



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

(11) BR 112013005426-3 B1



(22) Data do Depósito: 07/09/2011

(45) Data de Concessão: 24/08/2021

(54) Título: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO, COMBINAÇÃO, E, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA

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

(30) Prioridade Unionista: 07/09/2010 US 61/380,596.

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

(72) Inventor(es): VINCENT S. HERNANDEZ; CHARLES DING; JACOB J. PLATTNER; MICHAEL RICHARD KEVIN ALLEY; FERNANDO ROCK; SUOMING ZHANG; ERIC EASOM; XIANFENG LI; DING ZHOU.

(86) Pedido PCT: PCT US2011050728 de 07/09/2011

(87) Publicação PCT: WO 2012/033858 de 15/03/2012

(85) Data do Início da Fase Nacional: 06/03/2013

(57) Resumo: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODOS PARA INIBIR UMA ENZIMA, PARA MATAR E/OU PREVENIR O CRESCIMENTO DE UM MICRO-ORGANISMO, PARA TRATAR E/OU PREVENIR UMA DOENÇA EM UM ANIMAL, E PARA INIBIR O DOMÍNIO DE EDIÇÃO DE UMA SINTETASE DE T-RNA, E, USO DE UM COMPOSTO OU UMA DE COMBINAÇÃO. A presente invenção refere-se a, entre outros itens, compostos de benzoxaborol e seu uso para o tratamento de infecções bacterianas.

“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO, COMBINAÇÃO, E, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA”

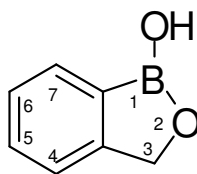
REFERÊNCIAS CRUZADAS À PEDIDO RELACIONADO

[001] Este pedido reivindica o benefício de Pedido Provisório de Patente US No. 61/380.596, depositado em 7 de Setembro de 2010, o qual é incorporado por referência em sua totalidade para todos os fins.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[002] O surgimento global de bactérias e outros microorganismos resistentes aos antibióticos e antimicrobais em geral, apresentam uma ameaça principal. A implantação de quantidades massivas de agentes antimicrobais na ecossfera durante os últimos 60 anos introduziu uma pressão seletiva poderosa para a emergência e espalhamento dos patógenos resistentes aos antimicrobais. Assim, há uma necessidade de descobrir novos antimicrobais de espectro amplo, tais como antibióticos, úteis no combate aos microorganismos, especialmente aqueles com resistência à drogas múltiplas.

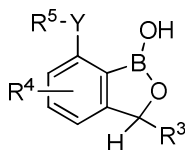
[003] Moléculas contendo boro, tais como 1-hidróxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2] oxaborol (também conhecidas as vezes como 1-hidróxi-benzo[c][1,2]oxaborol ou oxaboróis ou ésteres borônicos cíclicos), úteis como antimicrobianos foram descritos anteriormente, tal como nos Pedidos de patente dos Estados Unidos 12/142.692; 11/505.591 e 11/357.687. De um modo geral, um 1-hidróxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol tem a seguinte estrutura e sistema de numeração de substituinte:



[004] Foi descoberto agora que certas classes de 1-hidróxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaboróis são antibacterianos eficazes. Este, e outros usos desses 1-hidróxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaboróis são descritos aqui.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[005] Em um primeiro aspecto, a invenção provê um composto tendo uma estrutura de acordo com a fórmula:



em que R^3 é nitroalquil substituído ou não substituído ou aminoalquil substituído ou não substituído; R^4 é selecionado do grupo constituído por halogênio, alquil não substituído e fenil não substituído; Y é O ou S; R^5 é selecionado do grupo constituído por alquil substituído ou não substituído e heteroalquil substituído ou não substituído, ou um sal, hidrato ou solvente dos mesmos.

[006] Em um segundo aspecto, a invenção provê uma combinação compreendendo: a) um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma; e b) um agente terapeuticamente ativo.

[007] Em um terceiro aspecto, a invenção provê uma formulação farmacêutica compreendendo: a) um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma; e b) um excipiente farmaceuticamente aceitável.

[008] Em um quarto aspecto, a invenção provê um método de eliminação ou inibição do crescimento de uma bactéria, referido método compreendendo: contatar referida bactéria com uma quantidade eficaz de um composto da invenção ou uma combinação da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, desse modo eliminando ou inibindo o crescimento da bactéria.

[009] Em um quinto aspecto, a invenção provê um método de tratamento de uma infecção bacteriana compreendendo: administrar a um animal sofrendo da referida infecção uma quantidade eficaz de um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, desse modo tratando a infecção bacteriana.

[0010] Em um sexto aspecto, a invenção provê um método para

inibição do domínio de edição de uma sintetase de t-RNA, compreendendo: contatar a sintetase com uma quantidade eficaz de um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, desse modo inibindo a sintetase.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0011] **FIG. 1** exhibe dados biológicos para compostos exemplares da invenção.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

I. Definições e Abreviações

[0012] Como utilizado aqui, as formas singulares “um,” “uma”, e “o/a” incluem referências plurais a menos que o contexto claramente dite o contrário. Por exemplo, referência a “um agente ativo” inclui um único agente ativo bem como dois ou mais agentes ativos diferentes em combinação. Deve ser entendido que o presente ensinamento não está limitado às formas de dosagem específicas, transportadores, ou outros, revelados aqui e como tais podem variar.

[0013] As abreviações utilizadas aqui geralmente têm seus significados convencionais dentro das técnicas químicas e biológicas.

