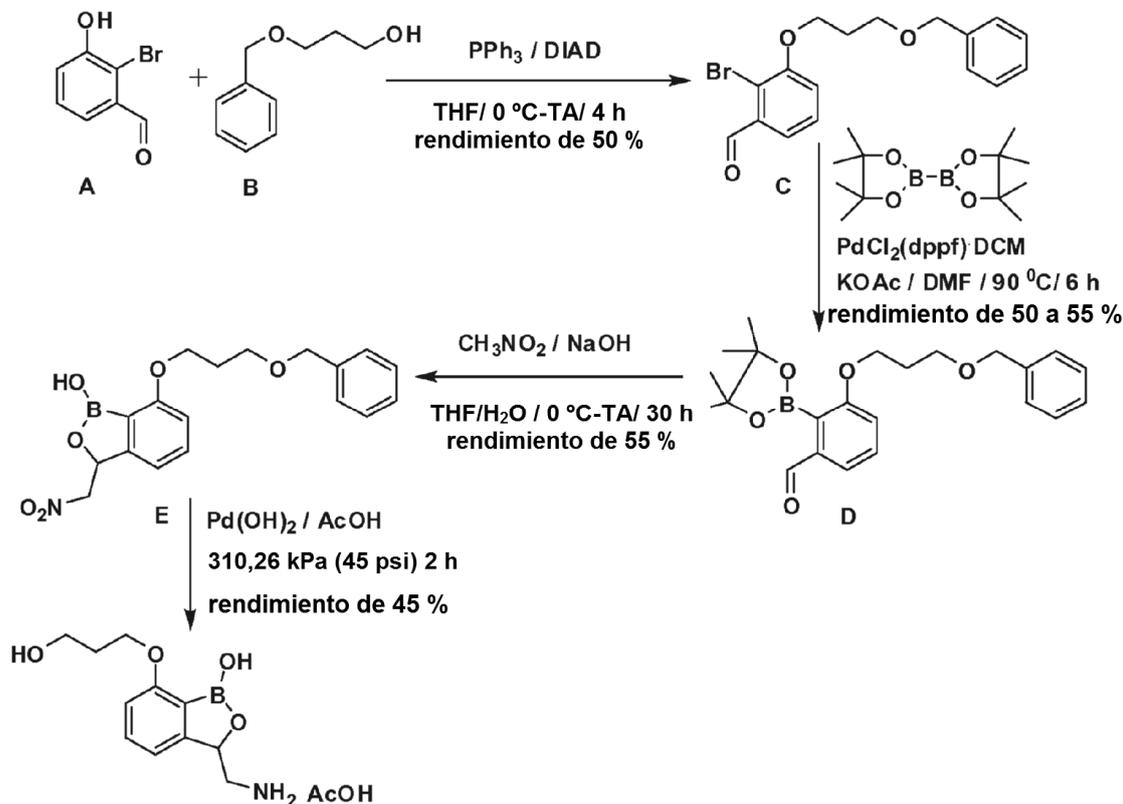


- 25 Procedimiento General 11: terc-butil éster de ácido [7-(2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-ilmetoxi)-1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-3-ilmetil]-carbámico (150 mg, 0,37 mmol), HCl 2 N (10 ml) y MeOH (5,0 ml). Purificación: HPLC preparatoria. Se aisló **A45** como un sólido blanco: rendimiento de 80 mg (71 %).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,29 (bs, 3H), 7,39 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,15 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 5,30-5,23 (m, 1H), 4,01-3,95 (m, 2H), 3,53-3,50 (m, 5H), 2,74-2,63 (m, 1H),

2,01-1,93 (m, 1H); MS (ESI): m/z = 250 (M-18, positivo); pureza de HPLC: 96,01 % (MaxPlot 200-400 nm), 95,07 % (220 nm).

Clorhidrato de 3-aminometil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo[*c*][1,2]oxaborol-1-ol (A46)



5 **Síntesis de 3-(3-benciloxi-propoxi)-2-bromo-benzaldehído (C)**

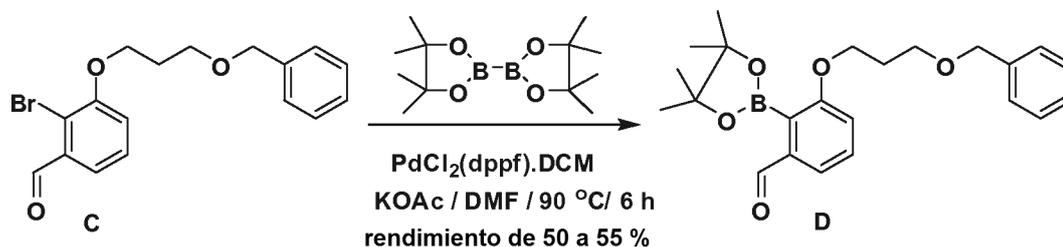


A una solución a 5°C de compuesto **A** (15,0 g, 0,075 mol), **B** (12,0 ml, 0,075 mol) y trifenilfosfina (19,6 g, 0,075 mol) en 200 ml de THF anhidro se añadió DIAD (14,8 ml, 0,075 mol) gota a gota durante un periodo de 15 minutos. La solución resultante se calentó hasta temperatura ambiente durante un periodo de 5 h y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en 150 ml de EtOAc y la capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de hexano a EtOAc/hexano 5 %) generando 13,0 g (rendimiento de 50 %) de **C** [3-(3-benciloxi-propoxi)-2-bromo-benzaldehído].

10

15

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 10,41 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,32-7,25 (m, 6H), 7,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,16 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,74 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,19-2,14 (m, 2H).

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

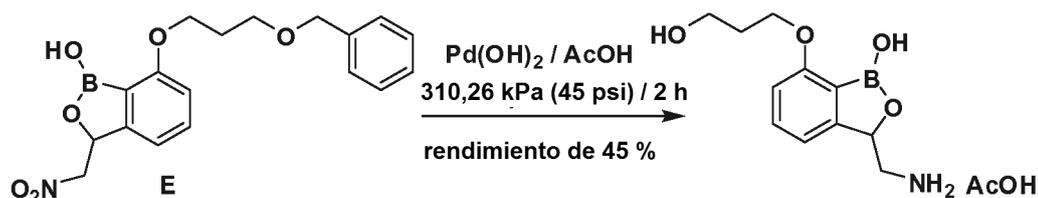
Se disolvieron compuesto **C** (8,9 g, 0,025 mol), KOAc (7,5 g, 0,076 mol) y bis(pinacolato)diboro (12,9 g, 0,051 mol) en 50 ml de DMF seco y se desgasificó durante 30 minutos. A esto se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$ (0,56 g, 0,76 mmol) y los contenidos se desgasificaron de nuevo durante 10 minutos y se calentaron después hasta $90\text{ }^\circ\text{C}$ durante 4 h. Se añadió una cantidad adicional de $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$ (0,2 g, 0,27 mmol) y se continuó el calentamiento durante 2 h adicionales. La reacción se enfrió hasta TA, se filtró a través de celite y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en DCM, se lavó con salmuera y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de hexano a EtOAc/hexano 5 %) proporcionando 5,4 g (rendimiento de 53 %) de **D** [3-(3-benciloxi-propoxi)-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldehído].

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 9,91 (s, 1H), 7,43 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,32-7,27 (m, 5H), 7,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,08 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,67 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,11-2,08 (m, 2H), 1,44 (s, 12H). ESI+MS m/z , 397 (M+H) $^+$.

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

A una solución helada de NaOH (0,68 g, 0,017 mol) en 10 ml de agua se añadió una solución de compuesto **D** (6,8 g, 0,017 mol) disuelto en 5 ml de THF. Después de 15 minutos, se añadió nitrometano (0,93 ml, 0,017 mol) gota a gota y el contenido se agitó a TA durante una noche. El THF se evaporó a presión reducida y los contenidos se acidificaron hasta pH-3 con HCl 2N. La capa acuosa se extrajo con EtOAc varias veces, y la capa de acetato de etilo combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de EtOAc/hexano 10 % a EtOAc/hexano 30 %) proporcionando 3,7 g (rendimiento de 55 %) de **E** [7-(3-benciloxi-propoxi)-3-nitrometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol] 3,7g.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$ (0,01 ml)) δ (ppm) 7,49 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,34-7,25 (m, 5H), 7,08 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,71 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 5,23 (dd, $J = 13,2, 2,4$ Hz, 1H), 4,58-4,53 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,12 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,63 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,04-2,00 (m, 2H). ESI-MS m/z , 356 [M-H] $^-$. pureza de HPLC: 97,12 % (MaxPlot 200 - 400 nm).

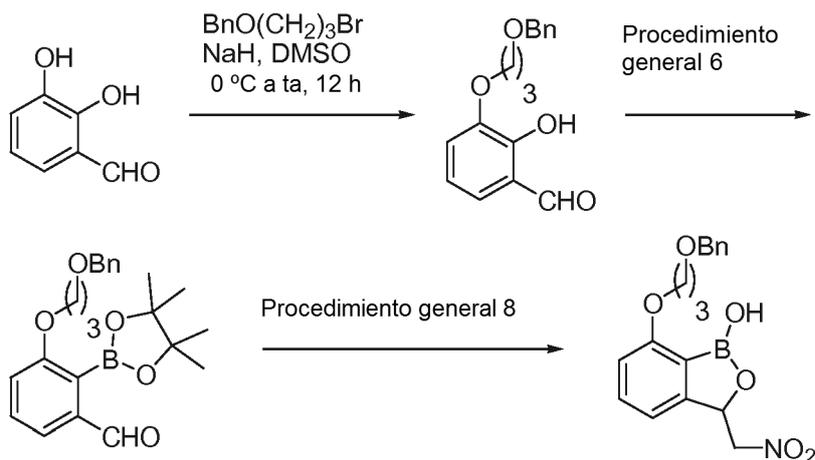
3-Aminometil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (A46)

El compuesto **E** (6,0 g, 0,016 mol) se disolvió en 50 ml de ácido acético glacial y a este se añadió $\text{Pd}(\text{OH})_2$ en Carbono (contenido de metal de 20 %, 50 % en peso húmedo) (5,2 g) y el contenido se preparó para hidrogenación en un agitador Parr a 310,26 kPa durante 2 h. Se comprobó la compleción de la reacción y los contenidos se filtraron a través de Celite. El disolvente se evaporó a presión reducida a temperatura ambiente para producir un material

gomoso. A este se añadieron tres veces 15 ml de tolueno seco y se evaporó produciendo un sólido blando. Se realizó purificación mediante HPLC preparatoria (columna C18, usando acetonitrilo y solución de AcOH/agua 0,1 %) proporcionando 1,5 g (rendimiento de 45 %) de compuesto **A46** [3-aminometil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol] con ácido acético 0,33 %mol (por RMNH).

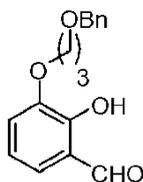
- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 + D $_2$ O (0,01 ml)) δ (ppm) 7,52 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,29 (dd, $J = 9,2, 2,4$, 1H), 4,12 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,62 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,48 (dd, $J = 13,2, 2,8$ Hz, 1H), 2,80-2,74 (m, 1H), 1,92 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H). ESI+MS m/z , 238 $[\text{M}+\text{H}]^+$. pureza de HPLC: 95,67 % (MaxPlot 200 - 400 nm) y 96,22 % (longitud de onda individual de 220).

7-(3-Benciloxi-propoxi)-3-nitrometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (A47)



10

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



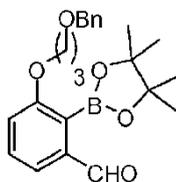
Se añadió NaH (2,95 g, 72,4 mmol) a una solución helada de 2,3-dihidroxibenzaldehído (5,0 g, 36 mmol) en DMSO anhidro (45 ml). Se añadió después bencil-3-bromopropil éter (6,45 ml, 36,2 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 12 h. La mezcla se neutralizó usando HCl 1 N y después se extrajo con EtOAc. La fracción orgánica se lavó con H $_2$ O y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexano/EtOAc 8:2) para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón: rendimiento de 8,40 g (81 %).

15

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl $_3$) 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).

20

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



Procedimiento General 6: 3-(3-benciloxi-propoxi)-2-hidroxi-benzaldehído (7,6 g, 26 mmol), piridina (3,42 ml, 42,5 mmol), Tf $_2$ O (4,60 ml, 27,9 mmol) y CH $_2$ Cl $_2$ (200 ml): rendimiento de 8,60 g (77 %).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl $_3$) 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).

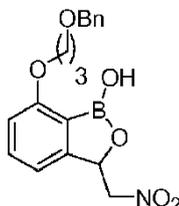
25

Procedimiento General 5: 2-(3-benciloxi-propoxi)-6-formil-fenil éster de ácido trifluoro-metanosulfónico (8,0 g, 19 mmol), B $_2$ pin $_2$ (9,71 g, 38,2 mmol), KOAc (5,71 g, 57,4 mmol), PdCl $_2$ (dppf)•CH $_2$ Cl $_2$ (1,39 g, 1,89 mmol) y dioxano anhidro (160 ml). Purificación: cromatografía ultrarrápida (hexano/EtOAc 9:1): rendimiento de 4,80 g (43 %) - algo de

contaminación de pinacol, usado sin purificación adicional.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) 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).

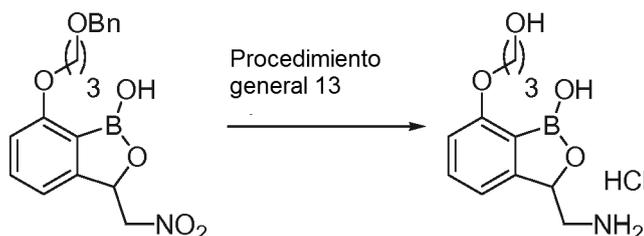
5 **7-(3-Benciloxi-propoxi)-3-nitrometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (A47)**



10 Procedimiento General 8: 3-(3-benciloxi-propoxi)-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldehído (36 g, 91 mmol), MeNO_2 (16,6 g, 273 mmol), NaOH (3,64 g, 83 mmol) y H_2O (180 ml) y THF (50 ml). Purificación: cromatografía ultrarrápida (hexano/ EtOAc 1:1). Se aisló **A47** como un aceite amarillo claro: rendimiento de 15,9 g (50 %).

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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 de HPLC: 99,35 % (MaxPlot 200-400 nm), 97,32 % (220 nm).

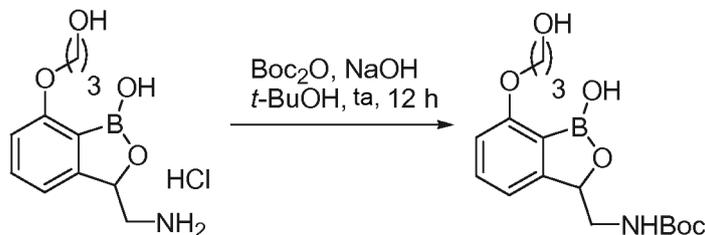
15 **Síntesis alternativa de clorhidrato de 3-aminometil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (A46)**



Procedimiento General 13: **A47** (0,50 g, 1,4 mmol), $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ 20 % (0,5 g, 1:1 p/p), AcOH (20 ml) y H_2O (0,24 ml). El filtrado se concentró y se trató con HCl 4 N para proporcionar el compuesto titular como un sólido incoloro: rendimiento de 0,22 g (47 %).

20 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 7,42 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,97-6,90 (m, 1H), 6,86 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,20 (dd, $J = 9,2, 2,5$ Hz, 1H), 4,02 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,54 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,40 (dd, $J = 13,3, 2,7$ Hz, 1H), 2,68 (dd, $J = 13,1, 9,2$ Hz, 1H), 1,88-1,78 (m, 2H); MS (ESI): $m/z = 238$ (M+1, positivo).

Terc-butil éster de ácido [1-hidroxi-7-(3-hidroxi-propoxi)-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-3-ilmetil]-carbámico(A48)



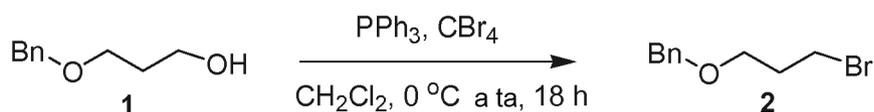
25 Se añadió una solución de NaOH (0,13 g, 3,2 mmol) en H_2O (3,0 ml) a una solución de **A46** (0,40 g, 1,5 mmol) en *tert*-butanol (2,0 ml) a 5-10 °C (temperatura de baño) y después se agitó durante 20 min. Se añadió Boc_2O (0,31 g, 1,4 mmol) a 5-10 °C (temperatura de baño) y después se dejó calentar la mezcla hasta ta y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (50 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se lavaron con H_2O (2 x 50 ml) y después con salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo pegajoso marrón se purificó por HPLC preparatoria de fase inversa (AcOH) para proporcionar (después de liofilización) **A48** como un liofilizado blanco: rendimiento de 151 mg (65 %).

30

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,47-7,26 (m, 1H), 6,88 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,00 (bs, 1H), 4,01 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,55 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,65-3,47 (m, 2H), 3,38 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 3,02 (dd, $J = 13,1, 6,1$ Hz, 1H), 1,24 (s, 9H); MS (ESI): $m/z = 336$ (M+1, positivo); pureza de HPLC: 98,48 % (MaxPlot 200-400 nm), 98,01 % (220 nm).

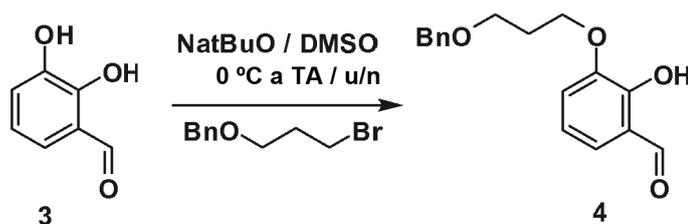
5 **Clorhidrato de (S)-3-aminometil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo[*c*][1,2]oxaborol-1-ol (A49)**

(3-Benciloxi)-1-bromo-propano (2)



Se disolvió una solución de **1** (160 g, 962,58 mmol) y trifetilfosfina (277,72 g, 1,1 eq, 1058,83 mmol) en diclorometano (800 ml) y se enfrió hasta 0 °C (hielo/agua). Se añadió una solución de tetrabromuro de carbono (351,16 g, 1,1 eq, 1058,83 mmol) en diclorometano (200 ml) en gotas y la mezcla se dejó agitar a ta durante 18 h. El disolvente de diclorometano se evaporó para obtener un sólido blanco. El sólido se trató con un exceso de hexanos, se agitó durante 1 h, se filtró y el disolvente se evaporó para producir un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo 5-10 % y hexano para obtener **2** (199 g, 91 %) como un líquido incoloro.

15 **3-(3-Benciloxi-propoxi)-2-hidroxi-benzaldehído (4)**

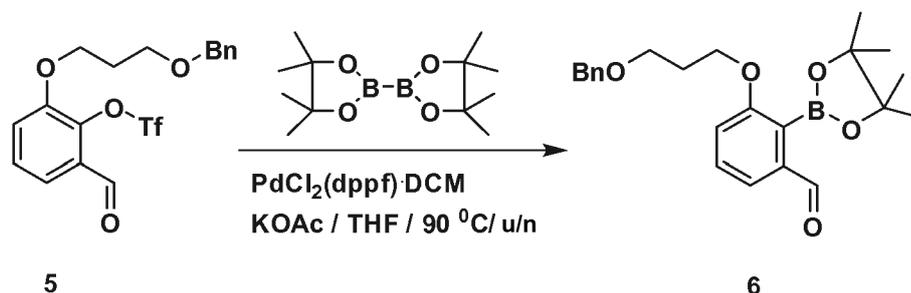


A una solución de aldehído **3** (27,47 g, 1 eq, 198,88 mmol) en 0,5 l de DMSO anhidro se añadió butóxido de sodio terciario (42,3 g, 2,2 eq, 440,31 mmol) por partes. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 minutos. Se formó una solución de color marrón. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió bromuro (56 g, 1,2 eq, 244,41 mmol) en gotas. La mezcla se agitó a ta D/N. Se convirtió 90 % de aldehído **3** en producto. La mezcla de reacción se acidificó hasta pH~3 y después se extrajo en EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se concentró, el producto se purificó en columna de gel de sílice (EtOAc:hexano 80:20), para producir como compuesto **4** (rendimiento de 48 g, 84,31 %) (aceite viscoso).

