

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 821 951**

51 Int. Cl.:

C07F 5/02 (2006.01)

A61P 31/06 (2006.01)

A61K 31/69 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.02.2016 PCT/IB2016/050775**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.08.2016 WO16128948**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.02.2016 E 16706002 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2020 EP 3256479**

54 Título: **Compuestos de benzoxaborol sustituidos en posición 4 y sus usos**

30 Prioridad:

12.02.2015 EP 15382054

12.02.2015 EP 15382055

12.02.2015 EP 15382056

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.04.2021

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY
(NO. 2) LIMITED (50.0%)**

980 Great West Road

Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB y

ANACOR PHARMACEUTICALS, INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

ALEMPARTE-GALLARDO, CARLOS;

ALLEY, M.R.K. (DICKON);

BARROS-AGUIRRE, DAVID;

GIORDANO, ILARIA;

HERNANDEZ, VINCENT;

LI, XIANFENG y

PLATTNER, JACOB J.

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 821 951 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

Compuestos de benzoxaborol sustituidos en posición 4 y sus usos

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a compuestos, composiciones que los contienen, su uso en terapia, incluyendo su uso como antimicobacterianos, por ejemplo, en el tratamiento de la tuberculosis, y métodos para la preparación de estos compuestos.

Antecedentes de la invención

10 *Mycobacterium* es un género de la clase de bacterias *Actinobacteria* con su propia familia distinta conocida como *Mycobacteriaceae*. *Mycobacterium* contiene diversos patógenos obligados y oportunistas de animales, que también se pueden transmitir a seres humanos y provocar una enfermedad en seres humanos, exhibiendo así un considerable potencial zoonótico. Durante las últimas décadas, miembros del complejo de *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAIC) surgieron como patógenos de enfermedades humanas, incluyendo linfadenitis en niños, pseudotuberculosis pulmonar e infecciones diseminadas (que se presentan predominantemente en personas inmunocomprometidas, particularmente pacientes con sida). De forma similar, importantes enfermedades de 15 animales resultan de infecciones en un animal por miembros de este grupo, p. ej., tuberculosis aviar y paratuberculosis en rumiantes. El MAIC incluye *M. intracellulare* y 4 subespecies de *M. avium*, a saber, *M. avium subesp. avium*, *M. avium subesp. hominissuis*, *M. avium subesp. silvaticum* y *M. avium subesp. paratuberculosis*. Mientras que los miembros del complejo de *M. tuberculosis* se transmiten mediante contacto directo del hospedador, las especies de MAIC se adquieren predominantemente desde fuentes medioambientales, incluyendo el suelo, el agua, el polvo y el alimento.

20 *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) es un pequeño bacilo alto en GC inmóvil aeróbico con una "membrana externa" que es inusualmente gruesa, "cerosa", hidrófoba, rica en ácidos micólicos y extremadamente impermeable, haciendo que las infecciones por micobacterias sean difíciles de tratar. Se cree que un tercio de la población mundial está infectado (incluyendo MTB latente), pero este número se incrementa hasta 80% de la población en muchos países de Asia y África. Si no se trata, el índice de mortalidad por infecciones por MTB activas es mayor de 50%. Además, la combinación de VIH y MTB es mortal y números crecientes de cepas de MTB se están volviendo resistentes a fármacos de referencia; se presentan cada año aproximadamente 300.000 nuevos casos de *M. tuberculosis* resistente a múltiples fármacos (MDR). *M. tuberculosis* resistentes a múltiples fármacos (MDR) son resistentes a isoniácida y rifampicina, y *M. tuberculosis* altamente resistentes a fármacos (XDR) también son resistentes a al menos una quinolona y un aminoglicósido. Como se puede observar en la Figura 1, *M. tuberculosis* XDR se ha presentado en gran parte del mundo.

25 Añádanse a estos problemas la facilidad de transmisión, según se muestra en la Figura 2, la globalización de los viajes y la reubicación y la emigración en marcha de muchos segmentos de la población mundial y es evidente que la MTB se está convirtiendo en una crisis mundial.

35 Fármacos sintéticos para tratar la tuberculosis (TB) han estado disponibles durante más de medio siglo, pero las incidencias de la enfermedad continúan aumentando en todo el mundo. Más de 2 mil millones de personas están infectadas actualmente con *M. tuberculosis*, siendo la mayoría casos latentes, y se estima que cada año se presentan más de 9 millones de nuevos casos, en todo el mundo, dando como resultado de 1,7 a casi 2 millones de muertes al año. Solo en 2004, se registraron aproximadamente 24.500 nuevas infecciones y cerca de 5.500 muertes al día. Véase Zignol, M et al., M. Surveillance of anti-tuberculosis drug resistance in the world: an updated analysis, 2007-2010. Bull. World Health Organ 2012, 90 (2), 111-119D) La coinfección con VIH está conduciendo al incremento en la incidencia (Williams, B. G.; Dye, C. Science, 2003, 301, 1535) y el caso de muerte en 31% de los pacientes con sida en África se puede atribuir a TB. Véase Corbett, E. L et al., Arch. Intl. Med., 2003, 163, 1009, Septkowitz, A et al., Clin. Microbiol. Rev. 1995, 8, 180).

45 Las limitaciones de la terapia y la prevención de la tuberculosis son muy conocidas. La vacuna disponible actual, BCG, se introdujo en 1921 y falla en la protección de la mayoría de las personas después de la niñez. Según un informe de 2006 - "International Standards for Tuberculosis Care", un documento desarrollado por the Tuberculosis Coalition for Technical Assistance (TBCTA) cuyos socios incluyen Centers for Disease Control, American Thoracic Society, Tuberculosis Foundation, KNCV, la Organización Mundial de la Salud y the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease – los pacientes que se infectan con enfermedad activa actualmente soportan dos meses de terapia combinada con medicamentos introducidos hace entre 50 y 60 años - isoniácida (1952), rifampina (1963), piracinamida (1954) y etambutol (1961) – seguido por otros 4 meses de isoniácida y rifampina (también conocida como rifampicina). Alternativamente, la fase de continuación podría incluir isoniácida y etambutol durante seis meses cuando no se pueda determinar la observancia terapéutica, pero, según este informe, una fase de continuación más prolongada está asociada con un grado superior de fallo y recaída, especialmente en pacientes con infección por VIH. Por otra parte, según se detalla en este informe, las dosis de fármacos antituberculosos se deben ajustar a la recomendación internacional y se recomiendan intensamente combinaciones de dosis fijas de dos (isoniácida y rifampicina), tres (isoniácida, rifampicina y piracinamida) y cuatro (isoniácida, rifampicina, piracinamida 50 y 55

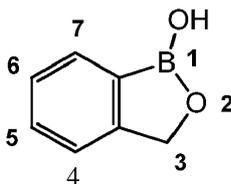
y etambutol), especialmente cuando no es posible controlar al paciente para asegurar que el tratamiento sea ingerido.

Se requiere una dosificación diaria en estas fases de tratamiento y el escaso cumplimiento terapéutico activa el surgimiento y la extensión de cepas resistentes a múltiples fármacos, que son difíciles de tratar. Se requieren urgentemente tratamientos más cortos de agentes más activos que se puedan tomar menos frecuentemente y que presenten una alta barrera al surgimiento de resistencia, es decir, agentes que sean eficaces frente a cepas resistentes a múltiples fármacos de TB (MDR-TB). Un informe de marzo de 2013 (<http://www.aidsmap.com/Once-weekly-continuation-phase-TB-treatment-equals-standard-of-care/page/2589498/>) sugiere que una combinación de dos fármacos de rifantina (un derivado de acción prolongada de rifampicina) con moxifloxacina (un antibiótico de fluoroquinolona que no se ha usado previamente en el tratamiento de la TB) puede permitir que el tratamiento de la tuberculosis (TB) se tome una vez a la semana durante la fase de continuación de cuatro meses y alcance el mismo estándar de atención médica que el tratamiento de continuación tradicional de tratamiento diario con isoniacida y rifampina. Esta fase de tratamiento permitiría que la supervisión del tratamiento se extendiera a través de la fase de continuación, incrementando la observancia terapéutica. Sin embargo, la moxifloxacina todavía no está aprobada para el tratamiento de la TB, y el protocolo de tratamiento de una vez por semana todavía no está avalado o aprobado como un tratamiento de referencia alternativo – se necesitarán grupos de expertos a nivel internacional y nacional para revisar la evidencia publicada para determinar si se debía recomendar la adopción de este protocolo de tratamiento de continuación alternativo. Además, la rifantina es costosa y las interacciones entre la rifantina y fármacos antirretrovirales en las clases de inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídicos (NNRTI) e inhibidores de proteasa pueden impedir su uso en pacientes con TB que también son positivos a VIH y que toman medicamentos antirretrovirales. Así, en la actualidad, todavía se tiene que evaluar a fondo el análisis de costes/beneficios de un tratamiento de continuación con rifantina semanal frente a rifampicina diaria.

El fármaco para la tuberculosis Sirturo™ (bedaquilina) fue aprobado en los Estados Unidos a finales de diciembre de 2012, y otro, la delamanida, está intentando obtener la aprobación reguladora en la UE. Sin embargo, ambos están reservados para tuberculosis resistente a fármacos, que supone solo el 5% de nuevos casos. Un Editorial and News Focus in Nature Medicine de 2007 analiza muchos aspectos de la TB tales como patogénesis, epidemiología, descubrimiento de fármacos y desarrollo de vacunas hasta la fecha (Nature Medicine, 2007, Focus on Tuberculosis, Vol 13(3), páginas 263-312), señalando que, 125 años después del aniversario del descubrimiento de *Mycobacterium tuberculosis*, más de un tercio de las personas del mundo están infectadas con *M. tuberculosis*, y, de estas, más de 1 de cada 10 desarrollará la enfermedad conocida como tuberculosis, inicialmente conocida como tisis, a lo largo de su vida.

Cuando está asociado con el surgimiento de cepas resistentes a múltiples fármacos de *Mycobacterium tuberculosis* (MDR-TB), la escala del problema se amplía. El aumento mundial de bacterias y otros microorganismos resistentes a antibióticos y antimicrobianos en general plantea un reto importante. La extensión de cantidades masivas de agentes antimicrobianos en la ecosfera durante los últimos 60 años ha introducido una potente presión selectiva para el surgimiento y la extensión de patógenos resistentes a antimicrobianos. Por lo tanto, existe una necesidad de descubrir y desarrollar nuevas entidades químicas para tratar la TB (iniciativas recientes se revisan en: Grosset JH, Singer TG, Bishai WR. New Drugs for the Treatment of Tuberculosis: Hope and Reality. Int J Tuberc Lung Dis. agosto de 2012;16(8):1005-14).

La presente invención se refiere a ciertos benzoxaboroles sustituidos que muestran una selectividad inesperada para inhibir la replicación de *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) frente a la inhibición (toxicidad) de células humanas en comparación con otros benzoxaboroles sustituidos, y exhiben valores de CIM submicromolares frente a especies de micobacteria, particularmente *Mycobacterium tuberculosis* y complejo de *Mycobacterium tuberculosis* (MTC), *Mycobacterium avium* y complejo de *Mycobacterium avium* (MAC) y complejo de *Mycobacterium avium intracellulare* (MAIC). En general, el anillo de benzoxaborol del benzoxaborol sustituido tiene la siguiente estructura que se muestra posteriormente en la Fórmula I, y se puede caracterizar con el siguiente sistema de numeración de sustituyentes:



Fórmula I.

Se entiende que la nomenclatura de la International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) puede indicar un sistema de numeración diferente dependiendo de los sustituyentes alrededor del anillo de benzoxaborol. A lo largo de esta solicitud, a menos que se dé el nombre de la IUPAC para un compuesto específico, los benzoxaboroles sustituidos divulgados en la presente memoria se pueden nombrar y numerar usando el esquema de numeración representado en la Fórmula I, mostrada anteriormente.

Moléculas que contienen boro tales como benzoxaboroles que son útiles como antimicrobianos se han descrito previamente, véase, p. ej., "Benzoxaboroles - Old compounds with new applications" Adamczyk-Wozniak, A. et al., Journal of Organometallic Chemistry Volumen 694, Edición 22, 15 de octubre de 2009, páginas 3533-3541, y las Publicaciones de Patente de EE. UU. US20060234981, US20070155699, WO2012033858 y US2013165411. El documento US 2013/0165411 A1 divulga compuestos borados tricíclicos antimicrobianos y sus sales farmacéuticamente aceptables, complejos o tautómeros como agentes antibacterianos. El documento WO 2011/127143 A1 divulga procedimientos para elaborar compuestos de benzoxaborol y sus sales, que se muestran prometedores como agentes antibacterianos.

Ciertos benzoxaboroles sustituidos que están sustituidos en la posición 7 pueden formar un compuesto de benzoxaborol tricíclico (véanse los documentos US20090227541, US2013165411 y WO/KR2015/016558). Los solicitantes han encontrado sorprendentemente que ciertos benzoxaboroles sustituidos, sustituidos en la posición 7 (numerada usando el esquema de numeración representado en la Fórmula I, mostrada anteriormente), también pueden existir como una mezcla en equilibrio de una estructura de benzoxaborol tricíclica y una estructura de benzoxaborol bicíclica en disolventes acuosos. Cuando el benzoxaborol sustituido en 7 resultante está sustituido adicionalmente con un sustituyente alquilo en la posición 4 y un sustituyente aminometilo en la posición 3 (numerada usando el esquema de numeración de la Fórmula I, mostrada anteriormente), estos benzoxaboroles sustituidos son sorprendentemente selectivos hacia y eficaces frente a micobacterias incluyendo *M. tuberculosis*. La selectividad observada se determina al comparar valores de CIM para estos compuestos con relación a la inhibición (toxicidad) de estos compuestos para células humanas, en comparación con otros benzoxaboroles sustituidos.

El documento US20090227541 divulga una multitud de compuestos, incluyendo dos compuestos de benzoxaborol tricíclicos con diferente actividad antibacteriana frente a un grupo de bacterias gramnegativas (Véanse, p. ej., las Tablas 1 y 2), pero no analiza compuestos de benzoxaborol tricíclicos con sustitución alquímica en la posición 4 en el anillo de benzoxaborol (numerada usando el esquema de numeración representado en la Fórmula I, mostrada anteriormente). El documento WO2012033858 divulga benzoxaboroles sustituidos con actividad frente a *Mycobacterium tuberculosis*, incluyendo ciertos benzoxaboroles sustituidos (véanse p. ej., los Ejemplos 1.A a 1.V), pero, de nuevo, no se divulga un compuesto de benzoxaborol tricíclico con una sustitución alquímica en la posición 4 en el anillo de benzoxaborol (numerada usando el esquema de numeración representado en la Fórmula I, mostrada anteriormente). El documento US2013165411 divulga compuestos de benzoxaborol tricíclicos que muestran actividad frente a *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* (véase la Tabla 1), pero apunta específicamente que los compuestos tricíclicos sustituidos con halógeno investigados (Ejemplos 17, 18 y 19) carecen de actividad frente a *A. baumannii*, con valores de CIM $\geq 16 \mu\text{g}/\mu\text{l}$ de actividad antibacteriana (véase la Figura 1). Además, nada en el documento US2013165411 sugiere que ninguno de los compuestos de benzoxaborol tricíclicos divulgados sea capaz de existir como una mezcla en equilibrio de una estructura de benzoxaborol tricíclica y una estructura de benzoxaborol bicíclica en condiciones de disolvente acuoso.

Compendio de la invención

Los inventores han encontrado sorprendentemente que los benzoxaboroles sustituidos según se describe en la presente muestran una selectividad inesperada para inhibir la replicación de *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) frente a la inhibición (toxicidad) de células humanas en comparación con otros benzoxaboroles sustituidos. Estos benzoxaboroles sustituidos exhiben valores de CIM submicromolares frente a *M. tuberculosis*, lo que es comparable a o mejor que los valores de CIM para terapias actuales para inhibir *M. tuberculosis*. Además, en otras realizaciones, los benzoxaboroles sustituidos que se describen en la presente están previstos para el uso en combinación con compuestos antituberculosos actuales y está previsto que alcancen mayor eficacia en el tratamiento de animales, incluyendo seres humanos, infectados con *M. tuberculosis*.

La resistencia sigue siendo un problema en el tratamiento de la tuberculosis (TB) y una estrategia clínica es enfocarse en la combinación inicial con otros fármacos para la TB y acelerar la evaluación inicial de la eficacia del compuesto en los pacientes. Los compuestos cuya estructura comprende la Fórmula III o la Fórmula IIIa ofrecen una oportunidad única para dirigirse a problemas graves que surgen durante el tratamiento de la TB, tales como resistencia a múltiples fármacos, resistencia extensiva a fármacos, reactividad y/o interacción adversa entre agentes terapéuticos en una combinación de múltiples fármacos y duración del tratamiento, dirigiéndose de ese modo a las necesidades potenciales del paciente.

En ciertas realizaciones de la presente invención, se presentan combinaciones de agentes antituberculosos y ciertos benzoxaboroles sustituidos, para el uso en el tratamiento de infecciones por *Mycobacterium tuberculosis* en animales, incluyendo seres humanos. En realizaciones particulares, estos benzoxaboroles sustituidos se usan, en combinación con otros agentes antituberculosos conocidos, para tratar a un paciente animal con una infección por *Mycobacterium tuberculosis*, particularmente en un paciente animal que esté infectado adicionalmente con un retrovirus humano, en particular un virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

En una realización ejemplar, la invención es un compuesto como el descrito en la presente memoria, o una de sus sales, incluyendo una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus hidratos.

Se divulga en la presente memoria un benzoxaborol sustituido como un compuesto o una de sus sales, incluyendo

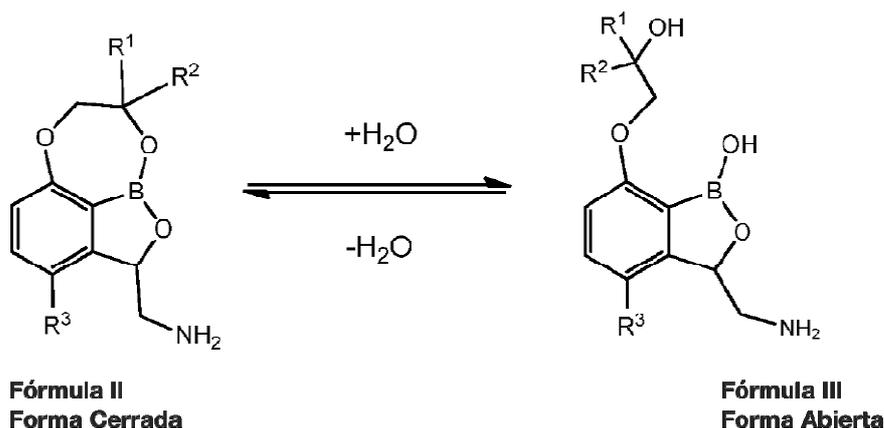
una de sus sales farmacéuticamente aceptables, cuya estructura comprende la Fórmula III:



Fórmula III

- 5 en la que R³ se selecciona de -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂=CH₂, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH=CH₂ o ciclopropilo; R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃ y -CH(CH₃)₂.

En realizaciones particulares, el benzoxaborol sustituido puede existir en un equilibrio, según se indica posteriormente, entre una forma cerrada (Fórmula II) y una forma abierta (Fórmula III), en ciertos ambientes y/o disolventes.



- 10 Se divulga un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III o una de sus sales, en donde R³ es -CH₃ o -CH₂CH₃; R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃ y -CH(CH₃)₂.

También se divulga un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III o una de sus sales, en donde R³ es -CH₃ y R¹ y R² son como se describen en la presente memoria. También se divulga un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III o una de sus sales, en donde R³ es -CH₃ y R¹ es H y R² es como se describe en la presente memoria.

- 15 También se divulga un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III o una de sus sales, en donde R³ es -CH₃ y R¹ es -CH₃ y R² es como se describe en la presente memoria.

- 20 También se divulga un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III o una de sus sales, en donde R³ es -CH₂CH₃ y R¹ y R² son como se describen en la presente memoria. También se divulga un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III o una de sus sales, en donde R³ es -CH₂CH₃ y R¹ y R² son cada uno independientemente H o -CH₃. También se divulga un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III o una de sus sales, en donde R³ es -CH₂CH₃ y R¹ es H y R² es -CH₃. También se divulga un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III o una de sus sales, en donde R³ es -CH₂CH₃ y R¹ es -CH₃ y R² es como se describe en la presente memoria.

- 25 También se divulga un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III o una de sus sales, en donde R³ es -CH₂CH₂CH₃ y R¹ y R² son como se describen en la presente memoria.

También se divulga un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III o una de sus sales, en donde R³ es -CH(CH₃)₂ y R¹ y R² son como se describen en la presente memoria.

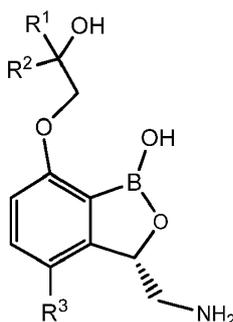
También se divulga un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III o una de sus sales, en donde R³ es -CH₂CH₂CH₃; R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de H, -CH₃ y -CH₂CH₃.

También se divulga un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III o una de sus sales, en donde R³ es -CH₂CH₂CH₃ y R¹ y R² son cada uno independientemente H o -CH₃

- 5 También se divulga un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III o una de sus sales, en donde R³ es -CH(CH₃)₂ y R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de H, -CH₃ y -CH₂CH₃.

También se divulga un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III o una de sus sales, en donde R³ es -CH(CH₃)₂ y R¹ y R² son cada uno independientemente H o -CH₃.

También se divulga un compuesto que comprende una estructura de Fórmula IIIa

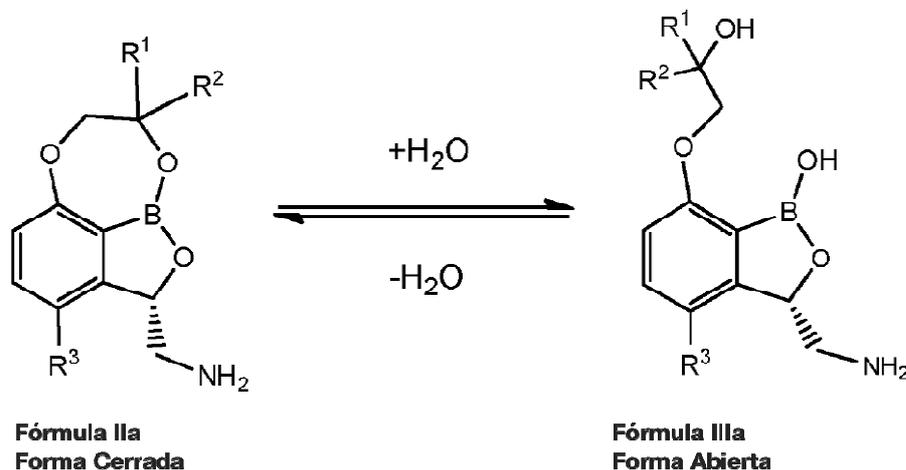


10

Fórmula IIIa

en la que R³ es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂=CH₂, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂=CH₂ o ciclopropilo y R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃ y -CH(CH₃)₂, o una de sus sales, incluyendo una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 15 En realizaciones particulares, el compuesto de Fórmula IIIa puede existir en equilibrio, según se indica posteriormente, entre una forma cerrada (Fórmula IIa) y una forma abierta (Fórmula IIIa), en ciertos ambientes y/o disolventes.



Fórmula IIa
Forma Cerrada

Fórmula IIIa
Forma Abierta

- 20 En realizaciones particulares, el compuesto de Fórmula IIIa puede existir en la forma abierta de Fórmula IIIa en estado sólido. También se divulga un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula IIIa en la que R³ es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂=CH₂, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂=CH₂ o ciclopropilo y R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de H, -CH₃ y -CH₂CH₃, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o hidratos.

- 25 También se divulga un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula IIIa en la que R³ es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂=CH₂, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂=CH₂ o ciclopropilo y R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de H y -CH₃, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o hidratos.

También se divulga un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula IIIa o una de sus sales o hidratos, en donde R³ es -CH₃ y R¹ y R² son como se describen en la presente memoria. También se divulga un compuesto cuya

estructura comprende la Fórmula IIIa o una de sus sales o hidratos, en donde R³ es -CH₃ y R¹ es H y R² es como se describe en la presente memoria. También se divulga un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula IIIa o una de sus sales o hidratos, en donde R³ es -CH₃ y R¹ es -CH₃ y R² es como se describe en la presente memoria.

5 También se divulga un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula IIIa o una de sus sales o hidratos, en donde R³ es -CH₂CH₃ y R¹ y R² son como se describen en la presente memoria. También se divulga un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula IIIa o una de sus sales o hidratos, en donde R³ es -CH₂CH₃ y R¹ es H y R² es como se describe en la presente memoria. También se divulga un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula IIIa o una de sus sales o hidratos, en donde R³ es -CH₂CH₃ y R¹ es -CH₃ y R² es como se describe en la presente memoria.

10 También se divulga un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula IIIa o una de sus sales o hidratos, en donde R³ es -CH(CH₃)₂ y R¹ y R² son como se describen en la presente memoria.

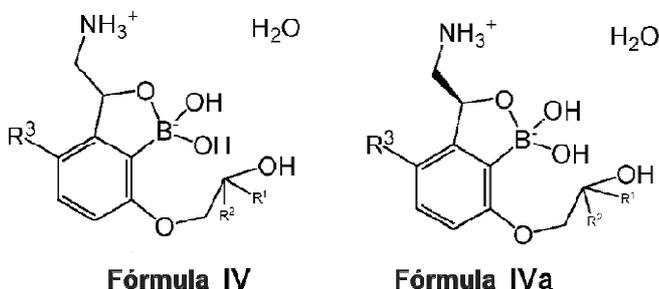
También se divulga un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula IIIa o una de sus sales o hidratos, en donde R³ es -CH₃ y R¹ y R² son como se describen en la presente memoria.