[0014] As seguintes abreviações foram utilizadas: Ac é acetil; AcOH é ácido acético; ACTBr é brometo de cetiltrimetilamônio; AIBN é azobisisobutironitrila ou 2,2 azobisisobutironitrila; aq. é aquoso; Ar é aril; B₂pin₂ é bis(pinacolato)diboro; Bn é, em geral, benzil [ver Cbz para um exemplo de exceção]; (BnS)₂ é disulfeto de benzil; BnSH é benzil tiol ou benzil mercaptano; BnBr é brometo de benzil; Boc é terc-butóxi carbonil; Boc₂O é di-terc-butila dicarbonato; Bz é, em geral, benzoil; BzOOH é peróxido de benzoil; Cbz ou Z é benzilóxicarbonil ou carbóxi-benzil; Cs₂CO₃ é carbonato de cézio; CSA é ácido sulfônico canforoso; CTAB é brometo de cetiltrimetilamônio; Cy é ciclohexil; DABCO é 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano; DCM é diclorometano ou cloreto de metileno; DHP é dihidropirano; DIAD é

diisopropil azodicarboxilato; DIEA ou DIPEA é *N,N*-diisopropiletilamina; DMAP é 4-(dimetilamino)piridina; DME é 1,2-dimetóxietano; DMF é *N,N*-dimetilformamida; DMSO é dimetilsulfóxido; equiv ou eq. é equivalente; EtOAc é acetato de etil; EtOH é etanol; Et₂O é dietila éter; EDCI é cloridrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida; ELS é dispersão de luz evaporativa; equiv ou eq é equivalente; h é hora; HATU é **O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio hexafluorofosfato**; HOBt é *N*-hidróxibenzotriazol; HCl é ácido clorídrico; HPLC é cromatografia líquida de alta pressão; ISCO Companion é equipamento de cromatografia *flash* automatizado com análise de fração por absorção de UV disponível da Presearch; KOAc ou AcOK é acetato de potássio; K₂CO₃ é carbonato de potássio; LiAlH₄ ou LAH é hidreto de alumínio e lítio; LDA é diisopropilamida de lítio; LHMDs é lítio bis(trimetilsilil) amida; KHMDS é potássio bis(trimetilsilil) amida; LiOH é hidróxido de lítio; m-CPBA é ácido 3-cloroperóxibenzóico; MeCN ou ACN é metila cianeto ou cianometano ou etanonitrila ou acetonitrila que são todos nomes para o mesmo composto; MeOH é metanol; MgSO₄ é sulfato de magnésio; mins ou min é minutos; Mp ou MP é ponto de fusão; NaCNBH₃ é cianoborohidreto de sódio; NaOH é hidróxido de sódio; Na₂SO₄ é sulfato de sódio; NBS é *N*-bromosuccinimida; NH₄Cl é cloreto de amônio; NIS é *N*-iodosuccinimida; N₂ é nitrogênio; NMM é *N*-metilmorfolina; *n*-BuLi é *n*-butillítio; durante a noite é O/N; PdCl₂(pddf) é 1,1'-Bis(difenilfosfino) ferroceno]dicloropaládio(II); Pd/C é o catalisador conhecido como paládio sobre carbon; Pd₂(dba)₃ é um catalisador organometálico conhecido como tris(dibenzilidenoacetona) dipaládio (0); Ra Ni ou Raney Ni é níquel de Raney; Ph é fenil; PMB é *p*-metóxibenzil; PrOH é 1-propanol; iPrOH é 2-propanol; POCl₃ é óxido de cloreto de fósforo; PTSA é ácido sulfônico *para*-tolueno; Pyr. ou Pyr ou Py como utilizado aqui significa piridina; RT ou rt ou r.t. é temperatura ambiente; sat. é saturado; Si-amina ou Si-NH₂ é sílica funcionalizada de amino, disponível de SiliCycle; Si-pyr é

sílica funcionalizada de piridila, disponível de SiliCycle; TEA ou Et₃N é trietilamina; TFA é ácido trifluoroacético; Tf₂O é anidreto trifluorometanosulfônico; THF é tetrahidrofuran; TFAA é anidreto trifluoroacético; THP é tetrahidropiranyl; TMSI é iodeto de trimetilsilil; H₂O é água; diNO₂PhSO₂Cl é cloreto de dinitrofenil sulfonil; 3-F-4-NO₂-PhSO₂Cl é cloreto de 3-fluoro-4-nitrofenilsulfonil; 2-MeO-4-NO₂-PhSO₂Cl é cloreto de 2-metóxi-4-nitrofenilsulfonil; e (EtO)₂POCH₂COOEt é um trietiléster de ácido fosfonoacético conhecido como trietila fosfonoacetato.

[0015] “Composto da invenção”, como utilizado aqui refere-se aos compostos discutidos aqui, sais (por exemplo, sais farmacologicamente aceitáveis), pró-drogas, solvatos e hidratos desses compostos.

[0016] O termo “poli” como utilizado aqui significa pelo menos 2. Por exemplo, um íon de metal polivalente é um íon de metal tendo uma valência de pelo menos 2.

[0017] **[0001]** “Fração” refere-se a um radical de uma molécula que é anexada ao remanescente da molécula.

[0018] O símbolo , se utilizado como uma ligação ou exibido perpendicular a uma ligação, indica o ponto em que a fração exibida é anexada ao remanescente da molécula.

[0019] O termo “alquila,” por ele mesmo ou como parte de outro substituinte, significa, a menos que estabelecido de outro modo, uma cadeia linear ou ramificada, ou radical de hidrocarboneto cíclico, ou combinação dos mesmos, que pode ser totalmente saturado, mono- ou poliinsaturado e pode incluir radicais di e multivalentes, tendo o número de átomos de carbono designado (*ou seja* C₁-C₁₀ significa uma a dez carbonos). Em algumas modalidades, o termo “alquil” significa uma cadeia linear ou ramificada, ou combinações das mesmas, que podem ser totalmente saturadas, mono ou poliinsaturadas e podem incluir radicais di e multivalentes. Exemplos de radicais de hidrocarboneto saturado incluem, mas não estão limitados a,

grupos tais como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, t-butila, isobutila, sec-butila, ciclohexila, (ciclohexil)metila, ciclopropilmetila, homólogos e isômeros de, por exemplo, n-pentila, n-hexila, n-heptila, n-octila, e outros. Um grupo alquil insaturado é um tendo uma ou mais ligações duplas ou ligações triplas. Exemplos de grupos alquil insaturados incluem, mas não estão limitados a, vinila, 2-propenila, crotila, 2-isopentenila, 2-(butadienil), 2,4-pentadienila, 3-(1,4-pentadienil), etinila, 1- e 3-propinila, 3-butinila, e os homólogos e isômeros mais altos.