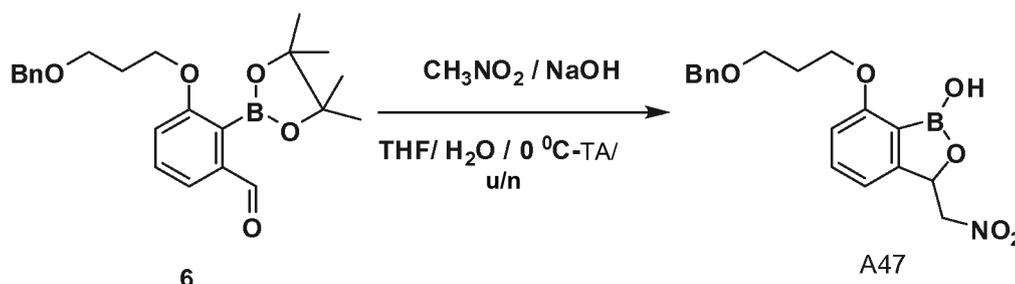
2-(3-benciloxi-propoxi)-6-formil-fenil éster de ácido trifluoro-metanosulfónico (5)



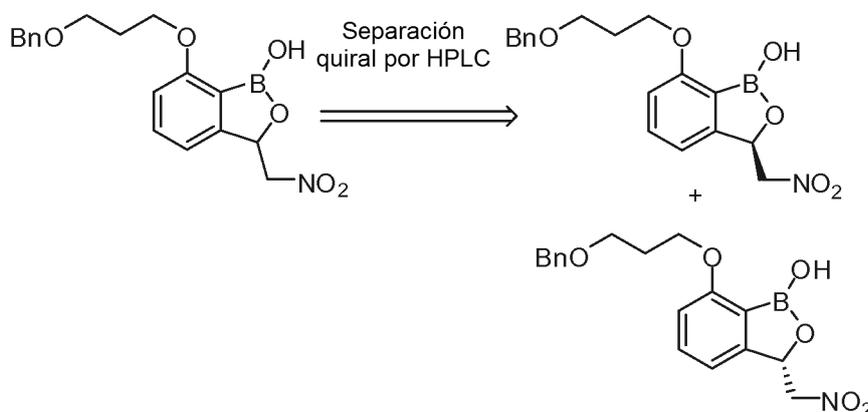
A una solución helada de **4** (48 g, 1,0 eq, 167,72 mmol) en 200 ml de DCM seco se añadió piridina (22 ml, 1,62 eq, 272,11 mmol). A la mezcla de reacción se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (33 ml, 1,16 eq, 196,14 mol) gota a gota. Se agitó la mezcla durante 3 h a 0° C. La mezcla se interrumpió con 500 ml de HCl 1 N. El compuesto se extrajo después en DCM (300 ml) y se pasó a través de una columna de gel de sílice pequeña y se concentró para proporcionar el compuesto **5** (rendimiento de 57 g, 82 %) como un aceite espeso amarillo pálido.

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

5 Se mezclaron compuesto **5** (65 g, 1,0 eq, 155,5 mmol), bis(pinacolato)diboro (86,9 g, 2,2 eq, 342,11 mmol), KOAc (45,7 g, 3,0 eq, 466,5 mmol) entre sí y se añadieron 600 ml de dioxano. La mezcla se desgasificó con N_2 durante 30 minutos y se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$ (5,7 g, 0,05 eq, 7,77 mmol). La suspensión resultante se calentó hasta 90°C durante una noche. El disolvente se evaporó, se añadió EtOAc y después se filtró a través de un elemento de Celite. La capa orgánica se lavó después con agua (2X150 ml) y el disolvente se evaporó. La cromatografía en columna usando EtOAc/hexanos 15 % proporcionó compuesto **6** (rendimiento de 37,1 g, 61 %).

7-(3-Benciloxi-propoxi)-3-nitrometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (A47)

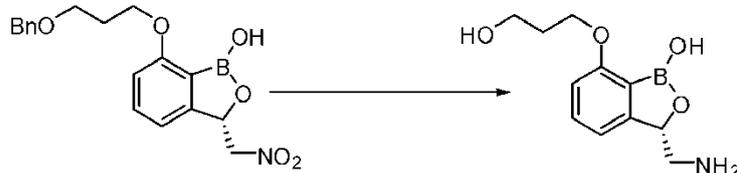
10 Se enfrió una solución de compuesto **6** (36 g, 1,0 eq, 90,91 mmol) en 50 ml de THF hasta 0°C . Se añadió nitrometano (16,6 g, 3,0 eq, 272,72 mmol), seguido de una solución acuosa de NaOH (3,64 g en 180 ml de H_2O). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El material de partida desapareció. La ciclación se realizó añadiendo HCl 1 N hasta que la solución se acidificó y después se extrajo en EtOAc. El EtOAc se evaporó y la mezcla se trituroó con agua y se decantó. La cromatografía en columna usando EtOAc/hexanos 50 % proporcionó compuesto **A47** (rendimiento de 15,9 g, 50 %).

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

20 Se resolvieron 4,82 g de (A47) mediante HPLC quiral usando columna CHIRALPAK ADH y CO_2 :metanol (86:14) como eluyente a 25°C . Se supervisó detección de UV a 230 nm. Se recogieron dos picos, (S)-7-(3-Benciloxi-propoxi)-3-nitrometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol y (R)-7-(3-Benciloxi-propoxi)-3-nitrometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol y se evaporaron a aceites amarillos. El análisis de las fracciones agrupadas usando una columna analítica CHIRALPAK ADH de 4,6 mm DI x 250 mm y la misma fase móvil proporcionó el enantiómero (S)

[0,7 g (rendimiento de 29 %)] con un tiempo de retención de 6,11 min y un ee de 98,2 %. El enantiómero (R) [1,0 g (rendimiento del 41 %)] tuvo un tiempo de retención de 8,86 min y un ee de 99,6 %.

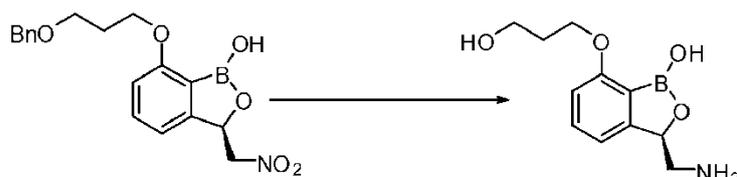
(S)-3-Aminometil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (A49)



- 5 Se disolvió (A47) (550 mg, 1,57 mmol) en 15 ml de ácido acético glacial. Se añadieron 280 mg de hidróxido de paladio 20 %p en carbono (catalizador de Pearlman) y la mezcla de reacción se lavó abundantemente con hidrógeno 3X y se hidrogenó a 379,21 durante 3,5 horas. La mezcla se filtró a través de Celite para retirar el catalizador y se aclaró con metanol. Se evaporó ácido acético para obtener el producto en bruto. La purificación por HPLC proporcionó 128 mg de la sal de acetato de (A49). La sal de acetato se trató con 10 ml de HCl 2 N y se agitó durante 3 horas. El material se liofilizó durante una noche para obtener 93 mg de la sal de clorhidrato de (A49) (rendimiento de 22 %).

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,48 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,27 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 4,11 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,58 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,82 (dd, $J = 13,3, 9,0$ Hz, 1H), 1,95-1,83 (m, 2H); MS (ESI): $m/z = 238$ (M+1, positivo); pureza de HPLC: 98,74 % (MaxPlot 200-400 nm), 98,38 % (220 nm); HPLC quiral = 95,14 % ee.

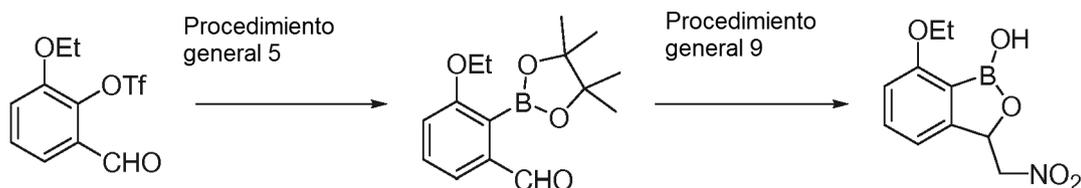
(R)-3-aminometil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (A50)



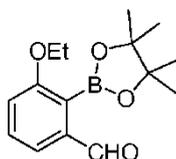
- 20 Se disolvió (R)-7-(3-benciloxi-propoxi)-3-nitrometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (0,70 g, 2,0 mmol) en 20 ml de ácido acético glacial. Se añadieron 350 mg de hidróxido de paladio 20 %p en carbono (catalizador de Pearlman) y la mezcla de reacción se lavó abundantemente con hidrógeno 3X y se hidrogenó a 379,21 durante 3,5 horas. La mezcla se filtró a través de Celite para retirar el catalizador y se aclaró con metanol. Se evaporó ácido acético para obtener el producto en bruto. La purificación por HPLC proporcionó 65 mg de compuesto puro. Después de la purificación, esta sal de acetato se combinó con material de otra reacción. Este producto se trató con HCl 2 N (10 ml) y se agitó durante 3 h a ta. El material se liofilizó durante una noche para obtener 74 mg de la sal de clorhidrato de (A50) (rendimiento de 14 %).

25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,48 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,27 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 4,11 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,58 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,83 (dd, $J = 13,3, 8,6$ Hz, 1H), 1,94-1,82 (m, 2H); MS (ESI): $m/z = 238$ (M+1, positivo); pureza de HPLC: 99,12 % (MaxPlot 200-400 nm), 98,74 % (220 nm); HPLC quiral = 98,82 % ee.

30 **7-Etoxi-3-nitrometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (A51)**



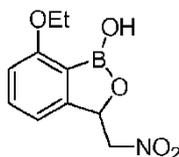
3-etoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldehído



Procedimiento General 5: 2-Etoxi-6-formilfenil éster de ácido trifluoro-metanosulfónico (2,0 g, 6,7 mmol), B₂pin₂ (5,11 g, 20,1 mmol), PdCl₂(dppf)•CH₂Cl₂(0,98 g, 1,3 mmol), KOAc (1,97 g, 20,1 mmol) y dioxano (100 ml). Purificación: cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexano 10 %): rendimiento de 1,05 g (57 %).

5 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,93 (s, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,05 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,46 (s, 12H), 1,42 (t, 3H)

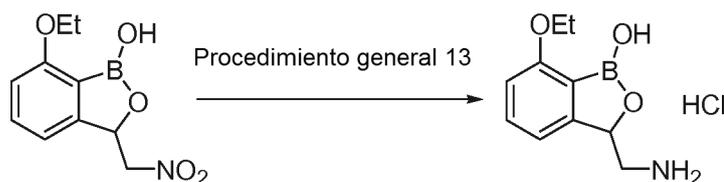
7-Etoxi-3-nitrometil-3H-benzo[*c*][1,2]oxaborol-1-ol (A51)



10 Procedimiento General 9: 3-etoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldehído (1,05 g, 3,8 mmol), MeNO₂ (0,26 g, 4,2 mmol), NaOH 0,5 % (2 mmol) y CTAC1 (8 mg). La mezcla se agitó a ta D/N. Se añadió salmuera (20 ml) y la solución se extrajo con EtOAc (3 × 20 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 M (3 × 10 ml). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar **A51**: rendimiento de 0,6 g (67 %).

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,08 (s, 1H), 7,45 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,71 (dd, *J* = 9,4, 2,7 Hz, 1H), 5,31 (dd, *J* = 13,3, 2,7 Hz, 1H), 4,55 (dd, *J* = 13,7, 9,4 Hz, 1H), 4,16-4,05 (m, 2H), 1,33 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* = 236 (M+1, positivo); HPLC: 99,14 % (MaxPlot), 98,05 % (220 nm).

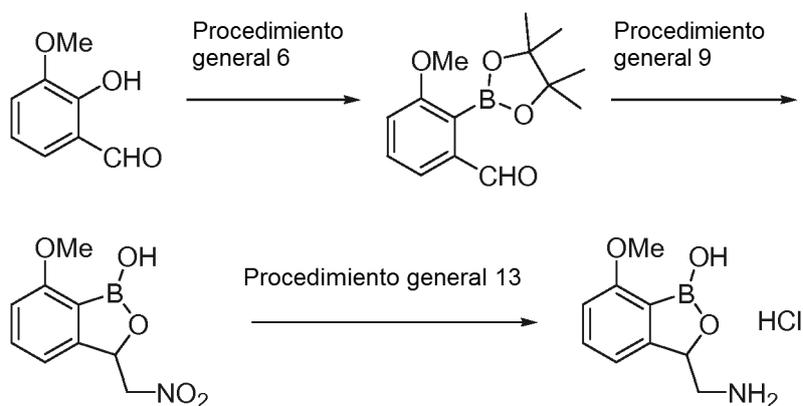
Clorhidrato de 3-aminometil-7-etoxi-3H-benzo[*c*][1,2]oxaborol-1-ol (A52)

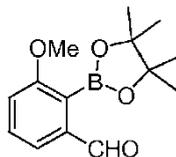


Procedimiento General 13: **A51** (1,0 g, 4,2 mmol) Pd(OH)₂ (0,3 g) y AcOH (20 ml). Purificación: HPLC preparatoria: rendimiento de 103 mg (10 %).

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,86 (bs, 1H), 7,59 (bs, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,23 (dd, *J* = 8,2, 2,7 Hz, 1H), 4,14-4,07 (m, 2H), 2,80 (dd, *J* = 13,3, 8,6 Hz, 1H), 1,34 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* = 208 (M+1, positivo); HPLC: 97,28 % (MaxPlot), 97,88 % (220 nm).

Clorhidrato de 3-aminometil-7-metoxi-3H-benzo[*c*][1,2]oxaborol-1-ol (A53)



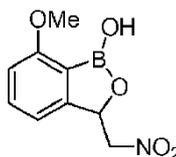
3-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldehído

5 Procedimiento General 6: 2-hidroxi-3-metoxi-benzaldehído (20 g, 0,13 mol), Ti_2O (33,2 ml, 0,20 mol), piridina (21 ml, 0,26 mol) y CH_2Cl_2 (300 ml). Purificación: cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexano 2,5%): rendimiento de 10,3 g (28 %).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10,26 (s, 1H), 7,56-7,51 (m, 1H), 7,47 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 8,2, 1,6$ Hz, 1H), 3,97 (s, 3H)

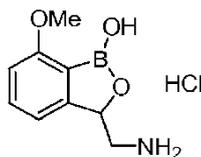
10 Procedimiento General 5: 2-formil-6-metoxifenil éster de ácido trifluoro-metanosulfónico (5,75 g, 20,2 mmol), B_2pin_2 (15,4 g, 60,7 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2,96 g, 4,05 mmol), KOAc (5,96 g, 60,7 mmol) y 1,4 - dioxano (200 ml). Purificación: cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexano 10 %): rendimiento de 4,5 g (85 %).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,97 (s, 1H), 7,48 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 1,42 (s, 12H).

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

15 Procedimiento General 9: 3-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldehído (4,5 g, 17 mmol), MeNO_2 (1,36 g, 22,3 mmol), NaOH 0,5 % (0,2 mmol) y CTACl (8 mg). La reacción se agitó a ta D/N y después se añadió salmuera (20 ml). La solución se extrajo con EtOAc (3 \times 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con HCl 1 M (3 \times 10 ml). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto titular: rendimiento de 2,5 g (61 %).

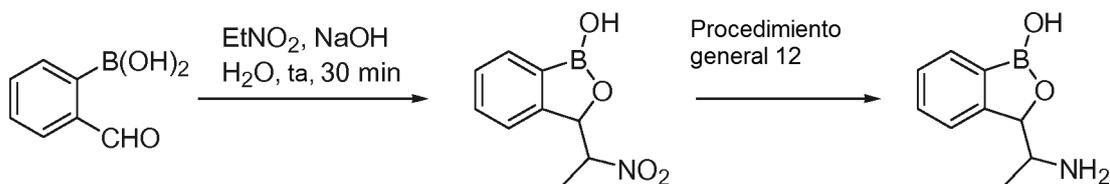
20 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,51 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,86 (dd, $J = 9,8, 3,1$ Hz, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,75 (dd, $J = 13,5, 3,3$ Hz, 1H), 4,46 (dd, $J = 12,9, 8,9$ Hz, 1H), 3,9 (s, 3H).

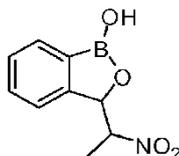
Clorhidrato de 3-aminometil-7-metoxi-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (A53)

25 Procedimiento General 13: 7-metoxi-3-nitrometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (1,0 g, 4,5 mmol), $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0,3 g) y AcOH (20 ml). Purificación: HPLC preparatoria. Se aisló **A53** como un sólido blanco: rendimiento de 86 mg (10 %).

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8,99 (bs, 1H), 8,12 (bs, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 5,23 (dd, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,50-3,39 (m, 1H), 2,85-2,75 (m, 1H); MS (ESI) $m/z = 194$ (M+1, positivo); HPLC: 95,13 % (220 nm), 98,79 % (MaxPlot).

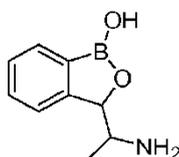
30 **3-(1-Amino-etilo)-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (A54)**



3-(1-Nitro-etilo)-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol

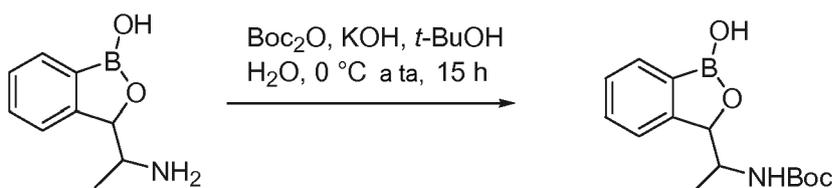
Se añadió una solución de NaOH (1,6 g, 41 mmol) en H₂O (20 ml) a ácido 2-formil fenilborónico (5,1 g, 34 mmol) a ta. La mezcla se agitó durante 15 min y después se añadió nitroetano (2,9 ml, 41 mmol) en gotas. La mezcla se agitó durante 30 min y después la solución de reacción transparente se acidificó con HCl 2 N y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con H₂O y después salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (hexano/EtOAc 2:1) proporcionó el compuesto titular como un aceite incoloro: rendimiento de 6,72 g (cuantitativo).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,78 (dd, *J* = 7,2, 2,9 Hz, 1H), 7,58-7,49 (m, 1H), 7,45 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 18,2, 7,6 Hz, 1H), 5,89 and 5,60 (d, *J* = 6,6 Hz and *J* = 3,5 Hz, 1H), 5,14 and 5,11 (s, 1H), 4,83 and 4,70 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,74-1,59 (m, 3H); MS (ESI) *m/z* = 207 (M-1, negativo).

3-(1-Amino-etilo)-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (A54)

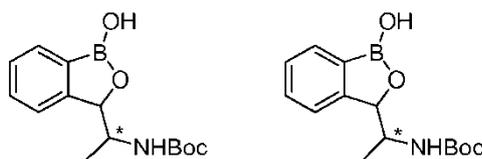
Procedimiento General 12: 3-(1-nitro-etilo)-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (3,2 g, 15 mmol), Ni Raney (30 % p/p, 1,0 g), NH₃ 2 M en EtOH (40 ml). Purificación: cromatografía ultrarrápida (CHCl₃/MeOH/NH₄OH, 10:10:1). Se aisló **A54** como un sólido blanco: rendimiento de 0,25 g (27 %).

pf 118-119 °C; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): se asignan 2 isómeros; 9,13 (bs, 2H), 7,70 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,54-7,39 (m, 2H), 7,39-7,24 (m, 1H), 5,05-4,88 (m, 1H), 3,16 and 3,09-2,93 (m, 1H), 0,99 and 0,75 (d, *J* = 10,2, 6,6 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* = 178 (M+1, positivo); pureza de HPLC: 97,77% (2 isómeros, 30,61 % y 67,16 %) (MaxPlot 200-400 nm), 98,07 % (2 isómeros, 28,39 % y 69,68 %) (220 nm), Anal. calculado para C₉H₁₂BNO₂•0,1H₂O: C 60,30 %; H 6,89 %; N 7,81 %. Hallado: C 60,27 %; H 6,88 %; N 8,25 %.