15 También se divulga un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula IIIa en la que R³ es -CH₃ y R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃ y -CH(CH₃)₂, o una de sus sales o hidratos, incluyendo una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

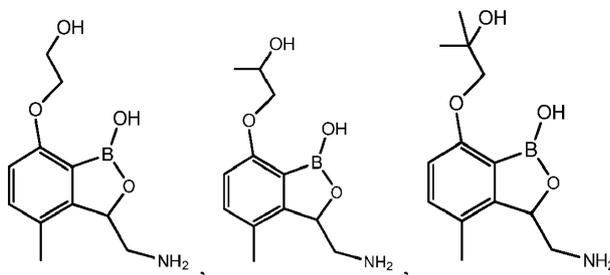
También se divulga un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula IIIa en la que R³ es -CH₃ y R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de H, -CH₃ y -CH₂CH₃, o una de sus sales o hidratos, incluyendo una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 En realizaciones particulares, se proporciona un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula IIIa en la que R³ es -CH₃ y R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de H y -CH₃, o una de sus sales o hidratos, incluyendo una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En realizaciones particulares, los compuestos de Fórmula III y los compuestos de Fórmula IIIa que se describen en la presente memoria existen como un hidrato según se indica por la Fórmula IV o la Fórmula IVa posteriores:

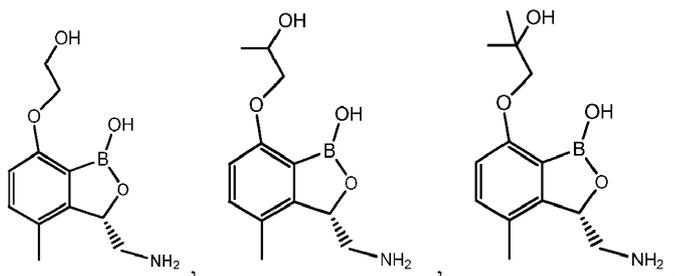


25 En realizaciones particulares, el benzoxaborol sustituido comprende una estructura como la indicada posteriormente:



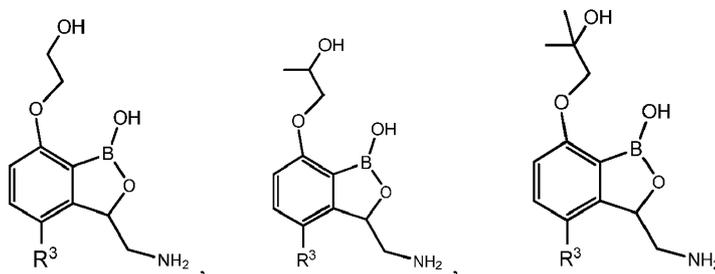
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 En realizaciones particulares, el benzoxaborol sustituido es un compuesto que comprende una estructura como la indicada posteriormente:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

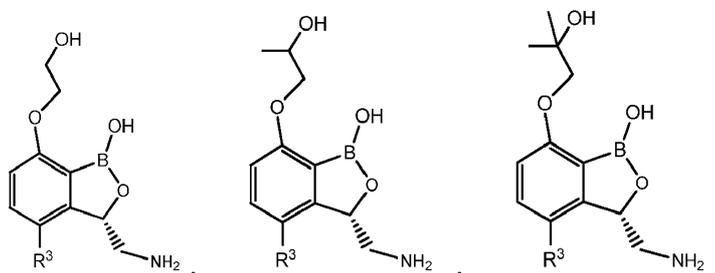
En otras realizaciones, el benzoxaborol sustituido es un compuesto que comprende una estructura como la indicada posteriormente:



5

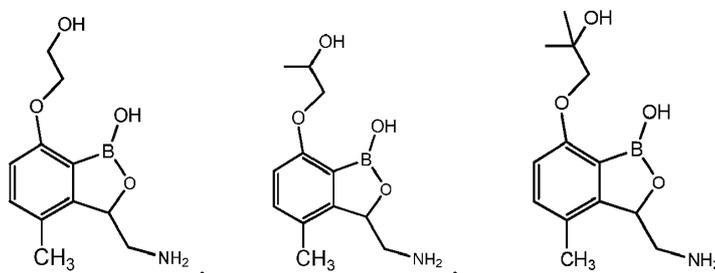
en la que R³ es como se define en la presente memoria, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otras realizaciones, el benzoxaborol sustituido es un compuesto que comprende una estructura como la indicada posteriormente:



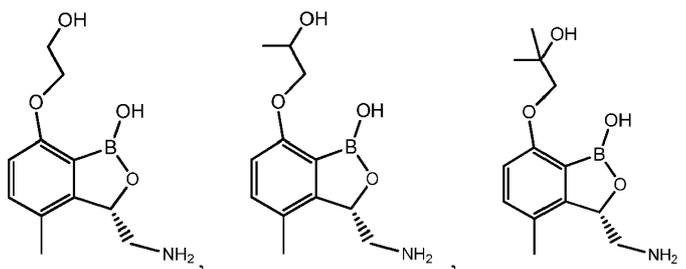
10 en la que R³ es como se define en la presente memoria, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otras realizaciones adicionales, el benzoxaborol sustituido es un compuesto que comprende una estructura como la indicada posteriormente:



y una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

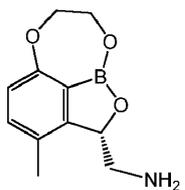
15 En otras realizaciones adicionales, el benzoxaborol sustituido es un compuesto que comprende una estructura como la indicada posteriormente:



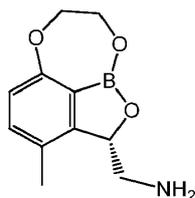
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, se proporciona un compuesto, (S)-(3-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzofuran-2-il)metanamina, que comprende una estructura como la indicada posteriormente:

5

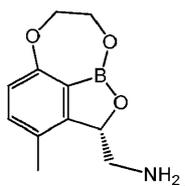


En otra realización, se proporciona un compuesto, (S)-(3-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzofuran-2-il)metanamina, que comprende una estructura como la indicada posteriormente:

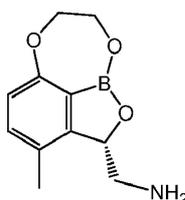


o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 Otra realización proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto, (S)-(3-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzofuran-2-il)metanamina, que comprende una estructura como la indicada posteriormente:

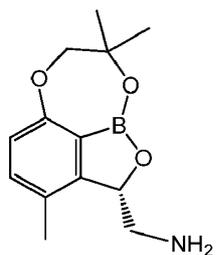


15 Otra realización proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto, (S)-(3-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzofuran-2-il)metanamina, en donde el compuesto comprende una estructura como la indicada posteriormente:

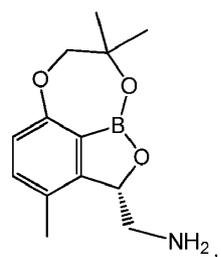


junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 En otra realización más, se proporciona un compuesto, (S)-(3,8,8-trimetil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzofuran-2-il)metanamina, que comprende una estructura como la indicada posteriormente:

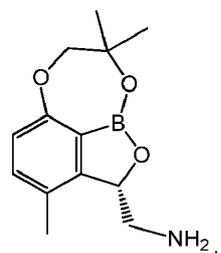


Otra realización adicional proporciona un compuesto, (S)-(3,8,8-trimetil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metanamina, que comprende una estructura como la indicada posteriormente:

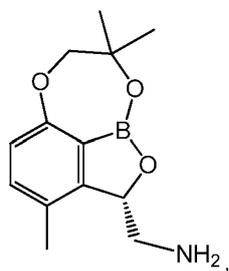


5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otra realización proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto, (S)-(3,8,8-trimetil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metanamina, que comprende una estructura como la indicada posteriormente:



10 Otra realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto, (S)-(3,8,8-trimetil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metanamina, en donde el compuesto comprende una estructura como la indicada posteriormente:



junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 Una realización proporciona un benzoxaborol sustituido o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende una estructura cuyo nombre IUPAC es:

3-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metanamina;

(S)-(3-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metanamina;

3,8-dimetil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metanamina;

20 ((2S)-3,8-dimetil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metanamina;

(3,8,8-trimetil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metanamina;

(S)-(3,8,8-trimetil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metanamina.

Una realización proporciona un benzoxaborol sustituido o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende una estructura cuyo nombre IUPAC es:

3-(aminometil)-7-(2-hidroxietoxi)-4-metilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol;

5 (S)-3-(aminometil)-7-(2-hidroxietoxi)-4-metilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol;

3-(aminometil)-7-(2-hidroxiopropoxi)-4-metilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol;

(3S)-3-(aminometil)-7-(2-hidroxiopropoxi)-4-metilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol;

3-(aminometil)-7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol;

(S)-3-(aminometil)-7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol.

10 En una realización relacionada, la sal farmacéuticamente aceptable se selecciona de ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico o fosforoso y similares. En otras realizaciones relacionadas, la sal farmacéuticamente aceptable se deriva de ácidos orgánicos incluyendo ácido acético, ácido propiónico, ácido isobutírico, ácido maleico, ácido malónico, ácido benzoico, ácido succínico, ácido subérico, ácido fumárico, ácido
15 glucarónico, ácido galacturónico, ácido láctico, ácido mandélico, ácido ftálico, ácido bencenosulfónico, ácido p-tolilsulfónico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico y similares. En otras realizaciones relacionadas adicionales, la sal farmacéuticamente aceptable incluye sales de aminoácidos tales como arginato, lisinato, glicinato. En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable incluye sales de ácidos, incluyendo sales de HCl y H₂SO₄.

20 En aspectos particulares de la invención, el compuesto de Fórmula III o Fórmula IIIa es una mezcla de diastereoisómeros. En otros aspectos particulares de la invención, el compuesto de Fórmula III o Fórmula IIIa es un diastereoisómero. En otros aspectos particulares de la invención, el compuesto de Fórmula III es una mezcla racémica de enantiómeros. En otros aspectos particulares adicionales de la invención, el compuesto de Fórmula III es un enantiómero específico. En aspectos particulares de la invención, cuando R¹ y R² son ambos H o CH₃, el compuesto de Fórmula III o Fórmula IIIa tiene estereoquímica (S) en el centro quiral en la posición 3 del anillo de
25 benzoxaborol. Una realización proporciona una combinación que comprende: un primer agente terapéutico en donde el primer agente terapéutico es un compuesto como los descritos en la presente memoria, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; opcionalmente un segundo agente terapéutico; opcionalmente un tercer agente terapéutico; opcionalmente un cuarto agente terapéutico; opcionalmente un quinto agente terapéutico; y opcionalmente un sexto agente terapéutico.

30 Una realización relacionada proporciona una combinación como la descrita en la que el segundo, tercero, cuarto, quinto y sexto agente terapéutico opcional se selecciona independientemente de isoniacida, rifampina, piracinamida, etambutol, moxifloxacina, rifapentina, clofacimina, bedaquilina (TMC207), nitroimidazooxacina PA-824, delamanida (OPC-67683), una oxazolidinona tal como linezolida, tedizolida, radezolida, sutezolida (PNU-100480) o posizolida (AZD-5847), análogo de EMB SQ109, una benzotiacinona, una dinitrobenzamida o un agente antiviral incluyendo un
35 agente antirretroviral.

Una realización relacionada proporciona una combinación como la descrita en la que el agente antirretroviral es cidovudina, didanosina, lamivudina, zalcitabina, abacavir, estavudina, adefovir, adefovir dipivoxilo, focivudina, todoxilo, emtricitabina, alovudina, amdoxovir, elvicitabina, nevirapina, delavirdina, efavirenz, lovirida, immunocal, oltipraz, capravirina, lersivirina, GSK2248761, TMC-278, TMC-125, etravirina, saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, brecanavir, darunavir, atazanavir, tipranavir, palinavir, lasinavir, enfuvirtida, T-
40 20, T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, BMS-663068 y BMS-626529, 5-Helix, raltegravir, elvitegravir, GSK1349572, GSK1265744, vicriviroc (Sch-C), Sch-D, TAK779, maraviroc, TAK449, didanosina, tenofovir, lopinavir, o darunavir.

Otra realización de la invención proporciona una combinación como la descrita en la que el segundo, tercero, cuarto, quinto y sexto agente terapéutico se selecciona de un agente terapéutico aprobado o recomendado para el
45 tratamiento de la tuberculosis.

Una realización de la presente invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende un primer agente terapéutico, siendo dicho primer agente terapéutico una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III o la Fórmula IIIa según cualquiera de las realizaciones descritas en la
50 presente memoria o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Una realización relacionada proporciona una combinación como la descrita en la presente memoria y un excipiente adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptable. En otra realización, la formulación farmacéutica puede comprender además un segundo agente terapéutico.

Otra realización proporciona un método para destruir micobacterias y/o inhibir la replicación de micobacterias que

provocan una enfermedad en un animal, que comprende poner en contacto las micobacterias con una cantidad eficaz de un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III o la Fórmula IIIa que se describen en la presente memoria o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, a fin de destruir las micobacterias y/o evitar la replicación de las micobacterias.

5 También se divulga un método para tratar una infección por micobacterias en un animal que comprende: administrar al animal una cualquiera de: (i) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III o IIIa que se describen en la presente memoria o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; (ii) una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación que comprende un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III o la Fórmula IIIa que se describen en la presente memoria o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; o (iii) una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica que
10 comprende un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III o la Fórmula IIIa que se describen en la presente memoria o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, a fin de tratar la infección por micobacterias en el animal.

15 También se divulga un método para destruir micobacterias y/o inhibir la replicación de micobacterias o un método para tratar una infección micobacteriana en un animal tal como ganado y animales de compañía, incluyendo vacas, ovejas, cabras, perros y gatos, o un ser humano, incluyendo un ser humano inmunodeprimido, comprendiendo dicho método: poner en contacto las micobacterias con una cantidad eficaz de un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III o la Fórmula IIIa que se describen en la presente memoria, destruyendo de ese modo las micobacterias y/o inhibiendo la replicación de las micobacterias, o comprendiendo dicho método administrar al
20 animal con la infección micobacteriana una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III o la Fórmula IIIa, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En una realización ejemplar, el compuesto de Fórmula III o el compuesto de Fórmula IIIa es parte de una formulación farmacéutica descrita en la presente memoria. En otra realización ejemplar, el contacto se produce bajo condiciones que permitan la entrada de la combinación en la micobacteria.

25 Otra realización de la invención proporciona un método como el descrito en la presente memoria, en donde las micobacterias se seleccionan de *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium* incluyendo las subespecies (subesp.) *Mycobacterium avium subesp. avium*, *Mycobacterium avium subesp. hominissuis*, *Mycobacterium avium subesp. silvaticum* y *Mycobacterium avium subesp. paratuberculosis*; *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium malmoense*, *Mycobacterium simiae*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium haemophilum*, *Mycobacterium leprae*,
30 *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium haemophilum*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium parafortuitum*, *Mycobacterium gordonae*, *Mycobacterium vaccae*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium bovis BCG*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium canetti*, *Mycobacterium caprae*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium pinnipedi*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium ulcerans*, *Mycobacterium intracellulare*, complejo de *Mycobacterium tuberculosis* (MTC), complejo de
35 *Mycobacterium avium* (MAC), complejo de *Mycobacterium avian-intracellulare* (MAIC), clado de *Mycobacterium gordonae*; clado de *Mycobacterium kansasii*; clado de *Mycobacterium chelonae*; clado de *Mycobacterium fortuitum*; clado de *Mycobacterium parafortuitum*; y clado de *Mycobacterium vaccae*.

También se divulga un método para tratar una infección micobacteriana en un animal que comprende: administrar al animal una cualquiera de: (i) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto cuya estructura comprende la
40 Fórmula III o la Fórmula IIIa que se describen en la presente memoria o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; (ii) una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación que comprende un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III o la Fórmula IIIa que se describen en la presente memoria o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; o (iii) una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica que comprende un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III o la Fórmula IIIa que se describen en la presente memoria o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, a fin de tratar la infección micobacteriana en el animal, en donde la infección por micobacterias es una infección por *M. tuberculosis*.
45

Otra realización proporciona un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III o la Fórmula IIIa que se describen en la presente memoria o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para el uso en el tratamiento de una enfermedad resultante de una infección micobacteriana en un animal, incluyendo un ser humano. Otra
50 realización proporciona un compuesto como el descrito en la presente memoria, en donde la enfermedad se selecciona de tuberculosis, lepra, enfermedad de Johnne, úlcera de Buruli o Bairnsdale, enfermedad de Crohn, enfermedad pulmonar o infección pulmonar, neumonía, absceso localizado en la bolsa sinovial, la membrana sinovial o las vainas tendinosas, linfadenitis, infecciones de la piel y los tejidos blandos, síndrome de Lady Windermere, enfermedad pulmonar por MAC, complejo de *Mycobacterium avium* diseminado (DMAC), complejo de
55 *Mycobacterium avium intracellulare* diseminado (DMAIC), pulmón de jacuzzi, mastitis por MAC, piomiositis por MAC, paratuberculosis por *Mycobacterium avium*, o granuloma.

También se divulga el uso de un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III o la Fórmula IIIa que se describen en la presente memoria o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección micobacteriana en un animal.

60 También se divulga un método para tratar una enfermedad resultante de una infección micobacteriana en un animal,

- particularmente en un mamífero, más particularmente en un ser humano, método que comprende administrar al animal que necesite este tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula III o la Fórmula IIIa que se describen en la presente memoria o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Otra realización proporciona un método como el descrito, en donde la enfermedad se selecciona de tuberculosis, lepra, enfermedad de Johne, úlcera de Buruli o Bairnsdale, enfermedad de Crohn, enfermedad pulmonar o infección pulmonar, neumonía, absceso localizado en la bolsa sinovial, la membrana sinovial o las vainas tendinosas, linfadenitis, infecciones de la piel y los tejidos blandos, síndrome de Lady Windermere, enfermedad pulmonar por MAC, complejo de *Mycobacterium avium* diseminado (DMAC), complejo de *Mycobacterium avium* intracellulare diseminado (DMAIC), pulmón de *jacuzzi*, mastitis por MAC, piomiositis por MAC, paratuberculosis por *Mycobacterium avium*, o granuloma.
- 5 También se divulga un método para tratar una infección micobacteriana en un animal, particularmente en un mamífero, método que comprende administrar al animal que necesite este tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente memoria, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. También se divulga un método para tratar una infección micobacteriana en un animal, particularmente un mamífero, en donde la infección micobacteriana es *Mycobacterium tuberculosis*.
- 10 En una realización, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende un primer agente terapéutico, siendo dicho primer agente terapéutico una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente memoria o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un excipiente, adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- Más particularmente, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende un primer agente terapéutico que es un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III o la Fórmula IIIa, siendo dicho primer agente terapéutico una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como el descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en cualquier realización como las descritas en la presente memoria; un excipiente, adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptable; y un segundo agente terapéutico que no es un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III o la Fórmula IIIa. En aspectos relacionados, la formulación farmacéutica comprende un primer agente terapéutico que es un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III o la Fórmula IIIa que se describen en la presente memoria, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente comprende un segundo agente terapéutico que no es un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III o la Fórmula IIIa y opcionalmente comprende un tercer agente terapéutico y opcionalmente comprende un cuarto agente terapéutico y opcionalmente comprende un quinto agente terapéutico y opcionalmente comprende un sexto agente terapéutico. En aspectos relacionados, el segundo, tercer, cuarto, quinto y sexto agente terapéutico es un agente antimicobacteriano distinto de un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III o la Fórmula IIIa. En aspectos relacionados, el segundo, tercer, cuarto, quinto y sexto agente terapéutico se selecciona de isoniacida, rifampina, piracinamida, etambutol, moxifloxacina, rifapentina, clofacimina, bedaquilina (TMC207), nitroimidazooxacina PA-824, delamanida (OPC-67683), una oxazolidinona tal como linezolida, tedizolida, radezolida, sutezolida (PNU-100480) y posizolida (AZD-5847), análogo de EMB SQ109, una benzotiacinona, una dinitrobenzamida y un antiviral incluyendo un agente antirretroviral. En aspectos relacionados, el segundo, tercer, cuarto, quinto y sexto agente terapéutico es un agente terapéutico aprobado y/o recomendado para el tratamiento de la tuberculosis.
- 20 Una realización relacionada proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III o la Fórmula IIIa o una de sus sales y opcionalmente comprende un segundo, tercer, cuarto, quinto o sexto agente terapéutico, en donde el primer, segundo, tercer, cuarto, quinto o sexto agente terapéutico opcional es un agente antirretroviral seleccionado de cidovudina, didanosina, lamivudina, zalcitabina, abacavir, estavudina, adefovir, adefovir dipivoxilo, focivudina, todoxilo, emtricitabina, alovudina, amdoxovir, elvucitabina, nevirapina, delavirdina, efavirenz, lovirida, immunocal, oltipraz, capravirina, lersivirina, GSK2248761, TMC-278, TMC-125, etravirina, saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, brecanavir, darunavir, atazanavir, tipranavir, palinavir, lasinavir, enfuvirtida, T-20, T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, BMS-663068 y BMS-626529, 5-Helix, raltegravir, elvitegravir, GSK1349572, GSK1265744, vicriviroc (Sch-C), Sch-D, TAK779, maraviroc, TAK449, didanosina, tenofovir, lopinavir o darunavir.
- 40 Según se describe en la presente memoria, realizaciones de la invención incluyen coadministrar, ya sea simultáneamente, secuencialmente o en combinación, un primer agente terapéutico que es un benzoxaborol sustituido o una de sus sales como los descritos en la presente memoria, preferiblemente un benzoxaborol sustituido de Fórmula III o Fórmula IIIa como los descritos en la presente memoria, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico, opcionalmente en combinación con un tercer agente terapéutico, opcionalmente en combinación con un cuarto agente terapéutico, opcionalmente en combinación con un quinto y/o un sexto agente terapéutico, a un sujeto expuesto a o infectado con una especie de micobacteria, incluyendo una especie de *Mycobacterium tuberculosis*. En ciertas realizaciones, el primer agente terapéutico es un benzoxaborol sustituido de Fórmula III o Fórmula IIIa como los descritos en la presente memoria o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y el segundo y/o tercer y/o cuarto agente terapéutico es un agente antituberculoso. En ciertas realizaciones, la especie de micobacteria es una variante resistente a fármacos; en ciertas realizaciones la especie de micobacteria es una variante resistente a múltiples fármacos.
- 50 En otras realizaciones particulares, se proporciona un método para destruir micobacterias que comprende poner en

contacto las micobacterias o un animal, incluyendo un ser humano, expuesto a o infectado con una micobacteria con un primer agente terapéutico que es un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III o la Fórmula IIIa que se describen en la presente memoria, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente poner en contacto las células o el sujeto con un segundo agente terapéutico, opcionalmente poner en contacto las células o el sujeto con un tercer agente terapéutico, opcionalmente poner en contacto las células o el sujeto con un cuarto agente terapéutico, opcionalmente poner en contacto las células o el sujeto con un quinto y/o un sexto agente terapéutico, de modo que el contacto destruya las células micobacterianas. En realizaciones particulares, el primer agente terapéutico es un benzoxaborol sustituido que es un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III o la Fórmula IIIa que se describen en la presente memoria, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y el segundo, tercer, cuarto, quinto y/o sexto agente terapéutico opcional en un agente antituberculoso o una de sus sales. En otras realizaciones particulares, el sujeto estuvo expuesto a o está infectado con *Mycobacterium tuberculosis*.

Otras realizaciones particulares adicionales proporcionan un método para inhibir la replicación de células micobacterianas, comprendiendo el método poner en contacto las células micobacterianas o un animal, incluyendo un ser humano, expuesto a o infectado con células micobacterianas con un primer agente terapéutico que es un compuesto como los descritos en la presente memoria o una de sus sales, opcionalmente poner en contacto las células micobacterianas o el animal con un segundo agente terapéutico, opcionalmente poner en contacto las células micobacterianas o el animal con un tercer agente terapéutico, opcionalmente poner en contacto las células micobacterianas o el animal con un cuarto agente terapéutico, opcionalmente poner en contacto las células micobacterianas o el animal con un quinto y/o un sexto agente terapéutico, de modo que el contacto inhiba la replicación de las células micobacterianas. En realizaciones particulares, el primer agente terapéutico es un benzoxaborol sustituido que es un compuesto como los descritos en la presente memoria o una de sus sales y el segundo, tercer, cuarto, quinto y/o sexto agente terapéutico opcional es un agente antituberculoso o una de sus sales. En otras realizaciones particulares, el sujeto estuvo expuesto a o está infectado con *Mycobacterium tuberculosis*.

Breves descripciones de los dibujos

La Figura 1 es un mapa del mundo que indica donde se ha documentado geográficamente XDR-TB.

La Figura 2 muestra la transmisión de la tuberculosis.

La Figura 3A muestra el espectro de RMN en solución de ^{13}C para la estructura de forma cerrada de C2-H.

La Figura 3B muestra el espectro de RMN en solución de ^{13}C para la estructura de forma cerrada de G26-CH₃.

Las Figuras 3C y 3D muestran el espectro de RMN en solución de ^{13}C para la estructura de forma cerrada de G4-Cl.

La Figura 4 muestra el espectro de RMNss ^{13}C CP-TOSS para la forma abierta del G26-CH₃ en estado sólido.

Las Figuras 5A y 5B son espectros de RMNss que muestran el acoplamiento de ^1H - ^{11}B HETCOR para C2-H, un compuesto cerrado anular (5A) y G26-CH₃, un compuesto abierto anular (5B).

La Tabla 1 proporciona valores de CIM frente a cepas no micobacterianas para benzoxaboroles sustituidos.

La Tabla 2 proporciona valores de CI50 de inhibición de LeuRS, valores de CIM frente a la cepa estándar de *M. tuberculosis* Mtb H37Rv, valores de toxicidad frente a células HepG2 humanas y valores de selectividad para benzoxaboroles sustituidos de comparación.

La Tabla 3 proporciona valores de CI50 de inhibición de LeuRS, valores de CIM frente a la cepa estándar de *M. tuberculosis* Mtb H27Rv, valores de toxicidad frente a células HepG2 humanas y valores de selectividad para ciertos compuestos ejemplificados de la invención.

Descripción detallada de realizaciones específicas

"Animal", según se usa en la presente memoria, significa cualquiera de un reino (Animalia) de seres vivos incluyendo organismos multicelulares, incluyendo ganado y animales de compañía, incluyendo vacas, ovejas, cabras, perros y gatos, o un ser humano, incluyendo un ser humano inmunodeprimido.

"Compuesto de la invención", según se usa en la presente memoria, se refiere a un compuesto descrito en la presente memoria para el uso en el tratamiento de una infección micobacteriana y/o que tiene actividad frente a micobacterias y particularmente tiene selectividad para destruir cepas de *Mycobacterium tuberculosis*, particularmente cuando se compara con la actividad frente a otras cepas no micobacterianas.

"Combinación de la invención," según se usa en la presente memoria, se refiere a las combinaciones de compuestos descritos y/o ejemplificados en la presente y sales (p. ej. sales farmacéuticamente aceptables), profármacos, solvatos e hidratos de estos compuestos.

"Diastereoisómero", según se usa en la presente memoria, se refiere a uno de un par de estereoisómeros que no es imagen especular del otro estereoisómero.

5 "Enantiómero", según se usa en la presente memoria, se refiere a uno de un par de compuestos racémicos no superponibles (racematos) que es una imagen especular del otro enantiómero. Los enantiómeros tienen la propiedad de hacer girar el plano de luz polarizada en una dirección u otra cuando están en forma pura, pero, como una mezcla racémica, la mezcla no hace girar el plano de luz polarizada.

10 "Cantidad eficaz" de un compuesto, una de sus combinaciones o una de sus formulaciones significa una cantidad de un compuesto que es el agente activo que inhibe el crecimiento o la proliferación o destruye micobacterias, particularmente *Mycobacterium tuberculosis*, incluyendo una de sus combinaciones o formulaciones, de modo que la cantidad sea suficiente para proporcionar el efecto local o sistémico deseado. Una cantidad "terapéuticamente eficaz" o "farmacéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de compuesto, incluyendo una de sus combinaciones o formulaciones, suficiente para alcanzar un resultado terapéutico o farmacéutico deseado.

15 Se entiende que el término "sal farmacéuticamente aceptable" incluye una sal de un compuesto descrito en la presente memoria que se prepara con ácidos o bases relativamente atóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares encontrados en los compuestos descritos en la presente memoria. Cuando los compuestos que se describen en la presente memoria contienen funcionalidades relativamente ácidas, se pueden obtener sales por adición de base al poner en contacto la forma neutra de estos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, bien puros o bien en un disolvente inerte adecuado. Ejemplos de sales por adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen una sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico (tal como colina o dietilamina o aminoácidos tales como d-arginina, l-arginina, d-lisina o l-lisina) o magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos que se describen en la presente memoria contienen funcionalidades relativamente básicas, se pueden obtener sales por adición de ácido al poner en contacto la forma neutra de estos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, bien puros o bien en un disolvente inerte adecuado. Ejemplos de sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos como ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico o fosforoso y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente atóxicos 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 como los descritos en la presente memoria contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales por adición bien de base o bien de ácido.

25 Las formas neutras de los compuestos se regeneran preferiblemente al poner en contacto la sal con una base o un ácido y aislar los compuestos originales de modo convencional. La forma original del compuesto difiere de las diversas formas salinas en ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares.

30 Además de las formas salinas, la divulgación proporciona compuestos que están en forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos descritos en la presente memoria sufren fácilmente cambios químicos bajo condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos que se describen en la presente memoria. Adicionalmente, los profármacos se pueden convertir en los compuestos de la invención mediante métodos químicos o bioquímicos en un ambiente ex vivo.

Ciertos de los compuestos de Fórmula III y Fórmula IIIa pueden formar sales por adición de ácido con uno o más equivalentes del ácido. La presente invención incluye dentro de su alcance todas las posibles formas estequiométricas y no estequiométricas.