[0020] O termo “alquilenos” por si só ou como parte de outro substituinte significa um radical divalente derivado de um alceno, como exemplificado, mas não limitado, por $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Normalmente, um grupo alquil (ou alquilenos) terá de 1 a 24 átomos de carbono, com aqueles grupos tendo 10 ou menos átomos de carbono sendo preferenciais na invenção. Um “alquil inferior” ou “alquilenos inferior” é um grupo alquil ou alquilenos de cadeia mais curta, geralmente tendo oito ou menos átomos de carbono.

[0021] O termo “alquilenos” por si só ou como parte de outro substituinte significa um radical divalente derivado de um alqueno.

[0022] O termo “cicloalquilenos” por si só ou como parte de outro substituinte significa um radical divalente derivado de um cicloalquil.

[0023] O termo “heteroalquilenos” por si só ou como parte de outro substituinte significa um radical divalente derivado de um heteroalceno.

[0024] O termo “heterocicloalquilenos” por si só ou como parte de outro substituinte significa um radical divalente derivado de um heterocicloalceno.

[0025] O termo “arilenos” por si só ou como parte de outro substituinte significa um radical divalente derivado de um aril.

[0026] O termo “heteroarilenos” por si só ou como parte de outro substituinte significa um radical divalente derivado de heteroaril.

[0027] Os termos “alcóxi”, “alquilamino” e “alquiltio” (ou tioalcóxi) são utilizados em seu sentido convencional, e referem-se àqueles grupos alquil anexados ao remanescente da molécula por meio de um átomo de oxigênio, um grupo amino, ou um átomo de enxofre, respectivamente.

[0028] O termo “heteroalquila,” por si só ou em combinação com outro termo, significa, a menos que estabelecido de outro modo, uma cadeia linear ou ramificada estável, ou radical de hidrocarboneto cíclico, ou combinações dos mesmos, consistindo de um número estabelecido de átomos de carbono e pelo menos um heteroátomo. Em algumas modalidades, o termo “heteroalquil”, por si só ou em combinação com outro termo, significa uma cadeia linear ou ramificada estável, ou combinações dos mesmos, consistindo de um número estabelecido de átomos de carbono e pelo menos um heteroátomo. Em uma modalidade exemplar, os heteroátomos podem ser selecionados do grupo constituído por B, O, N e S, e em que os átomos de nitrogênio e enxofre podem ser opcionalmente oxidados e o heteroátomo de nitrogênio pode ser opcionalmente quaternizado. O heteroátomo(s) B, O, N e S pode ser colocado em qualquer posição interior do grupo heteroalquil ou na posição em que o grupo alquil é anexado ao remanescente da molécula. Exemplos incluem, mas não estão limitados a, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$, e $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$. Até dois heteroátomos podem ser consecutivos, tal como, por exemplo, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$. Similarmente, o termo “heteroalquilenos” por si só ou como parte de outro substituinte significa um radical divalente derivado de heteroalquila, como exemplificado, mas não limitado por $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ e $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$. Para grupos heteroalquilenos, heteroátomos também podem ocupar qualquer uma ou ambas as terminações de cadeia (*por exemplo*, alquilenooxi, alquilenodióxi, alquilenamino, alquilenodiamino, e outros). Ainda adicionalmente, para grupos de ligação de

alquilenos e heteroalquilenos, nenhuma orientação do grupo de ligação é implicada pela direção em que a fórmula do grupo de ligação é escrita. Por exemplo, a fórmula $-C(O)_2R'$ representa ambos $-C(O)_2R'$ e $-R'C(O)_2-$.

[0029] Os termos “cicloalquil” e “heterocicloalquil”, por eles mesmos ou em combinação com outros termos, representam, a menos que estabelecido de outro modo, versões cíclicas de “alquil” e “heteroalquil”, respectivamente. Adicionalmente, para heterocicloalquila, um heteroátomo pode ocupar a posição em que o heterociclo é anexado ao remanescente da molécula. Exemplos de cicloalquil incluem, mas não estão limitados a, ciclopentila, ciclohexila, 1-ciclohexenila, 3-ciclohexenila, cicloheptila, e outros. Exemplos de heterocicloalquil incluem, mas não estão limitados a, 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridil), 1-piperidinila, 2-piperidinila, 3-piperidinila, 4-morfolinila, 3-morfolinila, tetrahydrofuran-2-ila, tetrahydrofuran-3-ila, tetrahydrothien-2-ila, tetrahydrothien-3-ila, 1-piperazinila, 2-piperazinila, e outros.

[0030] Os termos “halo” ou “halogênio,” por eles mesmos ou como parte de outro substituinte, significam, a menos que estabelecido de outro modo, um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo. Adicionalmente, termos tais como “haloalquila,” querem significar incluir monohaloalquil e polihaloalquil. Por exemplo, o termo “halo(C₁-C₄)alquil” significa incluir, mas não ser limitado a, trifluorometila, 2,2,2-trifluoroetila, 4-clorobutila, 3-bromopropila, e outros.

[0031] O termo “aril” significa, a menos que estabelecido de outro modo, um substituinte poliinsaturado, aromático, que pode ser um anel único ou anéis múltiplos (preferencialmente de 1 ou 2 ou 3 anéis), que são fundidos juntos ou covalentemente ligados. O termo “heteroaril” refere-se aos grupos aril (ou anéis) que contêm de um a quatro heteroátomos. Em uma modalidade exemplar, o heteroátomo é selecionado de B, N, O, e S, em que os átomos de nitrogênio e enxofre são opcionalmente oxidados, e o átomo(s) de nitrogênio são opcionalmente quaternizados. Um grupo heteroaril pode ser anexado ao

remanescente da molécula através de um heteroátomo. Exemplos não limitativos de grupos aril e heteroaril incluem fenila, 1-naftila, 2-naftila, 4-bifenila, 1-pirrolila, 2-pirrolila, 3-pirrolila, 3-pirazolila, 2-imidazolila, 4-imidazolila, pirazinila, 2-oxazolila, 4-oxazolila, 2-fenil-4-oxazolila, 5-oxazolila, 3-isoxazolila, 4-isoxazolila, 5-isoxazolila, 2-tiazolila, 4-tiazolila, 5-tiazolila, 2-furila, 3-furila, 2-tienila, 3-tienila, 2-piridila, 3-piridila, 4-piridila, 2-pirimidila, 4-pirimidila, 5-benzotiazolila, purinila, 2-benzimidazolila, 5-indolila, 1-isoquinolila, 5-isoquinolila, 2-quinoxalinila, 5-quinoxalinila, 3-quinolila, e 6-quinolil. Substituintes para cada um dos sistemas de anéis aril e heteroaril notados acima são selecionados do grupo de substituintes aceitáveis descritos abaixo.