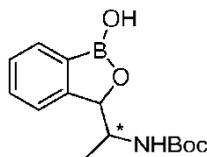
terc-butil éster de ácido [1-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-3-il)-etil]-carbámico (BocA54)

Se añadió KOH (0,5 g, 8,8 mmol) en H₂O a una suspensión de **A54** (1,3 g, 6,8 mmol) en *t*-BuOH (20 ml). La mezcla se agitó a ta 10 min y después se enfrió hasta 0 °C (temperatura de baño). Se añadió Boc₂O (1,5 g, 7,1 mmol) por partes y la solución resultante se dejó calentar hasta ta y se agitó D/N. La mezcla se concentró después parcialmente al vacío y después se extrajo con CH₂Cl₂ (4 × 80 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se lavaron con H₂O, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH 100:1) para proporcionar el compuesto titular como un gel pegajoso rojo: rendimiento de 1,7 g (93 %).

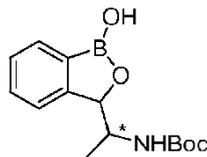
RMN de ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,22 y 9,13 (s, 1H), 7,71-7,61 (m, 1H), 7,47-7,27 (m, 2H), 7,01 y 6,66 (d, *J* = 7,8, *J* = 8,6 Hz 1H), 5,12 y 5,05 (d, *J* = 3,1 Hz, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,12-4,00 (m, 1H), 3,70-3,62 (m, 1H), 1,38 y 1,23 (s, 9H), 0,95 y 0,78 (d, *J* = 6,6 Hz, *J* = 6,6 Hz 3H); MS (ESI) *m/z* = 277 (M-1, negativo); pureza de HPLC: 98,35 % (2 isómeros 31,05 % y 67,30 %) (MaxPlot 200-400 nm), 97,43 % (2 isómeros, 32,72 % y 64,71 %) (220 nm); Anal. Calculado para C₁₄H₂₀BNO₄: C 60,68 %; H 7,27 %; N 5,05 %. Hallado: C 60,86 %; H 7,75 %; N 5,08 %.

Separación de terc-butil éster de ácido [1-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-3-il)-etil]-carbámico diastereómeros A55 y A56

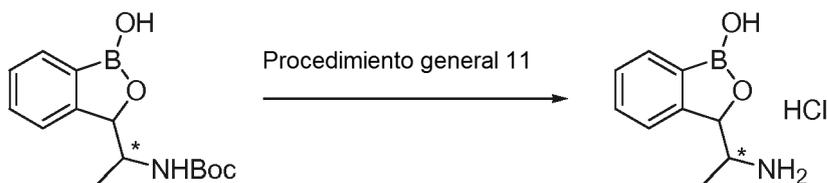
- 5 Se separó una mezcla 2:1 de diastereómeros de terc-butil éster de ácido [1-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-3-il)-etil]-carbámico (1,0 g) por HPLC de fase inversa (MeCN:H₂O con el H₂O que contiene AcOH 0,1 %) para proporcionar los **A55** (0,275 g) y **A56** (0,468 g) que se eluyen más rápido, ambos como liofilizados blancos.

Terc-butil éster de ácido [1-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-3-il)-etil]-carbámico (A55)

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,11 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,29 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,63 (bd, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,03 (bs, 1H), 1,24 (s, 9H), 0,96 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H); MS (ESI): *m/z* = 276 (M-1, negativo); pureza de HPLC: 98,82 % (MaxPlot 200-400 nm), 96,11 % (220 nm).

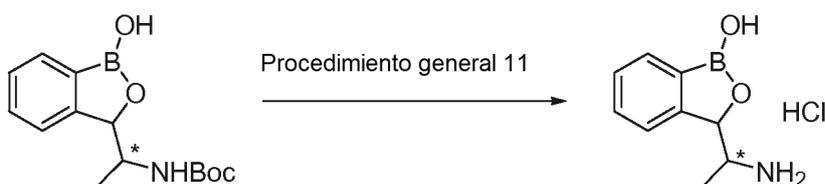
Terc-butil éster de ácido [1-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-3-il)-etil]-carbámico (A56)

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,24 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,37-7,30 (m, 2H), 7,01 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,05 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 3,68-3,63 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 0,78 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); MS (ESI): *m/z* = 276 (M-1, negativo); pureza de HPLC: 99,37 % (MaxPlot 200-400 nm), 98,65 % (220 nm); Anal. calculado para C₁₄H₂₀BNO₄•0,1H₂O: C 60,24 %; H 7,30 %; N 5,02 %. Hallado: C 59,92 %; H 7,34 %; N 5,23 %.

Clorhidrato de 3-(1-amino-etil)-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (A57)

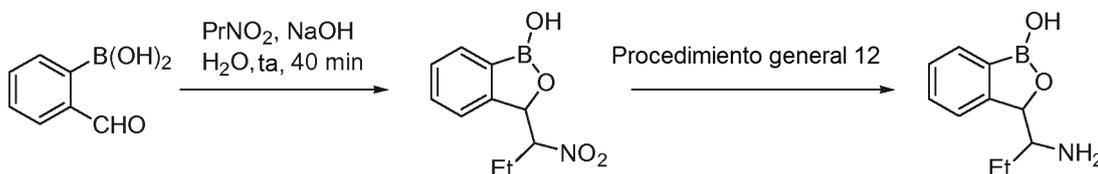
- 20 Procedimiento General 11: **A55** (0,238 g, 0,860 mmol), HCl 4 N en dioxano (8 ml) y dioxano (8 ml). Purificación: HPLC preparatoria (AcOH). Se aisló **A57** como un liofilizado blanco: rendimiento de 56 mg (30 %).

- 25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,57 (bs, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,78 (bs, 3H), 7,51 (d, *J* = 3,5 Hz, 2H), 7,43-7,38 (m, 1H), 5,15 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,47-3,42 (m, 1H), 1,38 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* = 178 (M+1, positivo); pureza de HPLC: 96,55 % (MaxPlot 200-400 nm), 98,30 % (220 nm).

3-(1-Amino-etil)-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (A58)

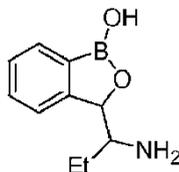
Procedimiento General 11: A56 (0,406 g, 1,47 mmol), HCl 4 N en dioxano (14 ml) y dioxano (10 ml). Purificación: HPLC preparatoria de fase inversa (AcOH 0,1 %). Se aisló A58 como un liofilizado blanco: rendimiento de 124 mg (40 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,66 (bs, 1H), 8,45 (bs, 3H), 7,84 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,52-7,47 (m, 2H), 7,38 (td, $J = 7,0, 1,2$ Hz, 1H), 5,48 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 3,86-3,79 (m, 1H), 0,65 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS (ESI) $m/z = 178$ (M+1, positivo); pureza de HPLC: 98,23 % (MaxPlot 200-400 nm), 98,60 % (220 nm).

3-(1-Amino-propil)-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (A59)**3-(1-Nitro-propil)-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol**

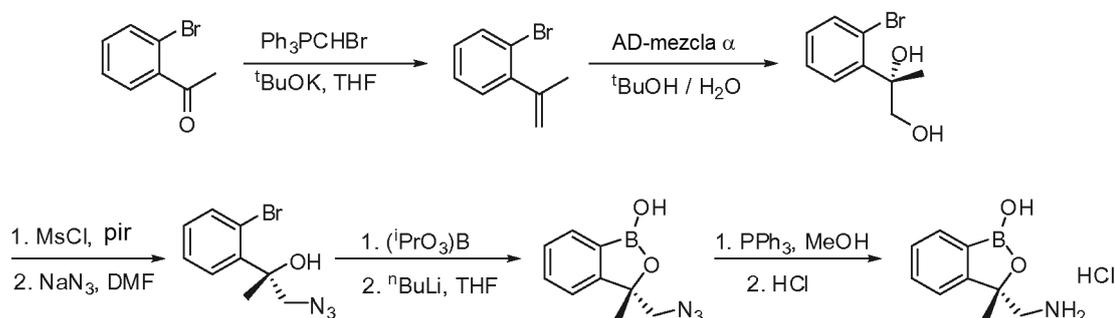
Se añadió una solución de NaOH (2,2 g, 56 mmol) en H₂O (30 ml) al aldehído (7,0 g, 47 mmol) a ta y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Se añadió nitropropano (5,0 ml, 56 mmol) en gotas y la mezcla se agitó durante 40 min. La solución de reacción transparente se acidificó con HCl 2 N y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con H₂O y después salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexano/EtOAc 2:1) para proporcionar el compuesto titular como un aceite incoloro: rendimiento de 8,8 g (85 %).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): se asignan 2 isómeros. 7,77 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,59-7,34 (m, 3H), 5,64 and 5,53 (d, $J = 7,02$ Hz y $J = 5,1$ Hz, 1H) 5,03-5,17 (bs, 1H), 4,51 (ddd, $J = 10,6, 6,9, 3,9$ Hz, 1H), 2,34-2,06 (m, 2H), 1,05-0,94 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

3-(1-Amino-propil)-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (A59)

Procedimiento General 12: 3-(1-nitro-propil)-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (4,7 g, 21 mmol), Ni Raney (30 % p/p, 1,0 g) y NH₃ 2 M en EtOH (50 ml). Purificación: cromatografía ultrarrápida (CHCl₃/MeOH/NH₄OH 10:10:1). Se aisló A59 como un sólido rosa claro: rendimiento de 0,25 g (20 %).

pf 96-97 °C; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): se asignan 2 isómeros; 8,43 (bs, 3H), 7,89-7,69 (m, 2H), 7,60-7,47 y 7,47-7,35 (m, 2H), 5,54 y 5,34 (s, 1H), 3,65 y 3,47 (bs, 1H), 1,71 y 1,25 (dd, $J = 15,0, 7,6$ Hz, 2H), 1,08 y 0,72 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H); MS (ESI) $m/z = 192$ (M+1, positivo); pureza de HPLC: 91,65 % (2 isómeros 41,87 % y 49,78 %) (MaxPlot 200-400 nm), 98,07 % (2 isómeros, 43,34 % y 49,16 %) (220 nm), Anal. calculado para C₁₀H₁₄BNO₂•0,2H₂O: C 61,71 %; H 7,46 %; N 7,20 %. Hallado: C 61,75 %; H 7,34 %; N 7,33 %.

Clorhidrato de (S)-3-(aminometil)-3-metilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (A61)

A una suspensión de bromuro de metiltrifenil fosfonio (108 g, 303 mmol) en THF (750 ml) a temperatura ambiente se añadió KO^tBu (112,24 g, 303 mmol) en partes. Después de agitar durante 5 min, la mezcla de reacción se trató con 2-bromoacetofenona (50,3 g, 253 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y después se interrumpió con cloruro de amonio saturado. Se extrajo 3X con Et_2O y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se evaporaron al vacío. Se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo 100 %) para proporcionar 43,8 g (88 %) de 1-bromo-2-(prop-1-en-2-il)benceno como un aceite incoloro.

Se disolvió AD mix- α (153,4 g) en una mezcla bifásica de agua (550 ml) y $^t\text{BuOH}$ (550 ml) y se enfrió hasta 0°C . Se añadió 1-bromo-2-(prop-1-en-2-il)benceno (21,6 g, 109 mmol) y la mezcla heterogénea se agitó a 0°C durante 18 h, se interrumpió con sulfato sódico (164 g), se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante una hora adicional. Se extrajo 5X con DCM y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se evaporaron al vacío. Se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/ Et_2O 50 %) para proporcionar 19,2 g (76 %) de (S)-2-(2-bromofenil)propano-1,2-diol como un aceite amarillo pálido.

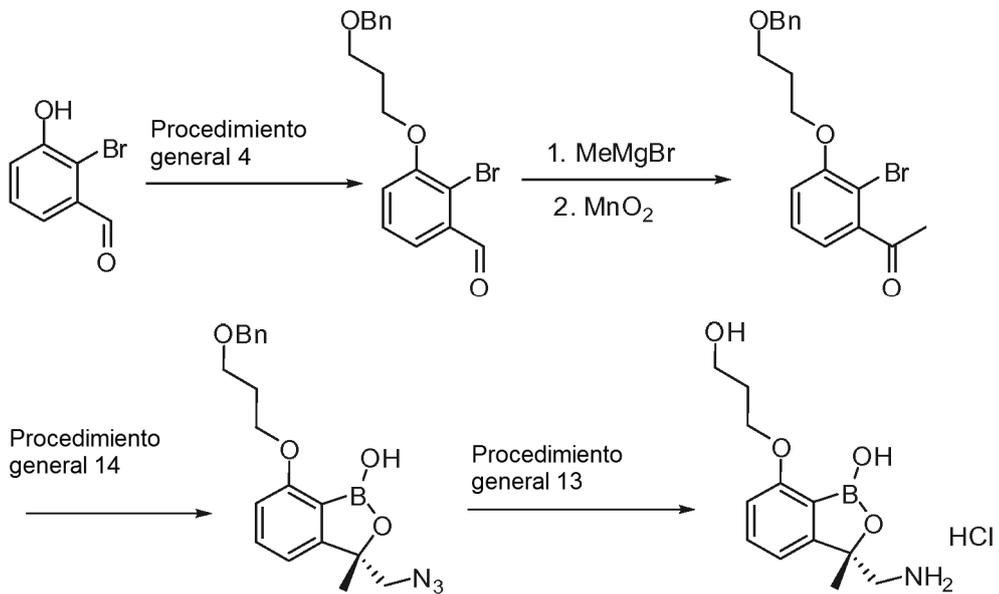
Se disolvió (S)-2-(2-bromofenil)propano-1,2-diol (12,1 g, 52,4 mmol) en piridina (250 ml) y se enfrió hasta 0°C antes de la adición de cloruro de metanosulfonilo (4,0 ml, 52,4 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La piridina se retiró al vacío y el resto se dividió entre DCM y NaHCO_3 acuoso. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se evaporó al vacío para proporcionar el mesilato en bruto. Este material se combinó con NaN_3 (15,3 g, 235,6 mmol), se disolvió en DMF (140 ml) y se calentó hasta 80°C durante 18 h. Se añadió agua (450 ml) y se extrajo 3X con 500 ml de Et_2O . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se evaporaron al vacío. Se purificó por cromatografía de gel de sílice (Et_2O /éter de petróleo 10-20 %) para proporcionar 8,7 g (65 %) de (S)-1-azido-2-(2-bromofenil)propan-2-ol como un aceite naranja.

Se disolvieron (S)-1-azido-2-(2-bromofenil)propan-2-ol (8,7 g, 34,0 mmol) y triisopropil borato (9,4 ml, 40,8 mmol) en 170 ml de tolueno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo con un aparato Dean/Stark para retirar el tolueno y el residuo se disolvió en 150 ml de THF seco. Esta solución se enfrió hasta -78°C y se añadió BuLi (25 M en Hexanos, 15,6 ml, 39,1 mmol) en gotas y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se dejó agitar durante 3 h antes de interrumpirse con 50 ml de HCl 6 M y concentrarse al vacío. Esto se extrajo 3X con 100 ml de DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se evaporaron al vacío. Se purificó por cromatografía en gel de sílice (Et_2O /éter de petróleo 20-30 %) para proporcionar 2,1 g (30 %) de (S)-3-(azidometil)-3-metilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol como un aceite amarillo oscuro.

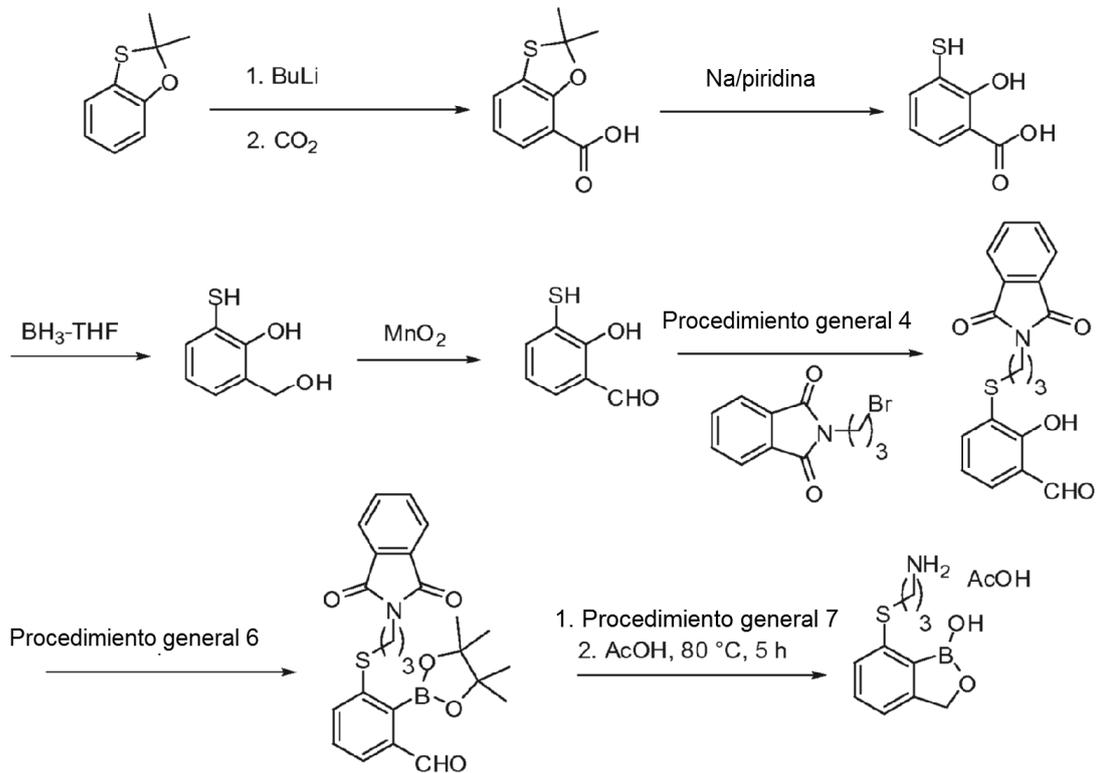
Se disolvieron (S)-3-(azidometil)-3-metilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (700 mg, 3,45 mmol) y trifenil fosfina (1,8 g, 6,9 mmol) en 35 ml de acetonitrilo. Después de 5 min se añadió ácido clorhídrico concentrado (6,9 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente antes de concentrarse al vacío. El residuo se recogió en DCM y se lavó 3X con 20 ml de HCl 2 M. Las capas acuosas combinadas se evaporaron hasta su sequedad al vacío. El sólido resultante se lavó con EtOH y se filtró para retirar productos secundarios, se concentró y se cristalizó a partir de acetonitrilo para proporcionar 160 mg (20 %) de clorhidrato de (S)-3-(aminometil)-3-metilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol como un sólido blanco.

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 9,35 (s, 1H), 8,08 (bs, 3H), 7,85-7,83 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,56-7,23 (m, 3H), 3,40-3,33 (m, 1H), 3,07-3,03 (m, 1H), 1,52 (s, 3H).