45 El término "estructura por RMN ¹H" se refiere a una estructura determinada a partir de un espectro de resonancia magnética nuclear de protón (RMN ¹H). Un espectro de RMN ¹H se puede generar al realizar una espectroscopía de RMN ¹H sobre cualquier molécula que tenga átomos de carbono e hidrógenos (protones), tales como los compuestos descritos en los Ejemplos. La espectroscopía de RMN ¹H se realiza usando un espectrómetro de RMN de 300 MHz o 400 MHz, en donde el compuesto se disuelve en un disolvente orgánico totalmente deuterado, tal como DMSO- δ_6 o CD₃OD. En la espectroscopía de RMN ¹H, los protones químicamente equivalentes (los que tienen el ambiente químico y electrónico exacto) dan lugar a señales únicas en un espectro de RMN ¹H. La posición de cada señal protónica en un espectro de RMN ¹H – su desplazamiento químico – se muestra con relación a un compuesto de referencia - tetrametilsilano (TMS) - y se mide como un delta desde el punto cero – la señal protónica para el TMS. La intensidad y la característica de la señal protónica proporciona información acerca del ambiente de cada protón único y cada uno químicamente equivalente en una molécula, así como información sobre cuántos protones están representados por una señal particular. La señal para protones unidos a C, O y otros átomos de la molécula puede ser asignada por un experto en la técnica usando espectroscopía RMN ¹H y a partir de esa señal se puede determinar una estructura para la molécula o el compuesto. En los Ejemplos descritos posteriormente, se registraron espectros de resonancia magnética nuclear de protón (RMN ¹H), con desplazamientos químicos presentados en partes por millón (δ) por debajo del campo del tetrametilsilano (TMS)

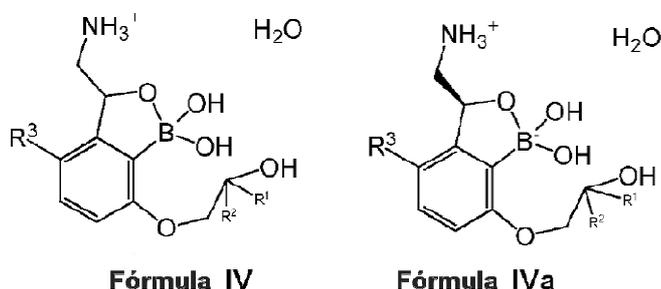
estándar. La señal procedente del pequeño porcentaje de protones no completamente deuterados presentes en el disolvente deuterado usado para la RMN ^1H se usa como una referencia. Las abreviaturas para los datos de RMN son como sigue: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuadruplete, m = multiplete, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes, ap = aparente, an = ancho.

- 5 Así, por ejemplo, la síntesis del Producto intermedio 1, a), posteriormente, indica que un espectro de RMN ^1H se registraba a 400 MHz, con el compuesto disuelto en $\text{DMSO-}d_6$, de modo que el espectro producía un doblete de picos a 8,47-8,48 asignado como un solo hidrógeno (8,47-8,48 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H)); un triplete de picos a 8,77-8,74 asignado como un solo hidrógeno (8,77-8,74 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H)); un doblete de picos a 7,43-7,41 asignado como un solo hidrógeno (7,43-7,41 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H)); un doblete de dobletes de picos a 7,25-7,22, asignado como un solo hidrógeno (7,25-7,22 (dd, $J = 4,8$ Hz, 1H)); a doblete de dobletes de picos a 4,49-4,38 asignado a dos hidrógenos (4,49-4,38 (dd, $J = 16,4$ Hz, 2H)), un multiplete de picos a 2,46-2,42 asignado como un solo hidrógeno (2,46-2,42 (m, 1H)); un multiplete de picos a 1,97-1,93 asignado como dos hidrógenos (1,97-1,93 (m, 2H)); un multiplete de picos como 1,84-1,79 asignado como un solo hidrógeno (1,84-1,79 (m, 1H)); un multiplete de picos a 1,71-1,64 asignado como un solo hidrógeno (1,71-1,64 (m, 1H)); un multiplete de picos a 1,33-1,22 asignado como dos hidrógenos (1,33-1,22 (m, 2H)); un pico de singlete a 0,93 asignado como tres hidrógenos (0,93 (s, 3H)); un pico de singlete a 0,92 asignado como tres hidrógenos (0,92 (s, 3H)); y un pico de singlete a 0,73 asignado como tres hidrógenos (0,73 (s, 3H)).

20 Ciertos de los benzoxaboroles sustituidos de Fórmula III y Fórmula IIIa descritos en la presente memoria pueden existir en un equilibrio entre una estructura cerrada como la mostrada en la Fórmula II y la Fórmula IIa y una forma abierta, como la mostrada en la Fórmula III y la Fórmula IIIa, en ciertos ambientes de disolvente, tales como en presencia de H_2O o cuando están en un disolvente acuoso. Además, los espectros de RMN ^1H de ciertos de los benzoxaboroles sustituidos descritos en la presente memoria muestran que estos compuestos, cuando están disueltos en disolventes orgánicos, por ejemplo, $\text{DMSO-}d_6$ y CD_3OD , existen en la forma cerrada, según se indica por los datos de RMN ^1H mostrados en los Ejemplos sintéticos posteriormente.

25 En contraste, los espectros de RMN en estado sólido indican que ciertos de los benzoxaboroles sustituidos descritos en la presente memoria existen en estado sólido en las formas abiertas de Fórmula III y Fórmula IIIa. A lo largo de la solicitud, los benzoxaboroles sustituidos descritos en la presente memoria se pueden mostrar bien en las estructuras en solución para RMN ^1H de las formas de anillo cerrado de Fórmula II y Fórmula IIa, o bien en las estructuras en estado sólido de las formas de anillo abierto de Fórmula III y Fórmula IIIa. También se entiende que, en ciertas condiciones, tales como cuando están disueltos en disolventes orgánicos, los benzoxaboroles sustituidos pueden existir en las formas cerradas de Fórmula II y Fórmula IIa; mientras que en otras condiciones, p. ej. tales como cuando está presente agua, los benzoxaboroles sustituidos descritos en la presente memoria pueden existir en un equilibrio entre las formas abiertas de Fórmula III y Fórmula IIIa y las formas cerradas de Formulas II y Fórmula IIa. También se ha mostrado que, en estado sólido, ciertos de los benzoxaboroles sustituidos descritos en la presente memoria pueden existir en las formas abiertas de Fórmula III y Fórmula IIIa.

35 Los compuestos de Fórmula III y Fórmula IIIa se pueden preparar en forma cristalina o no cristalina y, si son cristalinos, opcionalmente pueden estar solvatados, p. ej. como el hidrato. Esta invención incluye dentro de su alcance solvatos (p. ej. hidratos) estequiométricos, así como compuestos que contienen cantidades variables de disolvente (p. ej. agua). Los compuestos de Fórmula III y los compuestos de Fórmula IIIa que se describen en la presente memoria pueden existir como un hidrato según la estructura de Fórmula IV o de Fórmula IVa posterior:



40 en las que R^1 , R^2 y R^3 son como se describen en la presente memoria.

45 La invención en cuestión también incluye compuestos marcados isotópicamente que son idénticos a los citados en la Fórmula III y la Fórmula IIIa excepto por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número atómico diferente de la masa atómica o el número atómico encontrado más comúnmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en compuestos como los descritos en la presente memoria incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor, yodo y cloro tales como ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I o ^{125}I .

Los compuestos de la presente invención y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que

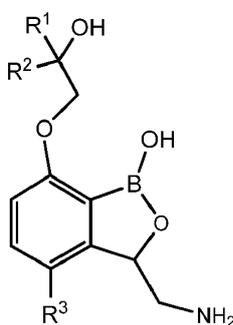
contienen los susodichos isótopos y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo, aquellos en los que se han incorporado isótopos radiactivos tales como ^3H o ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos tritados, es decir ^3H , y de carbono 14, es decir ^{14}C , se prefieren particularmente por su facilidad de preparación y capacidad de detección. Los isótopos de ^{11}C y ^{18}F son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrones).

5

10

Debido a que los compuestos de Fórmula III y Fórmula IIIb que se describen en la presente memoria están destinados al uso en composiciones farmacéuticas, se entenderá fácilmente que cada uno de ellos se proporciona preferiblemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo, al menos 60% pura, más adecuadamente al menos 75% pura y preferiblemente al menos 85%, especialmente al menos 98% pura (los % son en una base de peso en peso). Se pueden usar preparaciones impuras de los compuestos para preparar las formas más puras usadas en las composiciones farmacéuticas.

Se divulga en la presente memoria un benzoxaborol sustituido o una de sus sales que tiene una estructura que comprende la Fórmula III:



15

Fórmula III

en la que R^3 se selecciona de $-\text{CH}_3$; R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ y $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$;

20

Se divulga en la presente memoria un benzoxaborol sustituido cuya estructura comprende la Fórmula III en la que R^3 es $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ y R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ y $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

Se divulga en la presente memoria un benzoxaborol sustituido cuya estructura comprende la Fórmula III o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es $-\text{CH}_3$; R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, $-\text{CH}_3$ y $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

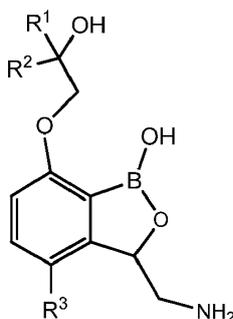
25

Se divulga en la presente memoria un benzoxaborol sustituido cuya estructura comprende la Fórmula III o una de sus sales, en donde R^3 es $-\text{CH}_3$; R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H o CH_3 .

Una realización proporciona un benzoxaborol sustituido cuya estructura comprende la Fórmula III o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es $-\text{CH}_3$; R^1 y R^2 son independientemente H o $-\text{CH}_3$.

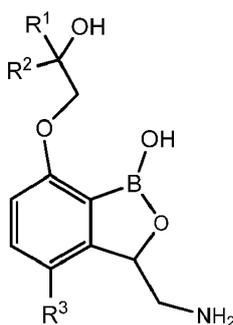
30

Una realización proporciona un benzoxaborol sustituido cuya estructura comprende la Fórmula III que se muestra posteriormente:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es $-\text{CH}_3$; R^1 y R^2 son cada uno independientemente H o $-\text{CH}_3$.

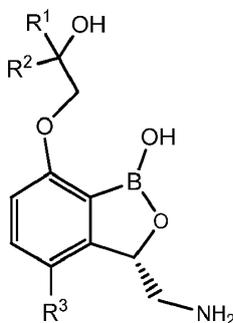
Se divulga en la presente memoria un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III:



Fórmula III

en la que R³ se selecciona de -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, fenilo y tiofenilo; R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃ y -CH(CH₃)₂.

- 5 Otra realización proporciona un benzoxaborol sustituido cuya estructura comprende la Fórmula IIIa



Formula IIIa

en la que R³ es -CH₃ y R¹ y R² son cada uno independientemente H o -CH₃, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 10 En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un benzoxaborol sustituido cuya estructura comprende la Fórmula III o la Fórmula IIIa, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos, y uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

También se divulga un método de tratamiento de una infección micobacteriana en un mamífero, particularmente en un ser humano, método que comprende administrar a un mamífero que necesite este tratamiento una cantidad eficaz de un primer agente terapéutico que es un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III o un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula IIIa, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos. Realizaciones relacionadas comprenden además administrar a un mamífero que necesite este tratamiento una cantidad eficaz de un primer agente terapéutico que es un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III o un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula IIIa, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente administrando en combinación con una cantidad eficaz de un segundo agente terapéutico, opcionalmente administrando en combinación con una cantidad eficaz de un tercer agente terapéutico, opcionalmente administrando en combinación con una cantidad eficaz de un cuarto agente terapéutico, opcionalmente administrando en combinación con una cantidad eficaz de un quinto agente terapéutico, opcionalmente administrando en combinación con una cantidad eficaz de un sexto agente terapéutico.

- 25 En aspectos relacionados de la realización, el segundo, tercer, cuarto, quinto y sexto agente terapéutico opcional es un agente antimicobacteriano. En aspectos relacionados, la administración del primer agente terapéutico y opcionalmente la administración del segundo, tercer, cuarto, quinto y sexto agente terapéutico se producen al mismo tiempo, o la administración del primer agente terapéutico y opcionalmente la administración del segundo, tercer, cuarto, quinto y sexto agente terapéutico se producen secuencialmente. En otros aspectos relacionados de la invención, uno cualquiera del segundo, tercer, cuarto, quinto o sexto agente terapéutico se selecciona de un agente antimicrobiano, un agente antiviral, un agente antiinfectivo, un analgésico, una vitamina, un complemento nutricional, un agente antiinflamatorio un analgésico y un esteroide.

35 La invención proporciona por otra parte un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos, para el uso en el tratamiento de una infección micobacteriana en un mamífero, particularmente en un ser humano. En aspectos relacionados, el mamífero es un ser humano en el que la infección micobacteriana es una infección por *Mycobacterium tuberculosis*. En otros aspectos, el ser humano

con una infección por *Mycobacterium tuberculosis* también está infectado con un retrovirus, incluyendo un virus de inmunodeficiencia humana.

También se divulga el uso de un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III o la Fórmula IIIa, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos, en la fabricación de un medicamento para el uso en el tratamiento de una infección micobacteriana en un mamífero, particularmente en un ser humano.

5

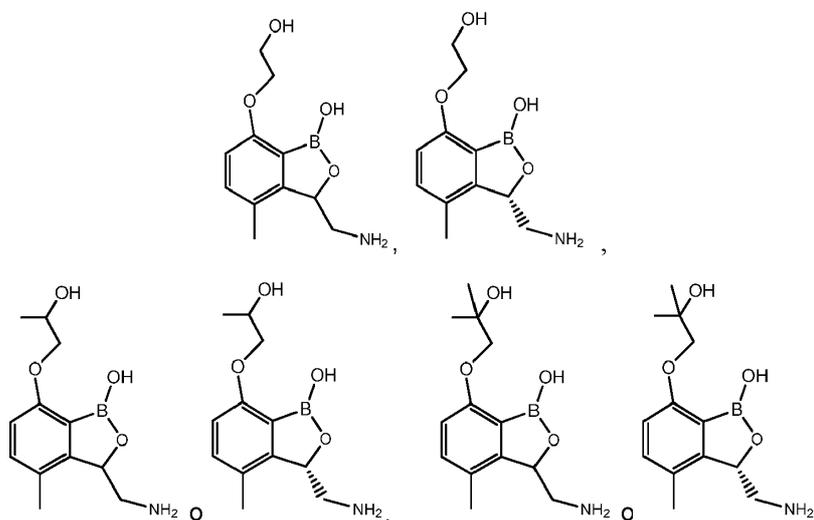
La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III o la Fórmula IIIa, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos, y uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, para el uso en el tratamiento de una infección micobacteriana en un mamífero, particularmente en un ser humano.

10

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III o la Fórmula IIIa, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos, y uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, para el uso en el tratamiento de infecciones micobacterianas en un mamífero, particularmente en un ser humano.

15

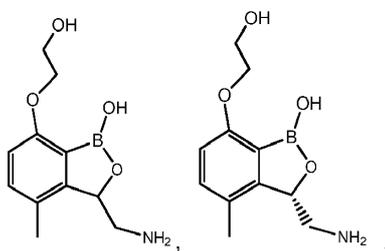
En otra realización particular, el benzoxaborol sustituido en la combinación tiene una estructura por RMN en estado sólido que comprende una estructura indicada posteriormente:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

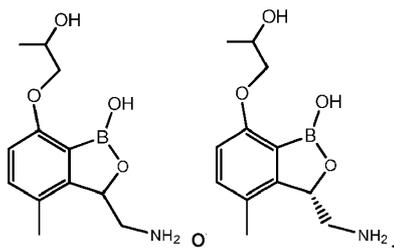
20

En una realización particular, el compuesto tiene una estructura como la indicada posteriormente:



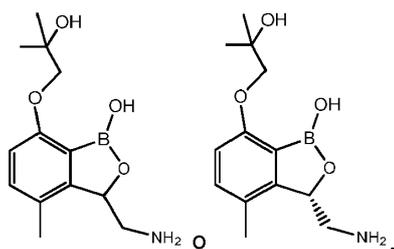
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización particular, el compuesto comprende una estructura como la indicada posteriormente:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización particular, el compuesto comprende una estructura como la indicada posteriormente:



5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Una realización de la invención proporciona un benzoxaborol sustituido cuya forma cerrada es:

3-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metanamina;

(S)-(3-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metanamina;

3,8-dimetil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metanamina;

10 ((2S)-3,8-dimetil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metanamina;

(3,8,8-trimetil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metanamina;

(S)-(3,8,8-trimetil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metanamina;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Una realización de la invención proporciona un benzoxaborol sustituido cuya forma abierta es:

15 3-(aminometil)-7-(2-hidroxietoxi)-4-metilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol;

(S)-3-(aminometil)-7-(2-hidroxietoxi)-4-metilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol;

3-(aminometil)-7-(2-hidroxiopoxi)-4-metilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol;

(3S)-3-(aminometil)-7-(2-hidroxiopoxi)-4-metilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol;

3-(aminometil)-7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol;

20 (S)-3-(aminometil)-7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol.

Una realización proporciona un compuesto que tiene un patrón de NMR en estado sólido sustancialmente como el mostrado en la Figura 4, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otra realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto como el descrito en la presente memoria y al menos un excipiente.

25 Otra realización proporciona un compuesto como el descrito en la presente memoria para el uso en un medicamento para el tratamiento de *Mycobacterium tuberculosis*.

En otra realización particular, el tratamiento de una infección o afección micobacteriana se produce a través de la inhibición de un dominio de edición de una aminoacil ARNt sintetasa por medio de la unión al sitio activo de edición.

30 En otra realización ejemplar, el tratamiento de una infección o afección micobacteriana se produce a través del bloqueo de un dominio de edición de una aminoacil ARNt sintetasa.

En una realización particular, la infección y/o enfermedad micobacteriana se trata a través de la administración oral

de la combinación de la invención. En una realización ejemplar, la infección y/o enfermedad micobacteriana se trata a través de la administración intravenosa de la combinación de la invención.

Formulaciones farmacéuticas

5 En otro aspecto, la invención es una formulación farmacéutica que incluye: (a) un compuesto como el divulgado en la presente memoria y b) un excipiente farmacéuticamente aceptable; o (a) una combinación de la invención. En otro aspecto, la formulación farmacéutica incluye: (a) un compuesto como el divulgado en la presente memoria y un excipiente farmacéuticamente aceptable; o (b) una combinación descrita en la presente memoria. En otro aspecto, la formulación farmacéutica incluye: (a) un excipiente farmacéuticamente aceptable; y (b) una combinación descrita en la presente memoria, o uno de sus sales, profármacos, hidratos o solvatos. En otro aspecto, la formulación farmacéutica incluye: (a) un excipiente farmacéuticamente aceptable; y (b) una combinación descrita en la presente memoria, o uno de sus sales, profármacos, hidratos o solvatos. En otro aspecto, la formulación farmacéutica incluye: (a) un excipiente farmacéuticamente aceptable; y (b) una combinación descrita en la presente memoria, o uno de sus sales, profármacos, hidratos o solvatos. En otro aspecto, la formulación farmacéutica incluye: (a) un excipiente farmacéuticamente aceptable; y (b) una sal de una combinación descrita en la presente memoria. En una realización ejemplar, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto, la formulación farmacéutica incluye: (a) un excipiente farmacéuticamente aceptable; y (b) un profármaco de una combinación descrita en la presente memoria. En otro aspecto, la formulación farmacéutica incluye: (a) un excipiente farmacéuticamente aceptable; y (b) una combinación descrita en la presente memoria. En una realización ejemplar, la formulación farmacéutica es una forma de una sola dosificación unitaria. En una realización ejemplar, la formulación farmacéutica es una forma de una sola dosificación unitaria.

En una realización ejemplar, la formulación farmacéutica es una forma de dosificación unitaria. En una realización ejemplar, la formulación farmacéutica es una forma de una sola dosificación unitaria. En una realización ejemplar, la formulación farmacéutica es una forma de dos dosificaciones unitarias. En una realización ejemplar, la formulación farmacéutica es una forma de tres dosificaciones unitarias. En una realización ejemplar, la formulación farmacéutica es una forma de cuatro dosificaciones unitarias. En una realización ejemplar, la formulación farmacéutica es una forma de cinco dosificaciones unitarias. En una realización ejemplar, la formulación farmacéutica es una forma de seis dosificaciones unitarias. En una realización ejemplar, la formulación farmacéutica es una forma de una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete dosificaciones unitarias que comprende una primera forma de dosificación unitaria y una segunda, tercera, cuarta, quinta y/o sexta forma de dosificación unitaria, en donde la primera forma de dosificación unitaria incluye a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como el descrito en la presente memoria y b) un primer excipiente farmacéuticamente aceptable; y la segunda, tercera, cuarta, quinta y/o sexta forma de dosificación unitaria incluye c) una cantidad terapéuticamente aceptable de un agente terapéutico adicional que es un agente antimicobacteriano y d) un segundo excipiente farmacéuticamente aceptable.

35 Información relativa a excipientes de uso en las formulaciones de la invención se pueden encontrar en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^a Ed., Pharmaceutical Press (2011).

Combinaciones

En una realización ejemplar, la invención proporciona a) un primer agente terapéutico que es un benzoxaborol sustituido o una de sus sales según se describe en la presente memoria; b) una segunda actividad terapéutica. En ciertas realizaciones, el segundo agente terapéutico es un agente antibacteriano, más específicamente un agente antituberculoso, más específicamente un agente frente a *M. tuberculosis*.

En una realización ejemplar, la combinación es parte de una formulación farmacéutica descrita en la presente memoria. Estas condiciones son conocidas por los expertos en la técnica y condiciones específicas se indican en los Ejemplos adjuntos a la presente memoria.

Formas de dosificación de la combinación

45 Los componentes individuales de las combinaciones de la invención, por ejemplo, una combinación descrita en la presente memoria, se pueden administrar bien simultáneamente o bien secuencialmente en una forma de dosificación unitaria. La forma de dosificación unitaria puede ser una forma de dosificación unitaria simple o múltiple. En una realización ejemplar, la invención proporciona una combinación en una forma de una sola dosificación unitaria. Un ejemplo de una forma de una sola dosificación unitaria es una cápsula en la que tanto el benzoxaborol sustituido como el agente terapéutico adicional están contenidos dentro de la misma cápsula. En una realización ejemplar, la invención proporciona una combinación en una forma de dos dosificaciones unitarias. Un ejemplo de una forma de dos dosificaciones unitarias es una primera cápsula que contiene el benzoxaborol sustituido y una segunda cápsula que contiene el agente terapéutico adicional. Así, el término 'una sola unidad' o 'dos unidades' o 'múltiples unidades' se refiere al objeto que ingiere el paciente, no a los componentes interiores del objeto. Las dosis apropiadas de benzoxaborol sustituido serán fácilmente apreciadas por los expertos en la técnica. Las dosis apropiadas de un agente terapéutico adicional que no es un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III o la Fórmula IIIa serán fácilmente apreciadas por los expertos en la técnica. En una realización particular, el benzoxaborol sustituido está presente en la combinación en una cantidad terapéuticamente eficaz. En una

realización particular, el agente terapéutico adicional que no es un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III o la Fórmula IIIa está presente en la combinación en una cantidad suficiente para destruir o reducir la presencia, la cantidad o la velocidad de crecimiento de micobacterias expuestas al benzoxaborol sustituido, incluyendo *M. tuberculosis*.

5 Agente o agentes terapéuticos adicionales en la combinación

Las combinaciones de la invención, por ejemplo, una combinación descrita en la presente memoria, también pueden incluir un agente terapéutico o agente terapéuticos adicionales. La invención proporciona así, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un benzoxaborol sustituido descrito en la presente memoria o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un agente terapéutico adicional. La invención proporciona así, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un benzoxaborol sustituido descrito en la presente memoria o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un agente terapéutico adicional. En una realización ejemplar, el agente terapéutico adicional es un agente antimicobacteriano. En un aspecto, la invención comprende: a) una combinación de la invención; y b) al menos un agente terapéutico adicional. En otra realización ejemplar, la invención comprende: a) una combinación de la invención; b) un primer agente terapéutico adicional; y c) un segundo agente terapéutico adicional. En otra realización ejemplar, la invención comprende: a) una combinación de la invención; b) un primer agente terapéutico adicional; c) un segundo agente terapéutico adicional; y d) un tercer agente terapéutico adicional. El primer agente terapéutico adicional o segundo agente terapéutico adicional o tercer agente terapéutico adicional se puede seleccionar de los agentes terapéuticos adicionales descritos en la presente memoria.

Las combinaciones se pueden presentar convenientemente para el uso en la forma de una formulación farmacéutica. En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos, junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales y uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Los componentes individuales de estas combinaciones se pueden administrar bien secuencialmente o bien simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas mediante cualquier vía conveniente.

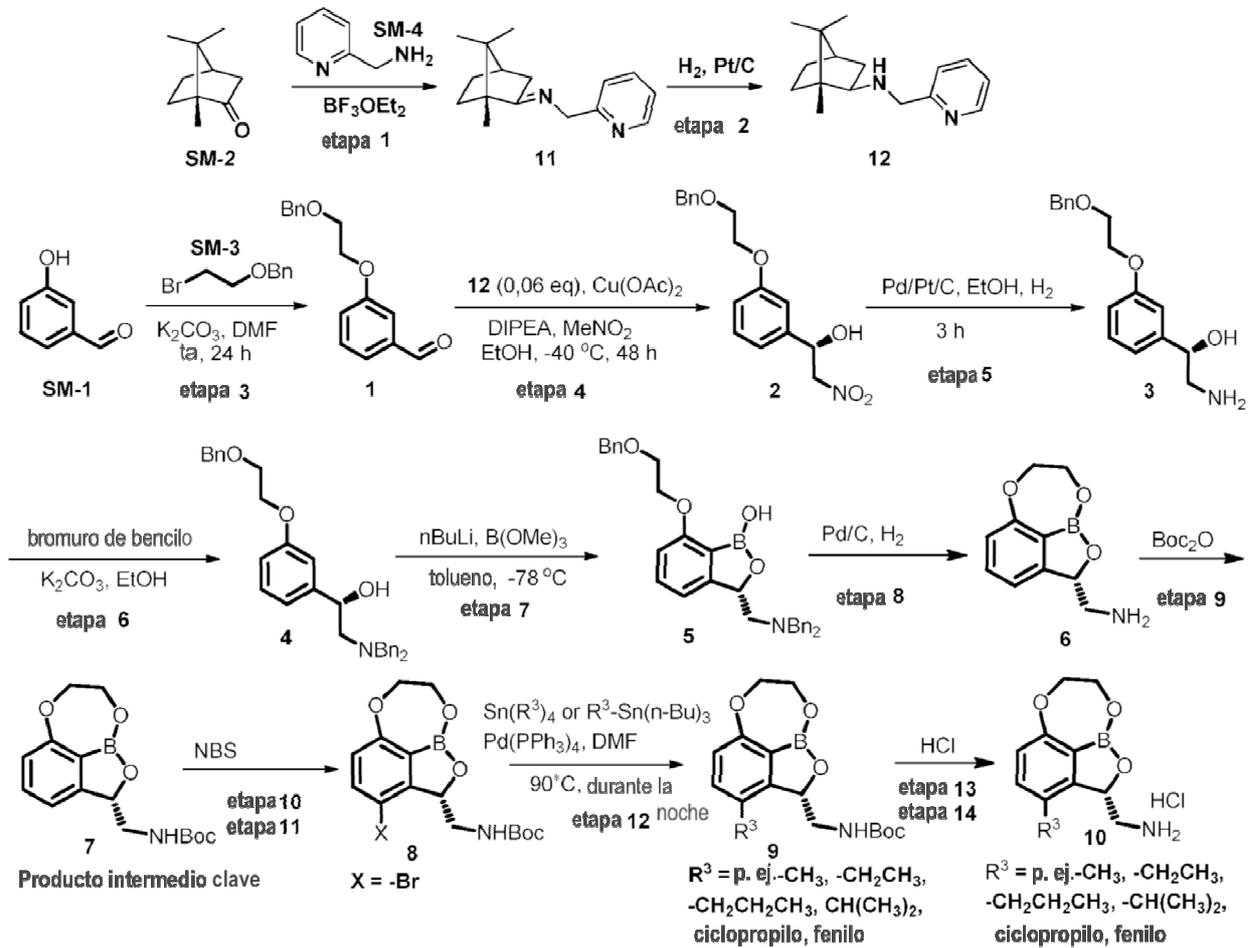
Cuando un agente terapéutico adicional se usa con una combinación como la descrita en la presente memoria frente a el mismo estado patológico, la dosis de cada compuesto puede diferir de aquella cuando el compuesto se usa solo. Las dosis apropiadas serán fácilmente apreciadas por los expertos en la técnica. Se apreciará que la cantidad de un compuesto que se describe en la presente memoria requerida para el uso en el tratamiento variará con la naturaleza de la afección que se trate y la edad y la condición del paciente y estará finalmente a discreción del médico o veterinario responsable.