[0032] Para brevidade, o termo “aril” quando utilizado em combinação com outros termos (*por exemplo*, arilóxi, ariltióxi, arilalquil) inclui aqueles radicais em que um grupo aril é anexado através da próxima fração ao restante da molécula. Assim, o termo “arilalquil” significa incluir aqueles radicais em que um grupo aril é anexado a um grupo alquil (*por exemplo*, benzila, 1-(3-nitrofenil)etila e outros). Um substituinte tal como benzil ou 1-(3-nitrofenil)etila também pode ser representado por ‘alquil substituído’ em que o radical etila é substituído com uma fração de 3-nitrofenil. O termo “arilóxi” significa incluir aqueles radicais em que um grupo aril é anexado a um átomo de oxigênio. O termo “arilóxialquil” significa incluir aqueles radicais em que um grupo aril é anexado a um átomo de oxigênio que é então anexado a um grupo alquil (*por exemplo*, fenóximetila, 3-(1-naftilóxi)propila, e outros).

[0033] Para brevidade, o termo “heteroaril” quando utilizado em combinação com outros termos (*por exemplo*, heteroarilóxi, heteroariltióxi, heteroarilalquil) inclui aqueles radicais em que um grupo heteroaril é anexado através da próxima fração ao restante da molécula. Assim, o termo “heteroarilalquil” significa incluir aqueles radicais em que um grupo

heteroaril é anexado a um grupo alquil (*por exemplo*, piridilmetila e outros). O termo “heteroarilóxi” significa incluir aqueles radicais em que um grupo heteroaril é anexado a um átomo de oxigênio. O termo “heteroarilóxialquil” significa incluir aqueles radicais em que um grupo aril é anexado a um átomo de oxigênio que é então anexado a um grupo alquil (*por exemplo*, 2-piridilóximetila e outros).

[0034] Cada um dos termos acima (*por exemplo*, “alquila,” “heteroalquila,” “aril” e “heteroaril”) significam incluir ambas as formas substituída e não substituída do radical indicado. Substituintes preferenciais para cada tipo de radical são providos abaixo.

[0035] Substituintes para os radicais alquil e heteroalquil (incluindo aqueles grupos frequentemente referidos como alquilenos, alquenila, heteroalquilenos, heteroalquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, e heterocicloalquenil) são genericamente referidos como “substituintes de grupo alquil”, e eles podem ser um ou mais de um variedade de grupos selecionados de, mas não limitados a: -R', -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', -halogênio, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR'-C(O)NR''R''', -NR''C(O)₂R', -NR''''-C(NR'R''R''')=NR''''', -NR''''-C(NR'R'')=NR''', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR''SO₂R', -CN, -NO₂, -N₃, -CH(Ph)₂, fluoro(C₁-C₄)alcóxi, e fluoro(C₁-C₄)alquila, em um número variando de zero a (2m'+1), onde m' é o número total de átomos de carbono em tal radical. R', R'', R''', R'''' e R''''' cada um preferencialmente independentemente refere-se ao hidrogênio, heteroalquil substituído ou não substituído, aril substituído ou não substituído, *por exemplo*, aril substituído por 1 ou 2 ou 3 halogênios, alquil substituído ou não substituído, grupos alcóxi ou tioalcóxi, ou grupos arilalquil. Quando um composto da invenção inclui mais do que um grupo R, por exemplo, cada um dos grupos R é independentemente selecionado como são cada um dos grupos R', R'', R''', R'''' e R''''' quando mais do que um desses grupos está presente.

Quando R' e R'' são anexados ao mesmo átomo de nitrogênio, eles podem ser combinados com o átomo de nitrogênio para formarem anel de 5, 6 ou 7 membros. Por exemplo, -NR'R'' significa incluir, mas não ser limitado a, 1-pirrolidinil e 4-morfolinil. A partir da discussão acima dos substituintes, alguém versado na técnica entenderá que o termo “alquil” significa incluir grupos incluindo átomos de carbono ligados aos grupos diferentes de grupos de hidrogênio, tal como haloalquil (*por exemplo*, -CF₃ e -CH₂CF₃) e acil (*por exemplo*, -C(O)CH₃, -C(O)CF₃, -C(O)CH₂OCH₃, e outros).

[0036] Similar aos substituintes descrito para o radical alquila, substituintes para os grupos aril e heteroaril são genericamente referidos como “substituintes do grupo aril”. Os substituintes são selecionados de, por exemplo: -R', -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', -halogênio, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR'-C(O)NR''R''', -NR''C(O)₂R', -NR''''-C(NR'R''R''')=NR''', -NR''''-C(NR'R'')=NR'', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR''SO₂R', -CN, -NO₂, -N₃, -CH(Ph)₂, fluoro(C₁-C₄)alcóxi, e fluoro(C₁-C₄)alquila, em um número variando de zero para o número total de valências abertas sobre o sistema de anel aromático; e onde R', R'', R''', R'''' e R''''' são preferencialmente independentemente selecionados do hidrogênio, alquil substituído ou não substituído, heteroalquil substituído ou não substituído, aril substituído ou não substituído e heteroaril substituído ou não substituído. Quando um composto da invenção inclui mais do que um grupo R, por exemplo, cada um dos grupos R é independentemente selecionado como são cada um dos grupos R', R'', R''', R'''' e R''''' quando mais de um daqueles grupos está presente.