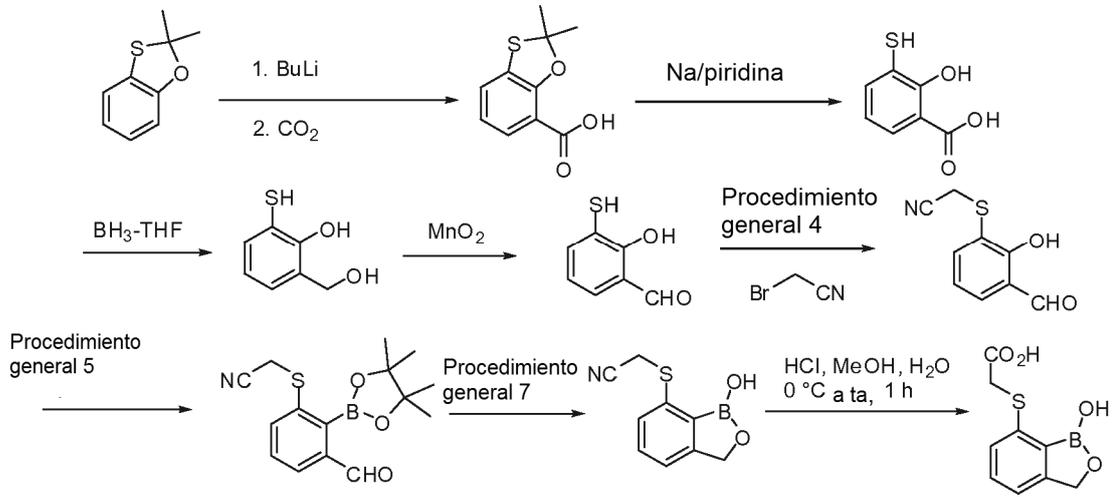
Clorhidrato de (S)-3-(aminometil)-7-(3-hidroxiopropoxi)-3-metilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (A62)



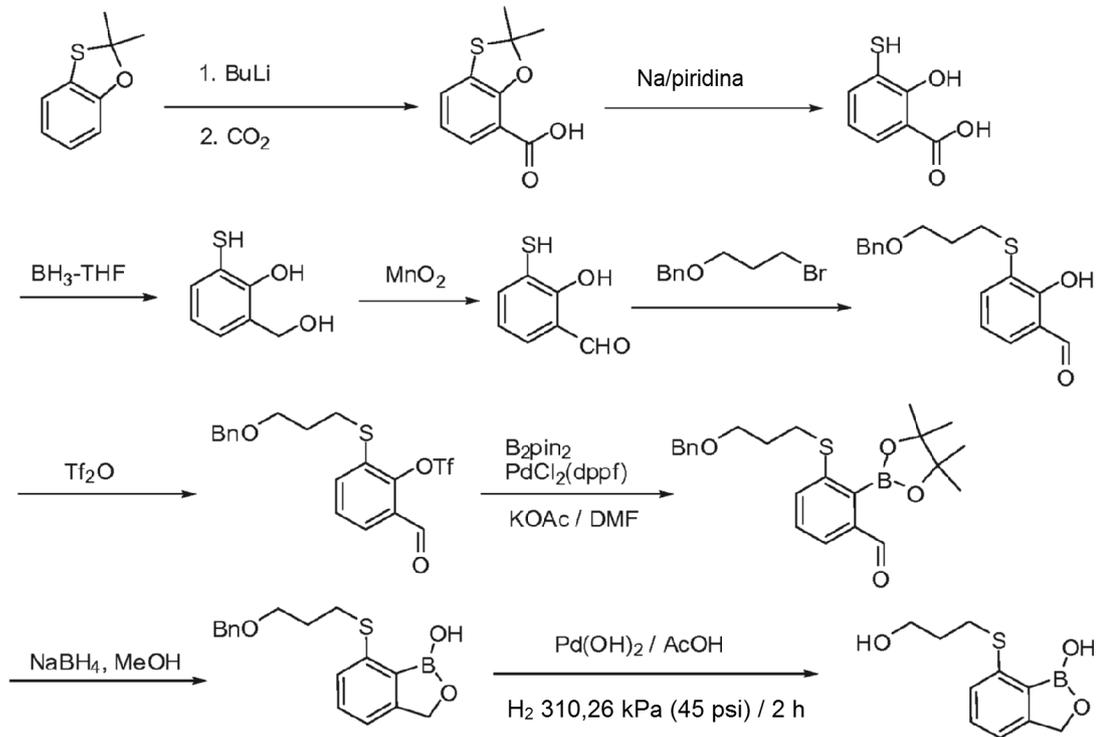
Acetato de 7-(3-aminopropiltio)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (A63)



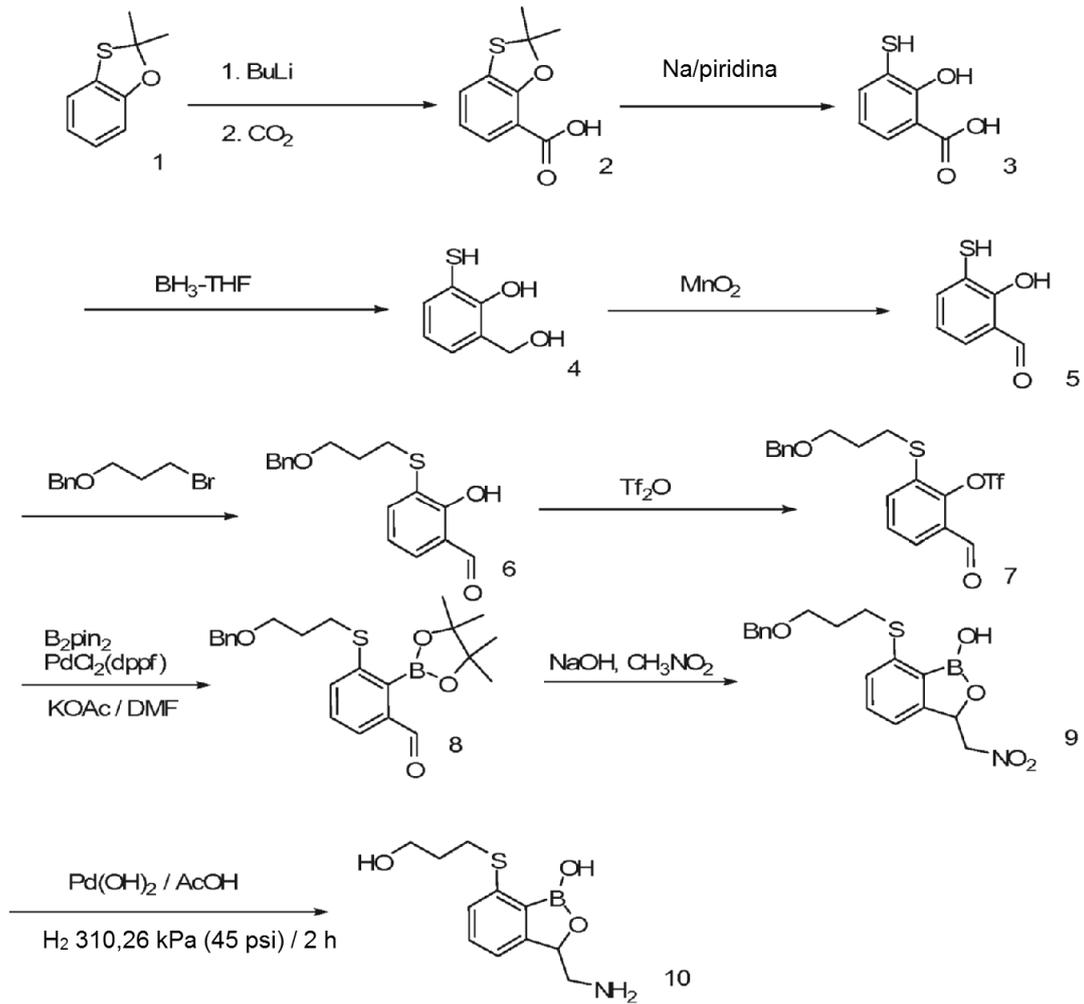
Ácido 2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[*c*][1,2]oxaborol-7-iltio)acético (A64)



7-(3-hidroxigopiltio)benzo[*c*][1,2]oxaborol-1(3*H*)-ol (A65)

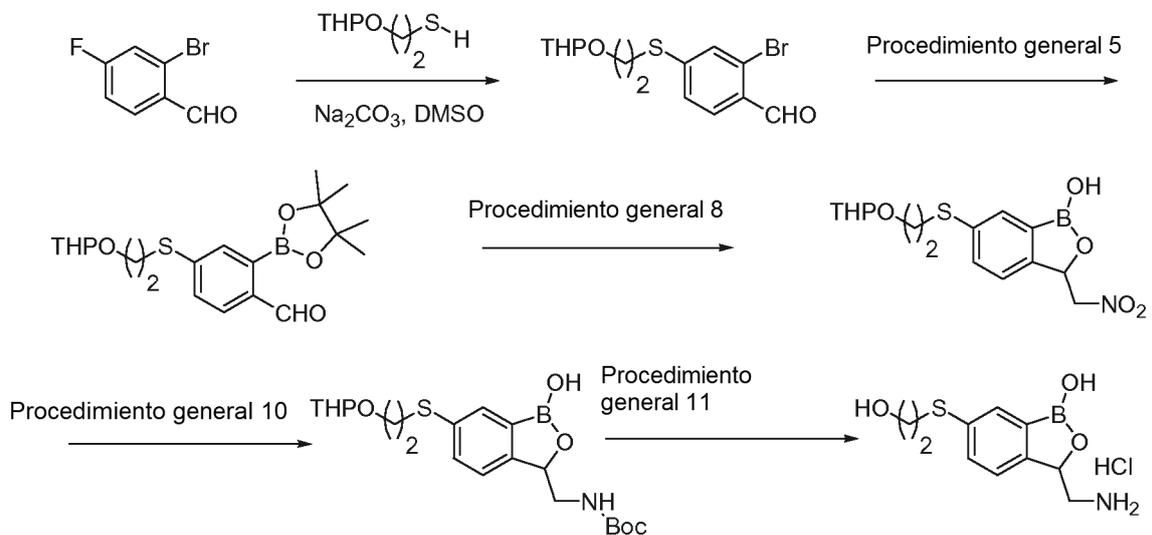


Clorhidrato de 3-aminometil-7-(3-hidroxi-propiltio)-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (A66)



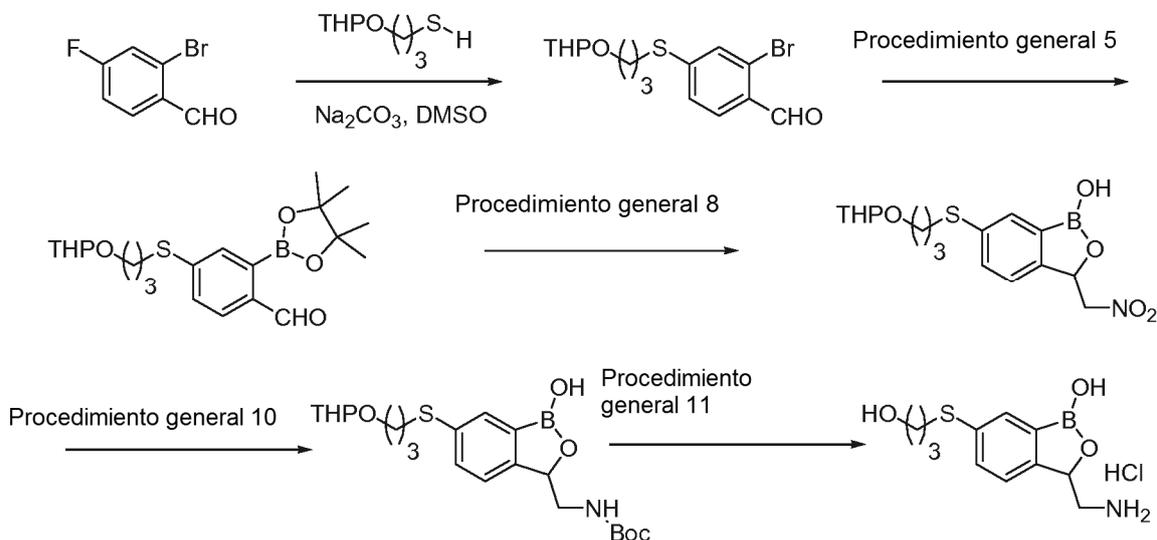
* El compuesto 3 es un prep de la bibliografía - J. Heterocyclic Chem. 18(3), 639-640, 1981.

Sal de clorhidrato de 3-aminometil-6-(2-hidroxi-etilsulfanil)-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (A67)



2-(Tetrahidropiran-2-iloxi)-etanotiol puede generarse según J. Med. Chem. 1999, 42, 706 - 721.

Sal de clorhidrato de 3-aminometil-6-(3-hidroxi-propilsulfanil)-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (A68)



3-(Tetrahidropiran-2-iloxi)-propan-1-tiol puede generarse según J. Med. Chem. 1999, 42, 706 - 721.

5 Ejemplo 2

Ensayos de CMI antifúngica y antibacteriana

Todos los ensayos de CMI de bacterias siguieron las directrices del Instituto de Patrones Clínicos y de Laboratorio (CLSI) para ensayos antimicrobianos 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 ensayos de CMI de levaduras y hongos filamentosos pueden seguir las directrices del Comité Nacional para Patrones Clínicos y de Laboratorio (NCCLS) para ensayos antimicrobianos de levaduras (M27-A2 NCCLS) y hongos filamentosos (Pfaller *et al.*, publicación de NCCLS M38-A - Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi; Approved Standard. Wayne, PA: NCCLS; 2002 (Vol. 22, N.º 16).

15 Ejemplo 3

Ensayo de queratina

Las afinidades de los compuestos por polvo de queratina pueden determinarse por un método descrito en Tatsumi, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 46(12):3797-3801 (2002).

Ejemplo 4

20 Ensayo para determinar que un compuesto inhibe el dominio de edición de ARNt sintetasa en una bacteria

Este ejemplo expone un ensayo representativo para determinar si un compuesto particular inhibe el dominio de edición de un ARS en una bacteria.

La ARNt^{Leu} con carga errónea de [³H]-isoleucina se sintetizó incubando 1 µM de Cdc60p defectuosa en edición de *Saccharomyces cerevisiae* (C326F) en 500 µl de Tris-HCl 50 mM (pH 8,0), MgCl₂ 60 mM, ATP 4 mM, DTT 1 mM, BSA 0,02 % (p/v), ARNt de *E. coli* tRNA (Roche) en bruto 4 mg/ml, isoleucina 0,1 mM y 5 mCi de L-[4,5-³H]isoleucina (100 Ci/mmol, GE Healthcare) y DMSO 20 % (v/v) durante 1 hora a 30°C. La reacción se detuvo añadiendo 10 µl de ácido acético 10 % (v/v) seguido de dos extracciones de fenol ácido (Sigma). El ARNt con carga errónea en la fase acuosa superior se retiró y se precipitó añadiendo dos volúmenes de etanol 96 % (v/v) e incubando a -20°C durante 30 minutos. El precipitado se sedimentó por centrifugación a 13.200 xg durante 30 minutos y el sedimento de ARNt con carga errónea se lavó dos veces con etanol 70 % (v/v) y después se resuspendió en tampón de fosfato de potasio 50 mM pH 5,2.

La reacción se terminó después de 2 horas de incubación a 30°C mediante la adición de ácido acético hasta 0,17 % (v/v). La ARNt^{Leu} en bruto isoleucilada se purificó extrayendo dos veces con extracciones de fenol ácido-cloroformo

(pH 4,3), seguido de precipitación con etanol. El sedimento de ARNt se lavó dos veces con etanol 70 %, se secó y después se resuspendió en fosfato de potasio 50 mM (pH 5,0) y se almacenó a -20°C. Se precipitó una alícuota con TCA 10 % (p/v) para cuantificar ile-ARNt^{Leu}.

5 Se llevaron a cabo ensayos de hidrólisis de edición postransferencia a 30°C en Hepes 50 mM (pH 8), MgCl₂ 10 mM, KCl 30 mM, con ³H-isoleucina-ARNt en bruto (~0,3 µCi/ml). Cada reacción se inició mediante la adición de la enzima 150 nM. En cada punto temporal se añadieron tres alícuotas de 20 µl de la mezcla de reacción a 200 µl de TCA 10 % (p/v) en una placa de filtro Millipore y se precipitó durante 20 minutos a 4°C. El precipitado se filtró y se lavó tres veces con 200 µl de TCA 5 % (p/v), después se secó y se añadieron 20 µl de cóctel de centelleo Supermix. Las placas de filtro Millipore se contaron en el MicroBeta Trilux. La CI₅₀ se determinó por la cantidad de inhibidor que inhibió 50 % de la actividad, se calculó 100 % de edición postransferencia tomando la actividad del control sin enzima de la actividad de enzima de tipo silvestre.

Comparar la concentración mínima inhibidora (CMI) de una cepa de *Escherichia coli tolC* que porta un plásmido derivado de pUC con y sin un inserto génico de *leuS*.

15 Si la CMI de la cepa que porta las copias extra de *leuS* es más de dos veces mayor que la cepa de control, entonces verter en placas de agar LB cuatro veces la concentración de la CMI del compuesto.

Sembrar 1 x 10¹⁰ *E. coli* en diez placas que contienen 4 x CMI del compuesto. Incubar durante 1-2 días a 37°C y seleccionar diez colonias y volver a sembrar en estrías en placas de agar LB 4 x CMI para confirmar la resistencia.

Tomar una gran colonia de cada uno de los diez mutantes resistentes de *E. coli* y resuspender en 50 µ de tampón de PCR.

20 Amplificar el dominio de edición de CDC60 usando una enzima de PCR de corrección de errores y los siguientes cebadores, ggcaccgtggacgtacgacaacatcgc y gggaaacaccccgatcgcgaggcgg.

Purificar el producto de PCR de 980 pb usando kits de limpieza de PCR de Qiagen o Promega.

Amplificar la secuencia del ADN mutante y compararlo con el tipo silvestre. Si el ADN mutante porta mutaciones en el dominio de edición el inhibidor afecta a leucil-ARNt sintetasa mediante el dominio de edición.

25 Ejemplo 5

Ensayo para determinar que un compuesto inhibe el dominio de edición de ARNt sintetasa en un hongo

Este ejemplo detalla un ensayo ejemplar para determinar si un compuesto seleccionado inhibe el dominio de edición de un ARS en un hongo.

30 La ARNtleu con carga errónea de [³H]-isoleucina se puede sintetizar incubando 1 µM de Cdc60p defectuosa en edición de *Saccharomyces cerevisiae* (C326F) en 500 µl de Tris-HCl 50 mM (pH 8,0), MgCl₂ 60 mM, ATP 4 mM, DTT 1 mM, BSA 0,02 % (p/v), ARNt de levadura de cerveza 16 µM (Roche), isoleucina 0,1 mM y 5 mCi de L-[4,5-³H]isoleucina (100 Ci/mmol, GE Healthcare) y DMSO 20 % (v/v) durante 1 hora a 30°C. La reacción se puede detener añadiendo 10 µl de ácido acético 10 % (v/v) seguido de dos extracciones de fenol ácido (Sigma). El ARNt con carga errónea en la fase acuosa superior se puede retirar y precipitar añadiendo dos volúmenes de etanol 96 % (v/v) e incubando a -20°C durante 30 minutos. El precipitado se puede sedimentar por centrifugación a 13.200 xg durante 30 minutos y el sedimento de ARNt con carga errónea se lavó dos veces con etanol 70 % (v/v) y después se resuspendió en tampón de fosfato de potasio 50 mM pH 5,2.

40 La reacción se puede terminar después de 2 horas de incubación a 30°C mediante la adición de ácido acético hasta 0,17 % (v/v). La ARNt^{Leu} en bruto isoleucilada se puede purificar extrayendo dos veces con extracciones de fenol ácido-cloroformo (pH 4,3), seguido de precipitación con etanol. El sedimento de ARNt se puede lavar dos veces con etanol 70 %, secarse y después resuspenderse en fosfato de potasio 50 mM (pH 5,0) y almacenarse a -20°C. Se puede precipitar una alícuota con TCA 10 % (p/v) para cuantificar ile-ARNt^{Leu}.

45 Se pueden llevar a cabo ensayos de hidrólisis de edición postransferencia a 25°C en Hepes 50 mM (pH 7,5), MgCl₂ 10 mM, KCl 30 mM, con ³H-isoleucina-ARNt en bruto (~0,3 µCi/ml). Cada reacción se puede iniciar mediante la adición de la enzima 150 nM. En cada punto temporal se pueden añadir tres alícuotas de 20 µl de la mezcla de reacción a 200 µl de TCA 10 % (p/v) en una placa de filtro Millipore y se precipitó durante 20 min. a 4°C. El precipitado se puede filtrar y lavarse tres veces con 200 µl de TCA 5 % (p/v), después se secó y se pueden añadir 20 µl de cóctel de centelleo Supermix. Las placas de filtro Millipore se pueden contar en el MicroBeta Trilux. La CI₅₀ se puede determinar por la cantidad de inhibidor que inhibió 50 % de la actividad, se calculó 100 % de actividad tomando la actividad del control sin enzima de la actividad de edición postransferencia de enzima de tipo silvestre.

50

Ejemplo 6**Diálisis en equilibrio**

Pueden realizarse experimentos de diálisis en equilibrio en tampón de AARS 1x que contiene Hepes-KOH 50 mM (pH 8,0), MgCl₂ 30 mM y KCl 30 mM. Pueden realizarse experimentos usando aparato dializador DispoEquilibrium de PCPM 5k (Harvard Apparatus, Holliston, MA). En un lado de la membrana de diálisis (lado A), se añadió compuesto de [metileno-¹⁴C] de la invención, 2,04 GBq/mmol (Amersham) a concentraciones que variaron de 1 a 200 μM en 20 μl. En el lado opuesto de la membrana (lado B), se añadió Cdc60p recombinante (LeuRS citoplásmica de *Saccharomyces cerevisiae*) 30 μM y AMP 10 mM (adenosina 5'-monofosfato, Sigma) en 20 μl. Las muestras se incubaron a temperatura ambiente (21°C) agitando al mismo tiempo durante 4,5 h para establecer equilibrio del compuesto de la invención a través de la membrana. En equilibrio, se cuantificó un compuesto de la invención en cada lado de la membrana de diálisis mediante recuento de centelleo usando un contador de centelleo líquido Wallac MicroBeta Trilux modelo 1450. La cantidad de compuesto de la invención unido a Cdc60p se determinó restando [compuesto de la invención]_A de [compuesto de la invención]_B.