Preparación de compuestos que contienen boro

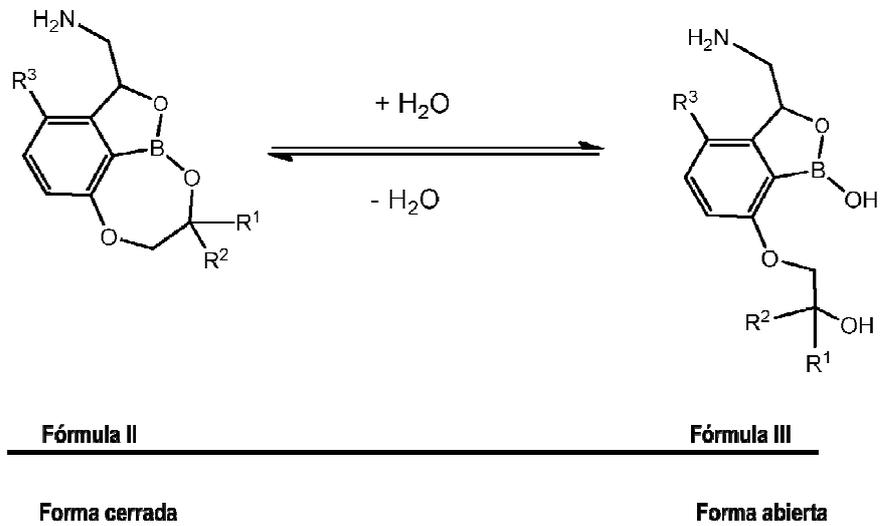
Los compuestos de uso en la invención se pueden preparar usando materias primas disponibles comercialmente, productos intermedios conocidos, o al usar los métodos sintéticos descritos en la presente memoria, o publicados en referencias descritas, tales como las Patentes de EE. UU. Nº 7.816.344, 8.461.364, US8.703.742, 9.243.003 y sus solicitudes de continuación y divisionarias; los números de publicación de EE. UU. US20100292504, US20140315860 y solicitudes que reivindican la prioridad de las mismas; y los números de solicitud publicados PCT WO2008/157726, WO2010080558, WO2011127143, WO2012/033858 y WO2015/021396 y solicitudes que reivindican la prioridad de las mismas. Los procedimientos generales usados para sintetizar los compuestos de Fórmula III y Fórmula IIIa se describen en los Esquemas de reacción posteriores y se ilustran en los Ejemplos.

Ciertos benzoxaboroles sustituidos que se describen en la presente memoria se pueden preparar como se esboza en el Esquema 1.

Esquema 1



5 Aunque no se muestran expresamente, los compuestos 6, 7, 8, 9 y 10 del Esquema 1 pueden existir en equilibrio con la estructura abierta correspondiente dependiendo del ambiente. Además, ciertos compuestos de benzoxaborol sustituido divulgados en la presente memoria pueden existir en este equilibrio en ciertos disolventes. Este equilibrio se muestra mediante el ejemplo posterior:



En una realización, se ha encontrado que ciertos benzoxaboroles sustituidos divulgados en la presente memoria existen en la forma abierta en estado sólido. Una combinación de análisis de RMN de ¹³C simple y en estado sólido confirma que ciertos benzoxaboroles sustituidos divulgados en la presente memoria existen en la forma abierta en estado sólido. Los estudios de RMN en estado de solución también muestran que cuando se disuelven en solución, ciertos compuestos de benzoxaborol sustituido divulgados en la presente memoria existen en equilibrio entre la forma abierta y cerrada y que el balance del equilibrio está afectado por el disolvente usado y la presencia de H₂O.

Se entiende que los benzoxaboroles sustituidos divulgados en la presente memoria, ya se muestren en la forma cerrada o la forma abierta, pueden existir en la forma cerrada en disolventes orgánicos tales como DMSO y CH₃OH, pueden existir en un equilibrio entre la forma cerrada y la forma abierta en un ambiente que comprende H₂O y pueden existir en la forma abierta en estado sólido.

Composición y formulaciones

Los compuestos que se describen en la presente memoria se pueden formular para la administración de cualquier modo conveniente para el uso en medicina humana o veterinaria, por analogía con la formulación de agentes antimicobacterianos, o la formulación de otros agentes antituberculosos

Normalmente, pero no necesariamente, los compuestos descritos en la presente memoria se formularán en composiciones farmacéuticas antes de la administración a un paciente. En un aspecto, la invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III o la Fórmula IIIa, o una sal farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto, la invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III, un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula IIIa, o una sal farmacéuticamente aceptable y uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. El portador, excipiente o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la Formulación y no nocivo para su receptor.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria incluyen aquellas en una forma adaptada para uso oral o parenteral y se pueden usar para el tratamiento de una infección micobacteriana en un mamífero incluyendo un ser humano.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria incluyen aquellas en una forma adaptada para el uso oral, tópico o parenteral y se pueden usar para el tratamiento de infecciones micobacterianas en un mamífero incluyendo un ser humano.

La composición se puede formular mediante la administración mediante cualquier vía conveniente. Para el tratamiento de la tuberculosis, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pastillas para chupar, aerosoles o preparaciones líquidas, tales como soluciones o suspensiones orales o parenterales estériles.

Los comprimidos y las cápsulas para administración oral pueden estar en forma de presentación de dosis unitaria y pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, por ejemplo jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato cálcico, sorbitol o glicina; lubricantes para la formación de comprimidos, por ejemplo estearato magnésico, talco, polietilenglicol o sílice; desintegrantes, por ejemplo almidón de patata; o agentes humectantes aceptables tales como laurilsulfato sódico. Los comprimidos se pueden revestir según métodos muy conocidos en la práctica farmacéutica normal. Las preparaciones líquidas orales pueden estar en la forma de, por ejemplo, suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires acuosos u oleosos, o se pueden presentar como un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de usar. Estas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes de suspensión, por ejemplo sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas, agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbitano o goma arábiga; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo aceite de almendra, ésteres oleosos tales como glicerina, propilenglicol o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico y, si se desea, agentes aromatizantes o colorantes convencionales.

Los supositorios contendrán bases para supositorio convencionales, p. ej. manteca de cacao u otro glicérido.

Para la administración parenteral, se preparan formas de dosificación unitaria utilizando el compuesto y un vehículo estéril, prefiriéndose el agua. El compuesto, dependiendo del vehículo y la concentración usados, puede estar bien suspendido o bien disuelto en el vehículo. Al preparar soluciones, el compuesto se puede disolver en agua para inyección y esterilizarse por filtración antes de cargar en un vial o una ampolla adecuados y sellar.

En un aspecto de la invención, agentes tales como un anestésico local, un conservante y agentes tamponadores se pueden disolver en el vehículo. Para potenciar la estabilidad, la composición se puede congelar después de cargar en el vial y el agua se puede retirar bajo vacío. A continuación, el polvo liofilizado seco se sella en el vial y se puede suministrar un vial adjunto de agua para inyección para reconstituir el líquido antes del uso. Las suspensiones parenterales se preparan sustancialmente del mismo modo, excepto que el compuesto se suspende en el vehículo

en lugar de disolverse y la esterilización no se puede efectuar mediante filtración. El compuesto se puede esterilizar mediante exposición a óxido de etileno antes de suspender en el vehículo estéril. Ventajosamente, se incluye un tensioactivo o agente humectante en la composición para facilitar la distribución uniforme del compuesto.

5 Las composiciones pueden contener desde 0,1% en peso, preferiblemente de 10-60% en peso, del material activo, dependiendo del método de administración. Cuando las composiciones comprenden unidades de dosificación, cada unidad contendrá preferiblemente de 20-1000 mg del ingrediente activo. La dosificación que se emplea para el tratamiento de seres humanos adultos variará típicamente de 50 a 300 mg al día, a modo de ejemplo de 150 a 200 mg al día dependiendo de la vía y la frecuencia de administración. Esta dosificación corresponde a de 0,5 a 5 mg/kg al día. Preferiblemente, la dosificación es de 0,5 a 2 mg/kg al día y más preferiblemente la dosis es menor de 1 mg/kg al día.

10 El compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III, la Fórmula IIIa, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos, puede ser el único agente terapéutico en las composiciones descritas en la presente memoria, o puede estar presente en la Formulación en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La invención proporciona así, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III o la Fórmula IIIa, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos, junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

15 El uno o más agentes terapéuticos adicionales son, por ejemplo, un agente útil para el tratamiento de la tuberculosis en un mamífero. Ejemplos de estos agentes terapéuticos incluyen rifampina, piracinamida, etambutol, moxifloxacina, rifapentina, clofacimina, bedaquilina (TMC207), nitroimidazooxacina PA-824, delamanida (OPC-67683), una oxazolidinona tal como linezolid, tedizolida, radezolida, sutezolida (PNU-100480) y posizolida (AZD-5847), análogo de EMB SQ109, una benzotiacinona, una dinitrobenzamida y un agente antiviral incluyendo un agente antirretroviral, o cualquier agente para la TB que este desarrollado para el tratamiento de la TB con una respuesta positiva en estudios de EBA en Fase IIa, o cualquier agente para la TB bajo desarrollo por the Global Alliance for Tuberculosis.

20 Cuando un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III o la Fórmula IIIa, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos, se usa en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, la dosis del compuesto o agente puede diferir de aquella cuando el compuesto o agente se usa solo. Las dosis apropiadas serán fácilmente apreciadas por los expertos en la técnica. Se apreciará que la cantidad de un compuesto descrito en la presente memoria y el uno o más agentes terapéuticos adicionales requeridos para el uso en el tratamiento variará con la naturaleza de la afección que se trate y la edad y la condición del paciente y finalmente estará a la discreción del médico o veterinario responsable.

25 Las combinaciones se pueden presentar convenientemente para el uso en la forma de una formulación farmacéutica. En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III o la Fórmula IIIa, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos, junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales y uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Los componentes individuales de estas combinaciones se pueden administrar bien secuencialmente o bien simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas mediante cualquier vía conveniente.

30 Cuando la administración es secuencial, bien el compuesto de la presente invención o bien uno o más agentes terapéuticos adicionales se pueden administrar en primer lugar. Cuando la administración es simultánea, la combinación se puede administrar bien en la misma composición farmacéutica o bien en una diferente. Cuando se combinen en la misma formulación, se apreciará que el compuesto y los agentes deben ser estables y compatibles entre sí y con los otros componentes de la formulación. Cuando se formulen separadamente, se pueden proporcionar en cualquier formulación conveniente, convenientemente de un modo tal que sea conocido en la técnica para estos compuestos.

Métodos para inhibir el crecimiento bacteriano o destruir bacterias

45 Se espera que los compuestos ejemplificados y descritos en la presente memoria y sus combinaciones exhiban potencia frente a micobacterias y por lo tanto tengan el potencial de destruir micobacterias y/o inhibir la replicación de micobacterias. Se espera que las combinaciones que se describen en la presente memoria exhiban potencia frente a micobacterias que poseen resistencia a agentes antimicobacterianos de referencia y así tengan el potencial de destruir micobacterias y/o inhibir la replicación de estas micobacterias "resistentes". En aspectos de la invención, los compuestos que se describen en la presente memoria poseen una actividad notable frente a una selección de aislados micobacterianos sensibles a fármacos, incluyendo aislados clínicos de MDR-TB (TB resistente a múltiples fármacos) y XDR-TB (TB altamente resistente a fármacos), que exhiben valores de CIM de $<0,32 \mu\text{M}$ y la mayoría tienen valores de CIM entre $0,04 - 0,08 \mu\text{M}$ en 96 aislados investigados.

55 Un compuesto como el descrito en la presente memoria se puede usar para inhibir o destruir micobacterias. También se divulga un método para destruir micobacterias y/o inhibir la replicación de micobacterias o un método para tratar una infección micobacteriana en un animal tal como ganado y animales de compañía, incluyendo vacas, ovejas, cabras, perros y gatos, o un ser humano, incluyendo un ser humano inmunodeprimido, comprendiendo dicho método: poner en contacto las micobacterias con una cantidad eficaz de un compuesto como los descritos en la

presente memoria, destruyendo de ese modo las micobacterias y/o inhibiendo la replicación de las micobacterias, o comprendiendo dicho método administrar al animal con la infección micobacteriana una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la invención, en donde la composición farmacéutica comprende un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III o un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula IIIa, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En una realización ejemplar, la combinación es parte de una formulación farmacéutica descrita en la presente memoria. En otra realización ejemplar, el contacto se produce bajo condiciones que permitan la entrada de la combinación en la micobacteria.

También se divulga un método para destruir micobacterias y/o inhibir la replicación de micobacterias o un método para tratar una infección micobacteriana en un animal tal como ganado y animales de compañía, incluyendo vacas, ovejas, cabras, perros y gatos, o un ser humano, incluyendo un ser humano inmunodeprimido, comprendiendo dicho método: poner en contacto las micobacterias con una cantidad eficaz de un compuesto o una combinación como los descritos en la presente memoria, destruyendo de ese modo las micobacterias y/o inhibiendo la replicación de las micobacterias, o comprendiendo dicho método administrar al animal con la infección micobacteriana una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de un compuesto o una combinación como los descritos en la presente memoria, en donde la composición farmacéutica comprende un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III o un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula IIIa, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En una realización ejemplar, la combinación es parte de una formulación farmacéutica descrita en la presente memoria. En otra realización ejemplar, el contacto se produce bajo condiciones que permitan la entrada de la combinación en la micobacteria.

En una realización ejemplar, la micobacteria se destruye o su replicación se inhibe, o la infección micobacteriana se trata, a través de la administración oral de una combinación como la descrita en la presente memoria. En una realización ejemplar, la micobacteria se destruye o su replicación se inhibe, o la infección micobacteriana se trata, a través de la administración intravenosa de una combinación como la descrita en la presente memoria. En una realización ejemplar, la micobacteria se destruye o su replicación se inhibe, o la infección micobacteriana se trata, a través de la administración subcutánea de una combinación como la descrita en la presente memoria, en donde la combinación comprende un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III o un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula IIIa, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En realizaciones ejemplares, las micobacterias se ponen en contacto o la infección micobacteriana se trata con una combinación como la descrita en la presente memoria que comprende un primer agente terapéutico que es un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III o un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula IIIa, o una de sus sales, y opcionalmente que comprende un segundo, tercer, cuarto, quinto y sexto agente terapéutico en una población de micobacterias que comprende una micobacteria resistente con una mutación que confiere resistencia a uno cualquiera o más del segundo, tercer, cuarto, quinto y sexto agente terapéutico opcional. En realizaciones relacionadas, el segundo, tercer, cuarto, quinto y sexto agente terapéutico opcional, o una de sus sales, es un agente antimicobacteriano, particularmente un agente antimicobacteriano conocido, más preferiblemente un agente antimicobacteriano de referencia.

También se divulga un método para destruir y/o inhibir la replicación de micobacterias que provocan o están asociadas con una enfermedad en un animal, o un método para tratar una infección micobacteriana en un animal, comprendiendo el método poner en contacto las micobacterias con una cantidad eficaz de un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III o la Fórmula IIIa o una de sus sales, a fin de destruir y/o evitar la replicación de la micobacteria, o administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto cuya estructura comprende la Fórmula III o la Fórmula IIIa o una de sus sales, en donde las micobacterias se seleccionan de *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium* incluyendo las subespecies (subesp.) *Mycobacterium avium subesp. avium*, *Mycobacterium avium subesp. hominissuis*, *Mycobacterium avium subesp. silvaticum* y *Mycobacterium avium subesp. paratuberculosis*; *Mycobacterium balnei*, *Mycobacterium sherrisii*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium silvaticum*, *Mycobacterium colombiense*, *Mycobacterium indicus pranii*, *Mycobacterium gastris*, *Mycobacterium gordonae*, *Mycobacterium hiberniae*, *Mycobacterium nonchromogenicum*, *Mycobacterium terrae*, *Mycobacterium trivialis*, *Mycobacterium kansasii*; *Mycobacterium malmoense*; *Mycobacterium simiae*; *Mycobacterium triplex*, *Mycobacterium genavense*, *Mycobacterium florentinum*, *Mycobacterium lentiflavum*, *Mycobacterium palustre*, *Mycobacterium kubicae*, *Mycobacterium parascrofulaceum*, *Mycobacterium heidelbergense*, *Mycobacterium interjectum*, *Mycobacterium szulgai*; *Mycobacterium branderi*, *Mycobacterium cookie*, *Mycobacterium celatum*, *Mycobacterium bohemicum*, *Mycobacterium haemophilum*, *Mycobacterium lepraemurium*, *Mycobacterium lepromatosis*, *Mycobacterium botniense*, *Mycobacterium chimaera*, *Mycobacterium conspicuum*, *Mycobacterium doricum*, *Mycobacterium forcinogenes*, *Mycobacterium heckeshornense*, *Mycobacterium lacus*, *Mycobacterium monacense*, *Mycobacterium montefiorensis*, *Mycobacterium murale*, *Mycobacterium nebraskense*, *Mycobacterium saskatchewanense*, *Mycobacterium scrofulaceum*, *Mycobacterium shimoidel*, *Mycobacterium tusciae*, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium intermedium*, *Mycobacterium bolletii*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium fortuitum subesp. acetamidolyticum*, *Mycobacterium boenickei*, *Mycobacterium perigrinum*, *Mycobacterium porcinum*, *Mycobacterium senegalense*, *Mycobacterium septicum*, *Mycobacterium neworleansense*, *Mycobacterium houstonense*, *Mycobacterium mucogenicum*, *Mycobacterium mageritense*, *Mycobacterium brisbanense*, *Mycobacterium cosmeticum*, *Mycobacterium parafortuitum*, *Mycobacterium austroafricanum*, *Mycobacterium diernhoferi*, *Mycobacterium hodieri*, *Mycobacterium neoaurum*, *Mycobacterium prederkisbergense*, *Mycobacterium aurum*, *Mycobacterium vaccae*, *Mycobacterium*

5 *chitae*, *Mycobacterium fallax*, *Mycobacterium confluentis*, *Mycobacterium flavescens*, *Mycobacterium madagascariense*, *Mycobacterium phlei*, *Mycobacterium smegmatis*, *Mycobacterium goodii*, *Mycobacterium colinskii*, *Mycobacterium thermoresistibile*, *Mycobacterium gadium*, *Mycobacterium kormossense*, *Mycobacterium obuense*, *Mycobacterium sphagni*, *Mycobacterium agri*, *Mycobacterium aichiense*, *Mycobacterium alvei*,
 10 *Mycobacterium arupense*, *Mycobacterium brumae*, *Mycobacterium canariense*, *Mycobacterium chubuense*, *Mycobacterium conceptionense*, *Mycobacterium duvalii*, *Mycobacterium elephantis*, *Mycobacterium gilvum*, *Mycobacterium hassiacum*, *Mycobacterium holsaticum*, *Mycobacterium immunogenum*, *Mycobacterium massiliense*, *Mycobacterium moriokaense*, *Mycobacterium psychrotolerans*, *Mycobacterium pirenivorans*, *Mycobacterium vanbaalenii*, *Mycobacterium pulveris*, *Mycobacterium arosiense*, *Mycobacterium aubagnense*, *Mycobacterium caprae*, *Mycobacterium clorofenicum*, *Mycobacterium fluoroanthenvivorans*, *Mycobacterium kumamotoense*, *Mycobacterium novocastrense*, *Mycobacterium parmense*, *Mycobacterium phocaicum*, *Mycobacterium poriferae*, *Mycobacterium rhodesiae*, *Mycobacterium seolense*, *Mycobacterium tokalense*, *Mycobacterium xenopi*; *Mycobacterium scrofulaceum*; *Mycobacterium abscessus*; *Mycobacterium chelonae*; *Mycobacterium haemophilum*; *Mycobacterium leprae*; *Mycobacterium marinum*; *Mycobacterium fortuitum*; *Mycobacterium bovis*; *Mycobacterium ulcerans*;
 15 *Mycobacterium pseudoshottii*, *Mycobacterium shottii*, *Mycobacterium intracellulare*; complejo de *Mycobacterium tuberculosis* (MTC); un miembro del complejo de *Mycobacterium avian-intracellulare* (MAIC) y un miembro del complejo de *Mycobacterium avium* (MAC).

20 En aspectos relacionados, la micobacteria es *Mycobacterium tuberculosis*. En otros aspectos, la micobacteria es *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium malmoense*, *Mycobacterium simiae*, *Mycobacterium szulgai*, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium scrofulaceum*, *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium haemophilum*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium marinum*, *M. fortuitum*, *Mycobacterium bovis*, *M. bovis BCG*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. caprae*, *M. microti*, *M. pinnipedi*, *M. leprae* o *Mycobacterium ulcerans*. En realizaciones relacionadas, la micobacteria es una subespecie (subesp.) de *Mycobacterium avium*, incluyendo *Mycobacterium avium subesp. avium*, *Mycobacterium avium subesp. hominissuis*, *Mycobacterium avium subesp. silvaticum* y *Mycobacterium avium subesp. paratuberculosis*. En otra realización relacionada, la micobacteria es *Mycobacterium intracellulare*. En realizaciones relacionadas adicionales, la micobacteria es un miembro del complejo de *Mycobacterium tuberculosis* (MTC), el complejo de *Mycobacterium avium* (MAC) o el complejo de *Mycobacterium avian-intracellulare* (MAIC). En realizaciones relacionadas, la micobacteria es un complejo o clado no tuberculoso, incluyendo: complejo de *Mycobacterium avium*; clado de *Mycobacterium gordonae*; clado de *Mycobacterium kansasii*; clado de *Mycobacterium chelonae*; clado de *Mycobacterium fortuitum*; clado de *Mycobacterium parafortuitum*; y clado de *Mycobacterium vaccae*. En una realización relacionada, la micobacteria es una *Mycobacterium tuberculosis*.

35 En una realización ejemplar, las micobacterias en los métodos descritos en la presente memoria comprenden una micobacteria resistente, particularmente una *Mycobacterium tuberculosis* resistente o multirresistente. En una realización ejemplar, la micobacteria resistente es una mutación de una micobacteria descrita en la presente memoria.

Métodos para tratar y/o prevenir una enfermedad

Las combinaciones de la presente invención exhiben potencia frente a micobacterias y por lo tanto tienen el potencial de alcanzar eficacia terapéutica en animales, incluyendo seres humanos.

40 Los compuestos descritos en la presente memoria y/o las formulaciones descritas en la presente memoria exhiben potencia frente a micobacterias y por lo tanto tienen el potencial de alcanzar eficacia terapéutica en animales, incluyendo seres humanos.

45 También se divulga un método para tratar y/o prevenir una enfermedad. El método incluye administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de la invención, suficiente para tratar y/o prevenir la enfermedad. En una realización ejemplar, la combinación de la invención se puede usar en terapia médica humana o veterinaria, particularmente en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad asociada a micobacterias. En una realización ejemplar, la combinación se describe en la presente memoria.

50 También se divulga un método para tratar y/o prevenir una enfermedad. El método incluye administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como el descrito en la presente memoria, o una formulación como la descrita en la presente memoria, suficiente para tratar y/o prevenir la enfermedad. En una realización ejemplar, la combinación de la invención se puede usar en terapia médica humana o veterinaria, particularmente en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad asociada a micobacterias. En una realización ejemplar, la combinación se describe en la presente memoria.

55 En otra realización ejemplar, el animal es como se define en la presente memoria. En otra realización ejemplar, la enfermedad es una enfermedad sistémica o una enfermedad cutánea. En otra realización ejemplar, la enfermedad es una enfermedad respiratoria.

Abreviaturas

Al describir la invención, los elementos químicos se identifican según la Tabla Periódica de los Elementos. Las

abreviaturas y los símbolos utilizados en la presente memoria están de acuerdo con la utilización común de estas abreviaturas y símbolos por los expertos en la técnica química. Las siguientes abreviaturas se usan en la presente memoria:

- AcOH ácido acético
- 5 Ac₂O anhídrido acético
- AIBN 2-2'-Azoisobutironitrilo
- BOC N-*tert*-butoxicarbonilo
- BOC dicarbonato de di-*tert*-butilo anhidro
- B₂pin₂ bis(pinacolato)diborodiboro, también conocido como 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano)
- 10 Celite® un adyuvante de filtración compuesto por sílice diatomácea lavada con ácido, (una marca comercial de Manville Corp., Denver, Colorado)
- CTAB bromuro de cetiltrimetilamonio
- CD₃OD metanol deuterado
- DCM diclorometano
- 15 DIAD azodicarboxilato de diisopropilo
- DIBAL-H hidruro de diisobutilaluminio
- DME dimetoxietano
- DCE dicloroetano
- DMF dimetilformamida
- 20 DMSO-d₆ dimetilsulfóxido deuterado
- DMSO dimetilsulfóxido
- ESI Ionización por electropulverización
- ES MS Espectrometría de masas por electropulverización
- Et₂O éter dietílico
- 25 EtOH etanol
- EtOAc, EA acetato de etilo
- h horas
- HPLC cromatografía de líquidos de alta resolución
- KOAc acetato potásico
- 30 LCMS Cromatografía de líquidos-espectrometría de masas
- mCPBA ácido meta-cloroperbenzoico
- MeNO₂ nitrometano
- MeOH metanol
- NBS N-bromosuccinimida
- 35 NCS N-clorosuccinimida
- NIS N-yodosuccinimida
- NXS N-halosuccinimida
- NaBH(OAc)₃ triacetoxiborohidruro sódico

NMR Espectroscopía de resonancia magnética nuclear

PE éter de petróleo

PPh₃ trifenilfosfina

ta o t.a. temperatura ambiente

5 RT tiempo de retención

SFC cromatografía de fluidos supercríticos

t-BuOMe metil-t-butil-éter

TFA ácido trifluoroacético

THF tetrahidrofurano

10 uv ultravioleta

Ejemplos

15 Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Estos Ejemplos no pretenden limitar el alcance de la invención, sino que en cambio proporcionan una guía al experto para preparar y usar los compuestos, las composiciones y los métodos de la invención. Aunque se describen realizaciones particulares de la invención, el experto apreciará que se pueden realizar diversos cambios y modificaciones. Las referencias a preparaciones llevadas a cabo de modo similar a, o mediante el método general de, otras preparaciones pueden abarcar variaciones en parámetros habituales tales como el tiempo, la temperatura, las condiciones de trabajo, pequeños cambios en las cantidades de reactivos, etc.

20 Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (RMN ¹H) se registraron y los desplazamientos químicos se presentan en partes por millón (δ) por debajo del campo relativo a la señal protónica para el tetrametilsilano (TMS) usando el disolvente no completamente deuterado residual como una referencia. Las abreviaturas para los datos de RMN son como sigue: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuadruplete, m = multiplete, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes, ap = aparente, an = ancho. Los espectros de masas se obtuvieron usando técnicas de ionización por electropulverización (ES). Todas las temperaturas se presentan en grados centígrados.

25 Determinación de la estructura

Forma abierta

Se realizó RMN en fase de solución sobre G26-CH₃ usando RMN ¹³C y RMN ¹H. Espectro de ¹H con desacoplamiento homonuclear (DUMBO 100 kHz) Espectro corregido para la adaptación a escala de los desplazamientos químicos.