[0037] Dois dos substituintes sobre átomos adjacentes do anel aril ou heteroaril podem ser opcionalmente substituídos com um substituinte da fórmula -T-C(O)-(CRR')_q-U-, em que T e U são independentemente -NR-, -O-, -CRR'- ou uma ligação única, e q é um inteiro de 0 a 3. Alternativamente,

dois dos substituintes sobre átomos adjacentes do anel aril ou heteroaril podem ser opcionalmente substituídos com um substituinte da fórmula $-A-(CH_2)_r-B-$, em que A e B são independentemente $-CRR'-$, $-O-$, $-NR-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NR'-$ ou uma ligação única, e r é um inteiro de 1 ou 2 ou 3 ou 4. Uma das cadeias únicas do novo anel formado agora pode ser opcionalmente substituída por uma cadeia dupla. Alternativamente, dois dos substituintes sobre átomos adjacentes do anel aril ou heteroaril podem ser opcionalmente substituídos por um substituinte da fórmula $-(CRR')_s-X-(CR''R''')_d-$, onde s e d são independentemente inteiros de 0 ou 1 ou 2 ou 3, e X é $-O-$, $-NR'-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, ou $-S(O)_2NR'-$. Os substituintes R, R', R'' e R''' são preferencialmente independentemente selecionados de hidrogênio ou (C₁ ou C₂ ou C₃ ou C₄ ou C₅ ou C₆)alquil substituído ou não substituído.

[0038] “Anel” como utilizado aqui, significa um cicloalquil substituído ou não substituído, heterocicloalquil substituído ou não substituído, aril substituído ou não substituído, ou heteroaril substituído ou não substituído. Um anel inclui frações de anel fundidas. O número de átomo em um anel é definido normalmente pelo número de membros no anel. Por exemplo, um “anel de 5 a 7 membros” significa que há 5 ou 6 ou 7 átomos no arranjo circundante. A menos que especificado de outro modo, o anel inclui opcionalmente um heteroátomo. Assim, o termo “anel de 5 a 7 membros” inclui, por exemplo fenila, piridinila e piperidinila. O termo “anel heterocicloalquil de 5 a 7 membros”, por outro lado, incluiria piridinil e piperidinila, mas não fenil. O termo “anel” inclui adicionalmente um sistema de anel compreendendo mais do que um “anel”, em que cada “anel” é definido independentemente como acima.

[0039] Como utilizado aqui, o termo “heteroátomo” includes átomos que não de carbono (C) e hidrogênio (H). Exemplos incluem oxigênio (O), nitrogênio (N) enxofre (S), silício (Si), e boro (B).

[0040] O termo “grupo separável” significa um grupo funcional ou átomo que pode ser deslocado por outro grupo funcional ou átomo em uma reação de substituição, tal como uma reação de substituição nucleofílica. À título de exemplo, grupos separáveis representativos incluem grupos triflato, cloro, bromo e iodo; grupos éster sulfônicos, tais como mesilato, tosilato, brosilato, nosilato e outros; e grupos acilóxi, tal como acetóxi, trifluoroacetóxi e outros.

[0041] O símbolo “R” é uma abreviação geral que representa um grupo substituinte que é selecionado de grupos alquil substituído ou não substituído, heteroalquil substituído ou não substituído, aril substituído ou não substituído, heteroaril substituído ou não substituído, cicloalquil substituído ou não substituído e heterocicloalquil substituído ou não substituído.

[0042] Por quantidade “eficaz” de uma droga, formulação, ou permeante significa-se uma quantidade suficiente de um agente ativo para prover o local desejado ou efeito sistêmico. Uma quantidade “topicamente eficaz”, “farmaceuticamente eficaz”, ou “terapeuticamente eficaz” refere-se à quantidade de droga necessária para efetuar o resulta desejado.

[0043] O termo “sal farmaceuticamente aceitável” significa incluir um sal de um composto da invenção que é preparado com ácido ou bases relativamente atóxicos, dependendo dos substituintes particulares encontrados nos compostos descritos aqui. Quando compostos da invenção contêm funcionalidades relativamente ácidas, sais de adição de base podem ser obtidos contatando a forma neutra de tais compostos com uma quantidade suficiente da base desejada, quer puro quer em um solvente inerte adequado. Exemplos de sais de adição de base farmaceuticamente aceitáveis incluem sódio, potássio, cálcio, amônio, amino orgânico (tal como colina ou dietilamina ou aminoácidos tal como d-arginina, l-arginina, d-lisina ou l-lisina), ou sal magnésio, ou um sal similar. Quando compostos da invenção contêm funcionalidade relativamente básicas, sais de adição de ácido podem

ser obtidos contatando a forma neutra de tais compostos com uma quantidade suficiente de ácido desejada, quer puro ou em uma solvente inerte adequado. Exemplos de sais de adição farmacologicamente aceitáveis incluem aqueles derivados de ácidos inorgânicos tipo clorídrico, bromídrico, nítrico, carbônico, monohidrogenocarbônico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, enxofreico, monohidrogenoenxofreico, hidriódico, ou ácidos fosforosos e outros, bem como os sais derivados de ácidos orgânicos relativamente atóxicos tipo acético, propiônico, isobutírico, maleico, malônico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, benzenosulfônico, p-tolilsulfônico, cítrico, tartárico, metanosulfônico, e outros. Também são incluídos sais de aminoácidos tal como arginato e outros, e sais de ácidos orgânicos tipo ácidos glucurônicos ou galactunóricos e outros (ver, por exemplo, Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977)). Certos compostos específicos da invenção contêm ambas as funcionalidades básica e ácida que permitem os compostos serem convertidos em ou sais de adição de base ou ácido.

[0044] As formas neutras dos compostos são preferencialmente regeneradas contatando o sal com uma base ou ácido e isolando os compostos parentais na maneira convencional. A forma parental do composto difere das várias formas de sal em certas propriedades físicas, tal como solubilidades em solventes polares.