Ensayo de intercambio de PPI

El ensayo de intercambio de PPI puede realizarse en tampón AARS 1x que contiene Hepes-KOH 50 mM (pH 8,0), MgCl₂ 30 mM y KCl 30 mM complementado con ATP 2 mM y [³²P] PPI (10⁵ cpm/μmol), leucina 2 mM y Cdc60p recombinante 7 nM. También pueden realizarse experimentos en presencia o ausencia de compuesto de la invención (15 μM) y ARNt (16 μM). Después de una incubación de 20 minutos a 30°C, pueden iniciarse reacciones mediante la adición de ATP. A diversos intervalos temporales, pueden añadirse 45 μl de mezcla de reacción a 100 μl de ácido perclórico 2 % y Na₄P₂O₇ 0,1 M para interrumpir la reacción. Después puede absorberse ATP radiactivo a carbono activado mediante la adición de 30 μl de una suspensión 5 % de Norit A lavado con ácido. Esta mezcla puede filtrarse mediante filtros de vidrio GF/C y lavarse 2x con 200 μl de agua destilada y después 1x con 200 μl de etanol al 95 %. Los filtros pueden secarse y puede contarse el centelleo usando un contador de centelleo líquido Wallac MicroBeta Trilux modelo 1450.

Síntesis de ARNt_{leu} con carga errónea tritiada

La ARNt_{leu} con carga errónea de [³H]-isoleucina se puede sintetizar incubando 1 μM de Cdc60p defectuosa en edición de *Saccharomyces cerevisiae* (C326F) en 500 μl de Tris-HCl 50 mM (pH 8,0), MgCl₂ 60 mM, ATP 4 mM, DTT 1 mM, BSA 0,02 % (p/v), ARNt de levadura de cerveza 16 μM (Roche), isoleucina 0,1 mM y 5 mCi de L-[4,5-³H]isoleucina (100 Ci/mmol, GE Healthcare) y DMSO 20 % (v/v) durante 1 hora a 30°C. La reacción se puede detener añadiendo 10 μl de ácido acético 10 % (v/v) seguido de dos extracciones de fenol ácido (Sigma). El ARNt con carga errónea en la fase acuosa superior se puede retirar y precipitar añadiendo dos volúmenes de etanol 96 % (v/v) e incubando a -20°C durante 30 minutos. El precipitado se puede sedimentar por centrifugación a 13.200 xg durante 30 minutos y el sedimento de ARNt con carga errónea se puede lavar dos veces con etanol 70 % (v/v) y después resuspenderse en tampón de fosfato de potasio 50 mM pH 5,2.

Ensayo de edición postransferencia

El sustrato de ARNt_{leu} con carga errónea de [³H]-isoleucina, 40 nM, puede añadirse a Hepes-KOH 50 mM pH 8,0, KCl 30 mM, MgCl₂ 30 mM, BSA 0,02 % (p/v), DTT 1 mM, Cdc60p de *S. cerevisiae* 2,4 nM a 30°C para iniciar la reacción y se añadieron alícuotas de 20 μl, tomadas en puntos temporales determinados, a 200 μl de ácido tricloroacético (TCA) 10 % (p/v). Los precipitados de TCA pueden lavarse dos veces con 200 μl de TCA helado 5 % (p/v) y filtrarse a través de un filtro Multiscreen HTS HA (Millipore). Puede añadirse cóctel de centelleo Optiphase (Perkin Elmer) a los filtros y el precipitado de TCA se contó en un contador de centelleo líquido Wallac MicroBeta Trilux modelo 1450.

Ejemplo 7**Ensayo para determinar que los compuestos inhiben la actividad de síntesis de AARS.**

Pueden realizarse ensayos de aminoacilación para determinar la tasa de síntesis de leucina/ARNt^{Leu} neta por leucil ARNt sintetasa. Pueden realizarse experimentos en mezclas de reacción de 500 μl que contienen tampón de AARS 1x (Hepes-KOH 50 mM (pH 8,0), MgCl₂ 30 mM y KCl 30 mM) complementado con [¹⁴C]-leucina 20 μM (Perkin-Elmer, 11,32 GBq/mmol.), ARNt de levadura en bruto 16 μM, BSA 0,02 %, ditioneitol 1 mM, LeuRS de levadura recombinante 2 nM (CDC60) y ATP 2 mM. Pueden realizarse reacciones a 30 grados Celsius. A tiempo cero las reacciones pueden iniciarse mediante la adición de ATP. A diversos intervalos temporales, pueden añadirse alícuotas de 20 μl a 150 μl de ácido tricloroacético (TCA) 10 % dentro de un único pocillo de una placa de filtro de membrana de nitrocelulosa de 96 pocillos (Millipore Multiscreen HTS, MSHAN4B50). Cada pocillo puede lavarse 3x con 100 μl de TCA 5 %. Las placas de filtro pueden secarse después bajo una lámpara de calor y los complejos de [¹⁴C]-leucina/ARNt^{Leu} precipitados se cuantificaron mediante recuento de centelleo líquido usando un contador de centelleo líquido Wallac MicroBeta Trilux modelo 1450. Los efectos inhibidores de compuestos de la invención pueden determinarse mediante la adición de hasta 100 μM del compuesto en la mezcla de reacción durante 20 minutos antes de la adición de ATP.

Debe entenderse que la presente invención abarca todas las combinaciones de aspectos con todos los otros aspectos adecuados y/o realizaciones ejemplares descritas en la presente memoria. Debe entenderse que la presente invención también abarca todas las combinaciones de realizaciones ejemplares con todos los otros aspectos adecuados y/o realizaciones ejemplares descritas en la presente memoria.

5 **Listado de secuencias**

- <110> Baker, Stephen J
 Hernandez, Vincent S
 Sharma, Rashmi
 10 Nieman, James A
 Akama, Tsutomu
 Zhang, Yong-Kang
 Plattner, Jacob J
 Alley, Michael RK
 15 Singh, Rajeshwar
 Rock, Fernando
- <120> MOLÉCULAS PEQUEÑAS QUE CONTIENEN BORO
- 20 <130> 64507-5026WO
- <140> PCT/US2008/0675 50
 <141> 19-06-2008
- 25 <150> US 60/945.294
 <151> 20-06-2007
- <150> US 61/041.178
 <151> 31-03-2008
 30 <160> 24
- <170> PatentIn versión 3.5
- 35 <210> 1
 <211> 85
 <212> ADN
 <213> Saccharomyces cerevisiae
- 40 <400> 1
- gggagtttgg ccgagtggtt taaggcgtca gatttaggct ctgatatctt cggatgcaag 60
- ggttcgaatc ccttagctct cacca 85
- <210> 2
 45 <211> 77
 <212> ADN
 <213> Saccharomyces cerevisiae
- <400> 2
 50 gaaactataa ttcaattggt tagaatagta ttttgataag gtacaaatat aggttcaatc 60
- cctgttagtt tcatcca 77
- <210> 3
 55 <211> 258
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
- <220>
 60 <223> Fragmento polipeptídico correspondiente al dominio de edición de una molécula de ARNt sintetasa
- <400> 3

ES 2 655 299 T3

Thr Pro Gln Glu Tyr Ile Gly Val Lys Ile Glu Ala Leu Glu Phe Ala
1 5 10 15

Asp Asp Ala Ala Lys Ile Ile Asp Ser Ser Ser Asp Leu Asp Lys Ser
20 25 30

Lys Lys Phe Tyr Phe Val Ala Ala Thr Leu Arg Pro Glu Thr Met Tyr
35 40 45

Gly Gln Thr Cys Cys Phe Val Ser Pro Thr Ile Glu Tyr Gly Ile Phe
50 55 60

Asp Ala Gly Asp Ser Tyr Phe Ile Thr Thr Glu Arg Ala Phe Lys Asn
65 70 75 80

Met Ser Tyr Gln Lys Leu Thr Pro Lys Arg Gly Phe Tyr Lys Pro Ile
85 90 95

Val Thr Val Pro Gly Lys Ala Phe Ile Gly Thr Lys Ile His Ala Pro
100 105 110

Gln Ser Val Tyr Pro Glu Leu Arg Ile Leu Pro Met Glu Thr Val Ile
115 120 125

Ala Thr Lys Gly Thr Gly Val Val Thr Cys Val Pro Ser Asn Ser Pro
130 135 140

Asp Asp Tyr Ile Thr Thr Lys Asp Leu Leu His Lys Pro Glu Tyr Tyr
145 150 155 160

Gly Ile Lys Pro Glu Trp Ile Asp His Glu Ile Val Pro Ile Met His
165 170 175

Thr Glu Lys Tyr Gly Asp Leu Thr Ala Lys Ala Ile Val Glu Glu Lys
180 185 190

Lys Ile Gln Ser Pro Lys Asp Lys Asn Leu Leu Ala Glu Ala Lys Lys
195 200 205

Ile Ala Tyr Lys Glu Asp Tyr Tyr Thr Gly Thr Met Ile Tyr Gly Pro
210 215 220

Tyr Lys Gly Glu Lys Val Glu Gln Ala Lys Asn Lys Val Lys Ala Asp
225 230 235 240

Met Ile Ala Ala Gly Glu Ala Phe Val Tyr Asn Glu Pro Glu Ser Gln
245 250 255

Asp Pro

- <210> 4
- 5 <211> 280
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 10 <223> Fragmento polipeptídico correspondiente al dominio de edición de una molécula de ARNt sintetasa
- <400> 4

ES 2 655 299 T3

Met Thr Pro Gln Glu Tyr Ile Gly Val Lys Ile Glu Ala Leu Glu Phe
 1 5 10 15
 Ala Asp Asp Ala Ala Lys Ile Ile Asp Ser Ser Ser Asp Leu Asp Lys
 20 25 30
 Ser Lys Lys Phe Tyr Phe Val Ala Ala Thr Leu Arg Pro Glu Thr Met
 35 40 45
 Tyr Gly Gln Thr Cys Cys Phe Val Ser Pro Thr Ile Glu Tyr Gly Ile
 50 55 60
 Phe Asp Ala Gly Asp Ser Tyr Phe Ile Thr Thr Glu Arg Ala Phe Lys
 65 70 75 80
 Asn Met Ser Tyr Gln Lys Leu Thr Pro Lys Arg Gly Phe Tyr Lys Pro
 85 90 95
 Ile Val Thr Val Pro Gly Lys Ala Phe Ile Gly Thr Lys Ile His Ala
 100 105 110
 Pro Gln Ser Val Tyr Pro Glu Leu Arg Ile Leu Pro Met Glu Thr Val
 115 120 125
 Ile Ala Thr Lys Gly Thr Gly Val Val Thr Cys Val Pro Ser Asn Ser
 130 135 140
 Pro Asp Asp Tyr Ile Thr Thr Lys Asp Leu Leu His Lys Pro Glu Tyr
 145 150 155 160
 Tyr Gly Ile Lys Pro Glu Trp Ile Asp His Glu Ile Val Pro Ile Met
 165 170 175
 His Thr Glu Lys Tyr Gly Asp Leu Thr Ala Lys Ala Ile Val Glu Glu
 180 185 190
 Lys Lys Ile Gln Ser Pro Lys Asp Lys Asn Leu Leu Ala Glu Ala Lys
 195 200 205
 Lys Ile Ala Tyr Lys Glu Asp Tyr Tyr Thr Gly Thr Met Ile Tyr Gly
 210 215 220
 Pro Tyr Lys Gly Glu Lys Val Glu Gln Ala Lys Asn Lys Val Lys Ala
 225 230 235 240
 Asp Met Ile Ala Ala Gly Glu Ala Phe Val Tyr Asn Glu Pro Glu Ser
 245 250 255
 Gln Asp Pro Gln Asp Pro Asn Ser Ser Ser Val Asp Lys Leu Ala Ala
 260 265 270
 Ala Leu Glu His His His His His
 275 280

5 <210> 5
 <211> 303
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Fragmento polipeptídico correspondiente al dominio de edición de una molécula de ARNt sintetasa

ES 2 655 299 T3

<400> 5

Thr Cys Thr Pro Glu Tyr Tyr Arg Trp Glu Gln Lys Phe Phe Thr Glu
1 5 10 15

Leu Tyr Lys Lys Gly Leu Val Tyr Lys Lys Thr Ser Ala Val Asn Trp
20 25 30

Cys Pro Asn Asp Gln Thr Val Leu Ala Asn Glu Gln Val Ile Asp Gly
35 40 45

Cys Cys Trp Arg Cys Asp Thr Lys Val Glu Arg Lys Glu Ile Pro Gln
50 55 60

Trp Phe Ile Lys Ile Thr Ala Tyr Ala Asp Glu Leu Leu Asn Asp Leu
65 70 75 80

Asp Lys Leu Asp His Trp Pro Asp Thr Val Lys Thr Met Gln Arg Asn
85 90 95

Trp Ile Gly Arg Ser Glu Gly Val Glu Ile Thr Phe Asn Val Asn Asp
100 105 110

Tyr Asp Asn Thr Leu Thr Val Tyr Thr Thr Arg Pro Asp Thr Phe Met
115 120 125

Gly Cys Thr Tyr Leu Ala Val Ala Ala Gly His Pro Leu Ala Gln Lys
130 135 140

Ala Ala Glu Asn Asn Pro Glu Leu Ala Ala Phe Ile Asp Glu Cys Arg
145 150 155 160

Asn Thr Lys Val Ala Glu Ala Glu Met Ala Thr Met Glu Lys Lys Gly
165 170 175

Val Asp Thr Gly Phe Lys Ala Val His Pro Leu Thr Gly Glu Glu Ile
180 185 190

Pro Val Trp Ala Ala Asn Phe Val Leu Met Glu Tyr Gly Thr Gly Ala
195 200 205

Val Met Ala Val Pro Gly His Asp Gln Arg Asp Tyr Glu Phe Ala Ser
210 215 220

Lys Tyr Gly Leu Asn Ile Lys Pro Val Ile Leu Ala Ala Asp Gly Ser
225 230 235 240

Glu Pro Asp Leu Ser Gln Gln Ala Leu Thr Glu Lys Gly Val Leu Phe
245 250 255

Asn Ser Gly Glu Phe Asn Gly Leu Asp His Glu Ala Ala Phe Asn Ala
260 265 270

Ile Ala Asp Lys Leu Thr Ala Met Gly Val Gly Glu Arg Lys Val Asn
275 280 285

Tyr Arg Leu Arg Asp Trp Gly Val Ser Arg Gln Arg Tyr Trp Gly
290 295 300

5

ES 2 655 299 T3

<210> 6
 <211> 308
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Fragmento polipeptídico correspondiente al dominio de edición de una molécula de ARNt sintetasa

10

<400> 6

```

    Thr Cys Lys Pro Asp Tyr Tyr Arg Trp Glu Gln Trp Leu Phe Thr Arg
    1          5          10          15
    Leu Phe Glu Lys Gly Val Ile Tyr Arg Lys Asn Gly Thr Val Asn Trp
                20          25          30
    Asp Pro Ala Asp Gln Thr Val Leu Ala Asn Glu Gln Val Ile Asp Gly
                35          40          45
    Arg Gly Trp Arg Ser Gly Ala Leu Ile Glu Lys Arg Glu Ile Pro Met
        50          55          60
    Tyr Tyr Phe Arg Ile Thr Asp Tyr Ala Asp Glu Leu Leu Glu Ser Leu
    65          70          75          80
    Asp Glu Leu Pro Gly Trp Pro Glu Gln Val Lys Thr Met Gln Arg Asn
                85          90          95
    Trp Ile Gly Lys Ser Arg Gly Met Glu Val Gln Phe Pro Tyr Asp Gln
                100          105          110
    
```

ES 2 655 299 T3

Ala Ser Ile Gly His Glu Gly Thr Leu Lys Val Phe Thr Thr Arg Pro
 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Gly Ala Thr Tyr Val Ala Val Ala Ala Glu His Pro
 130 135 140
 Leu Ala Thr Gln Ala Ala Gln Gly Asn Ala Ala Leu Gln Ala Phe Ile
 145 150 155 160
 Asp Glu Cys Lys Ser Gly Ser Val Ala Glu Ala Asp Met Ala Thr Gln
 165 170 175
 Glu Lys Lys Gly Met Ala Thr Ser Leu Phe Val Glu His Pro Leu Thr
 180 185 190
 Gly Glu Lys Leu Pro Val Trp Val Ala Asn Tyr Val Leu Met His Tyr
 195 200 205
 Gly Asp Gly Ala Val Met Ala Val Pro Ala His Asp Glu Arg Asp Phe
 210 215 220
 Glu Phe Ala His Lys Tyr Asn Leu Pro Val Lys Ala Val Val Arg Thr
 225 230 235 240
 Ser Ala Gly Asp Asp Val Gly Ser Glu Trp Leu Ala Ala Tyr Gly Glu
 245 250 255
 His Gly Gln Leu Ile Asn Ser Gly Glu Phe Asp Gly Leu Asp Phe Gln
 260 265 270
 Gly Ala Phe Asp Ala Ile Glu Ala Ala Leu Ile Arg Lys Asp Leu Gly
 275 280 285
 Lys Ser Arg Thr Gln Phe Arg Leu Arg Asp Trp Gly Ile Ser Arg Gln
 290 295 300
 Arg Tyr Trp Gly
 305

- <210> 7
- <211> 298
- 5 <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 10 <223> Fragmento polipeptídico correspondiente al dominio de edición de una molécula de ARNt sintetasa
- <400> 7

Thr Thr Asp Pro Glu Tyr Tyr Lys Trp Thr Gln Trp Ile Phe Ile Gln
 1 5 10 15
 Leu Tyr Asn Lys Gly Leu Ala Tyr Val Asp Glu Val Ala Val Asn Trp

ES 2 655 299 T3

20 25 30
 Cys Pro Ala Leu Gly Thr Val Leu Ser Asn Glu Glu Val Ile Asp Gly
 35 40 45
 Val Ser Glu Arg Gly Gly His Pro Val Tyr Arg Lys Pro Met Lys Gln
 50 55 60
 Trp Val Leu Lys Ile Thr Glu Tyr Ala Asp Gln Leu Leu Ala Asp Leu
 65 70 75 80
 Asp Asp Leu Asp Trp Pro Glu Ser Leu Lys Asp Met Gln Arg Asn Trp
 85 90 95
 Ile Gly Arg Ser Glu Gly Ala Lys Val Ser Phe Asp Val Asp Asn Thr
 100 105 110
 Glu Gly Lys Val Glu Val Phe Thr Thr Arg Pro Asp Thr Ile Tyr Gly
 115 120 125
 Ala Ser Phe Leu Val Leu Ser Pro Glu His Ala Leu Val Asn Ser Ile
 130 135 140
 Thr Thr Asp Glu Tyr Lys Glu Lys Val Lys Ala Tyr Gln Thr Glu Ala
 145 150 155 160
 Ser Lys Lys Ser Asp Leu Glu Arg Thr Asp Leu Ala Lys Asp Lys Ser
 165 170 175
 Gly Val Phe Thr Gly Ala Tyr Ala Ile Asn Pro Leu Ser Gly Glu Lys
 180 185 190
 Val Gln Ile Trp Ile Ala Asp Tyr Val Leu Ser Thr Tyr Gly Thr Gly
 195 200 205
 Ala Ile Met Ala Val Pro Ala His Asp Asp Arg Asp Tyr Glu Phe Ala
 210 215 220
 Lys Lys Phe Asp Leu Leu Ile Ile Glu Val Ile Glu Gly Gly Asn Val
 225 230 235 240
 Glu Glu Ala Ala Tyr Thr Gly Glu Gly Lys His Ile Asn Ser Gly Glu
 245 250 255
 Leu Asp Gly Leu Glu Asn Glu Ala Ala Ile Thr Lys Ala Ile Gln Leu
 260 265 270
 Leu Glu Gln Lys Gly Ala Gly Glu Lys Lys Val Tyr Lys Leu Arg Asp
 275 280 285
 Trp Leu Phe Ser Arg Gln Arg Tyr Trp Gly
 290 295