30 Las asignaciones de las resonancias de ¹³C se confirmaron mediante otros datos de RMN del compuesto análogo G4-Cl. La resonancia de C8 mostraba acoplamiento J al núcleo 11B cuádrupolar próximo, observado como 4 líneas. El desplazamiento químico de C16 a 59,9 ppm es consecuente con una forma abierta anular. Se espera que la forma de anillo cerrado de G26-CH₃ dé un desplazamiento químico de aproximadamente 69 ppm para C16. Esto se puede observar al comparar el análogo C4 H en la Figura 3B con el mostrado para C16 para G26-CH₃ en la Figura 3A. Este mismo desplazamiento químico (Figuras 3C y 3D) también se observaba experimentalmente en los espectros de RMN en estado de solución del análogo G4-Cl que tiene un Cl en la posición 4 del anillo de benzoxaborol en lugar de un CH₃ como en G26-CH₃ (compárese el pico sombreado en los espectros en las Figuras 3A, 3B, 3C y 3D).

La RMN en estado sólido también se realizó sobre G26-CH₃.

40 Los datos de RMN en estado sólido (véase la Figura 4) apuntan a una estructura de anillo abierto. En el espectro de CP ¹³C, la resonancia del carbono C16 tiene un valor del desplazamiento químico de alrededor de 60 ppm, que es consecuente con una estructura de anillo abierto. Espectros de ¹H-11B HETCOR adquiridos adicionalmente (véase la Figura 5) muestran fuertes correlaciones entre los protones de OH y B1 a valores de ppm altos. Esto también es consecuente con una estructura de anillo abierto con un protón de -OH próximo a B1. El ajuste de la curva cuádrupolar de segundo orden del espectro de 11B conducía a valores que son similares a valores de la bibliografía para estructuras de anillo abierto similares.

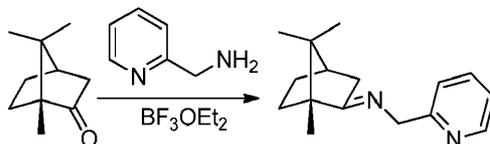
45 Las reacciones que implican hidruros metálicos incluyendo hidruro de litio, hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio, hidruro sódico, borohidruro sódico y triacetoxiborohidruro sódico se llevan a cabo bajo argón a menos que se especifique otra cosa.

50

Síntesis

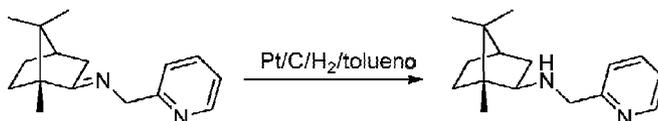
Producto intermedio 1 (S)-((7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzoc[cd]azulen-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

a) (Z)-1-(piridin-2-il)-N-((1R)-1,7,7-trimetilbicyclo[2,2,1]heptan-2-iliden)metanamina



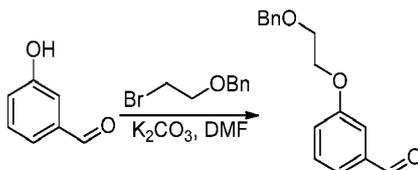
5 Una mezcla de (+)-alcanfor (371 g, 2,44 mol), piridin-2-ilmetanamina (277 g, 2,56 mol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (17 g, 0,12 mol) en tolueno (3,7 l) se cargó en un matraz de fondo redondo de 5 l equipado con un separador de Dean Stark, un condensador de reflujo, un termómetro y una entrada para nitrógeno. La mezcla se calentó hasta reflujo con retirada azeotrópica de agua durante 20 h. La mezcla se enfrió hasta 15°C y se desactivó con bicarbonato sódico acuoso al
10 5% (2,5 l), la fase orgánica se separó y se lavó con agua (1,25 l x 2), a continuación la mezcla se concentró hasta 2 l bajo vacío. El residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): 8,47-8,48 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,77-8,74 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,43-7,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,25-7,22 (dd, J = 4,8 Hz, 1H), 4,49-4,38 (dd, J = 16,4 Hz, 2H), 2,46-2,42 (m, 1H), 1,97-1,93 (m, 2H), 1,84-1,79 (m, 1H), 1,71-1,64 (m, 1H), 1,33-1,22 (m, 2H), 0,93 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,73 (s, 3H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 243$.

b) (1R)-1,7,7-trimetil-N-(piridin-2-ilmetil)bicyclo[2,2,1]heptan-2-amina



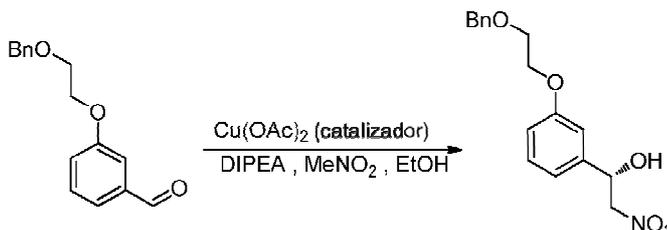
15 Se cargó Pt al 5%/C (40 g) en un recipiente para presión de 5 l, seguido por una solución de (Z)-1-(piridin-2-il)-N-((1R)-1,7,7-trimetilbicyclo[2,2,1]heptan-2-iliden)metanamina (2,44 mol) en tolueno (2 l). El recipiente se presurizó con 689476 Pa (100 psi) de hidrógeno durante un período de 12 h. El sólido se filtró a través de Celite® y la torta se lavó con tolueno (1 l). El filtrado se concentró bajo vacío para obtener el producto deseado (435 g obtenidos, rendimiento
20 total: 73%, a lo largo de dos etapas) como un aceite amarillo claro. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): 8,49-8,48 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,75-7,71 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,40-7,38 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,24-7,21 (dd, J = 5,2 Hz, 1H), 3,79-3,64 (dd, J = 14,4 Hz, 2H), 2,53-2,49 (m, 1H), 1,99 (s, 1H), 1,68-1,42 (m, 5H), 1,05 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,78 (s, 3H), LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 245$.

c) 3-(2-(benciloxi)etoxi)benzaldehído



25 Se añadió K_2CO_3 (3,83 kg, 27,70 mol) a una solución de 3-hidroxibenzaldehído (2,90 kg, 23,75 mol) y ((2-bromoetoxi)metil)benceno (4,26 kg, 19,79 mol) en DMF (9,3 l). La mezcla de reacción se agitó a t. a. durante 24 h. Se añadieron agua (15 l) y *terc*-butil-metil-éter (23 l) a la mezcla de reacción. La fase orgánica se separó y se lavó
30 con NaOH 1 N (2X15 l) y agua (15 l) secuencialmente y a continuación se concentró hasta un mínimo. Se añadió etanol (23 l) y la solución se concentró bajo vacío para proporcionar el producto deseado (4,7 kg, 93%) como un aceite incoloro. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): 9,98 (s, 1H), 7,55-7,52 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,36-7,34 (m, 4H), 7,32-7,26 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,25-4,22 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,80-3,78 (t, J = 4,4 Hz, 2H). LCMS: $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 279$.

d) (S)-1-(3-(2-(benciloxi)etoxi)fenil)-2-nitroetanol

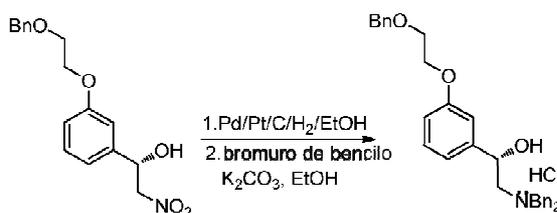


35 Una mezcla de acetato de cobre (II) (167 g, 0,92 mol), (1R)-1,7,7-trimetil-N-(piridin-2-ilmetil)bicyclo[2,2,1]heptan-2-

amina (269 g, 1,10 mol) en etanol (19 l) se agitó a t. a. durante 1 h, a continuación se añadió una solución de 3-(2-(benciloxi)etoxi)benzaldehído (4,70 kg, 18,34 mol) en etanol (5 l). La mezcla de reacción se enfrió hasta un intervalo de temperatura entre -30°C y -40°C y a continuación se añadió nitrometano (9,9 l, 183,40 mol) gota a gota, manteniendo la temperatura por debajo de -30°C, seguido por la adición de diisopropilamina (285 g, 2,20 mol). La reacción se agitó a -30°C durante 24 h y a continuación se desactivó con ácido trifluoroacético (314 g, 2,75 mol). Se añadieron HCl 1 N (24 l) y TBME (47 l) a la solución resultante. La fase orgánica separada se lavó con agua (24 l) y a continuación se concentró bajo vacío. El residuo se añadió a una mezcla de éter de petróleo/acetato de etilo=5:1 (10 l). A continuación, el sólido amarillo se precipitó y se recogió mediante filtración con un embudo de Buchner y se secó bajo vacío a 40°C durante 6 h para proporcionar el producto deseado (5,00 kg, 86%) como un sólido blanco.

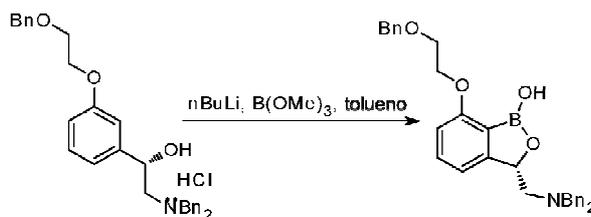
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 7,38-7,25 (m, 6H), 7,03 (s, 1H), 7,01-6,99 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,90-6,87 (dd, J = 8,0 Hz, 1H), 6,09-6,08 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,26-5,22 (m, 1H), 4,86-4,82 (dd, J = 12,4 Hz, 1H), 4,57-4,51 (m, 3H), 4,15-4,13 (m, 2H), 3,78-3,76 (t, J = 4,8 Hz, 2H). LC-MS: [M+Na]⁺ = 340.

e) hidrocloreto de (S)-1-(3-(2-(benciloxi)etoxi)fenil)-2-(dibencilamino)etanol



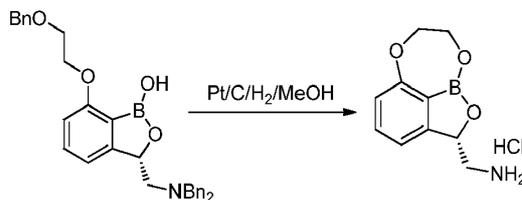
Se cargaron Pd al 10%/C (800 g) y Pt al 10%/C (200 g) a un recipiente para presión, seguido por una solución de (S)-1-(3-(2-(benciloxi)etoxi)fenil)-2-nitroetanol (5,00 kg, 15,76 mol) en etanol (50 l). El recipiente se presurizó con 689476 Pa (100 psi) de hidrógeno durante 12 h a t. a. El sólido se filtró a través de Celite® y la torta se lavó con etanol (5 l). Se añadieron secuencialmente al filtrado K₂CO₃ (4,80 kg, 34,67 mol) y bromuro de bencilo (5,93 kg, 34,67 mol). La mezcla de reacción se agitó a t. a. durante 24 h. El sólido se filtró y se lavó con etanol (1 l). El filtrado se diluyó con agua (20 l) y a continuación se calentó hasta 50°C. La solución se agitó a 50°C durante 30 min y a continuación se añadió gota a gota HCl conc. (1,5 l) a lo largo de 1 h. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se mantuvo a 0°C durante 30 min adicionales. El producto se filtró y se lavó con etanol acuoso al 20% (1 l) para proporcionar la sal clorhídrica del producto deseado (5,00 kg, 63% a lo largo de dos etapas) como un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 10,67 (s, 1H), 7,72-7,68 (m, 4H), 7,47-7,45 (m, 6H), 7,38-7,26 (m, 5H), 7,25-7,21 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,86-6,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,77-6,75 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,04-5,02 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,51-4,38 (m, 4H), 4,09-4,07 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 3,77-3,75 (t, J = 3,2 Hz, 2H), 3,13-2,96 (m, 2H). LC-MS: [M+H]⁺ = 468.

f) (S)-7-(2-(benciloxi)etoxi)-3-((dibencilamino)metil)benzo[c][1,2]oxaborol -1(3H)-ol



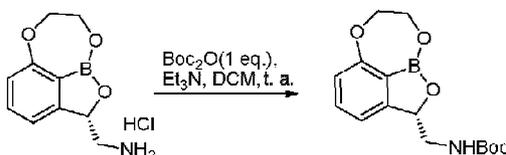
Se añadió n-BuLi (15,3 l, 38,20 mol) gota a gota a lo largo de 6 h a una solución a -30°C de hidrocloreto de (S)-1-(3-(2-(benciloxi)etoxi)fenil)-2-(dibencilamino)etanol (3,85 kg, 7,64 mol) en tolueno seco (39 l) bajo una atmósfera de N₂. Después de la adición, la mezcla se agitó a -30°C durante otra 1 h y a continuación se enfrió hasta -70°C; se añadió gota a gota borato de trimetilo (3,97 kg, 38,20 mol) manteniendo la temperatura por debajo de -60°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta t. a. y se agitó durante la noche. La reacción se desactivó con NaHCO₃ acuoso al 5% (20 l) y se agitó vigorosamente durante 15 min, la suspensión resultante se filtró y el filtrado se separó. La capa orgánica se lavó con agua (20 l x 3) y se concentró bajo vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo=5:1 para proporcionar el producto deseado (1,80 kg, 48 %) como un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 8,81 (s, 1H), 7,39-7,22 (m, 16H), 6,82-6,80 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,72-6,70 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,34-5,31 (dd, J = 7,6 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,22-4,19 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,80-3,72 (m, 6H), 2,88-2,84 (dd, J = 13,6 Hz, 1H), 2,47-2,45 (dd, J = 10 Hz, 1H). LC-MS: [M+H]⁺ = 494.

g) hidrocloreto de (S)-(7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metanamina



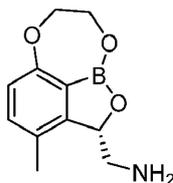
5 Se cargó Pd al 10%/C (180 g) a un recipiente para presión, seguido por una solución de (S)-7-(2-(benciloxi)etoxi)-3-((dibencilamino)metil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (1,80 kg, 3,65 mol) en metanol (18 l), tolueno (3,6 l) y HCl 1 N (4 l). El recipiente se presurizó con 689476 Pa (100 psi) de hidrógeno durante un período de 12 h a 50°C. El sólido se filtró a través de Celite y la torta se lavó con metanol (1 l). El filtrado se concentró bajo vacío y el residuo se trató con 2-propanol (3,6 l), se agitó a t. a. durante 30 min. El sólido resultante se recogió mediante filtración y se lavó con 2-propanol (500 ml), se secó bajo vacío a 50°C durante 6 h para proporcionar el producto deseado (680 g, 77%) como un polvo amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 8,38 (s, 3H), 7,52-7,48 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17-7,15 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,92-6,90 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,55 (m, 1H), 4,71-4,68 (m, 1H), 4,38-4,22 (m, 3H), 3,53-3,50 (m, 1H), 2,91-2,86 (m, 1H). LC-MS: [M+H]⁺ = 206.

h) (S)-((7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo

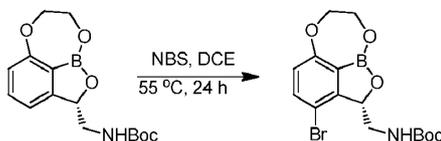


15 Se añadió (Boc)₂O (353,0 g 1,62 mol) gota a gota a lo largo de 2 h a t. a. a una solución de hidrocloreto de (S)-(7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metanamina (390 g, 1,62 mol) y Et₃N (163,4 g, 4,85 mol) en DCM (4,6 l). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a t. a. durante otras 3 h. La reacción se desactivó con HCl 1 N (4 l) y la fase orgánica se separó y se lavó con agua (4 l), se concentró bajo vacío para obtener el producto deseado (460 g, 93%) como un sólido blanco claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 7,46-7,42 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,02-7,00 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,87-6,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,68-4,65 (m, 1H), 4,34-4,18 (m, 3H), 3,41 (s, 1H), 3,14-3,08 (m, 1H), 1,38 (s, 9H). LC-MS: [M-55] = 250.

Ejemplo 2 (S)-(3-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metanamina (G26-CH₃)



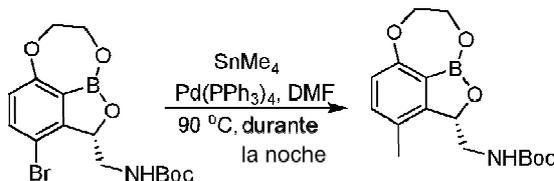
a) (S)-((3-bromo-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo



25 Una solución de (S)-((7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (3 g, 9,81 mmol) y NBS (1,92 g, 10,8 mmol) en 50 ml de dicloroetano se agitó a 55°C durante 24 horas. A continuación, la mezcla se vertió en 150 ml de agua, se extrajo con acetato de etilo (150 ml), se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo (1:4) para dar el compuesto del epígrafe (3,5 g, 93 %) como un aceite amarillo claro. LC-MS: 384 [M+H]⁺.

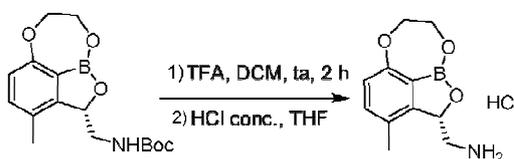
30

b) (S)-((3-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzoc[cd]azulen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo



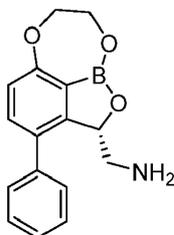
Una solución de (S)-((3-bromo-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzoc[cd]azulen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (500 mg, 1,31 mmol), tetrametilestannano (0,822 g, 4,57 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (151 mg, 0,131 mmol) en 10 ml de DMF se desgasificó con N₂ seis veces. A continuación, la mezcla se calentó a 90°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación la mezcla se vertió en 25 ml de agua, se extrajo con acetato de etilo (25 ml), se lavó con agua (15 ml) y salmuera (15 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo (1:6) para dar el compuesto del epígrafe (150 mg, 36 %) como un aceite amarillo claro. LC-MS: 320 [M+H]⁺.

c) hidrocloreto de (S)-((3-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzoc[cd]azulen-2-il)metanamina

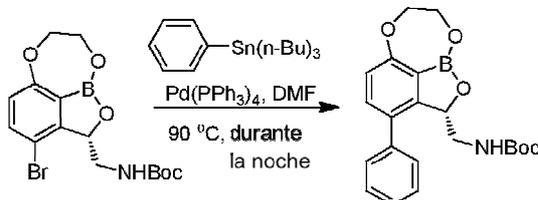


Una solución del compuesto (S)-((3-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzoc[cd]azulen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (150 mg, 0,47 mmol) y TFA (0,6 ml) en 5 ml de DCM se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó a 40°C a presión reducida y el residuo se trató con HCl 2 M en Et₂O, a continuación se lavó con Et₂O (10 ml) para dar el compuesto del epígrafe (13,6 mg, 11 %) como un sólido blanco. LC-MS: 220,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,30 (d, 1H, J=8), 6,87 (d, 1H, J=8), 5,54 (s an, 1H), 4,67 (s an, 1H), 4,46-4,17 (m, 3H), 3,68 (s an, 1H), 2,99-2,93 (m, 1H), 2,33 (s, 3H).

Ejemplo Comparativo 3 (S)-((3-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzoc[cd]azulen-2-il)metanamina (G27-fenilo)



a) (S)-((3-fenil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzoc[cd]azulen-2-il)metil)carbamatos de terc-butilo



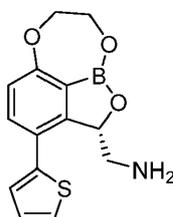
Una solución del compuesto (S)-((3-bromo-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzoc[cd]azulen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (400 mg, 1,04 mmol), tributil(fenil)estannano (1,68 g, 4,58 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (151 mg, 0,131 mmol) en 10 ml de DMF se desgasificó con N₂ seis veces. A continuación, la mezcla se calentó a 90°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación la mezcla se vertió en 20 ml de agua, se extrajo con acetato de etilo (15 ml), se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo (1:6) para dar el compuesto del epígrafe (140 mg, 35%) como un aceite amarillo claro. LC-MS: 382 [M+H]⁺.

b) hidrocloreto de (S)-((3-fenil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metanamina

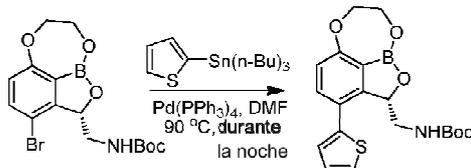


Una solución del compuesto (S)-((3-fenil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (140 mg, 0,37 mmol) y TFA (0,5 ml) en 5 ml de DCM se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó a 40°C a presión reducida y el residuo se trató con HCl 2 M en Et₂O, a continuación se lavó con Et₂O (10 ml) para dar el compuesto del epígrafe (45 mg, 39 %) como un sólido blanco. LC-MS: 282,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,17-7,86 (m, 3H), 7,49-7,38 (m, 5H), 7,05 (d, 1H, J=8), 6,01 (s an, 1H), 4,78-4,68 (m, 1H), 4,46-4,24 (m, 3H), 3,32 (s an, 1H), 3,01-2,84 (m, 1H).

Ejemplo Comparativo 4 (S)-((3-(tiofen-2-il)-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metanamina (G28-tienilo)



a) (S)-((3-(tiofen-2-il)-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo



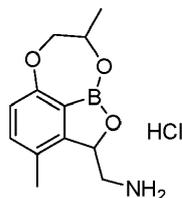
Una solución del compuesto (S)-((3-bromo-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (400 mg, 1,04 mmol), tributil(tiofen-2-il)estannano (1,37 g, 3,66 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (120 mg, 0,104 mmol) en 10 ml de DMF se desgasificó con N₂ seis veces. A continuación, la mezcla se calentó a 90°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación la mezcla se vertió en 20 ml de agua, se extrajo con acetato de etilo (12 ml), se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo (1:5) para dar el compuesto del epígrafe (160 mg, 40 %) como un aceite amarillo claro. LC-MS: 388 [M+H]⁺.

b) hidrocloreto de (S)-((3-(tiofen-2-il)-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metanamina

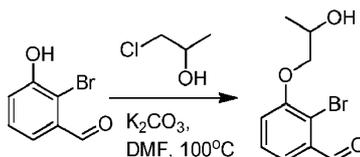


Una solución del compuesto (S)-((3-(tiofen-2-il)-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (160 mg, 0,41 mmol) y TFA (0,6 ml) en 5 ml de DCM se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó a 40°C a presión reducida y el residuo se trató con HCl 2 M en Et₂O, a continuación se lavó con Et₂O (10 ml) para dar el compuesto del epígrafe (38,2 mg, 29 %) como un sólido blanco. LC-MS: 288,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,99 (s an, 3H), 7,67 (d, 1H, J=8), 7,57 (d, 1H, J=8), 7,29 (d, 1H, J=4), 7,18 (d, 1H, J=4), 7,03 (d, 1H, J=12), 6,02-5,96 (m, 1H), 4,72-4,68 (m, 1H), 4,41 (s an, 2H), 4,29-4,18 (m, 1H), 3,00-2,93 (m, 1H), 2,65-2,52 (m, 1H).

Ejemplo 5 ((2S)-3,8-dimetil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metanamina

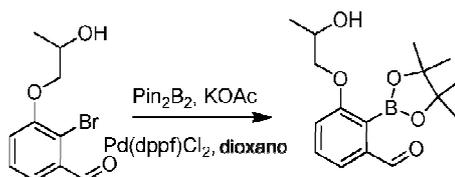


a) 2-bromo-3-(2-hidroxipropoxi)benzaldehído



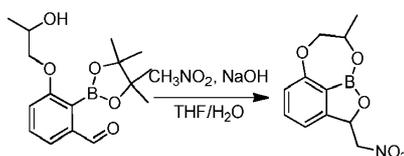
- 5 Una solución de 2-bromo-3-hidroxibenzaldehído (6,0 g, 29,85 mmol), 1-cloropropan-2-ol (8,46 g, 89,55 mmol) y K_2CO_3 (8,24, 59,7 mmol) en DMF (100 ml) se agitó a 100°C durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se desactivó al añadir agua (4 l) y a continuación se extrajo con EtOAc (3x1,5 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (250 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron hasta sequedad a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1 a 2:1) para dar el compuesto buscado en bruto (8,77 g). MS (ESI) m/z =259/261 $[M + H]^+$.

b) 3-(2-hidroxipropoxi)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído



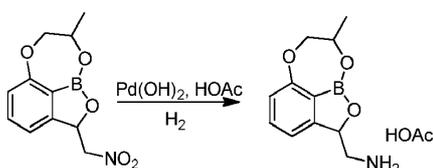
- 15 Una solución de 2-bromo-3-(2-hidroxipropoxi)benzaldehído (8,77 g, 34 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (17,27 g, 68 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (2,49 g, 3,4 mmol) y KOAc (9,99 g, 102 mmol) en dioxano (200 ml) se agitó a 100°C durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se desactivó al añadir agua (200 ml) y a continuación se extrajo con EtOAc (3x200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (250 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron hasta sequedad a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1 a 1:1) para dar el compuesto buscado en bruto (6 g). MS (ESI) m/z =307 $[M + H]^+$.

c) 8-metil-2-(nitrometil)-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azuleno



- 25 Se añadió nitrometano (1,2 g, 19,6 mmol) a 5-10°C a una solución de NaOH (261,4 mg, 6,54 mmol) en agua (8 ml). Después de agitar durante 15 min a 5-10°C, se añadió CTAB (0,19 g, 0,52 mmol) a la mezcla de reacción y seguido por la adición de 3-(2-hidroxipropoxi)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (2,0 g, 6,54 mmol) a 5-10°C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h. La mezcla de reacción se acidificó hasta pH=1 usando ácido clorhídrico diluido y se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se filtró para dar el compuesto buscado (541 mg, 33%).

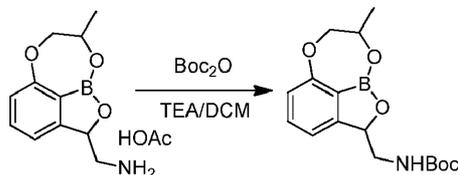
d) acetato de (8-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metanamina



- 30 Una solución de 8-metil-2-(nitrometil)-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azuleno (541 mg, 2,173 mmol) e

hidróxido de paladio (300 mg) en ácido acético (10 ml) se removió bajo 101325 Pa (una atmósfera) de H₂ durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto en bruto (350 mg). MS (ESI) m/z = 220 [M + H]⁺.

e) ((8-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo

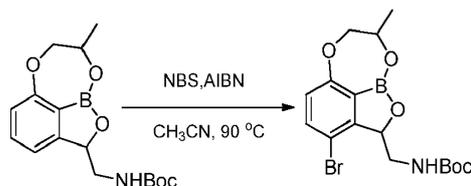


5

Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (3,5 g, 16,13 mmol) a la mezcla del compuesto en bruto acetato de (8-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metanamina (3,0 g, 10,75 mmol) y trietilamina (6,5 g, 64,5 mmol) en diclorometano (100 ml) a 0°C y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con NaHCO₃ sat. (15 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x80 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa usando una columna Daisogel 10μ C18 (250 x 50 mm), se eluyó con un gradiente de agua/acetonitrilo (TFA al 0,05%) para dar el producto (700 mg). MS (ESI) m/z = 264 [M-56]⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,44-7,39 (m, 1H), 7,01-6,98 (m, 2H), 6,88-6,85 (m, 1H), 5,24 (m, 1H), 4,52-4,44 (m, 2H), 4,18-4,00 (m, 1H), 3,39-3,36 (m, 1H), 3,15-3,06 (m, 1H), 1,42-1,09 (m, 15H).

10

f) ((3-bromo-8-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo

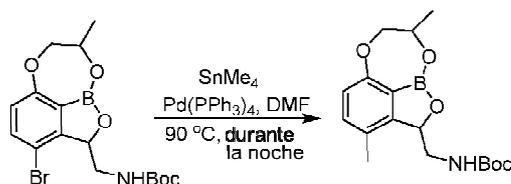


15

Se añadió 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (9,2 mg, 0,056 mmol) a una solución de ((8-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (180 mg, 0,564 mmol) y 1-bromopirrolidino-2,5-diona (120 mg, 0,677 mmol) en CH₃CN (20 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a 90°C. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a alto vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa usando una columna Gemini® 5u C18 (150 x 21,2 mm) eluida con un gradiente de agua/acetonitrilo (0,05% TFA) para dar el producto (60 mg). MS (ESI) m/z = 342/344 [M -56]⁺.