[0045] Além das formas de sal, a invenção provê compostos que estão em uma forma de pró-droga. Pró-drogas dos compostos descritos aqui sofrem prontamente alterações químicas sob condições fisiológicas para prover os compostos da invenção. Adicionalmente, pró-drogas podem ser convertidas para os compostos da invenção por métodos químicos ou bioquímicos em um ambiente *ex vivo*.

[0046] Certos compostos da invenção podem existir nas forma insolvatadas bem como formas solvatadas, incluindo formas hidratadas. Em

geral, as formas solvatadas são equivalentes às formas insolvatadas e são englobadas dentro do escopo da invenção. Certos compostos da invenção podem existir nas formas cristalinas ou amorfas múltiplas.

[0047] Certos compostos da invenção possuem átomos de carbono assimétricos (centros ópticos) ou ligações duplas; os racematos, diastereômeros, isômeros geométricos e isômeros individuais são englobados dentro do escopo da invenção. As representações gráficas de compostos racêmicos, ambiscalêmicos e escalêmicos ou enantiomericamente puros utilizadas aqui são tiradas de Maehr, *J. Chem. Ed.* 1985, 62: 114-120. Cunhas sólidas e quebradas são utilizadas para denotar a configuração absoluta de um estereocentro a menos que notado de outro modo. Quando os compostos descritos aqui contêm ligações duplas olefínicas ou outros centros de assimetria geométrica, e a menos que especificados de outro modo, é destinado que os compostos incluam tanto isômeros geométricos E quanto Z. Da mesma forma, todas as formas tautoméricas estão incluídas.

[0048] Compostos da invenção podem existir em formas geométricas ou estereoisoméricas particulares. A invenção contempla todos esses compostos, incluindo *cis*- e *trans*-isômeros, (-)- e (+)-enantiômeros, (R)- e (S)-enantiômeros, diastereômeros, (D)-isômeros, (L)-isômeros, as misturas racêmicas dos mesmos, e outras misturas dos mesmos, tal como misturas enantiomericamente ou diastereomericamente enriquecidas, a medida que caindo dentro do escopo da invenção. Átomos de carbono assimétricos adicionais podem estar presente em um substituinte tal como um grupo alquil. Todos de tais isômeros, bem como misturas dos mesmos, são destinadas a serem incluídas nesta invenção.

[0049] (R)- e (S)-isômeros opticamente ativos e *d* e *l* isômeros podem ser preparados utilizando sintetizadores quirais ou reagentes quirais, ou resolveu utilizar técnicas convencionais. Se, por exemplo, um enantiômero particular de um composto da invenção é desejado, este pode ser preparado

por síntese assimétrica, ou por derivação com um auxiliar quirál, onde a mistura diastereomérica é separada e o grupo auxiliar clivado para prover os enantiômeros desejados puros. Alternativamente, onde a molécula contém um grupo funcional básico, tal como um grupo amino, ou um grupo funcional ácido, tal como um grupo carboxila, sais diastereoméricos podem ser formados com um ácido ou base opticamente ativos, seguido pela resolução dos diastereômeros formados assim por cristalização fracional ou meio cromatográfico conhecido na técnica, e recuperação subsequente dos enantiômeros puros. Além disso, separação de enantiômeros e diastereômeros é frequentemente realizada utilizando cromatografia empregando fases estacionárias quirais, opcionalmente em combinação com derivatização química (por exemplo, formação de carbamatos a partir de aminas).

[0050] Os compostos da invenção também podem conter proporções não naturais de isótopos atômicos em um ou mais dos átomos que constituem tais compostos. Por exemplo, os compostos podem ser marcados por rádio com isótopos radioativos, tal como por exemplo trítio (^3H), iodo-125 (^{125}I) ou carbono-14 (^{14}C). Todas as variações isotópicas dos compostos da invenção, sejam radioativas ou não, são destinadas a serem englobadas dentro do escopo da invenção.

[0051] O termo “transportador farmaceuticamente aceitável” ou “veículo farmaceuticamente aceitável” refere-se à qualquer formulação ou meio transportador que provê a entrega apropriada de uma quantidade eficaz de um agente ativo como definido aqui, não interfere com a efetividade da atividade biológica do agente ativo, e que seja suficientemente atóxico para o hospedeiro ou paciente. Transportadores representativos incluem água, óleos, tanto vegetal quanto mineral, bases cremosas, bases de loção, bases de unguento e outros. Essas bases incluem agentes de suspensão, espessantes, potenciadores de penetração, e outros. Suas formulações são bem conhecidas daqueles na técnica de cosméticos e farmacêuticos tópicos. Informação

adicional referente aos transportadores podem ser encontradas no Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005) o qual está incorporado aqui por referência.

[0052] O termo “excipientes” é conhecido convencionalmente para significar transportadores, diluentes e/ou veículos utilizados na formulação de composições de droga eficaz para o uso desejado.

[0053] O termo “infecção microbiana” ou “infecção por um microorganismo” refere-se à qualquer infecção de tecido hospedeiro por um agente infeccioso incluindo, mas não limitado às, bactérias ou protozoários (ver, por exemplo, Harrison's Principles of Internal Medicine, pp. 93-98 (Wilson et al., eds., 12a ed. 1991); Williams et al., J. of Medicinal Chem. **42**:1481-1485 (1999), aqui cada um incorporado por referência integralmente).

[0054] “Meio biológico”, como utilizado aqui refere-se tanto a meios biológicos in vitro quanto in vivo. “Meios biológicos” in vitro exemplar inclui, mas não estão limitados a, cultura celular, cultura de tecido, homogenatos, plasma e sangue. Aplicações in vivo são realizadas geralmente em mamíferos, preferencialmente humanos.

[0055] “Inibição” e “bloqueio”, são utilizados intercaladamente aqui para referirem-se ao bloqueio parcial ou total da enzima. Em uma modalidade exemplar, a enzima é um domínio de edição de uma sintetase de tRNA.

[0056] Boro é capaz de formar ligações covalentes ou dativas adicionais com oxigênio, enxofre ou nitrogênio sob algumas circunstâncias nessa invenção.