290

- <210> 8
- 5 <211> 192
- <212> PRT
- <213> Escherichia coli

<400> 8

10

ES 2 655 299 T3

Gly Arg Ser Glu Gly Val Glu Ile Thr Phe Asn Val Asn Asp Tyr Asp
 1 5 10 15
 Asn Thr Leu Thr Val Tyr Thr Thr Arg Pro Asp Thr Phe Met Gly Cys
 20 25 30
 Thr Tyr Leu Ala Val Ala Ala Gly His Pro Leu Ala Gln Lys Ala Ala
 35 40 45
 Glu Asn Asn Pro Glu Leu Ala Ala Phe Ile Asp Glu Cys Arg Asn Thr
 50 55 60
 Lys Val Ala Glu Ala Glu Met Ala Thr Met Glu Lys Lys Gly Val Asp
 65 70 75 80
 Thr Gly Phe Lys Ala Val His Pro Leu Thr Gly Glu Glu Ile Pro Val
 85 90 95
 Trp Ala Ala Asn Phe Val Leu Met Glu Tyr Gly Thr Gly Ala Val Met
 100 105 110
 Ala Val Pro Gly His Asp Gln Arg Asp Tyr Glu Phe Ala Ser Lys Tyr
 115 120 125
 Gly Leu Asn Ile Lys Pro Val Ile Leu Ala Ala Asp Gly Ser Glu Pro
 130 135 140
 Asp Leu Ser Gln Gln Ala Leu Thr Glu Lys Gly Val Leu Phe Asn Ser
 145 150 155 160
 Gly Glu Phe Asn Gly Leu Asp His Glu Ala Ala Phe Asn Ala Ile Ala
 165 170 175
 Asp Lys Leu Thr Ala Met Gly Val Gly Glu Arg Lys Val Asn Tyr Arg
 180 185 190

<210> 9
 <211> 197
 5 <212> PRT
 <213> Pseudomonas aeruginosa

<400> 9

10 Gly Lys Ser Arg Gly Met Glu Val Gln Phe Pro Tyr Asp Gln Ala Ser
 1 5 10 15

ES 2 655 299 T3

Ile Gly His Glu Gly Thr Leu Lys Val Phe Thr Thr Arg Pro Asp Thr
 20 25 30

Leu Met Gly Ala Thr Tyr Val Ala Val Ala Ala Glu His Pro Leu Ala
 35 40 45

Thr Gln Ala Ala Gln Gly Asn Ala Ala Leu Gln Ala Phe Ile Asp Glu
 50 55 60

Cys Lys Ser Gly Ser Val Ala Glu Ala Asp Met Ala Thr Gln Glu Lys
 65 70 75 80

Lys Gly Met Ala Thr Ser Leu Phe Val Glu His Pro Leu Thr Gly Glu
 85 90 95

Lys Leu Pro Val Trp Val Ala Asn Tyr Val Leu Met His Tyr Gly Asp
 100 105 110

Gly Ala Val Met Ala Val Pro Ala His Asp Glu Arg Asp Phe Glu Phe
 115 120 125

Ala His Lys Tyr Asn Leu Pro Val Lys Ala Val Val Arg Thr Ser Ala
 130 135 140

Gly Asp Asp Val Gly Ser Glu Trp Leu Ala Ala Tyr Gly Glu His Gly
 145 150 155 160

Gln Leu Ile Asn Ser Gly Glu Phe Asp Gly Leu Asp Phe Gln Gly Ala
 165 170 175

Phe Asp Ala Ile Glu Ala Ala Leu Ile Arg Lys Asp Leu Gly Lys Ser
 180 185 190

Arg Thr Gln Phe Arg
 195

<210> 10
 <211> 188
 5 <212> PRT
 <213> Staphylococcus aureus

<400> 10

Gly Arg Ser Glu Gly Ala Lys Val Ser Phe Asp Val Asp Asn Thr Glu
 1 5 10 15

Gly Lys Val Glu Val Phe Thr Thr Arg Pro Asp Thr Ile Tyr Gly Ala
 20 25 30

Ser Phe Leu Val Leu Ser Pro Glu His Ala Leu Val Asn Ser Ile Thr
 35 40 45

10

ES 2 655 299 T3

Thr Asp Glu Tyr Lys Glu Lys Val Lys Ala Tyr Gln Thr Glu Ala Ser
 50 55 60
 Lys Lys Ser Asp Leu Glu Arg Thr Asp Leu Ala Lys Asp Lys Ser Gly
 65 70 75 80
 Val Phe Thr Gly Ala Tyr Ala Ile Asn Pro Leu Ser Gly Glu Lys Val
 85 90 95
 Gln Ile Trp Ile Ala Asp Tyr Val Leu Ser Thr Tyr Gly Thr Gly Ala
 100 105 110
 Ile Met Ala Val Pro Ala His Asp Asp Arg Asp Tyr Glu Phe Ala Lys
 115 120 125
 Lys Phe Asp Leu Leu Ile Ile Glu Val Ile Glu Gly Gly Asn Val Glu
 130 135 140
 Glu Ala Ala Tyr Thr Gly Glu Gly Lys His Ile Asn Ser Gly Glu Leu
 145 150 155 160
 Asp Gly Leu Glu Asn Glu Ala Ala Ile Thr Lys Ala Ile Gln Leu Leu
 165 170 175
 Glu Gln Lys Gly Ala Gly Glu Lys Lys Val Tyr Lys
 180 185

<210> 11
 <211> 860
 <212> PRT
 <213> Escherichia coli

5

<400> 11

Met Gln Glu Gln Tyr Arg Pro Glu Glu Ile Glu Ser Lys Val Gln Leu
 1 5 10 15
 His Trp Asp Glu Lys Arg Thr Phe Glu Val Thr Glu Asp Glu Ser Lys
 20 25 30
 Glu Lys Tyr Tyr Cys Leu Ser Met Leu Pro Tyr Pro Ser Gly Arg Leu
 35 40 45
 His Met Gly His Val Arg Asn Tyr Thr Ile Gly Asp Val Ile Ala Arg
 50 55 60
 Tyr Gln Arg Met Leu Gly Lys Asn Val Leu Gln Pro Ile Gly Trp Asp
 65 70 75 80
 Ala Phe Gly Leu Pro Ala Glu Gly Ala Ala Val Lys Asn Asn Thr Ala
 85 90 95
 Pro Ala Pro Trp Thr Tyr Asp Asn Ile Ala Tyr Met Lys Asn Gln Leu

10

ES 2 655 299 T3

645 650 655

Glu Trp Gln Glu Ser Gly Val Glu Gly Ala Asn Arg Phe Leu Lys Arg
660 665 670

Val Trp Lys Leu Val Tyr Glu His Thr Ala Lys Gly Asp Val Ala Ala
675 680 685

Leu Asn Val Asp Ala Leu Thr Glu Asn Gln Lys Ala Leu Arg Arg Asp
690 695 700

Val His Lys Thr Ile Ala Lys Val Thr Asp Asp Ile Gly Arg Arg Gln
705 710 715 720

Thr Phe Asn Thr Ala Ile Ala Ala Ile Met Glu Leu Met Asn Lys Leu
725 730 735

Ala Lys Ala Pro Thr Asp Gly Glu Gln Asp Arg Ala Leu Met Gln Glu
740 745 750

Ala Leu Leu Ala Val Val Arg Met Leu Asn Pro Phe Thr Pro His Ile
755 760 765

Cys Phe Thr Leu Trp Gln Glu Leu Lys Gly Glu Gly Asp Ile Asp Asn
770 775 780

Ala Pro Trp Pro Val Ala Asp Glu Lys Ala Met Val Glu Asp Ser Thr
785 790 795 800

Leu Val Val Val Gln Val Asn Gly Lys Val Arg Ala Lys Ile Thr Val
805 810 815

Pro Val Asp Ala Thr Glu Glu Gln Val Arg Glu Arg Ala Gly Gln Glu
820 825 830

His Leu Val Ala Lys Tyr Leu Asp Gly Val Thr Val Arg Lys Val Ile
835 840 845

Tyr Val Pro Gly Lys Leu Leu Asn Leu Val Val Gly
850 855 860

<210> 12
 <211> 868
 5 <212> PRT
 <213> Pseudomonas aeruginosa

<400> 12

Met His Glu Gln Tyr Thr Pro Arg Asp Val Glu Ala Ala Ala Gln Asn
1 5 10 15

Ala Trp Asp Glu Gln Gln Ser Phe Ala Val Thr Glu Gln Pro Gly Lys
20 25 30

10

ES 2 655 299 T3

Glu Thr Tyr Tyr Cys Leu Ser Met Phe Pro Tyr Pro Ser Gly Lys Leu
 35 40 45
 His Met Gly His Val Arg Asn Tyr Thr Ile Gly Asp Val Ile Ala Arg
 50 55 60
 Tyr Gln Arg Met Leu Gly Lys Asn Val Leu Gln Pro Met Gly Trp Asp
 65 70 75 80
 Ala Phe Gly Met Pro Ala Glu Asn Ala Ala Met Lys Asn Asn Val Ala
 85 90 95
 Pro Ala Lys Trp Thr Tyr Glu Asn Ile Asp Tyr Met Lys Thr Gln Leu
 100 105 110
 Lys Ser Leu Gly Leu Ala Ile Asp Trp Ser Arg Glu Val Thr Thr Cys
 115 120 125
 Lys Pro Asp Tyr Tyr Arg Trp Glu Gln Trp Leu Phe Thr Arg Leu Phe
 130 135 140
 Glu Lys Gly Val Ile Tyr Arg Lys Asn Gly Thr Val Asn Trp Asp Pro
 145 150 155 160
 Ala Asp Gln Thr Val Leu Ala Asn Glu Gln Val Ile Asp Gly Arg Gly
 165 170 175
 Trp Arg Ser Gly Ala Leu Ile Glu Lys Arg Glu Ile Pro Met Tyr Tyr
 180 185 190
 Phe Arg Ile Thr Asp Tyr Ala Asp Glu Leu Leu Glu Ser Leu Asp Glu
 195 200 205
 Leu Pro Gly Trp Pro Glu Gln Val Lys Thr Met Gln Arg Asn Trp Ile
 210 215 220
 Gly Lys Ser Arg Gly Met Glu Val Gln Phe Pro Tyr Asp Gln Ala Ser
 225 230 235 240
 Ile Gly His Glu Gly Thr Leu Lys Val Phe Thr Thr Arg Pro Asp Thr
 245 250 255
 Leu Met Gly Ala Thr Tyr Val Ala Val Ala Ala Glu His Pro Leu Ala
 260 265 270
 Thr Gln Ala Ala Gln Gly Asn Ala Ala Leu Gln Ala Phe Ile Asp Glu
 275 280 285
 Cys Lys Ser Gly Ser Val Ala Glu Ala Asp Met Ala Thr Gln Glu Lys
 290 295 300

ES 2 655 299 T3

Lys Gly Met Ala Thr Ser Leu Phe Val Glu His Pro Leu Thr Gly Glu
 305 310 315 320
 Lys Leu Pro Val Trp Val Ala Asn Tyr Val Leu Met His Tyr Gly Asp
 325 330 335
 Gly Ala Val Met Ala Val Pro Ala His Asp Glu Arg Asp Phe Glu Phe
 340 345 350
 Ala His Lys Tyr Asn Leu Pro Val Lys Ala Val Val Arg Thr Ser Ala
 355 360 365
 Gly Asp Asp Val Gly Ser Glu Trp Leu Ala Ala Tyr Gly Glu His Gly
 370 375 380
 Gln Leu Ile Asn Ser Gly Glu Phe Asp Gly Leu Asp Phe Gln Gly Ala
 385 390 395 400
 Phe Asp Ala Ile Glu Ala Ala Leu Ile Arg Lys Asp Leu Gly Lys Ser
 405 410 415
 Arg Thr Gln Phe Arg Leu Arg Asp Trp Gly Ile Ser Arg Gln Arg Tyr
 420 425 430
 Trp Gly Cys Pro Ile Pro Ile Ile His Cys Pro Ser Cys Gly Asp Val
 435 440 445
 Pro Val Pro Glu Asp Gln Leu Pro Val Thr Leu Pro Glu Asn Val Val
 450 455 460
 Pro Asp Gly Ala Gly Ser Pro Leu Ala Arg Met Pro Glu Phe Tyr Glu
 465 470 475 480
 Cys Thr Cys Pro Lys Cys Gly Thr Ala Ala Lys Arg Glu Thr Asp Thr
 485 490 495
 Met Asp Thr Phe Val Glu Ser Ser Trp Tyr Phe Ala Arg Tyr Ala Ser
 500 505 510
 Pro Asn Tyr Asp Lys Gly Leu Val Asp Pro Lys Ala Ala Asn His Trp
 515 520 525
 Leu Pro Val Asp Gln Tyr Ile Gly Gly Ile Glu His Ala Ile Leu His
 530 535 540
 Leu Leu Tyr Ala Arg Phe Phe His Lys Leu Met Arg Asp Glu Gly Leu
 545 550 555 560
 Val Thr Ser Asn Glu Pro Phe Lys Asn Leu Leu Thr Gln Gly Met Val
 565 570 575

ES 2 655 299 T3

Val Ala Glu Thr Tyr Tyr Arg Val Ala Ser Asn Gly Gly Lys Asp Trp
 580 585 590
 Phe Asn Pro Ala Asp Val Glu Ile Glu Arg Asp Ala Lys Ala Lys Ile
 595 600 605
 Ile Gly Ala Arg Leu Lys Thr Asp Gly Leu Pro Val Glu Ile Gly Gly
 610 615 620
 Thr Glu Lys Met Ser Lys Ser Lys Asn Asn Gly Val Asp Pro Gln Ser
 625 630 635 640
 Met Ile Glu Gln Tyr Gly Ala Asp Thr Cys Arg Leu Phe Met Met Phe
 645 650 655
 Ala Ser Pro Pro Asp Met Ser Leu Glu Trp Ser Asp Ser Gly Val Glu
 660 665 670
 Gly Ala Ser Arg Phe Leu Arg Arg Val Trp Arg Leu Ala Gln Ala His
 675 680 685
 Val Ala Gln Gly Leu Pro Gly Gln Leu Asp Ile Ala Ala Leu Ser Asp
 690 695 700
 Glu Gln Lys Val Ile Arg Arg Ala Ile His Ala Ala Ile Lys Gln Ala
 705 710 715 720
 Ser Thr Asp Val Gly Gln Phe His Lys Phe Asn Thr Ala Ile Ala Gln
 725 730 735
 Val Met Thr Val Met Asn Val Leu Glu Lys Ala Pro Gln Val Thr Ala
 740 745 750
 Gln Asp Arg Ala Leu Leu Gln Glu Gly Leu Glu Ala Val Thr Leu Leu
 755 760 765
 Leu Ala Pro Ile Thr Pro His Ile Ser His Glu Leu Trp Lys Gln Leu
 770 775 780
 Gly His Glu Gln Ala Val Ile Asp Ala Thr Trp Pro Ser Val Asp Glu
 785 790 795 800
 Ser Ala Leu Val Gln Asp Thr Val Thr Leu Val Val Gln Val Asn Gly
 805 810 815
 Lys Leu Arg Gly Gln Val Glu Met Pro Ala Ala Ala Ser Arg Glu Glu
 820 825 830
 Ile Glu Ala Ala Ala Arg Asn Asn Glu Asn Val Leu Arg Phe Thr Asp
 835 840 845
 Gly Leu Thr Ile Arg Lys Val Ile Val Val Pro Gly Lys Leu Val Asn
 850 855 860
 Ile Val Ala Asn
 865