20

g) ((3,8-dimetil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo



Una solución de ((3-bromo-8-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (1 eq.), tetrametilestannano (aprox. 3,5-4,5 eq., aprox. 3,9 eq.) y Pd(PPh₃)₄ (aprox. de 0,01 a 0,5 eq., aprox. 0,1 eq.) en DMF se puede desgasificar con N₂. A continuación, la mezcla se puede calentar a entre aproximadamente 50°C y 150°C (aproximadamente 90°C por ejemplo) durante entre aproximadamente 4 horas y 24 horas (aproximadamente 16 horas por ejemplo). La mezcla de reacción se puede enfriar hasta temperatura ambiente y a continuación la mezcla se puede verter en agua, se puede extraer con acetato de etilo y se puede lavar con agua y salmuera. La capa orgánica se puede secar sobre sulfato sódico anhidro, filtrar y concentrar a vacío. El residuo se puede purificar mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo para dar el compuesto del epígrafe.

25

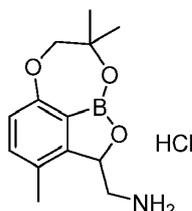
30

h) hidrocloreto de (3,8-dimetil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzoc[cd]azulen-2-il)metanamina

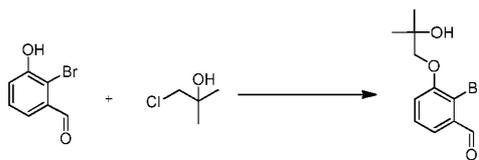


Una solución de ((3,8-dimetil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzoc[cd]azulen-2-il)metil)carbamatos de terc-butilo y TFA en 5 ml de DCM se puede agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se puede evaporar a presión reducida y el residuo se puede tratar con HCl 2 M en éter, y a continuación se puede lavar con éter para dar el compuesto del epígrafe.

Ejemplo 6 (3,8,8-trimetil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzoc[cd]azulen-2-il)metanamina

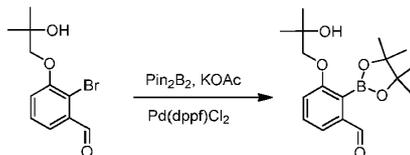


a) 2-bromo-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)benzaldehído



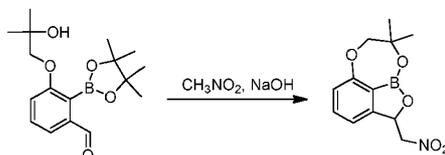
Una solución de 2-bromo-3-hidroxi-benzaldehído (7,5 g, 37,3 mmol), 1-cloro-2-metilpropan-2-ol (9,4 g, 85,6 mmol) y Na_2CO_3 (6,7 g, 63,2 mmol) en 70 ml de DMSO se agitó a 140°C durante 3 horas. A continuación, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en 300 ml de agua, se extrajo con acetato de etilo (600 ml), se lavó con agua (300 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a 40°C bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo (1:3) para dar el compuesto del epígrafe (9,2 g, 90,3%) como un aceite incoloro. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 10,43 (s, 1H), 7,54 (dd, 1H, $J_1=3,0$, $J_2=7,5$), 7,40~7,34 (m, 1H), 7,54 (dd, 1H, $J_1=3$, $J_2=7,5$), 3,90 (s, 2H), 1,2 (s, 6H).

b) 3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído



Una solución de 2-bromo-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)benzaldehído (9,2 g, 33,7 mmol), Pin_2B_2 (17,1 g, 67,4 mmol), KOAc (9,9 g, 101,1 mmol) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (2,5 g) en 240 ml de 1,4-dioxano se desgasificó con N_2 seis veces. A continuación, la reacción se agitó a 99°C bajo nitrógeno durante 16 horas. La reacción se enfrió, se filtró, a continuación se evaporó a 40°C bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo (1:5) para dar el compuesto del epígrafe (10 g, en bruto) incluyendo el subproducto desbromado (usado directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional).

c) 8,8-dimetil-2-(nitrometil)-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzoc[cd]azuleno

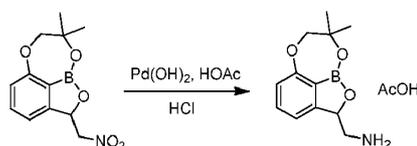


Se añadió una solución de NaOH (1,25 g, 31,3 mmol) en 60 ml de agua a temperatura ambiente a una solución

agitada de 3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (10 g, 31,3 mmol) y CH_3NO_2 (5,7 g, 93,8 mmol) en 100 ml de THF. A continuación, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, la reacción se acidificó mediante HCl conc. hasta pH=1 a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (30 ml), a continuación salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a 40°C bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo (1:10) para dar el compuesto del epígrafe (3 g, 36,5%) como un aceite incoloro.

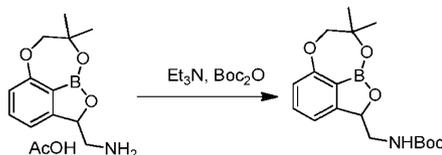
5

d) acetato de (8,8-dimetil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzoc[d]azulen-2-il)metanamina



10 Una solución de 8,8-dimetil-2-(nitrometil)-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzoc[d]azuleno (1 g, 3,8 mmol) y $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (10%, 0,2 g) en 20 ml de ácido acético se hidrogenó a 101325 Pa (1 atm de) H_2 a durante 16 horas. A continuación, la mezcla se filtró y el disolvente se evaporó a 40°C bajo presión reducida para dar el compuesto del epígrafe (0,9 g, en bruto) como un aceite (sal de acetato). LC-MS: 234,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

e) ((8,8-dimetil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzoc[d]azulen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo

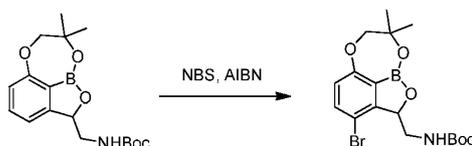


15

Se añadió Et_3N (0,61 g, 6,0 mmol) a una solución agitada de acetato de (8,8-dimetil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzoc[d]azulen-2-il)metanamina (0,7 g, 2,39 mmol) en 70 ml de CH_2Cl_2 enfriado hasta 0°C. A continuación, se añadió Boc_2O (0,98 g, 4,5 mmol) en una porción y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se lavó con HCl 0,3 N (30 ml), agua (30 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a 40°C a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo (1:4) para dar el compuesto del epígrafe (0,63 g, 79%) como un aceite. LC-MS: 234,1 $[\text{M}+\text{H}-100]^+$.

20

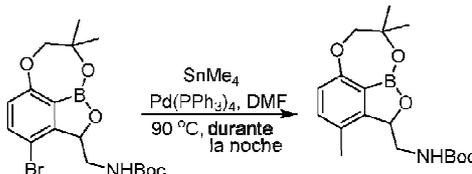
f) ((3-bromo-8,8-dimetil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzoc[d]azulen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo



25 Una solución de ((8,8-dimetil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzoc[d]azulen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (232 g, 0,70 mmol), NBS (143 mg, 0,80 mmol) y AIBN (20 mg) en 30 ml de acetonitrilo se agitó a reflujo durante 1 hora. El disolvente se evaporó a 40°C a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo (1:4) para dar el compuesto del epígrafe (260 mg, 88,6%) como un sólido. LC-MS: 312,0/314,0 $[\text{M}+\text{H}-100]^+$.

30

g) ((3,8,8-trimetil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzoc[d]azulen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo

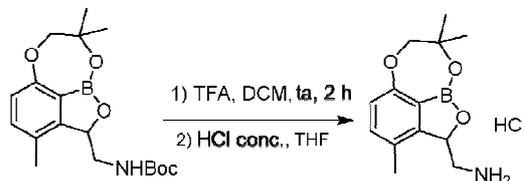


35

Una solución de ((3-bromo-8,8-dimetil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzoc[d]azulen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (1 eq.), tetrametilestannano (aprox. 3,5-4,5 eq., aprox. 3,9 eq.) y $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ (aprox. de 0,01 a 0,5 eq., aprox. 0,1 eq.) en DMF se puede desgasificar con N_2 . A continuación, la mezcla se puede calentar a entre aproximadamente 50°C y 150°C (aproximadamente 90°C, por ejemplo) durante entre aproximadamente 4 horas y 24 horas (aproximadamente 16 horas, por ejemplo). La mezcla de reacción se puede enfriar hasta temperatura ambiente y a continuación la mezcla se puede verter en agua, se puede extraer con acetato de etilo y se puede lavar con agua y salmuera. La capa orgánica se puede secar sobre sulfato sódico anhidro, filtrar y concentrar a vacío. El

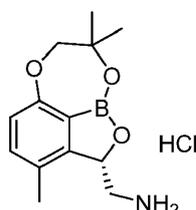
residuo se puede purificar mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo para dar el compuesto del epígrafe.

h) hidrocloreto de (3,8,8-trimetil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metanamina



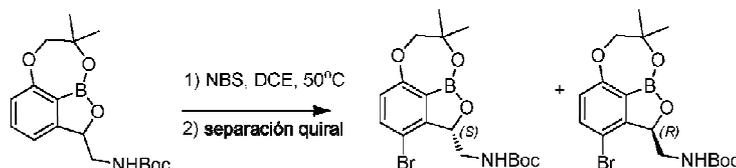
- 5 Una solución de ((3,8,8-trimetil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo y TFA en DCM se puede agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se puede evaporar a presión reducida y el residuo se puede tratar con HCl 2 M en éter, a continuación se puede lavar con éter para dar el compuesto del epígrafe.

Ejemplo 7 (S)-(3,8,8-trimetil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metanamina



10

a) (S)-((3-bromo-8,8-dimetil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo

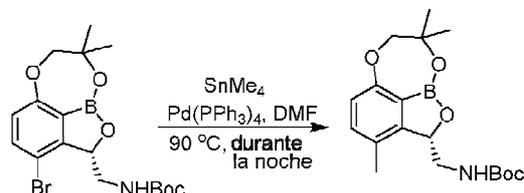


15

Una solución de ((8,8-dimetil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (5,5 g, 16,5 mmol) y NBS (3,2 g, 18,2 mmol) en 100 ml de dicloroetano se agitó a 50°C durante 18 horas. El disolvente se evaporó a 40°C bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo (1:10) para dar el compuesto del epígrafe (5,9 g, 86,5%) como un aceite. El compuesto racémico se separó a través de SFC (columna quiral CHIRALPAK AD-H, eluida con EtOH (20%) y CO₂ (80%)) para dar 2,2 g de isómero (S) (isómero que se eluye en primer lugar, RT = 3,0 min) y 2,2 g de isómero (R) (isómero que se eluye en segundo lugar, RT = 4,1 min). LC-MS: 312,0/314,0 [M+H-100]⁺.

20

b) (S)-((3,8,8-trimetil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo

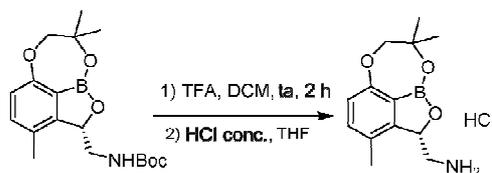


25

Una solución de (S)-((3-bromo-8,8-dimetil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (1 eq.), tetrametilestannano (aprox. 3,5-4,5 eq., aprox. 3,9 eq.) y Pd(PH₃)₄ (aprox. de 0,01 a 0,5 eq., aprox. 0,1 eq.) en DMF se puede desgasificar con N₂. A continuación, la mezcla se puede calentar a entre aproximadamente 50°C y 150°C (aproximadamente 90°C, por ejemplo) durante entre aproximadamente 4 horas y 24 horas (aproximadamente 16 horas, por ejemplo). La mezcla de reacción se puede enfriar hasta temperatura ambiente y a continuación la mezcla se puede verter en agua, se puede extraer con acetato de etilo y se puede lavar con agua y salmuera. La capa orgánica se puede secar sobre sulfato sódico anhidro, filtrar y concentrar vacío. El residuo se puede purificar mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo para dar el compuesto del epígrafe.

30

c) hidrocloreto de (S)-(3,8,8-trimetil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzoc[cd]azulen-2-yl)metanamina



Una solución de (S)-((3,8,8-trimetil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzoc[cd]azulen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo y TFA en DCM se puede agitar a temperatura ambiente durante entre aproximadamente 10 minutos y 10 horas, por ejemplo, aproximadamente 2 horas. El disolvente se puede evaporar a una presión reducida y el residuo se puede tratar con HCl 2 M en éter, y a continuación se puede lavar con éter para dar el compuesto del epígrafe.

Ejemplo Comparativo 8 (S)-(3-etil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzoc[cd]azulen-2-il)metanamina

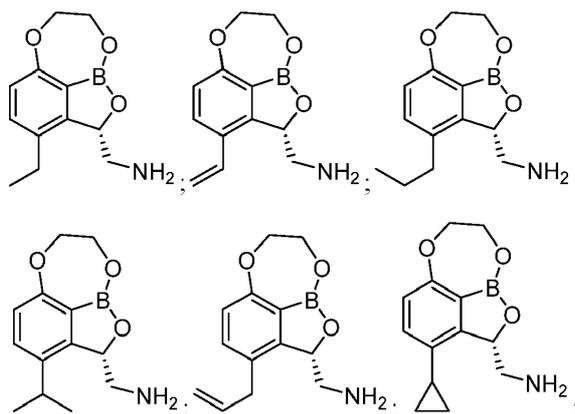
Ejemplo Comparativo 9 (S)-(3-vinil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzoc[cd]azulen-2-il)metanamina

10 Ejemplo Comparativo 10 (S)-(3-propil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzoc[cd]azulen-2-il)metanamina

Ejemplo Comparativo 11 (S)-(3-isopropil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzoc[cd]azulen-2-il)metanamina

Ejemplo Comparativo 12 (S)-(3-alil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzoc[cd]azulen-2-il)metanamina

Ejemplo Comparativo 13 (S)-(3-ciclopropil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzoc[cd]azulen-2-il)metanamina



15 Los Ejemplos Comparativos 8-13 se pueden sintetizar utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 -- (S)-(3-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzoc[cd]azulen-2-il)metanamina, sustituyendo el compuesto de estaño tetrametilestannano en la etapa b) del Ejemplo 2 por los siguientes compuestos de estaño: Ejemplo Comparativo 8-tetraetilestannano o etiltri(n-butil)estannano; Ejemplo Comparativo 9-tetravinilestannano o viniltri(n-butil)estannano; Ejemplo Comparativo 10-tetrapropilestannano o propiltri(n-butil)estannano; Ejemplo Comparativo 11-tetraisopropilestannano o isopropiltri(n-butil)estannano; Ejemplo Comparativo 12-tetraalilestannano o aliltri(n-butil)estannano; y Ejemplo Comparativo 13-tetraciclopropilestannano o ciclopropiltri(n-butil)estannano.

Ejemplo Comparativo 14 ((2S)-3-etil-8-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzoc[cd]azulen-2-il)metanamina

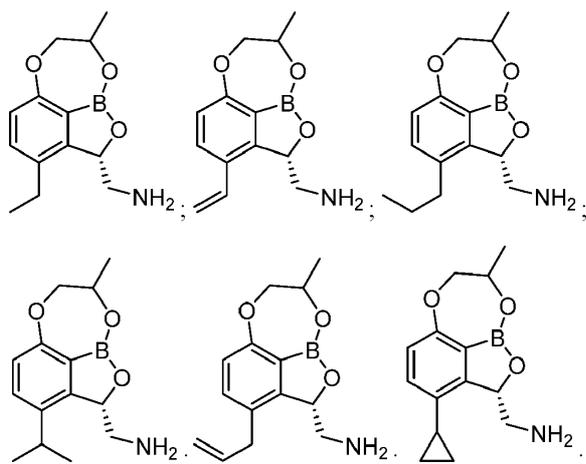
Ejemplo Comparativo 15 ((2S)-3-vinil-8-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzoc[cd]azulen-2-il)metanamina

25 Ejemplo Comparativo 16 ((2S)-3-propil-8-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzoc[cd]azulen-2-il)metanamina

Ejemplo Comparativo 17 ((2S)-3-isopropil-8-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzoc[cd]azulen-2-il)metanamina

Ejemplo Comparativo 18 ((2S)-3-alil-8-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzoc[cd]azulen-2-il)metanamina

30 Ejemplo Comparativo 19 ((2S)-3-ciclopropil-8-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzoc[cd]azulen-2-il)metanamina



Los Ejemplos Comparativos 14-19 se pueden sintetizar utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 5 -- ((2S)-3,8-dimetil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metanamina, sustituyendo el compuesto de estaño tetrametilestannano en la etapa g) del Ejemplo 5 por los siguientes compuestos de estaño: Ejemplo 14-tetraetilestannano o etiltri(n-butil)estannano; Ejemplo 15-tetravinilestannano o viniltri(n-butil)estannano; Ejemplo 16-tetrapropilestannano o propiltri(n-butil)estannano; Ejemplo 17-tetraisopropilestannano o isopropiltri(n-butil)estannano; Ejemplo 18-tetraalilestannano o aliltri(n-butil)estannano; y Ejemplo 19-tetraciclopropilestannano o ciclopropiltri(n-butil)estannano.

10 Ejemplo Comparativo 20 (S)-(3-etil-8,8-dimetil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metanamina

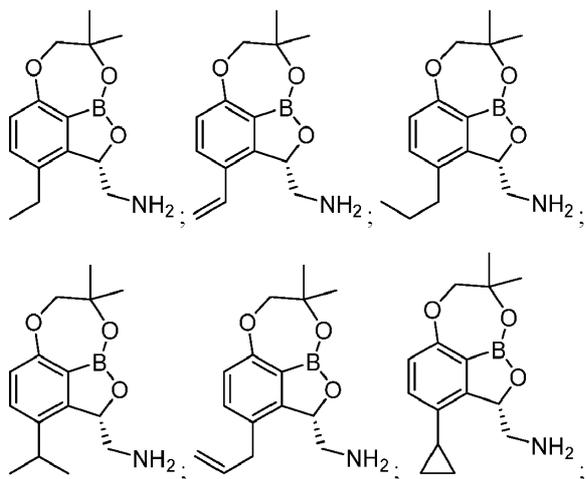
Ejemplo Comparativo 21 (S)-(3-vinil-8,8-dimetil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metanamina

Ejemplo Comparativo 22 (S)-(3-propil-8,8-dimetil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metanamina

15 Ejemplo Comparativo 23 (S)-(3-isopropil-8,8-dimetil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metanamina

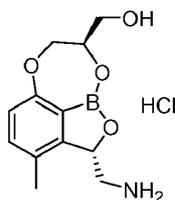
Ejemplo Comparativo 24 (S)-(3-alil-8,8-dimetil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metanamina

Ejemplo Comparativo 25 (S)-(3-ciclopropil-8,8-dimetil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metanamina

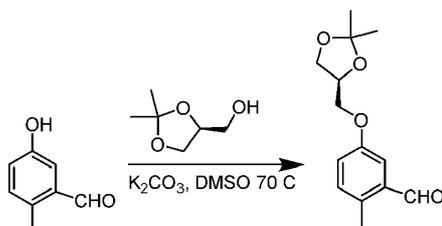


20 Los Ejemplos Comparativos 20-25 se pueden sintetizar utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 7 -- (S)-(3,8,8-trimetil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metanamina, sustituyendo el compuesto de estaño tetrametilestannano en la etapa b) del Ejemplo 7 por los siguientes compuestos de estaño: Ejemplo Comparativo 20-tetraetilestannano o etiltri(n-butil)estannano; Ejemplo Comparativo 21-tetravinilestannano o viniltri(n-butil)estannano; Ejemplo Comparativo 22-tetrapropilestannano o propiltri(n-butil)estannano; Ejemplo Comparativo 23-tetraisopropilestannano o isopropiltri(n-butil)estannano; Ejemplo Comparativo 24-tetraalilestannano o aliltri(n-butil)estannano; y Ejemplo Comparativo 25-tetraciclopropilestannano o ciclopropiltri(n-butil)estannano.

Ejemplo 27 ((2S,8R)-2-(aminometil)-3-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-8-il)metanol

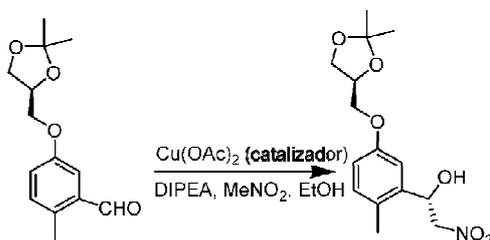


a) (S)-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-2-metilbenzaldehído



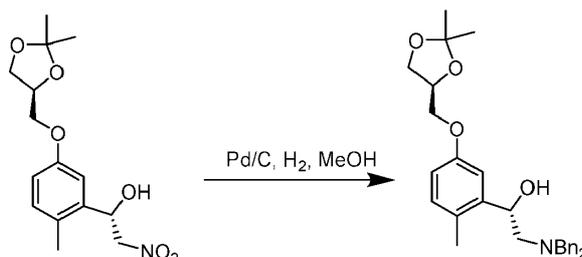
- 5 Una solución de 5-hidroxi-2-metilbenzaldehído (1 eq., 13,6 mmol), (R)- 4-metilbencenosulfonato de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (aprox. 1,1 eq.) y K_2CO_3 (aprox. 1,25 eq.) en DMSO se puede agitar a entre aproximadamente 50°C y 150°C (aproximadamente 70°C, por ejemplo) durante entre aproximadamente 4 horas y 24 horas (aproximadamente 16 horas, por ejemplo). A continuación, la mezcla se puede verter en agua, se puede extraer con acetato de etilo, se puede lavar con agua y salmuera y se puede secar sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se puede evaporar bajo presión reducida y el residuo se puede purificar mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y éter de petróleo para proporcionar el producto.

b) (S)-1-(5-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-2-metilfenil)-2-nitroetan-1-ol



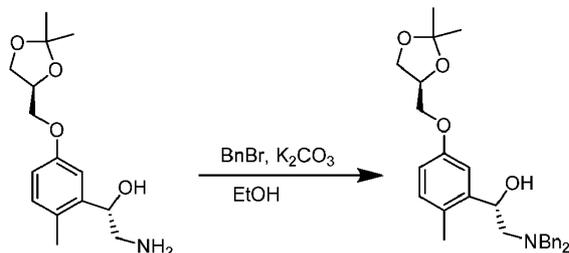
- 15 Una mezcla de acetato de cobre (II) (1 eq.), (1R)-1,7,7-trimetil-N-(piridin-2-ilmetil)biciclo[2,2,1]heptan-2-amina (1,1 eq.) en etanol se puede agitar a t. a. durante aprox. 1 h, a continuación se puede añadir una solución de (S)-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-2-metilbenzaldehído (10 eq.) en etanol. La mezcla de reacción se puede enfriar hasta entre aproximadamente -35°C y aproximadamente -40°C y a continuación se añadió nitrometano (100 eq.) gota a gota, manteniendo la temperatura por debajo de aproximadamente -35°C, seguido por la adición de diisopropiletilamina (2,2 eq.). La reacción se puede agitar a -35°C durante 24 h y a continuación se puede desactivar con ácido trifluoroacético (2,2 eq.). Se puede añadir EtOAc a la solución resultante. La fase orgánica separada se puede lavar con agua y a continuación concentrarse bajo vacío. El residuo se puede purificar mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y éter de petróleo para proporcionar el producto.

c) (S)-2-amino-1-(5-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-2-metilfenil)etan-1-ol



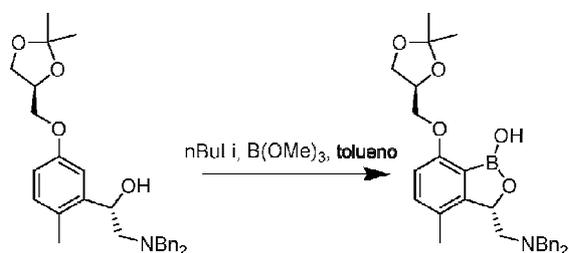
- 25 Una solución de (S)-1-(5-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-2-metilfenil)-2-nitroetan-1-ol y Pd/C en metanol se puede hidrogenar bajo 101325 Pa (1 atm de) H_2 a temperatura ambiente durante aproximadamente 48 h. A continuación, se puede filtrar a través de un lecho de Celite y el filtrado se puede concentrar bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto. Se puede usar directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

d) (S)-2-(dibencilamino)-1-(5-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-2-metilfenil)etan-1-ol



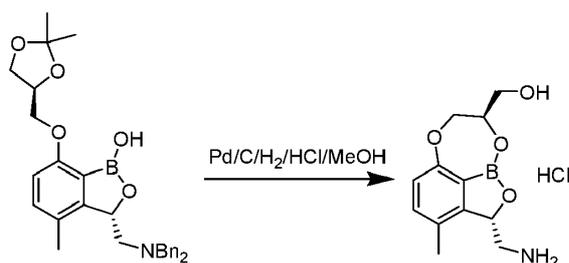
5 Se pueden añadir K_2CO_3 (2 eq.) y BnBr (2 eq.) a una solución agitada de (S)-2-amino-1-(5-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-2-metilfenil)etan-1-ol (1 eq.) en EtOH. La mezcla de reacción se puede agitar durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se puede retirar bajo presión reducida y el residuo se puede purificar mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y éter de petróleo para proporcionar el producto.

e) (S)-3-((dibencilamino)metil)-7-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-4-metilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol



10 Se puede añadir n-BuLi (2,5 M en hexano, 7 eq.) gota a gota a lo largo de aproximadamente 30 minutos a una solución de (S)-2-(dibencilamino)-1-(5-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-2-metilfenil)etan-1-ol (1 eq.) en tolueno seco a aproximadamente $-30^\circ C$ bajo atmósfera de N_2 . Después de la adición, la mezcla se puede agitar a aproximadamente $0^\circ C$ durante otras aproximadamente 2 h y a continuación enfriar hasta aproximadamente $-70^\circ C$; se puede añadir gota a gota borato de trimetilo manteniendo la temperatura por debajo de aproximadamente $-50^\circ C$.
 15 Después de la adición, la mezcla de reacción se puede dejar calentar hasta aproximadamente $-40^\circ C$ durante aproximadamente 3 h y a continuación calentar hasta t. a. y agitar durante la noche. La reacción se puede desactivar con $NaHCO_3$ acuoso al 5% y agitar vigorosamente durante aproximadamente 15 min, la suspensión resultante se puede filtrar y el filtrado se puede separar. La capa orgánica se puede lavar con agua y se puede concentrar a vacío para proporcionar el producto en bruto.