[0057] Modalidades da invenção também englobam compostos que são espécies poli ou multi valentes, incluindo, por exemplo, espécies tais como dímeros, trímeros, tetrâmeros e homólogos mais altos dos compostos de uso na invenção ou seus análogos reativos.

[0058] “Contraíón de sal”, como utilizado aqui, refere-se aos íons

carregados positivamente que se associam com um composto da invenção quando o boro é carregado totalmente de modo negativo ou parcialmente de modo negativo. Exemplos de contra-íons de sal incluem H^+ , H_3O^+ , amônio, potássio, cálcio, magnésio (tal como colina ou dietilamina ou aminoácidos tal como d-arginina, l-arginina, d-lisina ou l-lisina) e sódio.

[0059] Os compostos compreendendo a boro ligado a um carbono e três heteroátomos (tal como três oxigênios descritos nesta seção) podem conter opcionalmente um boro carregado totalmente de modo negativo ou boro carregado parcialmente de modo negativo. Devido à carga negativa, um contra-íon carregado positivamente pode se associar com este composto, formando, assim, um sal. Exemplos de contra-íons de sal incluem H^+ , H_3O^+ , amônio, potássio, cálcio, magnésio (tal como colina ou dietilamina ou aminoácidos tais como d-arginina, l-arginina, d-lisina ou l-lisina) e sódio. Os sais dos compostos são implicitamente contidos nas descrições desses compostos.

II. Introdução

[0060] A invenção provê compostos de boro novos e métodos para a preparação dessas moléculas. A invenção provê adicionalmente métodos de tratamento de infecções bacterianas, eliminação ou inibição do crescimento de bactéria em parte ou totalmente através do uso dos compostos descritos aqui. Em outro aspecto, a invenção é uma combinação de um composto da invenção e um antibiótico. Em outro aspecto, a invenção é uma formulação farmacêutica compreendendo um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto da invenção. Em outro aspecto, a invenção é uma formulação farmacêutica compreendendo um composto da invenção, um antibiótico, e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

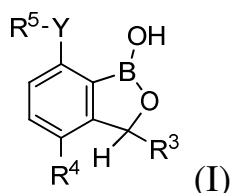
III. Composição da Matéria

III. a.) Compostos

[0061] Em um aspecto a invenção provê um composto da invenção.

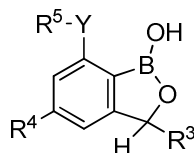
Em uma modalidade exemplar, a invenção provê um composto descrito aqui, ou um sal do mesmo. Em uma modalidade exemplar, o sal de um composto descrito aqui é um sal farmaceuticamente aceitável. Em uma modalidade exemplar, a invenção provê um composto descrito aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em uma modalidade exemplar, a invenção provê um composto descrito em uma fórmula provida aqui. Em uma modalidade exemplar, a invenção provê um composto descrito aqui.

[0062] Em um aspecto, a invenção provê um composto tendo uma estrutura que é:



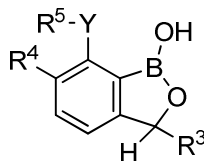
em que R^3 é nitroalquil substituído ou não substituído ou aminoalquil substituído ou não substituído; R^4 é selecionado do grupo constituído por halogênio, alquil não substituído alcóxi não substituído e fenil não substituído; Y é O ou S; R^5 é selecionado do grupo constituído por alquil substituído ou não substituído e heteroalquil substituído ou não substituído; ou um sal, hidrato ou solvente dos mesmos.

[0063] Em um aspecto, a invenção provê um composto tendo uma estrutura que é:



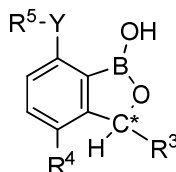
em que R^3 é nitroalquil substituído ou não substituído ou aminoalquil substituído ou não substituído; R^4 é selecionado do grupo constituído por halogênio, alquil não substituído, alcóxi não substituído, e fenil não substituído; Y é O ou S; R^5 é selecionado do grupo constituído por alquil substituído ou não substituído e heteroalquil substituído ou não substituído; ou um sal, hidrato ou solvente dos mesmos.

[0064] Em um aspecto, a invenção provê um composto tendo uma estrutura que é:



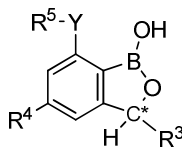
em que R^3 é nitroalquil substituído ou não substituído ou aminoalquil substituído ou não substituído; R^4 é selecionado do grupo constituído por halogênio, alquil não substituído, alcóxi não substituído, e fenil não substituído; Y é O ou S; R^5 é selecionado do grupo constituído por alquil substituído ou não substituído e heteroalquil substituído ou não substituído; ou um sal, hidrato ou solvente dos mesmos.

[0065] Em uma modalidade exemplar, é provido um composto tendo uma estrutura de acordo com a seguinte fórmula:



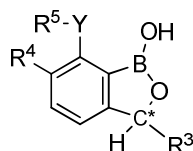
em que C^* é um estereocentro de átomo de carbono que tem uma configuração que é (R) ou (S). Em uma modalidade exemplar, o estereocentro de C^* está na configuração (S).

[0066] Em uma modalidade exemplar, está provido um composto tendo uma estrutura de acordo com a seguinte fórmula:



em que C^* é um estereocentro de átomo de carbono que tem uma configuração que é (R) ou (S). Em uma modalidade exemplar, o estereocentro de C^* está na configuração (S).

[0067] Em uma modalidade exemplar, está provido um composto tendo uma estrutura de acordo com a seguinte fórmula:



em que C* é um estereocentro de átomo de carbono que tem uma configuração que é (R) ou (S). Em uma modalidade exemplar, o estereocentro de C* está na configuração de (S).