5 <210> 13
 <211> 804
 <212> PRT

ES 2 655 299 T3

<213> Staphylococcus aureus

<400> 13

Met Asn Tyr Asn His Asn Gln Ile Glu Lys Lys Trp Gln Asp Tyr Trp
 1 5 10 15

Asp Glu Asn Lys Thr Phe Lys Thr Asn Asp Asn Leu Gly Gln Lys Lys
 20 25 30

Phe Tyr Ala Leu Asp Met Phe Pro Tyr Pro Ser Gly Ala Gly Leu His
 35 40 45

Val Gly His Pro Glu Gly Tyr Thr Ala Thr Asp Ile Ile Ser Arg Tyr
 50 55 60

Lys Arg Met Gln Gly Tyr Asn Val Leu His Pro Met Gly Trp Asp Ala
 65 70 75 80

Phe Gly Leu Pro Ala Glu Gln Tyr Ala Leu Asp Thr Gly Asn Asp Pro
 85 90 95

Arg Glu Phe Thr Lys Lys Asn Ile Gln Thr Phe Lys Arg Gln Ile Lys
 100 105 110

Glu Leu Gly Phe Ser Tyr Asp Trp Asp Arg Glu Val Asn Thr Thr Asp
 115 120 125

Pro Glu Tyr Tyr Lys Trp Thr Gln Trp Ile Phe Ile Gln Leu Tyr Asn
 130 135 140

Lys Gly Leu Ala Tyr Val Asp Glu Val Ala Val Asn Trp Cys Pro Ala
 145 150 155 160

Leu Gly Thr Val Leu Ser Asn Glu Glu Val Ile Asp Gly Val Ser Glu
 165 170 175

Arg Gly Gly His Pro Val Tyr Arg Lys Pro Met Lys Gln Trp Val Leu
 180 185 190

Lys Ile Thr Glu Tyr Ala Asp Gln Leu Leu Ala Asp Leu Asp Asp Leu
 195 200 205

5

ES 2 655 299 T3

Asp Trp Pro Glu Ser Leu Lys Asp Met Gln Arg Asn Trp Ile Gly Arg
 210 215 220

Ser Glu Gly Ala Lys Val Ser Phe Asp Val Asp Asn Thr Glu Gly Lys
 225 230 235 240

Val Glu Val Phe Thr Thr Arg Pro Asp Thr Ile Tyr Gly Ala Ser Phe
 245 250 255

Leu Val Leu Ser Pro Glu His Ala Leu Val Asn Ser Ile Thr Thr Asp
 260 265 270

Glu Tyr Lys Glu Lys Val Lys Ala Tyr Gln Thr Glu Ala Ser Lys Lys
 275 280 285

Ser Asp Leu Glu Arg Thr Asp Leu Ala Lys Asp Lys Ser Gly Val Phe
 290 295 300

Thr Gly Ala Tyr Ala Ile Asn Pro Leu Ser Gly Glu Lys Val Gln Ile
 305 310 315 320

Trp Ile Ala Asp Tyr Val Leu Ser Thr Tyr Gly Thr Gly Ala Ile Met
 325 330 335

Ala Val Pro Ala His Asp Asp Arg Asp Tyr Glu Phe Ala Lys Lys Phe
 340 345 350

Asp Leu Leu Ile Ile Glu Val Ile Glu Gly Gly Asn Val Glu Glu Ala
 355 360 365

Ala Tyr Thr Gly Glu Gly Lys His Ile Asn Ser Gly Glu Leu Asp Gly
 370 375 380

Leu Glu Asn Glu Ala Ala Ile Thr Lys Ala Ile Gln Leu Leu Glu Gln
 385 390 395 400

Lys Gly Ala Gly Glu Lys Lys Val Asn Tyr Lys Leu Arg Asp Trp Leu
 405 410 415

Phe Ser Arg Gln Arg Tyr Trp Gly Glu Pro Ile Pro Val Ile His Trp
 420 425 430

Glu Asp Gly Thr Met Thr Thr Val Pro Glu Glu Glu Leu Pro Leu Leu
 435 440 445

Leu Pro Glu Thr Asp Glu Ile Lys Pro Ser Gly Thr Gly Glu Ser Pro
 450 455 460

Leu Ala Asn Ile Asp Ser Phe Val Asn Val Val Asp Glu Lys Thr Gly
 465 470 475 480

ES 2 655 299 T3

Met Lys Gly Arg Arg Glu Thr Asn Thr Met Pro Gln Trp Ala Gly Ser
 485 490 495

Cys Trp Tyr Tyr Leu Arg Tyr Ile Asp Pro Lys Asn Glu Asn Met Leu
 500 505 510

Ala Asp Pro Glu Lys Leu Lys His Trp Leu Pro Val Asp Leu Tyr Ile
 515 520 525

Gly Gly Val Glu His Ala Val Leu His Leu Leu Tyr Ala Arg Phe Trp
 530 535 540

His Lys Val Leu Tyr Asp Leu Gly Ile Val Pro Thr Lys Glu Pro Phe
 545 550 555 560

Gln Lys Leu Phe Asn Gln Gly Met Ile Leu Gly Glu Gly Asn Glu Lys
 565 570 575

Met Ser Lys Ser Lys Gly Asn Val Ile Asn Pro Asp Asp Ile Val Gln
 580 585 590

Ser His Gly Ala Asp Thr Leu Arg Leu Tyr Glu Met Phe Met Gly Pro
 595 600 605

Leu Asp Ala Ala Ile Ala Trp Ser Glu Lys Gly Leu Asp Gly Ser Arg
 610 615 620

Arg Phe Leu Asp Arg Val Trp Arg Leu Ile Val Asn Glu Asp Gly Thr
 625 630 635 640

Leu Ser Ser Lys Ile Val Thr Thr Asn Asn Lys Ser Leu Asp Lys Val
 645 650 655

Tyr Asn Gln Thr Val Lys Lys Val Thr Asp Asp Phe Glu Thr Leu Gly
 660 665 670

Phe Asn Thr Ala Ile Ser Gln Leu Met Val Phe Ile Asn Glu Cys Tyr
 675 680 685

Lys Val Asp Glu Val Tyr Lys Pro Tyr Ile Glu Gly Phe Val Lys Met
 690 695 700

Leu Ala Pro Ile Ala Pro His Ile Gly Glu Glu Leu Trp Ser Lys Leu
 705 710 715 720

Gly His Glu Glu Ser Ile Thr Tyr Gln Pro Trp Pro Thr Tyr Asp Glu
 725 730 735

Ala Leu Leu Val Asp Asp Glu Val Glu Ile Val Val Gln Val Asn Gly
 740 745 750

ES 2 655 299 T3

Lys Leu Arg Ala Lys Ile Lys Ile Ala Lys Asp Thr Ser Lys Glu Glu
 755 760 765

Met Gln Glu Ile Ala Leu Ser Asn Asp Asn Val Lys Ala Ser Ile Glu
 770 775 780

Gly Lys Asp Ile Met Lys Val Ile Ala Val Pro Gln Lys Leu Val Asn
 785 790 795 800

Ile Val Ala Lys

<210> 14
 <211> 87
 <212> ADN
 <213> Escherichia coli

5

<400> 14

gcgaagggtg cggaattggt agacgcgcta gcttcagggt ttagtgcct tacggacgtg 60

10

ggggttcaag tccccccct cgcacca 87

<210> 15
 <211> 85
 <212> ADN
 <213> Escherichia coli

15

<400> 15

gcgggagtgg cgaaattggt agacgcacca gatttaggtt ctggcggcg aagggtgctg 60

20

agttcaagtc tcgcctcccg cacca 85

<210> 16
 <211> 85
 <212> ADN
 <213> Escherichia coli

25

<400> 16

gccgaagtgg cgaaatcggg agacgcaggt gattcaaaat caaccgtaga aatacgtgcc 60

30

ggttcgagtc cggccttcgg cacca 85

<210> 17
 <211> 87
 <212> ADN
 <213> Escherichia coli

35

<400> 17

gccgagggtg tggaattggt agacacgcta ccttgagggt gtagtgccca atagggctta 60

40

cgggttcaag tcccgtcctc ggtacca 87

<210> 18
 <211> 87
 <212> ADN
 <213> Escherichia coli

45

<400> 18

gcccggatgg tggaatcggg agacacaagg gatttaaaat ccctcggcgt tcgcgctgtg 60

cgggttcaag tcccgtcctc ggtacca 87

<210> 19

<211> 87
 <212> ADN
 <213> Escherichia coli

5 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (8) .. (8)
 <223> s4u

10 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (18) .. (18)
 <223> gm

15 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (35)..(35)
 <223> derivado no identificado de adenosina

20 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (38)..(38)
 <223> ms2i6a

25 <400> 19

gccccgaugg uggaadcggd agacacaagg gayuaaaaay cccucggcgu ucgcgugug 60

cgggtycaag ucccgcuccg gguacca 87

30 <210> 20
 <211> 87
 <212> ADN
 <213> Escherichia coli

35 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (18) .. (18)
 <223> gm

40 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (38)..(38)
 <223> derivado no identificado de guanosina

45 <400> 20

gcgaaggugg cgggaaddggd agacgcgcu gcuucaggyg yuaguguccu uacggacgug 60

gggtycaag ucccccccu cgcacca 87

50 <210> 21
 <211> 87
 <212> ADN
 <213> Escherichia coli

55 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (18)..(18)
 <223> gm

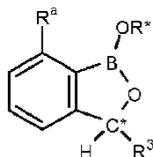
60 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (38)..(38)
 <223> derivado no identificado de guanosina

ES 2 655 299 T3

	<400> 21		
		gccgaggugg uggaaddggd agacacgcua ccuugaggyg guagugccca auagggcuua	60
		cgggtycaag ucccguccuc gguacca	87
5	<210> 22 <211> 85 <212> ADN <213> Pseudomonas aeruginosa		
10	<400> 22		
		gccgacgtgg tggaattggt agacacactg gatttagggt ccagcgccgc aaggcgtgag	60
		agttcgagtc tctccgtccg cacca	85
15	<210> 23 <211> 89 <212> ADN <213> Staphylococcus aureus		
20	<400> 23		
		gccggggtgg cggaactggc agacgcacag gacttaaaat cctgcggtga gagatcacccg	60
		taccggttcg attccggtcc tcggcacca	89
25	<210> 24 <211> 89 <212> ADN <213> Staphylococcus aureus		
30	<400> 24		
		gccggggtgg cggaactggc agacgcacag gacttaaaat cctgcggtga gtgatcacccg	60
		taccggttcg attccggtcc tcggcacca	89

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene una estructura de acuerdo con la fórmula:



en la que

5 R* es H o una carga negativa;

C* es un átomo de carbono; y es un estereocentro que tiene una configuración que se selecciona de (R) y (S);

R³ es -CH₂NH₂;

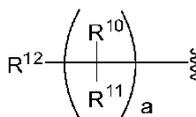
R^a es H o -YR⁵;

en la que

10 Y es O o S;

R⁵ se selecciona de alquilo sustituido o no sustituido, H y heteroalquilo sustituido o no sustituido; o

R⁵ es:



en la que

15 a es un número entero seleccionado de 1 a 10 y opcionalmente se selecciona de 1 a 5;

cada R¹⁰ y cada R¹¹ se selecciona independientemente de H, alquilo sustituido o no sustituido, OH y NH₂;

R¹² se selecciona de H, R⁷, halógeno, ciano, amidino, OR⁷, NR⁷R⁸, SR⁷, -N(R⁷)S(O)₂R⁸, -C(O)R⁷, -C(O)OR⁷, -C(O)NR⁷R⁸

en la que

20 cada R⁷ y cada R⁸ se selecciona independientemente de H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido; y

a condición de que R^a y R*, junto con los átomos a los que se unen, estén opcionalmente combinados para formar un anillo de heterocicloalquilo sustituido o no sustituido de 6 a 10 miembros;

25 o una sal, hidrato, solvato o anhídrido del mismo;

en el que el término "alquilo" significa alquilo C₁-C₁₀; y en el que los sustituyentes para radicales de alquilo se seleccionan cada uno independientemente 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(C₁-C₄)alquilo, en un número que varía de cero a (2m'+1), donde m' es el número total de átomos de carbono en el grupo "alquilo", y en el que R', R'', R''', R'''' y R''''' se refieren cada uno independientemente a grupos hidrógeno, heteroalquilo, arilo, alquilo, alcoxi, tioalcoxi o grupos arilalquilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el estereocentro C* está en una configuración (S).

35 3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que a es un número entero seleccionado de 2 to 4.

4. El compuesto de la reivindicación 1 o reivindicación 3, en el que cada R¹⁰ y cada R¹¹ se selecciona de H, alquilo sustituido o no sustituido, OH y NH₂, y opcionalmente en el que: cada R¹⁰ y cada R¹¹ se selecciona de H, hidroxialquilo y NH₂; o al menos un R¹⁰ o R¹¹ se selecciona de hidroxialquilo y NH₂; o cada R¹⁰ y cada R¹¹ es H.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 o 4, en el que

A) R^{12} se selecciona de H, ciano, amidino, $-N(R^7)S(O)_2R^8$, $-OR^7$, $-NR^7R^8$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)NR^7R^8$ y cada R^7 y cada R^8 se selecciona independientemente de H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido,

y opcionalmente en el que:

(i) cada R^7 y cada R^8 se selecciona independientemente de H, $-C(O)R^9$, $-C(O)NHR^9$, alquilo C_1 - C_4 sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido, en el que R^9 es alquilo C_1 - C_4 sustituido o no sustituido;

y / o

(ii) al menos uno de R^7 y R^8 se selecciona independientemente de $-C(O)R^9$ y $-C(O)NHR^9$, en el que R^9 es alquilo C_1 - C_4 sustituido o no sustituido; o en el que

B) R^{12} se selecciona de OH, NH_2 , $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, ciano, $-NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)NHCH_2CH_3$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$, 4-(metoxi)fenilo, bencilo, $-NHC(O)OCH_2Ph$, $-C(O)NHCH_2CH_2OH$ y $-C(NH_2)(NH)$.

6. El compuesto de la reivindicación 1 o reivindicación 2, en el que

R^a se selecciona de $-O(CH_2)_3NH_2$, $-O(CH_2)_3OH$, $-OCH_2CH_3$, $-O(CH_2)_3NHS(O)_2CH_3$, $-O(CH_2)_3CN$, $-O(CH_2)_3NHC(O)CH_3$, $-O(CH_2)_3NHCH_3$, $-O(CH_2)_3OCH_3$, $-O(CH_2)_4OH$, $-OCH_3$, $-O(CH_2)_3NHC(O)NHCH_2CH_3$, $-O(CH_2)_3C(O)NH_2$, $-O(CH_2)_3C(O)OH$, $-O(CH_2)_4NH_2$, $-O(CH_2)_2NH_2$, $-OCH_2CH_2CH(NH_2)CH_2OH$, $-OCH_2Ph$ (4-metoxi), $-O(CH_2)_4OCH_2Ph$, $-O(CH_2)_3NHC(O)OCH_2Ph$, $-OCH_2C(O)NH(CH_2)_2OH$, $-O(CH_2)_3NHC(O)CH_3$, $-O(CH_2)_3C(NH_2)(NH)$, $-C(O)OCH_3$, $-OCH_2C(O)OH$ y $-OCH_2CH(CH_2OH)(CH_2)OH$,

y opcionalmente en el que:

A) R^a se selecciona de $-O(CH_2)_3OH$, $-OCH_2CH_3$, $-O(CH_2)_3OCH_3$, $-OCH_3$, $-O(CH_2)_4NH_2$, $-O(CH_2)_3NHS(O)_2CH_3$, $-O(CH_2)_3NHC(O)OCH_2Ph$, $-O(CH_2)_3NHC(O)CH_3$, $-O(CH_2)_3NH_2$;

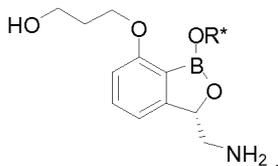
o

B) R^a se selecciona de $-O(CH_2)_3OH$, $-OCH_2CH_3$, $-O(CH_2)_3OCH_3$ y $-OCH_3$.

7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que

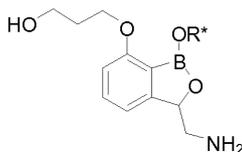
R^a se selecciona de $-O(CH_2)_3OH$ y $-OCH_2CH_3$.

8. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene una estructura que es



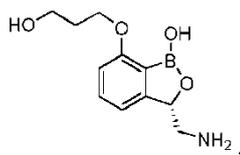
9. El compuesto de cualquier reivindicación precedente, en el que dicho alquilo se selecciona de alquilo lineal y alquilo ramificado, y en el que dicho heteroalquilo se selecciona de heteroalquilo lineal y heteroalquilo ramificado.

10. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene una estructura que es

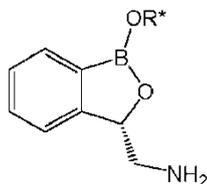


o una sal, hidrato, solvato o anhídrido del mismo.

11. El compuesto de la reivindicación 8, que es

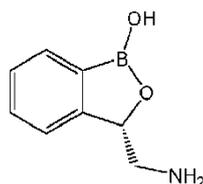


12. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene una estructura que es



o una sal, hidrato o solvato del mismo.

5 13. El compuesto de la reivindicación 1, que es



o una sal, hidrato o solvato del mismo.

14. El compuesto de cualquier reivindicación precedente, en el que la sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

15. Una composición que comprende:

- 10 a) un primer estereoisómero del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones **1 a 14**,
 b) al menos un estereoisómero adicional del compuesto;

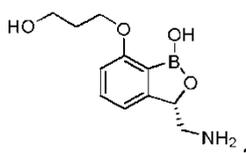
en el que el primer estereoisómero está presente en un exceso enantiomérico de al menos 80 % en relación con dicho al menos un estereoisómero adicional, y opcionalmente en el que el primer estereoisómero está presente en un exceso enantiomérico de al menos 92 % en relación con dicho al menos un estereoisómero adicional.

15 16. Una composición según la reivindicación **15** que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 14, en el que dicha composición está sustancialmente exenta del (R)-enantiómero del compuesto.

17. Una composición **(A)** o **(B)**:

(A) una composición que comprende:

- a) un (S)-estereoisómero que está:



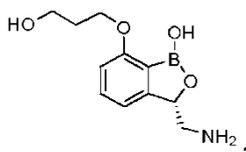
20

opcionalmente como una sal, hidrato, solvato o anhídrido del mismo, y

- b) el (R)-estereoisómero correspondiente, opcionalmente como una sal, hidrato, solvato o anhídrido del mismo;

en la que el (S)-estereoisómero está presente en un exceso enantiomérico de al menos 80 % en relación con el (R)-estereoisómero; o

25 **(B)** una composición que comprende



o una sal, hidrato, solvato o anhídrido del mismo, en la que la composición está sustancialmente libre del (R) enantiómero del compuesto.

5 18. Una combinación que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones **1** a **14**, siendo las sales de las reivindicaciones anteriormente mencionadas sales farmacéuticamente aceptables, junto con al menos otro agente terapéuticamente activo.

19. Una formulación farmacéutica que comprende:

a) un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones **1** a **14**, siendo las sales de las reivindicaciones anteriormente mencionadas sales farmacéuticamente aceptables;

10 y

b) un excipiente farmacéuticamente aceptable,

y en la que la formulación farmacéutica es opcionalmente una forma farmacéutica unitaria.

15 20. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones **1** a **14**, una composición de cualquiera de las reivindicaciones **15** a **17**, combinación de la reivindicación **18**, o formulación farmacéutica de la reivindicación **19** para uso como un medicamento.

21. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones **1** a **14**, composición de cualquiera de las reivindicaciones **15** a **17**, combinación de la reivindicación **18**, o formulación farmacéutica de la reivindicación **19** para uso en el tratamiento de una infección bacteriana.

22. Un método **(A)** o **(B)** distinto de un método para tratar el cuerpo humano o animal por terapia:

20 **(A)** un método para inhibir una enzima, que comprende: poner en contacto la enzima con el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones **1** a **14**, inhibiendo de este modo la enzima, opcionalmente, en el que la enzima es una ARNt sintetasa que comprende un dominio de edición, por ejemplo una leucil ARNt sintetasa; o

25 **(B)** un método para destruir y/o prevenir el crecimiento de un microorganismo, que comprende: poner en contacto el microorganismo con una cantidad eficaz del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones **1** a **14**, de este modo destruyendo y/o previniendo el crecimiento del microorganismo, opcionalmente en el que el microorganismo es una bacteria.

A46	A1	$32 < = *$ $32 - 8,01 = **$ $8,00 - 2,00 = ***$ $2 > = ****$	Reg. n.º	Estructura
			E. cloacae ATCC 13047 CMI	****
			E. coli ECM 1194 CMI	***
			E. coli ECM 1888 CMI	****
			E. faecalis ATCC 29212 CMI	**
			H. influenzae ATCC 49766 CMI	****
			K. pneumoniae ATCC 13883 CMI	***
			P. aeruginosa ATCC 27853 CMI	**
			P. aeruginosa PAO1 MIC	****
			P. aeruginosa PAO1d3 CMI	****
			S. aureus ATCC 29213 CMI	***
			S. pneumoniae ATCC 6301 CMI	****

FIGURA 1A

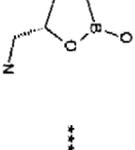
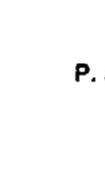
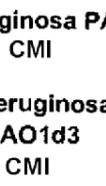
Reg. n.º	Estructura	A15	A52	A2
		**	****	****
		**	***	***
		***	***	****
		*	*	*
		**	****	***
		**	***	***
		*	**	**
		*	****	
		**	****	
		**	**	*
		***	***	***

FIGURA 1B

Reg. n.º	Estructura	A16	A11	A49
	E. cloacae ATCC 13047 CMI	**	***	*****
	E. coli ECM 1194 CMI	**	***	***
	E. coli ECM 1888 CMI	***	***	***
	E. faecalis ATCC 29212 CMI	*	**	***
	H. influenzae ATCC 49766 CMI	**	***	****
	K. pneumoniae ATCC 13883 CMI	**	***	****
	P. aeruginosa ATCC 27853 CMI	*	***	***
	P. aeruginosa PAO1 CMI			****
	P. aeruginosa PAO1d3 CMI			****
	S. aureus ATCC 29213 CMI	**	**	***
	S. pneumoniae ATCC 6301 CMI	***	***	***

FIGURA 1C

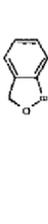
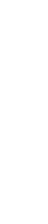
Reg. n.º	Estructura	A39	A13	A12
E. cloacae ATCC 13047 CMI		****	****	**
E. coli ECM 1194 CMI		***	***	**
E. coli ECM 1888 CMI		***	****	***
E. faecalis ATCC 29212 CMI		*	*	*
H. influenzae ATCC 49766 CMI		****	****	**
K. pneumoniae ATCC 13883 CMI		***	***	*
P. aeruginosa ATCC 27853 CMI		***	**	*
P. aeruginosa PAO1 CMI		****		
P. aeruginosa PAO1d3 CMI		****		
S. aureus ATCC 29213 CMI		*	**	**
S. pneumoniae ATCC 6301 CMI		****	****	***

FIGURA 1D

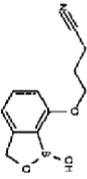
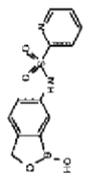
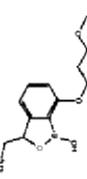
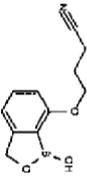
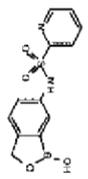
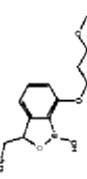
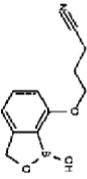
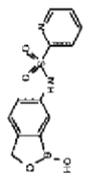
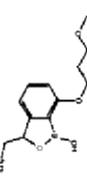
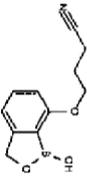
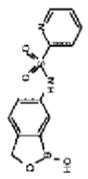
Reg. n.º	Estructura	A16	A3	A38
E. cloacae ATCC 13047 CMI		***	***	***
E. coli ECM 1194 CMI		***	***	***
E. coli ECM 1888 CMI		***	***	***
E. faecalis ATCC 29212 CMI		***	*	*
H. influenzae ATCC 49766 CMI		***	***	***
K. pneumoniae ATCC 13883 CMI		***	**	***
P. aeruginosa ATCC 27853 CMI		***	*	**
P. aeruginosa PAO1 CMI		***	***	***
P. aeruginosa PAO1d3 CMI		***	***	***
S. aureus ATCC 29213 CMI		***	*	*
S. pneumoniae ATCC 6301 CMI		***	***	***

FIGURA 1E

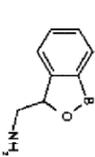
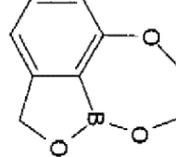
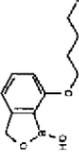
Reg. n.º	Estructura	A52	A61	A22
				
				
				
	E. cloacae ATCC 13047 CMI	***	**	**
	E. coli ECM 1194 CMI	***	**	*
	E. coli ECM 1888 CMI	***	***	***
	E. faecalis ATCC 29212 CMI	*	*	*
	H. influenzae ATCC 49766 CMI	***	**	**
	K. pneumoniae ATCC 13883 CMI	***	**	*
	P. aeruginosa ATCC 27853 CMI	**	*	*
	P. aeruginosa PAO1 CMI			
	P. aeruginosa PAO1d3 CMI			
	S. aureus ATCC 29213 CMI	**	**	**
	S. pneumoniae ATCC 6301 CMI	***	***	***