20 f) Compuesto del epígrafe

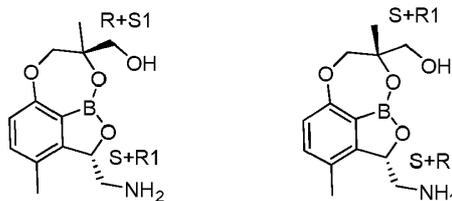


Una solución de (S)-3-((dibencilamino)metil)-7-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-4-metilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (1 eq.) y Pd/C (10%) en metanol con 2 ml de HCl conc. se puede hidrogenar bajo 101325 Pa (1 atm de) H_2 a temperatura ambiente durante aproximadamente 48 h. A continuación, se puede filtrar a través de un lecho de Celite y el filtrado se puede concentrar a presión reducida para dar un aceite. El producto en bruto se puede purificar mediante HPLC preparativa usando una columna Daisogel 10μ C18 (250 x 50 mm) y se puede eluir con un gradiente de agua/acetonitrilo (TFA al 0,05%). La fracción recogida se puede concentrar bajo presión reducida. El residuo se puede disolver en éter y HCl sat. (g) en éter y la mezcla se puede agitar a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 h. El sólido se puede recoger mediante filtración y lavar con éter para dar el compuesto del epígrafe.
 25
 30

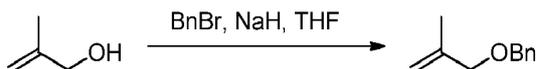
Ejemplo Comparativo 28 ((2S,8R)-2-(aminometil)-3,8-dimetil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-8-il)metanol

Ejemplo Comparativo 29 ((2S,8S)-2-(aminometil)-3,8-dimetil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-8-

il) metanol



a) ((2-metilaliloxi)metil)benceno



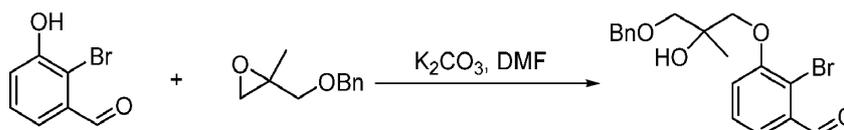
- 5 Una solución de alcohol metálico (80 g, 1,1 mol) en THF (100 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de NaH (66 g, 1,65 mol) en THF (800 ml) a 25°C bajo argón. Después de 1 h, se añadió lentamente una solución de bromuro de bencilo (207 g, 1,2 mol) en THF (100 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se desactivó con solución saturada de NH₄Cl (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se destiló para proporcionar el producto deseado (134 g, 74%) como un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,40 - 7,29 (m, 5H), 5,05 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 1,82 (s, 3H).

b) (2-(benciloximetil)-2-metiloxirano



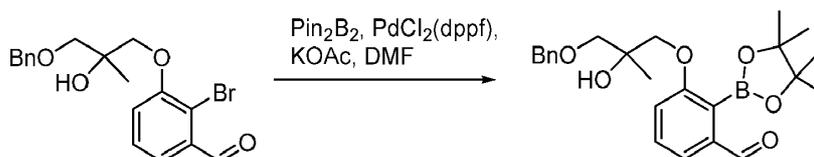
- 15 Se disolvió ((2-metilaliloxi)metil)benceno (41,5 g, 256 mmol) en DCM (1200 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió m-CPBA (69,7 g, 384 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente durante 12 h. Después de que el precipitado blanco se separara por filtración, el filtrado se lavó con solución saturada de Na₂CO₃ (200 ml), H₂O (200 ml) y salmuera. Después de que el disolvente se retirara bajo presión reducida, el residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y éter de petróleo (1:20) para proporcionar el producto puro (20 g, 44%) como un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,40 - 7,29 (m, 5H), 4,60 (q, J = 12,0 Hz, 2H), 3,61 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,48 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,78 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 2,66 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 1,43 (s, 3H).

c) 3-(3-(benciloxi)-2-hidroxi-2-metilpropoxi)-2-bromobenzaldehído



- 25 Se añadió K₂CO₃ (42 g, 304,3 mmol), seguido por 2-bromo-3-hidroxi-benzaldehído (30 g, 149,3 mmol) a una solución de (2-(benciloximetil)-2-metiloxirano (26 g, 145,9 mmol) en DMF (700 ml). La suspensión se agitó a 90°C durante 6 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). El disolvente orgánico se retiró bajo vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y éter de petróleo (1:20) para proporcionar el producto puro (27 g, 49%) como un aceite amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,29 (s, 1H), 7,512 - 7,41 (m, 3H), 7,31 - 7,23 (m, 5H), 4,91 (s, 1H), 4,53 (dd, J₁ = 12,4 Hz, J₂ = 17,2 Hz, 2H), 4,06 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,54 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,47 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 1,27 (s, 3H).

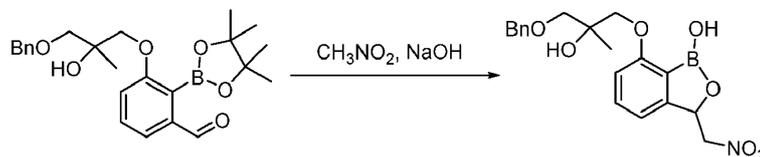
d) 3-(3-(benciloxi)-2-hidroxi-2-metilpropoxi)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído



- 35 Una solución de 3-(3-(benciloxi)-2-hidroxi-2-metilpropoxi)-2-bromobenzaldehído (21,3 g, 56,2 mmol), Pin₂B₂ (28,6 g, 112,4 mmol), KOAc (6,1 g, 61,9 mmol), PdCl₂(dppf) - DCM (1,23 g, 1,7 mmol) en DMF (150 ml) se desgasificó 3 veces con nitrógeno. La mezcla se calentó a 90°C durante 16 h. Después de que la reacción se tratara con acetato de etilo y salmuera, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y

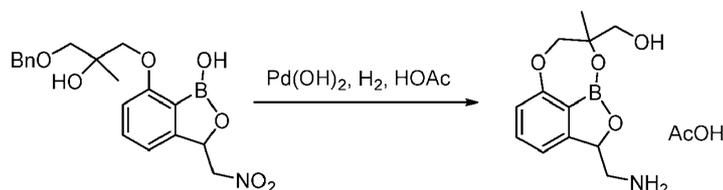
éter de petróleo (1:20) para proporcionar el producto deseado (15,3 g, 64%) como un aceite amarillo claro. LC-MS: 367,1 [344+Na]⁺

e) (3-(benciloxi)-2-hidroxi-2-metilpropoxi)-3-(nitrometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol



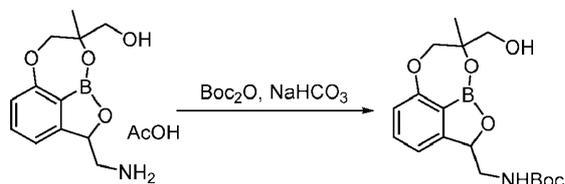
- 5 Se añadió una solución de NaOH (1,76 g, 44,1 mmol) en agua (100 ml) a una solución enfriada con hielo de 3-(3-(benciloxi)-2-hidroxi-2-metilpropoxi)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (18,8 g, 44,1 mmol) en THF. Después de agitar durante 15 min, se añadió CH₃NO₂ (3,3 g, 53 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La solución de reacción se acidificó con AcOH hasta pH 3-5. La suspensión se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La capa orgánica combinada se evaporó bajo vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y éter de petróleo (1:10) para proporcionar el producto puro (6,8 g, 40%) como un aceite incoloro. LC-MS: 386,0 [M-1]⁻

f) acetato de (2-(aminometil)-8-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzoc[cd]azulen-8-il)metanol



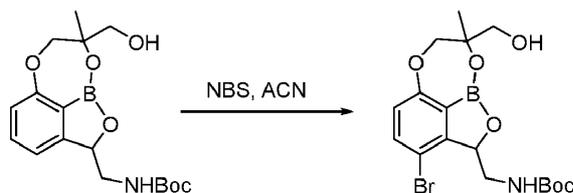
- 15 Se añadió Pd(OH)₂/C (200 mg) a una solución de 7-(3-(benciloxi)-2-hidroxi-2-metilpropoxi)-3-(nitrometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (1 g, en bruto) en AcOH (20 ml). La solución se desgasificó 3 veces con H₂ y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró bajo vacío para proporcionar el producto en bruto (1 g, en bruto) como un sólido amarillo.

g) ((8-(hidroximetil)-8-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzoc[cd]azulen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo



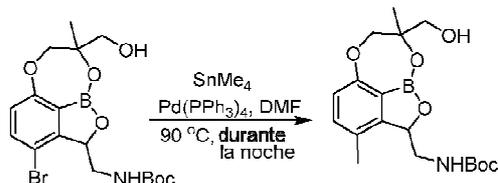
- 20 Se añadió NaHCO₃ (437 mg, 5,2 mmol) a una solución de acetato de (2-(aminometil)-8-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzoc[cd]azulen-8-il)metanol (650 mg, 2,1 mmol) en t-BuOH (10 ml) y H₂O (10 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 15 min, se añadió (Boc)₂O (854 mg, 3,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se acidificó con AcOH hasta pH 6-7 y se extrajo con DCM (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron bajo vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y éter de petróleo (1:3) para proporcionar el producto deseado (400 mg, 55%) como un aceite incoloro. LC-MS: 294,1 [M-55]⁺

h) ((3-bromo-8-(hidroximetil)-8-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzoc[cd]azulen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo



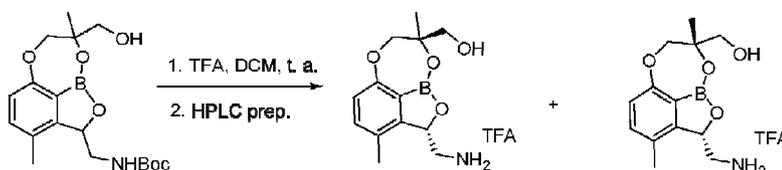
- 30 Se añadió NBS (102 mg, 0,57 mmol) a una solución de ((8-(hidroximetil)-8-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzoc[cd]azulen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (200 mg, 0,57 mmol) en ACN (10 ml) y la solución se agitó a 90°C durante 1 h. La reacción se desactivó con solución de NH₄Cl, se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y éter de petróleo (1:3) para proporcionar el producto (230 mg, en bruto) como un sólido claro. LC-MS: 328,1 [M-Boc+H]⁺.

i) ((8-(hidroximetil)-3,8-dimetil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo



Una solución de ((3-bromo-8,8-dimetil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (1 eq.), tetrametilestannano (aprox. 3,5-4,5 eq., aprox. 3,9 eq.) y Pd(Ph₃)₄ (aprox. de 0,01 a 0,5 eq., aprox. 0,1 eq.) en DMF se puede desgasificar con N₂. A continuación, la mezcla se puede calentar a entre aproximadamente 50°C y 150°C (aproximadamente 90°C, por ejemplo) durante entre aproximadamente 4 horas y 24 horas (aproximadamente 16 horas, por ejemplo). La mezcla de reacción se puede enfriar hasta temperatura ambiente y a continuación la mezcla se puede verter en agua, se puede extraer con acetato de etilo y se puede lavar con agua y salmuera. La capa orgánica se puede secar sobre sulfato sódico anhidro, filtrar y concentrar a vacío. El residuo se puede purificar mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo para dar el compuesto del epígrafe.

j) Compuestos del epígrafe



Se puede disolver ((3,8,8-trimetil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (en bruto) en una solución de TFA en DCM (de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:20; 1:10 por ejemplo). La solución se puede agitar a temperatura ambiente durante entre aproximadamente 10 minutos y 10 horas, 1 hora por ejemplo, y a continuación se puede concentrar a vacío. El producto en bruto se puede purificar mediante HPLC preparativa usando una columna Daisogel 10μ C18 y se puede eluir con un gradiente de agua/acetronitrilo (TFA al 0,05%). La fracción recogida se puede concentrar bajo presión reducida para proporcionar los compuestos del epígrafe.

Ensayos in Vitro

Ejemplo 30

Determinación de la CIM frente a micobacterias

La medida de la concentración inhibidora mínima (CIM) frente a cepas de *M. tuberculosis* para cada compuesto probado se realizó en placas de microvaloración de poliestireno de fondo plano de 96 pocillos en un volumen final de 100 μl. Se realizaron diez diluciones dobles de fármaco en DMSO puro partiendo de 50 mM. Las soluciones de fármaco se añadieron a medio Middlebrook 7H9 (Difco) y se usó isoniacida (INH) (Sigma Aldrich) como un control positivo con diluciones dobles de INH partiendo de 160 ug/ml. El inóculo se estandarizó hasta aproximadamente 1x10⁷ cfu/ml y se diluyó 1 en 100 en caldo Middlebrook 7H9 (Difco). Este inóculo (100 μl) se añadió a toda la placa, pero los pocillos G-12 y H-12 se usaron como controles en blanco. Todas las placas se pusieron en una caja cerrada herméticamente para prevenir el secado de los pocillos periféricos y se incubaron a 37°C sin remoción durante seis días. Se preparó una solución de Resazurin al disolver un comprimido de Resazurin (Resazurin Tablets for Milk Testing; Ref 330884Y' VWR International Ltd) en 30 ml de PBS (solución salina tamponada con fosfato) estéril. De esta solución, se añadieron 25 μl a cada pocillo. La fluorescencia se midió (Spectramax M5 Molecular Devices, Excitación 530 nm, Emisión 590 nm) después de 48 horas para determinar el valor de CIM.

Ejemplo 31

Ensayo general de actividad antimicrobiana

La actividad antimicrobiana en células enteras se determinó mediante microdilución del caldo usando el procedimiento recomendado por the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), Documento M7-A7, "Methods for Dilution Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically".

La Tabla 1 proporciona valores de CIM frente a cepas bacterianas K12; E. coli K12 tolC/Tn10; A. baumannii ATCC 17978; y P. aeruginosa PA01 para compuestos de comparación (C1-C15) mostrados en la Tabla 4 y para G26-CH₃. Como se puede observar en la Tabla 1, generalmente, los compuestos de comparación no poseen actividad significativa en varias bacterias gramnegativas patógenas, así como una E. coli deficiente en la bomba de descarga.

De forma similar, el compuesto G26-CH₃ (Ejemplo 2) tiene escasa actividad frente a estas bacterias gramnegativas.

La Tabla 1 proporciona valores de CIM frente a cepas no micobacterianas para compuestos de benzoxaborol sustituido

Compuesto	CIM: E. coli K12 [ug/ml]	CIM: E. coli K12 tolC::Tn10 [ug/ml]	CIM: A. baumannii ATCC 17978 [ug/ml]	CIM: P. aeruginosa PA01 [ug/ml]	CIM: S. pneumoniae ATCC 6301	CIM S. aureus ATCC 29213
Ejemplo 2 G26-CH ₃	>64	>64	>64	>64	>64	>64
C1-H	-	-	-	-		
C2-H	2	4	2	2		
C3-H	-	-	-	-		
C4-Br	64	64	64	64		
C5-H	-	-	-	-		
C6-Cl	64	64	64	64		
C7-Cl2	-	-	-	-		
C8-Cl	-	-	-	-		
C9-Cl	-	-	-	-		
C10-H	-	-	-	-		
C11-H	2	2	4	2		
C12-H	4	2	4	16		
C13-Cl	-	-	-	-		
C14-Cl2	-	-	-	-		
C15-F	-	-	-	-		

5 Ejemplo 32

Expresión y purificación de LeuRS

Para análisis bioquímicos, una LeuRS con seis etiquetas de histidina N-terminales se sobreexpresó en Escherichia coli que era E. coli optimizada codónicamente (GenScript, Piscataway NJ, EE. UU. de A.), a partir de mitocondria y citoplasma humanos y M. tuberculosis. Las proteínas LeuRS con seis etiquetas de histidina N-terminales se sobreexpresaron y purificaron según Novagen (Madison, WI, EE. UU. de A.) usando una cepa de expresión de ARN polimerasa de E. coli BL21(DE3) T7.

10 Ejemplo 34

Ensayo de aminoacilación

Los experimentos se realizaron en placas de microvaloración de 96 pocillos, usando 80 µl de mezclas de reacción que contenían HEPES-KOH 50 mM (pH 8,0), MgCl₂ 30 mM, KCl 30 mM, L-[¹⁴C]leucina 13 µM (306 mCi/mmol, Perkin-Elmer), ARNt de E. coli total (Roche, Suiza) 15 µM, BSA al 0,02% (p/v) BSA, DTT 1 mM, LeuRS 0,2 pM y ATP 4 mM a 30°C. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de ATP 4 mM. Después de 7 minutos, las reacciones se desactivaron y el ARNt se precipitó mediante la adición de 50 µl de TCA al 10% (p/v) y se transfirieron a placas filtrantes de membrana de nitrocelulosa de 96 pocillos (Millipore Multiscreen HTS, MSHAN4B50). A continuación, cada pocillo se lavó tres veces con 100 µl de TCA al 5%. A continuación, las placas filtrantes se secaron bajo una lámpara térmica y la L-[¹⁴C]leucina y Leu de ARNt precipitadas se cuantificaron mediante recuento por centelleo de líquidos usando un contador de centelleo de líquidos Wallac MicroBeta Trilux modelo 1450 (PerkinElmer, Waltham, MA, EE. UU. de A.). La única diferencia era con la LeuRS citoplásmica humana cuando se usaba ARNt aislado de levadura de cerveza (Roche Diagnostics GmbH).

15 Ejemplo 35

Determinación de CI₅₀

Para determinar la concentración de inhibidor, que reduce la actividad enzimática en 50% (CI₅₀), concentraciones

crecientes de compuesto (Anacor Pharmaceuticals Inc., Palo Alto, CA, EE. UU. de A.) se incubaron con enzima LeuRS, ARNt y L-leucina 20 minutos. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de ATP 4 mM. Las reacciones se detuvieron después de 7 minutos y a continuación se precipitaron y se contaron para cuantificar la radiactividad. Los valores de CI50 se determinaron usando el programa informático Graphpad Prism (Graphpad Software Inc. (La Jolla, CA, EE. UU. de A.).

Ejemplo 36

Ensayo de citotoxicidad de HepG2

Se alimentaron células HepG2 (HB-8065) a medio reciente (Essential Minimum Eagle Medium, EMEM, complementado con 5% de suero de ternero fetal y L-glutamina 2 mM) el día antes de subcultivar las placas. El día de la siembra de las placas, se preparó una suspensión celular de 100.000 células/ml en medio de cultivo. La suspensión celular (100 µl) se añadió a cada pocillo de una microplaca negra de 96 pocillos con fondo transparente revestida con colágeno (Becton Dickinson), excepto en la columna 11, en la que se distribuyeron solamente 100 µl de medio de cultivo. Las placas se incubaron durante 24 h. Se formaba una gama de 10 dosis de sustancias de prueba al preparar diluciones en serie 1:2 a partir de la solución madre en DMSO al 100% y se formaba una dilución de 1:200 de cada dosis en medio, para alcanzar una concentración final de 0,5% de DMSO. Después de 24 h, el medio de cultivo se retiró de la placa y 150 µl de diluciones del compuesto de prueba se añadieron en dos réplicas y 150 µl de DMSO al 0,5% en medio de cultivo a las columnas 11 y 12 (control en blanco). Las placas se incubaron durante 48 h y a 37°C, CO₂ al 5%, 95% de humedad relativa. A continuación, el medio se retiró y se añadieron 200 µl de medio de cultivo reciente y 50 µl de solución de Resazurin a cada pocillo y se incubaron durante 1 h y media. Las placas se retiraron de la incubadora para dejar que la fluorescencia se estabilizara a temperatura ambiente protegidas de la luz durante 15 min. Para cada lectura de la viabilidad de células, se usó Resazurine (BDH). Resazurin se usa como un indicador de oxidación-reducción que da un cambio colorimétrico y una señal fluorescente en respuesta a la actividad metabólica. A medida que la célula crece, la actividad metabólica da como resultado una reducción química de Resazurin indicada por un cambio desde la forma azul no fluorescente hasta la forma rosa fluorescente reducida. Por lo tanto, el grado de fluorescencia de Resazurin es un indicador del número de células viables en el sistema de cultivo. La fluorescencia se midió a una longitud de onda de excitación de 515 nm y una longitud de onda de emisión de 590 nm en un lector de microplacas 1420 Multilabel HTS counter, Victor 2, (Wallac).

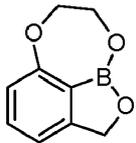
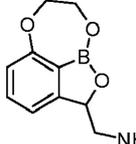
El valor de fluorescencia de cada pocillo se corrige al sustraer el valor de fondo (promedio de la columna 11) del valor absoluto. Los porcentajes de inhibición se calculan con relación a los pocillos de control de DMSO (promedio de la columna 12). Para cada compuesto, el valor promedio de las muestras por duplicado se calcula y la curva se ajusta a un ajuste de curva de regresión no lineal de respuesta a la dosis sigmoidea (pendiente variable) (GraphPad) a fin de calcular la CI50 (Tox50).

Ejemplo 37

El efecto de compuestos descritos en la presente memoria frente a *Mycobacterium tuberculosis*

El comparador de benzoxaborol sustituido C1-C14 se probó con respecto a la actividad antibacteriana frente a una especie de *Mycobacterium tuberculosis* y también se probó con respecto a la toxicidad para células hepáticas humanas usando células HepG2. El compuesto ejemplar G26-CH₃ de la invención se comparó con los compuestos de comparación C1-H a C14-Br, según se muestra en las Tablas 2 en comparación con la Tabla 3.

La Tabla 2 proporciona valores de CI50 de inhibición de LeuRS, valores de CIM frente a la cepa estándar de M. tuberculosis Mtb H37Rv, valores de toxicidad frente a células HepG2 humanas y valores de selectividad para ciertos benzoxaboroles sustituidos

Denominación del Compuesto	Estructura del Compuesto	CI ₅₀ de Mtb LeuRS (µM)	CI ₅₀ de LeuRS cito. humana (µM)	CI ₅₀ de LeuRS mito. humana (µM)	CIM de Mtb H37Rv (µM) (B)	Tox50 48 h de células HepG2 (µM) (A)	Índice de Selectividad (A/B)
C1-H		12,2	101	-	31	-	-
C2-H (racémico)		0,506	272	>300	1,88	>50	>26

Denominación del Compuesto	Estructura del Compuesto	Cl ₅₀ de Mtb LeuRS (μM)	Cl ₅₀ de LeuRS humana (μM)	Cl ₅₀ de LeuRS mito. humana (μM)	CIM de Mtb H37Rv (μM) (B)	Tox50 48 h de células HepG2 (μM) (A)	Índice de Selectividad (A/B)
C3-H		17,6	35,7	-	62	>50	>0,8
C4-Br		0,07	31, (73, 67)	>300	0,1	32	320
C5-H		0,111	25,6	>300	0,6	1,8	3
C6-Cl		0,05	38,8	>300	0,1	36,3	363
C7-Cl ₂		7,97	-	-	2,5	>50	>20
C8-Cl		6,05	-	-	>5,0	>50	10
C9-Cl		37,59	-	-	5,0	>50	>10
C10-H		>300	-	-	>5,0	>50	10
C11-H		0,51	-	-	1,56	>50 (40%)	>32

Denominación del Compuesto	Estructura del Compuesto	Cl ₅₀ de Mtb LeuRS (μM)	Cl ₅₀ de LeuRS cito. humana (μM)	Cl ₅₀ de LeuRS mito. humana (μM)	CIM de Mtb H37Rv (μM) (B)	Tox50 48 h de células HepG2 (μM) (A)	Índice de Selectividad (A/B)
C12-H		1,33	-	-	>5,0	24,5	>4,9
C13-Cl		2,16			5,0	>50	>10
C14-Cl ₂		4,67			>5,0	>50	>10

La Tabla 3 proporciona valores de Cl₅₀ de inhibición de LeuRS, valores de CIM frente a la cepa estándar de *M. tuberculosis* Mtb H27Rv, valores de toxicidad frente a células HepG2 humanas y valores de selectividad para ciertos compuestos de la invención ejemplificados.

5 **Tabla 3**

Denominación del Compuesto	Estructura del Compuesto	Cl ₅₀ de Mtb LeuRS (μM)	Cl ₅₀ de LeuRS cito. humana (μM)	CIM de Mtb H37Rv (μM) (B)	Tox50 48 h de células HepG2 (μM) (A)	Índice de Selectividad (A/B)	Sín. Prot. Cel. Cl ₅₀ (μM)
EJEMPLO 2 G26-CH ₃		0,53	171	0,2	971	4853	>600
Ejemplo Comparativo 3 G27-fenilo		12,0		8,75			
Ejemplo Comparativo 4 G28-tienilo		300		40,1			

Como se puede observar en la Tabla 3 para los Ejemplos 2 (G26-CH₃), se observaba un enorme incremento de la selectividad para G26-CH₃ al inhibir el crecimiento de *M. tuberculosis* frente a la toxicidad para células HepG2 humanas en comparación con los compuestos de comparación.

10 Las Tablas 2 y 3 muestran una comparación de ciertos compuestos de comparación de benzoxaborol sustituido (mostrados en forma cerrada) con y sin sustitución con halógeno o alquilo en diversas posiciones en el anillo de benzoxaborol, ciertos benzoxaboroles sustituidos (mostrados en forma cerrada) con y sin sustitución con halógeno o alquilo en la posición 4 de la estructura del anillo de benzoxaborol y ciertos otros compuestos de benzoxaborol sustituidos. A partir de los valores de CIM de Mtb H37Rv (B) y los valores de Tox₅₀ a las 48 h de células HepG2 (A),

es posible determinar la selectividad para la inhibición de *M. tuberculosis* frente a la inhibición (toxicidad) de células humanas para estos compuestos (véase la segunda columna a la derecha de las Tablas 2 y 3).

Se encontró que el compuesto procedente del Ejemplo 2 G26-CH₃ tenía un índice de selectividad (IS) frente a *M. tuberculosis* de 4853 (véase la Tabla 3) en comparación con los mejores compuestos de comparación C4-Br y C6-Cl que exhibían índices de selectividad de 320 y 363, respectivamente (véase la Tabla 2). Además, como se observa en la Tabla 3, se observa que el valor de CI₅₀ para G26-CH₃ frente a *M. tuberculosis* es submicromolar, a 0,53 micromolar. El índice de selectividad (IS) del Ejemplo 2 G26-CH₃ frente a *M. tuberculosis* está inesperadamente mejorado sobre otros benzoxaboroles sustituidos de la Tabla 2. El G26-CH₃ del Ejemplo 2, que es un benzoxaborol sustituido que tiene un sustituyente metilo en la posición C-4 del anillo de benzoxaborol y un sustituyente aminometilo en la posición C3 del anillo de benzoxaborol tiene estereoquímica relativa "(S)" en el estereocentro C con el sustituyente aminometilo y sorprendentemente es más selectivo con respecto a la actividad frente a *M. tuberculosis* que otros benzoxaboroles sustituidos que carecen de algunas características en comparación con la inhibición (toxicidad) de células humanas para estos compuestos. Además, el valor de CIM frente a la cepa de *M. tuberculosis* H37Rv para el Ejemplo 2 G26-CH₃ es 0,2 μM, en contraste con otros benzoxaboroles sustituidos que se comparan.

Así, como se observa en la Tabla 3, se encontró sorprendentemente que los compuestos G26-CH₃ del Ejemplo 2 tenían un IS frente a *Mycobacterium tuberculosis* de 4853. Estos valores del IS son inesperadamente mejores que cualquiera de los compuestos de comparación indicados en la Tabla 2.

La adición de un sustituyente alquilo en el C4 del anillo de benzoxaborol confiere así un incremento en el índice de selectividad en comparación con otros benzoxaboroles sustituidos sin un alquilo en el C4 del anillo de benzoxaborol. La Tabla 3 proporciona valores de CI₅₀ de inhibición de LeuRS, valores de CIM frente a la cepa estándar de *M. tuberculosis* Mtb H37Rv, valores de toxicidad frente a células HepG2 humanas, valores del índice de selectividad (IS) y valores de la inhibición de la síntesis de proteínas en células de mamífero para un benzoxaborol sustituido de la invención en donde el compuesto (G26-CH₃, mostrado en la forma tricíclica cerrada) tiene un metilo en el C4 del anillo de benzoxaborol y un sustituyente aminometilo en la posición C3 del anillo de benzoxaborol que tienen estereoquímica relativa "(S)" en ese estereocentro.

Como se puede observar en la Tabla 3, también se encontró que G26-CH₃ tiene buena actividad frente a leucil ARNT sintetasa procedente de *M. tuberculosis* y exhibía un bajo impacto sobre la síntesis de proteínas celulares de mamífero.

Sorprendentemente, se ha encontrado que ciertos benzoxaboroles sustituidos que son capaces de existir en un equilibrio, en ciertas condiciones de disolvente, entre una forma abierta y una forma cerrada, en donde el compuesto en la forma cerrada tiene un tercer anillo que implica a las posiciones 1 y 7 del anillo de benzoxaborol, exhiben un incremento inesperado en el índice de selectividad. C4-Br, el enantiómero (S) de un compuesto de comparación de benzoxaborol sustituido con un Br en la posición C4 del anillo de benzoxaborol que no es capaz de existir en un equilibrio entre una forma abierta y una forma cerrada en disolventes acuosos, tiene un IS de 320, mientras que C6-Cl, el enantiómero (S) de un benzoxaborol sustituido con un Cl en la posición C-4, que tampoco es capaz de existir en un equilibrio entre una forma abierta y una forma tricíclica cerrada en disolventes acuosos, tiene un IS de 363. Esto está en marcado contraste con G26-CH₃ del Ejemplo 2, el enantiómero (S) de un benzoxaborol sustituido con un -CH₃ en la posición C-4, que es capaz de existir en un equilibrio entre una forma abierta y una forma cerrada en disolventes acuosos, tiene un IS de >4850.

Si se compara el IS de G26-CH₃ del Ejemplo 2 con el IS de C5-H, el enantiómero (S) de un compuesto de comparación de benzoxaborol sustituido con un H en la posición C4 del anillo de benzoxaborol, se puede observar que el IS de este compuesto sin un sustituyente metilo en C4 es solamente 3, indicando que este compuesto tiene muy poca selectividad para inhibir *M. tuberculosis* en comparación con la destrucción de células humanas. En contraste, C26-CH₃ del Ejemplo 2, un compuesto con -CH₃ en la posición C4 del anillo de benzoxaborol que se ha observado que existe en equilibrio entre una forma abierta y una forma cerrada en disolventes acuosos, tiene un índice de selectividad (IS) de >4850.

Ciertas sustituciones de los benzoxaboroles sustituidos capaces de existir, en ciertas realizaciones, en equilibrio entre una forma abierta y una forma cerrada confieren así un incremento inesperado en el índice de selectividad. En contraste, los compuestos de comparación C9-Cl (un compuesto de benzoxaborol tricíclico con un sustituyente cloro en C4 y sustitución de -CH₃ en R³ y R⁴ del anillo de 7 miembros) y C10-H (un compuesto de benzoxaborol tricíclico con un hidrógeno en C4 y sustitución de -CH₃ en R³ y R⁴ del anillo de 7 miembros) tienen índices IS de 10. Posiblemente, esto indica que la sustitución en las posiciones R³ y R⁴ no está favorecida con respecto a la selectividad para *M. tuberculosis* frente a la inhibición (toxicidad) de células humanas para estos compuestos particulares. También sugiere que la presencia de un halógeno en la posición C4 del anillo de benzoxaborol (véase C9-Cl) no es suficiente para vencer el efecto negativo de la sustitución de metilo tanto en R³ como en R⁴ del anillo tricíclico de 7 miembros en la posición R³/R⁴.

Así, los benzoxaboroles sustituidos de la invención, particularmente G26-CH₃ del Ejemplo 2, muestran sorprendentemente IS sorprendentemente superiores con relación a los IS de benzoxaboroles sustituidos similares

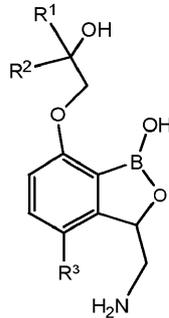
para *M. tuberculosis* frente a células humanas.

Se debe entender que la invención cubre todas las combinaciones de aspectos con todos los otros aspectos adecuados y/o realizaciones ejemplares descritos en la presente memoria. Se debe entender que la invención también cubre todas las combinaciones de realizaciones ejemplares con todos los otros aspectos adecuados y/o realizaciones ejemplares descritos en la presente memoria.

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene una estructura como la mostrada en la Fórmula III:



Fórmula III

5 en la que

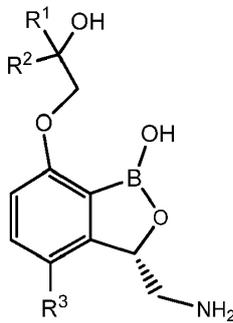
R³ es -CH₃; y

R¹ y R² son cada uno independientemente H o -CH₃,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 2. Un compuesto según la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R³ es -CH₃ y en donde R¹ es H y R² es H.

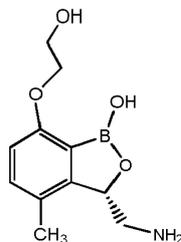
3. Un compuesto según la reivindicación 1, que tiene una estructura como la mostrada en la Fórmula IIIa:



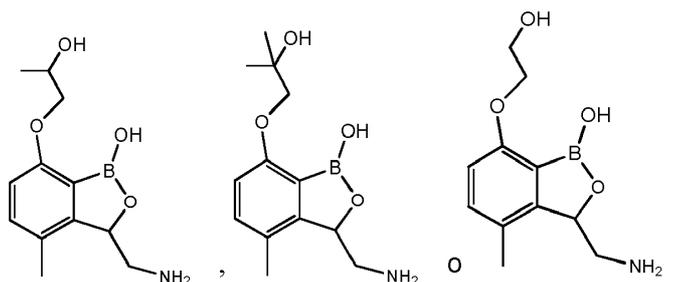
Fórmula IIIa

en la que R³ es -CH₃; y

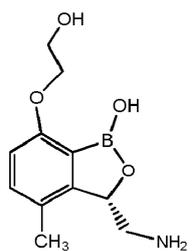
15 R¹ es H y R² es H, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de modo que el compuesto tiene la siguiente estructura:



4. Un compuesto según la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, cuya estructura es:



5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que tiene un patrón de RMN en estado sólido sustancialmente como el mostrado en la Figura 4, en donde el compuesto tiene la siguiente estructura:



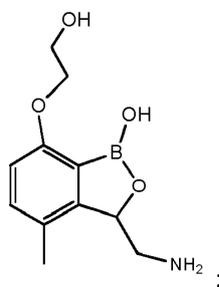
5 6. Una formulación farmacéutica que comprende:

un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes; y

un excipiente, adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptable.

7. Una combinación que comprende:

10 un primer agente terapéutico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde el primer agente terapéutico tiene la estructura que se muestra posteriormente:



y un segundo agente terapéutico.

15 8. La combinación según la reivindicación 7, en la que la sal farmacéuticamente aceptable se selecciona de una sal de hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, nitrato, carbonato, monohidrogenocarbonato, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, sulfato, monohidrogenosulfato, dihidrogenosulfato, fosfonato, preferiblemente una sal de hidrocloreto o una sal de dihidrogenosulfato.

20 9. La combinación según la reivindicación 7 o la reivindicación 8, que comprende además un tercer, cuarto, quinto y sexto agente terapéutico opcional, en donde el segundo, tercer, cuarto, quinto y sexto agente terapéutico es un agente terapéutico aprobado o recomendado para el tratamiento de la tuberculosis, preferiblemente en donde el segundo, tercer, cuarto, quinto y sexto agente terapéutico se selecciona independientemente de isoniazida, rifampina, piracinamida, etambutol, moxifloxacina, rifapentina, clofacimina, bedaquilina (TMC207), nitroimidazooxacina PA-824, delamanida (OPC-67683), una oxazolidinona, preferiblemente seleccionada de linezolid, tedizolida, radezolida, sutezolida (PNU-100480) o posizolida (AZD-5847), el análogo de EMB SQ109, una benzotiacinona, una dinitrobenzamida y un agente antiviral incluyendo un agente antirretroviral.

25 10. Una combinación según la reivindicación 9, en la que el agente antirretroviral es cidovudina, didanosina, lamivudina, zalcitabina, abacavir, estavudina, adefovir, adefovir dipivoxilo, focivudina, todoxilo, emtricitabina, alovedina, amdoxovir, elvicitabina, nevirapina, delavirdina, efavirenz, lovirida, inmunocal, oltipraz, capravirina, lersivirina, GSK2248761, TMC-278, TMC-125, etravirina, saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, brecanavir, darunavir, atazanavir, tipranavir, palinavir, lasinavir, enfuvirtida, T-20, T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, BMS-663068 y BMS-626529, 5-Helix, raltegravir, elvitegravir, GSK1349572,

GSK1265744, vicriviroc (Sch-C), Sch-D, TAK779, maraviroc, TAK449, didanosina, tenofovir, lopinavir o darunavir, preferiblemente en donde el agente antirretroviral es GSK1349572 o GSK1265744.

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una formulación farmacéutica según la reivindicación 6, o una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, para el uso en el tratamiento de una enfermedad resultante de una infección micobacteriana,

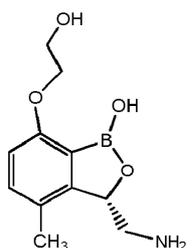
en donde la infección micobacteriana es una infección de una micobacteria seleccionada de *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium* incluyendo las subespecies (subesp.) *Mycobacterium avium subesp. avium*, *Mycobacterium avium subesp. hominissuis*, *Mycobacterium avium subesp. silvaticum* y *Mycobacterium avium subesp. paratuberculosis*; *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium malmoense*, *Mycobacterium simiae*, *Mycobacterium szulgai*, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium scrofulaceum*, *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium haemophilum*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium parafortuitum*, *Mycobacterium gordonae*, *Mycobacterium vaccae*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium bovis BCG*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium canetti*, *Mycobacterium caprae*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium pinnipedi*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium ulcerans*, *Mycobacterium intracellulare*, complejo de *Mycobacterium tuberculosis* (MTC), complejo de *Mycobacterium avium* (MAC), complejo de *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAIC), clado de *Mycobacterium gordonae*; clado de *Mycobacterium kansasii*; clado de *Mycobacterium chelonae*; clado de *Mycobacterium fortuitum*; clado de *Mycobacterium parafortuitum*; y clado de *Mycobacterium vaccae*, preferiblemente en donde la infección micobacteriana se selecciona de *Mycobacterium tuberculosis* o *Mycobacterium avium*.

12. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una formulación farmacéutica o una combinación para el uso según la reivindicación 11, en donde la infección micobacteriana es una infección por *Mycobacterium tuberculosis*.

13. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una formulación farmacéutica o una combinación para el uso según la reivindicación 11, en donde la enfermedad se selecciona de tuberculosis, lepra, enfermedad de Johne, úlcera de Buruli o Bairnsdale, enfermedad de Crohn, enfermedad pulmonar o infección pulmonar, neumonía, absceso localizado en la bolsa sinovial, la membrana sinovial o las vainas tendinosas, linfadenitis, infecciones de la piel y los tejidos blandos, síndrome de Lady Windermere, enfermedad pulmonar por MAC, complejo de *Mycobacterium avium* diseminado (DMAC), complejo de *Mycobacterium avium intracellulare* diseminado (DMAIC), pulmón de *jacuzzi*, mastitis por MAC, piomiositis por MAC, paratuberculosis por *Mycobacterium avium*, o granuloma.

14. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una formulación farmacéutica o una combinación para el uso según la reivindicación 13, en donde la enfermedad es tuberculosis.

15. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una formulación farmacéutica o una combinación para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, en donde el compuesto para el uso tiene la siguiente estructura:



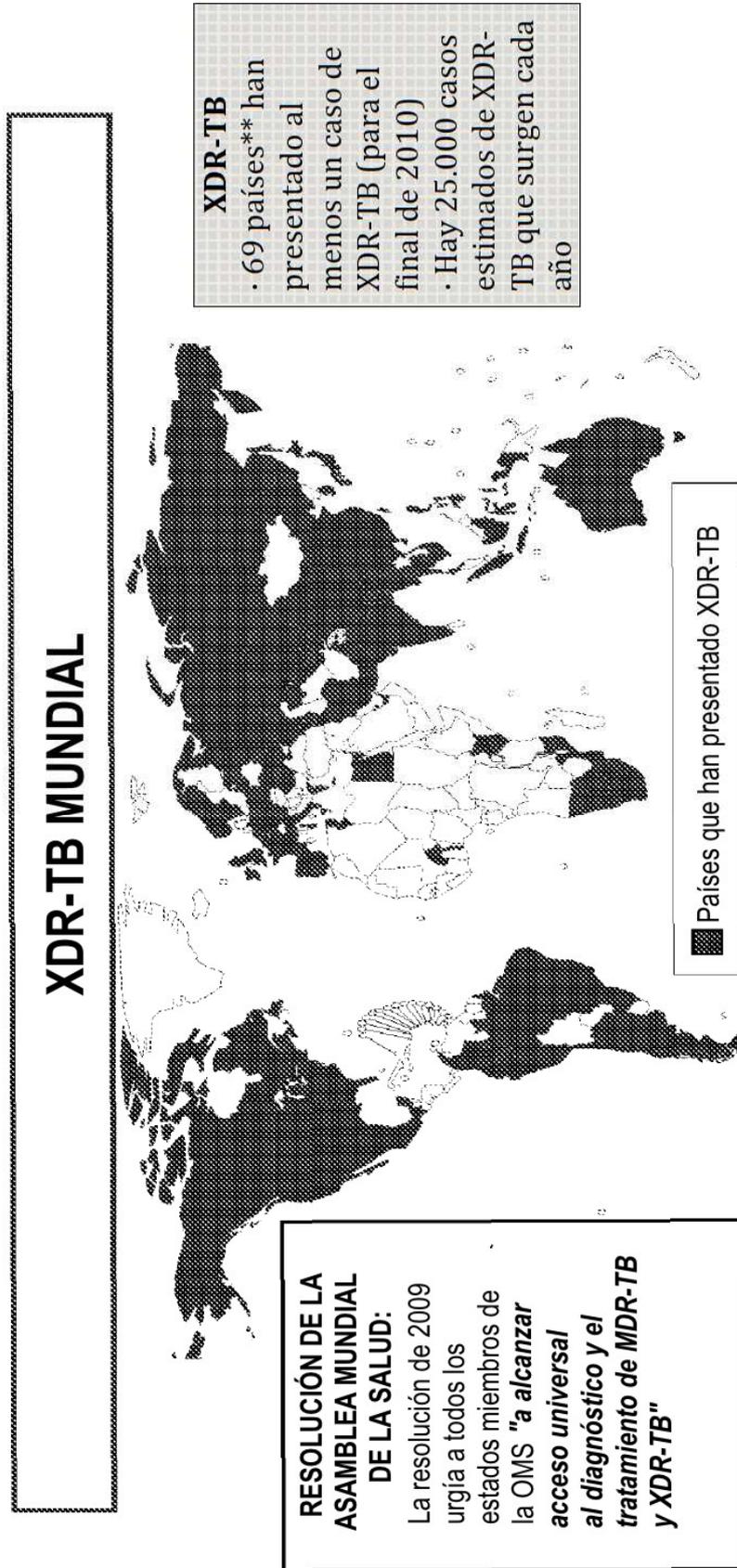


FIGURA 1

Transmisión de *M. tuberculosis*

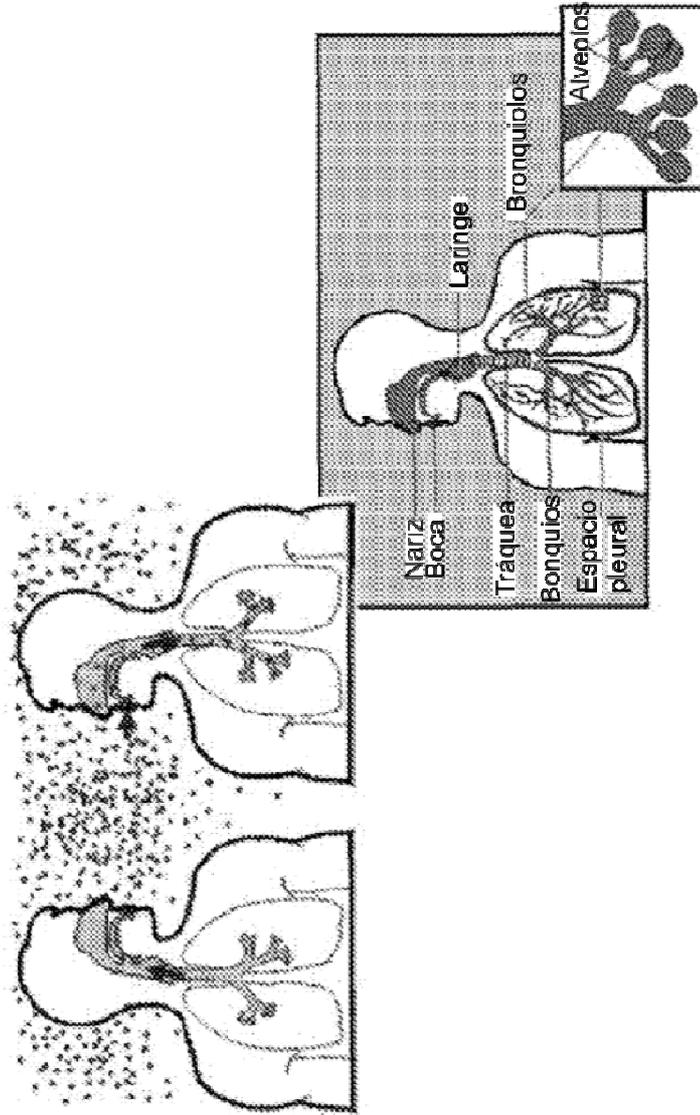


FIGURA 2

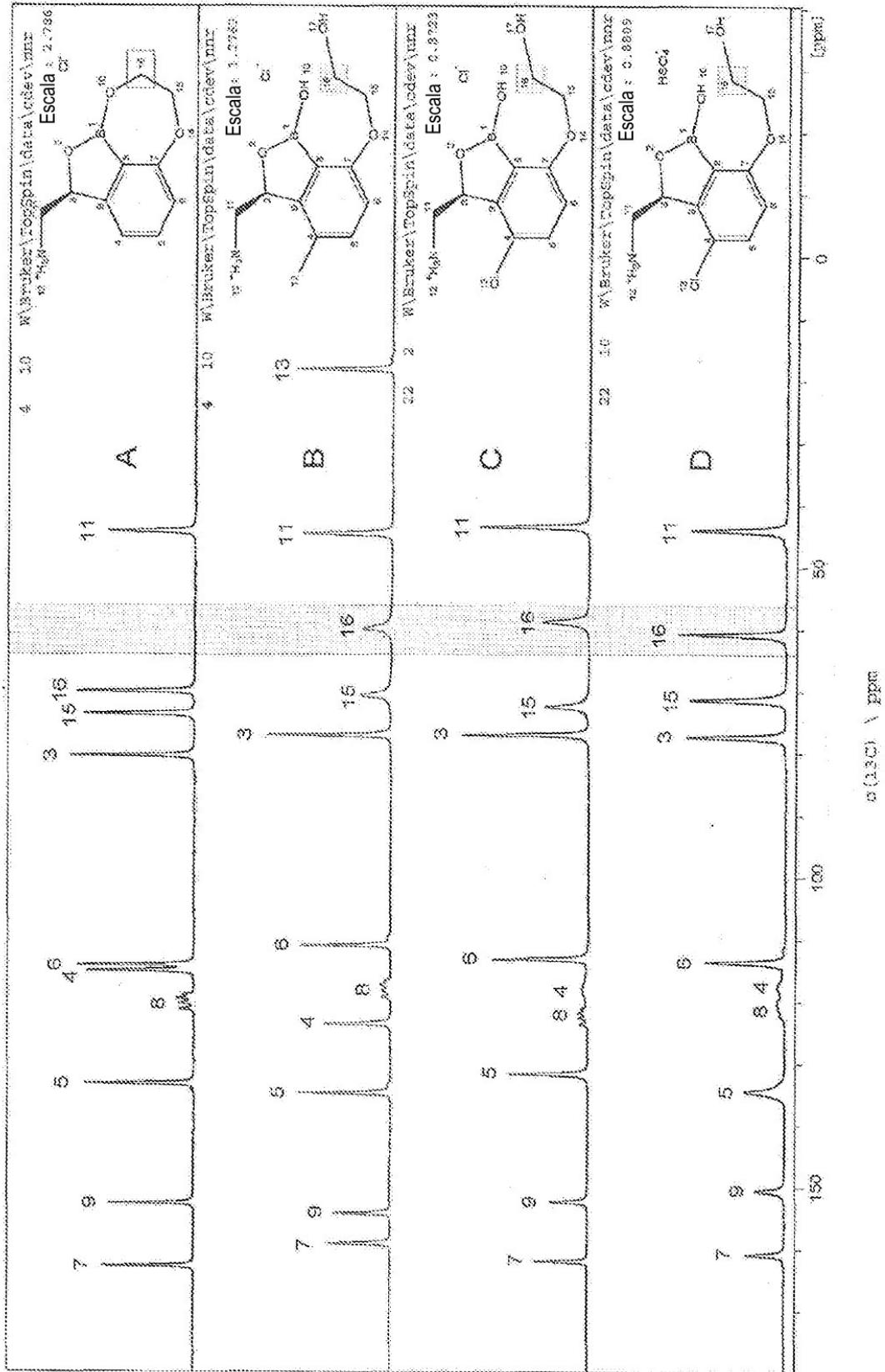


FIGURA 3

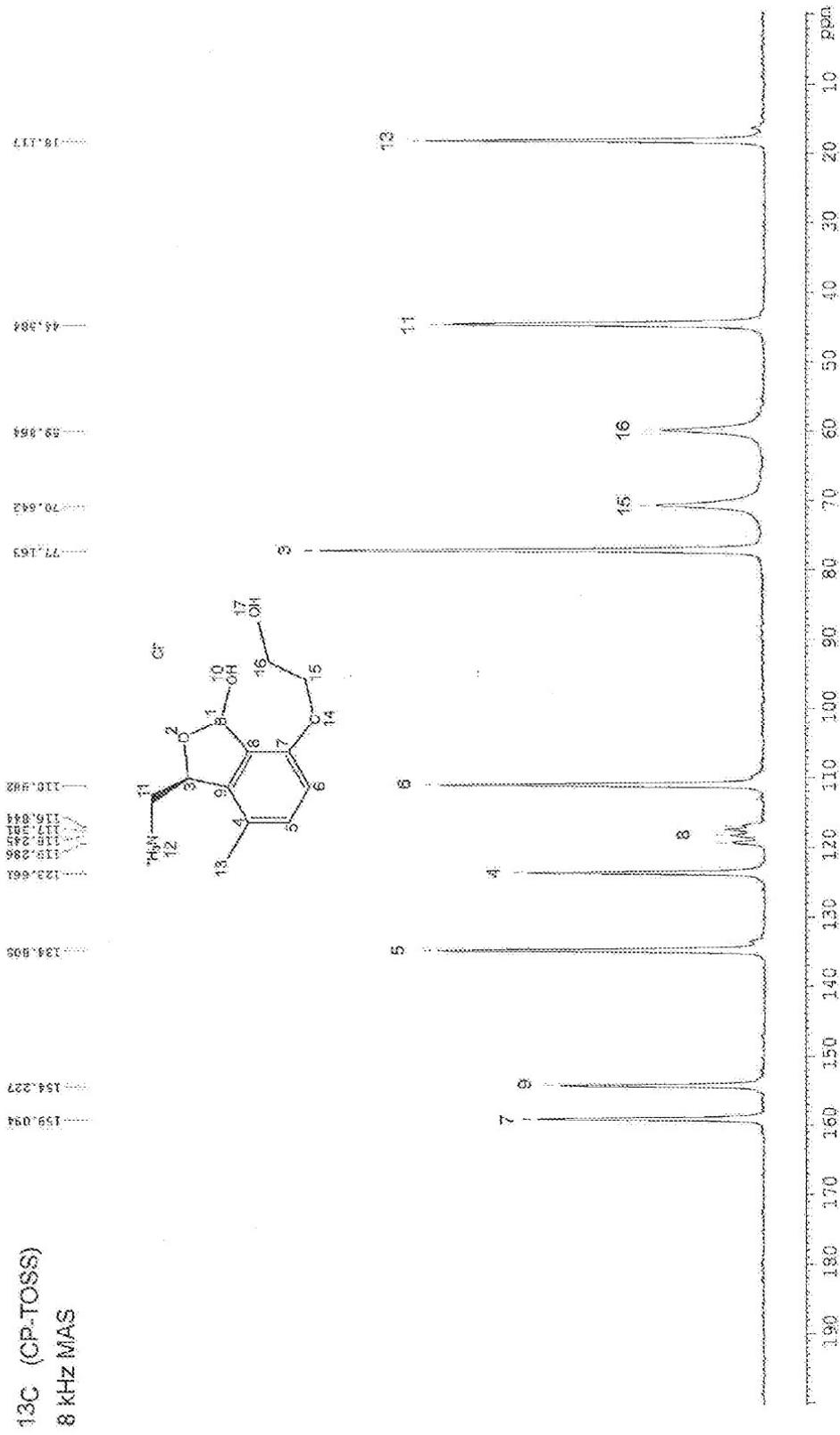


FIGURA 4

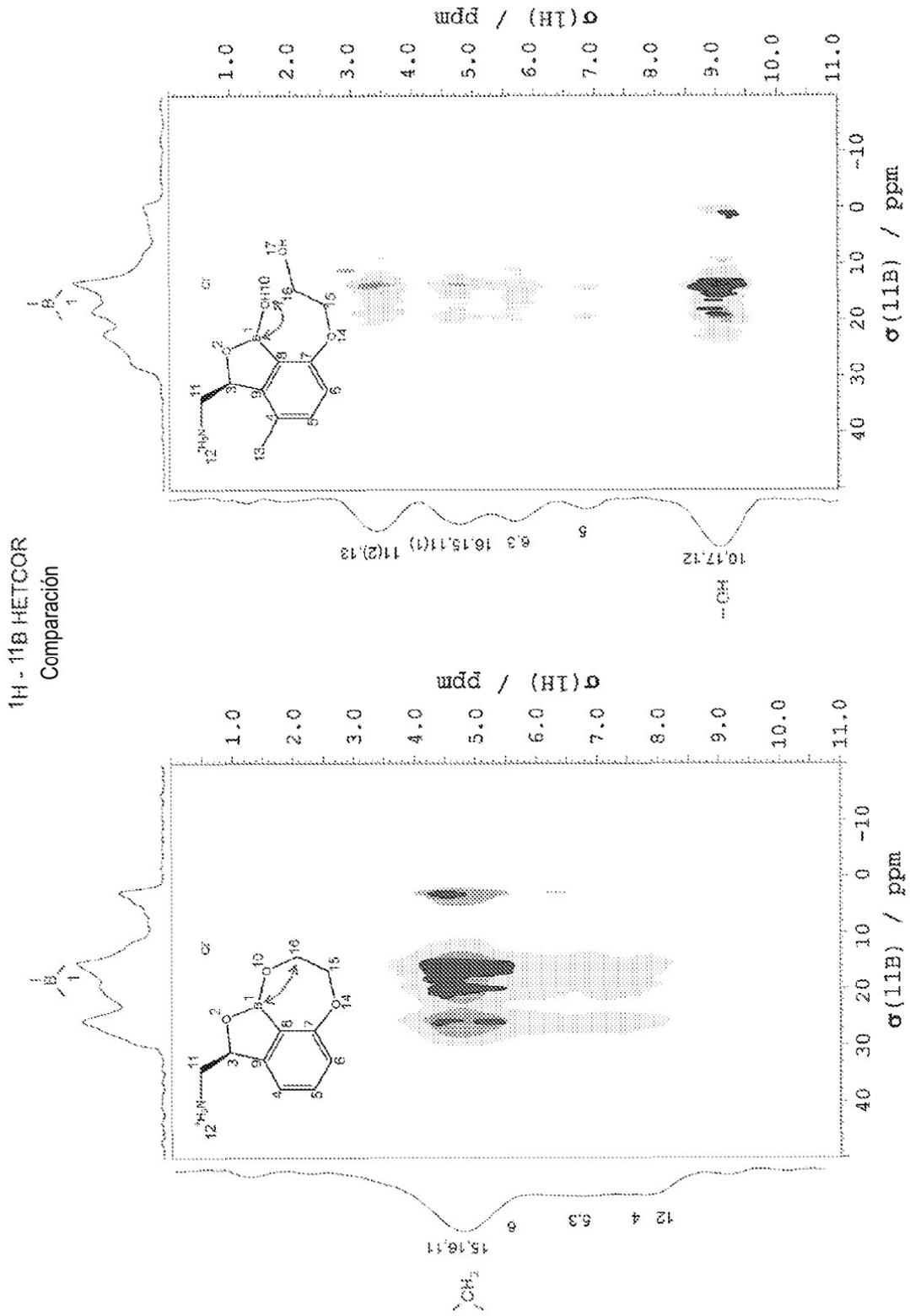


FIGURA 5