FIGURA 1F

Reg. n.º	Estructura	A10	A14	A53
E. cloacae ATCC 13047 CMI		*	*	****
E. coli ECM 1194 CMI		**	**	***
E. coli ECM 1888 CMI		****	****	***
E. faecalis ATCC 29212 CMI		*	*	*
H. influenzae ATCC 49766 CMI		**	**	***
K. pneumoniae ATCC 13883 CMI		**	**	***
P. aeruginosa ATCC 27853 CMI		*	**	***
P. aeruginosa PAO1 CMI		*		
P. aeruginosa PAO1d3 CMI		**		
S. aureus ATCC 29213 CMI		*	*	*
S. pneumoniae ATCC 6301 CMI		****	****	****

FIGURA 1G

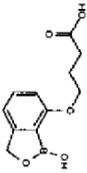
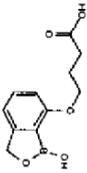
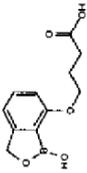
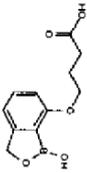
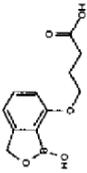
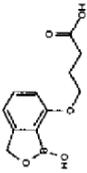
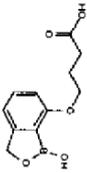
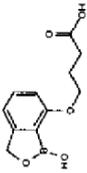
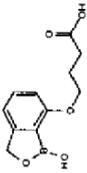
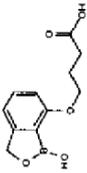
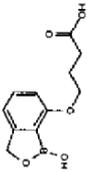
Reg. n.º	Estructura	A9	A26	A17
E. cloacae ATCC 13047 CMI		**	***	***
E. coli ECM 1194 CMI		**	**	***
E. coli ECM 1888 CMI		***	**	**
E. faecalis ATCC 29212 CMI		*	*	*
H. influenzae ATCC 49766 CMI		*	*	***
K. pneumoniae ATCC 13883 CMI		**	**	***
P. aeruginosa ATCC 27853 CMI		*	*	**
P. aeruginosa PAO1 CMI		*		
P. aeruginosa PAO1d3 CMI		**		
S. aureus ATCC 29213 CMI		*	*	**
S. pneumoniae ATCC 6301 CMI		****	**	***

FIGURA 1H

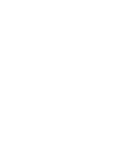
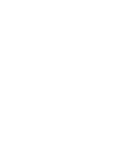
Reg. n.º	Estructura	A23	A42	A18
				
	E. cloacae ATCC 13047 CMI	***	*	***
	E. coli ECM 1194 CMI	**	**	**
	E. coli ECM 1888 CMI	**	**	**
	E. faecalis ATCC 29212 CMI	*	*	*
	H. influenzae ATCC 49766 CMI	***	***	**
	K. pneumoniae ATCC 13883 CMI	***	***	**
	P. aeruginosa ATCC 27853 CMI	***	**	**
	P. aeruginosa PAO1 CMI	***		
	P. aeruginosa PAO1d3 CMI	****		
	S. aureus ATCC 29213 CMI	*	*	*
	S. pneumoniae ATCC 6301 CMI	***	***	**

FIGURA 11

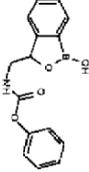
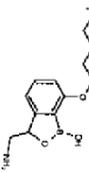
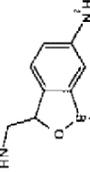
Reg. n.º	Estructura	A29	A41	A32
E. cloacae ATCC 13047 CMI		*	**	***
E. coli ECM 1194 CMI		*	*	**
E. coli ECM 1888 CMI		**	**	**
E. faecalis ATCC 29212 CMI		*	*	*
H. influenzae ATCC 49766 CMI		**	**	***
K. pneumoniae ATCC 13883 CMI		*	**	***
P. aeruginosa ATCC 27853 CMI		*	**	***
P. aeruginosa PAO1 CMI				
P. aeruginosa PAO1d3 CMI				
S. aureus ATCC 29213 CMI		*	*	*
S. pneumoniae ATCC 6301 CMI		**	**	**

FIGURA 1J

Reg. n.º	Estructura	A4	A44	A27
	E. cloacae ATCC 13047 CMI	*	**	*
	E. coli ECM 1194 CMI	*	*	**
	E. coli ECM 1888 CMI	*	**	**
	E. faecalis ATCC 29212 CMI	*	*	*
	H. influenzae ATCC 49766 CMI	***	**	**
	K. pneumoniae ATCC 13883 CMI	*	**	*
	P. aeruginosa ATCC 27853 CMI	*	*	*
	P. aeruginosa PAO1 CMI		**	
	P. aeruginosa PAO1d3 CMI		***	
	S. aureus ATCC 29213 CMI	**	*	*
	S. pneumoniae ATCC 6301 CMI	***	***	***

FIGURA 1K

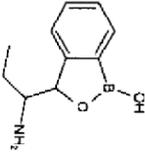
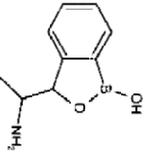
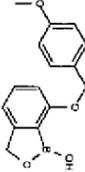
Reg. n.º	Estructura	A59	A54	A25
				
				
				
	E. cloacae ATCC 13047 CMI	*	*	*
	E. coli ECM 1194 CMI	*	*	*
	E. coli ECM 1888 CMI	*	*	*
	E. faecalis ATCC 29212 CMI	*	*	*
	H. influenzae ATCC 49766 CMI	*	*	*
	K. pneumoniae ATCC 13883 CMI	*	*	**
	P. aeruginosa ATCC 27853 CMI	*	*	*
	P. aeruginosa PAO1 CMI			
	P. aeruginosa PAO1d3 CMI			
	S. aureus ATCC 29213 CMI	*	*	*
	S. pneumoniae ATCC 6301 CMI	*	*	*

FIGURA 1L

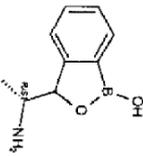
Reg. n.º	Estructura	A43	A21	A58
E. cloacae ATCC 13047 CMI		*	*	*
E. coli ECM 1194 CMI		*	*	*
E. coli ECM 1888 CMI		*	*	*
E. faecalis ATCC 29212 CMI		*	*	*
H. influenzae ATCC 49766 CMI		**	*	*
K. pneumoniae ATCC 13883 CMI		**	*	*
P. aeruginosa ATCC 27853 CMI		*	*	*
P. aeruginosa PAO1 CMI				
P. aeruginosa PAO1d3 CMI				
S. aureus ATCC 29213 CMI		*	**	*
S. pneumoniae ATCC 6301 CMI		***	**	*

FIGURA 1M

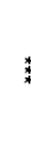
Reg. n.º	Estructura	A7	A27a	A35
E. cloacae ATCC 13047 CMI		*	*	**
E. coli ECM 1194 CMI		*	*	*
E. coli ECM 1888 CMI		*	*	*
E. faecalis ATCC 29212 CMI		*	*	*
H. influenzae ATCC 49766 CMI		*	*	*
K. pneumoniae ATCC 13883 CMI		*	*	*
P. aeruginosa ATCC 27853 CMI		*	*	*
P. aeruginosa PAO1 CMI		*	*	*
P. aeruginosa PAO1d3 CMI		*	*	***
S. aureus ATCC 29213 CMI		*	*	*
S. pneumoniae ATCC 6301 CMI		***	*	***

FIGURA 1N

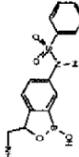
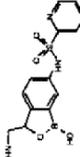
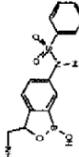
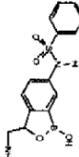
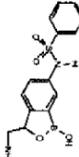
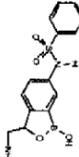
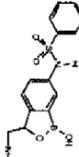
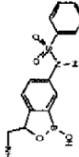
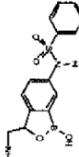
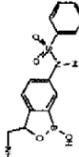
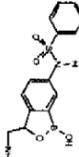
Reg. n.º	Estructura	A30	A34	A33
		**		*
		*	*	*
		*	*	*
		*		*
		***	**	**
		*		*
		**	**	+
				
				
		+	*	*
		**	**	**

FIGURA 10

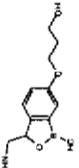
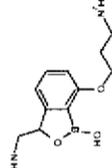
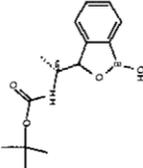
Reg. n.º	Estructura	A31	A36	A55
				
	E. cloacae ATCC 13047 CMI	**	**	*
	E. coli ECM 1194 CMI	*	*	*
	E. coli ECM 1888 CMI	*	*	*
	E. faecalis ATCC 29212 CMI	*	*	*
	H. influenzae ATCC 49766 CMI	***	**	*
	K. pneumoniae ATCC 13883 CMI	*	*	*
	P. aeruginosa ATCC 27853 CMI	*	*	*
	P. aeruginosa PAO1 CMI			
	P. aeruginosa PAO1d3 CMI			
	S. aureus ATCC 29213 CMI	*	*	*
	S. pneumoniae ATCC 6301 CMI	*	**	*

FIGURA 1P

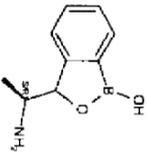
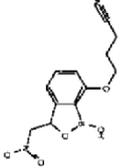
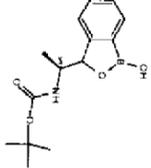
Reg. n.º	Estructura	A57	A40	A56
		*	*	*
		*	**	*
		*	*	*
	E. cloacae ATCC 13047 CMI	*	*	*
	E. coli ECM 1194 CMI	*	*	*
	E. coli ECM 1888 CMI	*	*	*
	E. faecalis ATCC 29212 CMI	*	*	*
	H. influenzae ATCC 49766 CMI	*	**	*
	K. pneumoniae ATCC 13883 CMI	*	*	*
	P. aeruginosa ATCC 27853 CMI	*	*	*
	P. aeruginosa PAO1 CMI			
	P. aeruginosa PAO1d3 CMI			
	S. aureus ATCC 29213 CMI	*	**	*
	S. pneumoniae ATCC 6301 CMI	*	**	*

FIGURA 1Q

Reg. n.º	Estructura	A19	A51	A6
	E. cloacae ATCC 13047 CMI	*	*	*
	E. coli ECM 1194 CMI	*	*	*
	E. coli ECM 1888 CMI	*	*	*
	E. faecalis ATCC 29212 CMI	*	*	*
	H. influenzae ATCC 49766 CMI	**	**	*
	K. pneumoniae ATCC 13883 CMI	*	*	*
	P. aeruginosa ATCC 27853 CMI	*	*	*
	P. aeruginosa PAO1 CMI			
	P. aeruginosa PAO1d3 CMI			
	S. aureus ATCC 29213 CMI	*	*	*
	S. pneumoniae ATCC 6301 CMI	*	*	***

FIGURA 1R

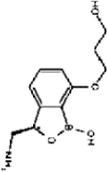
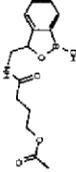
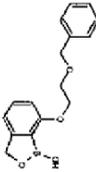
Reg. n.º	Estructura	A50	A28	A24
		*	*	*
		*	*	*
		*	*	*
	E. cloacae ATCC 13047 CMI	*	*	*
	E. coli ECM 1194 CMI	*	*	*
	E. coli ECM 1888 CMI	*	*	*
	E. faecalis ATCC 29212 CMI	*	*	*
	H. influenzae ATCC 49766 CMI	*	*	*
	K. pneumoniae ATCC 13883 CMI	*	*	*
	P. aeruginosa ATCC 27853 CMI	*	*	*
	P. aeruginosa PAO1 CMI	*	*	*
	P. aeruginosa PAO1d3 CMI	*	*	*
	S. aureus ATCC 29213 CMI	*	*	*
	S. pneumoniae ATCC 6301 CMI	**	*	*

FIGURA 1S

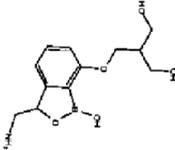
A45	Reg. n.º	Estructura
	E. cloacae ATCC 13047 CMI	****
	E. coli ECM 1194 CMI	**
	E. coli ECM 1888 CMI	*
	E. faecalis ATCC 29212 CMI	*
	H. influenzae ATCC 49766 CMI	****
	K. pneumoniae ATCC 13883 CMI	****
	P. aeruginosa ATCC 27853 CMI	**
	P. aeruginosa PAO1 CMI	****
	P. aeruginosa PAO1d3 CMI	****
	S. aureus ATCC 29213 CMI	**
	S. pneumoniae ATCC 6301 CMI	*

FIGURA 11

FIGURA 2A

ID del compuesto	Estructura	Escherichia_coli_K12_LeuRS_wt Cl50	Pseudomonas_aeruginosa_PAO1 _LeuRS_wt Cl50	Staphylococcus_aureus_NCTC83 25_LeuRS_wt Cl50
A49		####	####	
A41		####	####	####
A46		####	####	####

400<=#
400-100,1=
##100-5###
5>=####

FIGURA 2B

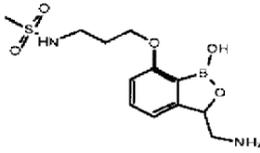
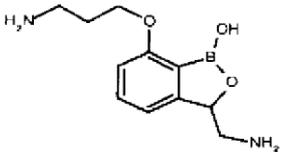
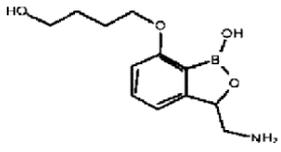
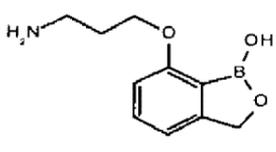
ID del compuesto	Estructura	Escherichia_coli_K12_LeuRS_wt Cl50	Pseudomonas_aeruginosa_PAO1 _LeuRS_wt Cl50	Staphylococcus_aureus_NCTC83 25_LeuRS_wt Cl50
A44		####	####	####
A36		####	####	####
A42		####	####	###
A11		####	####	###

FIGURA 2C

ID del compuesto	Estructura	Escherichia_coli_K12_LeuRS_wt Cl50	Pseudomonas_aeruginosa_PAO1_LeuRS_wt Cl50	Staphylococcus_aureus_NCTC83_25_LeuRS_wt Cl50
A52		####	####	####
A17		####	####	###
A19		####	####	###
A45		####	####	####

FIGURA 2D

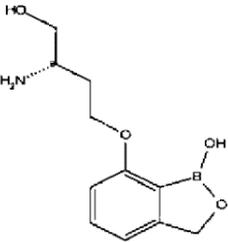
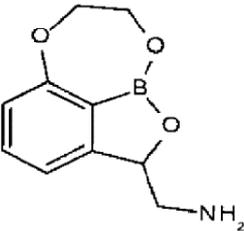
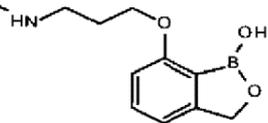
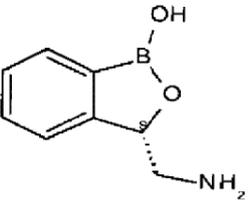
ID del compuesto	Estructura	Escherichia_coll_K12_LeuRS_wt Cl50	Pseudomonas_aeruginosa_PA01 _LeuRS_wt Cl50	Staphylococcus_aureus_NCTC83 25_LeuRS_wt Cl50
A23		####	####	####
A39		####	####	####
A13		####	####	###
A2		####	####	####

FIGURA 2E

ID del compuesto	Estructura	Escherichia_coli_K12_LeuRS_wt Cl50	Pseudomonas_aeruginosa_PAO1 _LeuRS_wt Cl50	Staphylococcus_aureus_NCTC83 25_LeuRS_wt Cl50
A12		####	####	###
A43		####	####	####
A38		####	###	###
A14		####	####	

FIGURA 2F

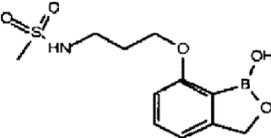
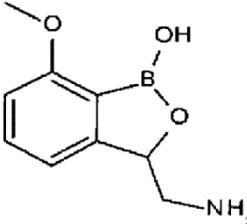
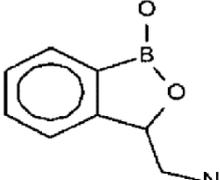
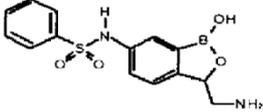
ID del compuesto	Estructura	Escherichia_coli_K12_LeuRS_wt Cl50	Pseudomonas_aeruginosa_PAO1 _LeuRS_wt Cl50	Staphylococcus_aureus_NCTC83 25_LeuRS_wt Cl50
A15		####	####	###
A53		####	####	####
A1		####	###	####
A33		####	###	###

FIGURA 2G

ID del compuesto	Estructura	Escherichia_coli_K12_LeuRS_wt CI50	Pseudomonas_aeruginosa_PAO1 _LeuRS_wt CI50	Staphylococcus_aureus_NCTC83 25_LeuRS_wt CI50
A31		####	####	####
A3		####	####	###
A32		####	####	####
A30		####	###	####

FIGURA 2H

ID del compuesto	Estructura	Escherichia_coli_K12_LeuRS_wt Cl50	Pseudomonas_aeruginosa_PAO1 _LeuRS_wt Cl50	Staphylococcus_aureus_NCTC83 25_LeuRS_wt Cl50
A34		####	###	###
A22		####	####	#
A58		###	###	#
A4		###	###	###

FIGURA 2I

ID del compuesto	Estructura	Escherichia_coll_K12_LeuRS_wt Cl50	Pseudomonas_aeruginosa_PAO1 _LeuRS_wt Cl50	Staphylococcus_aureus_NCTC83 25_LeuRS_wt Cl50
A54		###	###	#
A26		###	#	###
A18		###	####	#
A16		###	####	#

FIGURA 2J

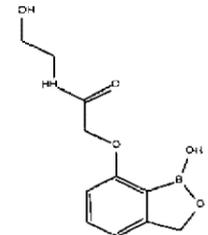
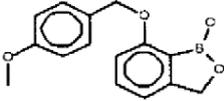
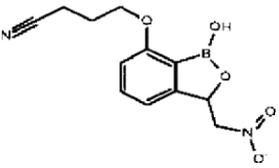
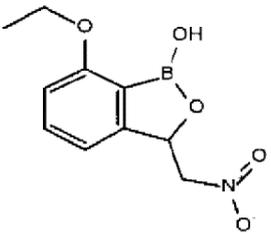
ID del compuesto	Estructura	Escherichia_coli_K12_LeuRS_wt CI50	Pseudomonas_aeruginosa_PAO1 _LeuRS_wt CI50	Staphylococcus_aureus_NCTC83 25_LeuRS_wt CI50
A7		###	###	#
A25		###	###	#
A40		###	##	#
A51		###	##	#

FIGURA 2K

ID del compuesto	Estructura	Escherichia_coll_K12_LeuRS_wt Cl50	Pseudomonas_aeruginosa_PAO1 _LeuRS_wt Cl50	Staphylococcus_aureus_NCTC83 25_LeuRS_wt Cl50
A6		#	###	
A56		#	#	#
A55		#	#	#
A59		#	#	#

FIGURA 2L

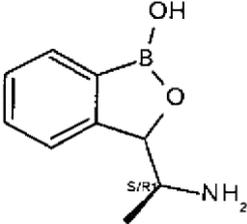
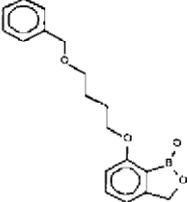
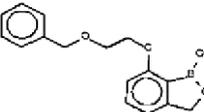
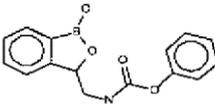
ID del compuesto	Estructura	Escherichia_coli_K12_LeuRS_wt Cl50	Pseudomonas_aeruginosa_PAO1_LeuRS_wt Cl50	Staphylococcus_aureus_NCTC8325_LeuRS_wt Cl50
A57		#	###	#
A21		#	#	#
A24		#	#	#
A29		#	#	#

FIGURA 2M

ID del compuesto	Estructura	Escherichia_coli_K12_LeuRS_wt Cl50	Pseudomonas_aeruginosa_PA01 _LeuRS_wt Cl50	Staphylococcus_aureus_NCTC83 25_LeuRS_wt Cl50
A27		#	#	#