[0068] Em uma modalidade exemplar, Y, R⁵ e R⁴ são como descritos aqui, R³ é-(CR²⁰R²¹)_nNR²²R²³ em que n é um inteiro selecionado de 1 a 10; cada R²⁰ e cada R²¹ é independentemente selecionado do grupo constituído de H, R²⁶, OR²⁶, NR²⁶R²⁷, SR²⁶, -S(O)R²⁶, -S(O)₂R²⁶, -S(O)₂NR²⁶R²⁷, -C(O)R²⁷, -C(O)OR²⁷, -C(O)NR²⁶R²⁷; R²² e R²³ são independentemente selecionados do grupo constituído de H, -S(O)R²⁸, -S(O)₂R²⁸, -S(O)₂NR²⁸R²⁹, -C(O)R²⁸, -C(O)OR²⁸, -C(O)NR²⁸R²⁹, alquil substituído ou não substituído, heteroalquil substituído ou não substituído, cicloalquil substituído ou não substituído, heterocicloalquil substituído ou não substituído, aril substituído ou não substituído, e heteroaril substituído ou não substituído, em que cada R²⁶, cada R²⁷, cada R²⁸ e cada R²⁹ é independentemente selecionado do grupo constituído por H, alquil substituído ou não substituído, heteroalquil substituído ou não substituído, cicloalquil substituído ou não substituído, heterocicloalquil substituído ou não substituído, aril substituído ou não substituído, e heteroaril substituído ou não substituído.

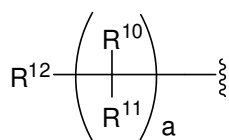
[0069] Em uma modalidade exemplar, Y, R⁵ e R⁴ são como descritos aqui, e R³ é -CH₂NH₂ ou -CH₂NO₂. Em uma modalidade exemplar, Y, R⁵ e R⁴ são como descritos aqui, e R³ é -CH₂NH₂. Em uma modalidade exemplar, Y, R⁵ e R⁴ são como descritos aqui, R³ é -CH₂NH₂, e C* tem uma configuração que é (S).

[0070] Em uma modalidade exemplar, Y, R⁵ e R³ são como descritos aqui, e R⁴ é selecionado do grupo constituído por metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, e *sec*-butil. Em uma modalidade exemplar, Y, R⁵ e R³ são como descritos aqui, e R⁴ é selecionado do grupo constituído por

flúor, cloro, bromo e iodo. Em uma modalidade exemplar, Y, R⁵ e R³ são como descritos aqui, e R⁴ é cloro ou bromo. Em uma modalidade exemplar, Y, R⁵ e R³ são como descritos aqui, e R⁴ é cloro.

[0071] Em uma modalidade exemplar, Y, R⁵ e R³ são como descritos aqui, e R⁴ é selecionado do grupo constituído por metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, isobutóxi e *sec*-butóxi. Em uma modalidade exemplar, Y, R⁵ e R³ são como descritos aqui, e R⁴ é metóxi ou etóxi. Em uma modalidade exemplar, Y, R⁵ e R³ são como descritos aqui e R⁴ é metóxi.

[0072] Em uma modalidade exemplar, Y, R⁴ e R³ são como descritos aqui, e R⁵ é:



em que a é 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10; cada R¹⁰ e cada R¹¹ é independentemente selecionado do grupo constituído por H, alquil substituído ou não substituído, OH e NH₂; R¹² é selecionado do grupo constituído por H, R⁷, halogênio, ciano, amidino, OR⁷, NR⁷R⁸, SR⁷, -N(R⁷)S(O)₂R⁸, -C(O)R⁷, -C(O)OR⁷, -C(O)NR⁷R⁸ em que cada R⁷ e cada R⁸ é independentemente selecionado do grupo constituído por H, alquil substituído ou não substituído, heteroalquil substituído ou não substituído, cicloalquil substituído ou não substituído, heterocicloalquil substituído ou não substituído, aril substituído ou não substituído, e heteroaril substituído ou não substituído. Em uma modalidade exemplar, Y, R⁴, R³, R¹⁰, R¹¹, e R¹² são como descritos aqui, e a é 1, 2, 3, 4, ou 5. Em uma modalidade exemplar, Y, R⁴, R³, R¹⁰, R¹¹, e R¹² são como descritos aqui, e a é 2, 3, ou 4. Em uma modalidade exemplar, Y, R⁴, R³, R¹⁰, R¹¹ e R¹² são como descritos aqui, e a é 3. Em uma modalidade exemplar, Y, R⁴, R³, a e R¹² são como descritos aqui, e cada R¹⁰ e cada R¹¹ é independentemente selecionado do grupo constituído por H, alquil substituído ou não substituído, OH e NH₂. Em uma modalidade exemplar, Y, R⁴, R³, a e R¹² são como descritos aqui, e cada R¹⁰ e cada R¹¹ é H. Em uma modalidade

exemplar, Y, R⁴, R³, R¹⁰, R¹¹, e a são como descritos aqui, e R¹² é selecionado do grupo constituído por H, OH, NH₂, metila, etila, -NHS(O)₂CH₃, ciano, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)NHCH₂CH₃, -C(O)NH₂, -C(O)OH, 4-(metóxi)fenila, benzila, benzóxi, -NHC(O)OCH₂Ph, -C(O)NHCH₂CH₂OH e -C(NH₂)(NH).

[0073] Em uma modalidade exemplar, R⁴, R³ e R⁵ são como descritos aqui, e Y é O. Em uma modalidade exemplar, R⁴, R³ e Y são como descritos aqui, e R⁵ é alquil não substituído. Em uma modalidade exemplar, R⁴, R³ e Y são como descritos aqui, e R⁵ é selecionado do grupo constituído por metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, t-butila e sec-butil.

[0074] Em uma modalidade exemplar, R⁴ é halogênio, R³ é -CH₂NH₂; Y é O; e R⁵ é selecionado do grupo constituído por metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, t-butila e sec-butil. Em uma modalidade exemplar, R⁴ é halogênio, R³ é -CH₂NH₂; Y é O; e R⁵ é selecionado do grupo constituído por metila, etila, propil e isopropil. Em uma modalidade exemplar, R⁴ é halogênio, R³ é -CH₂NH₂; Y é O; e R⁵ é selecionado do grupo constituído por butila, isobutila, t-butila e sec-butil.

[0075] Em uma modalidade exemplar, R⁴ é cloro, R³ é -CH₂NH₂; Y é O; e R⁵ é selecionado do grupo constituído por metila, etila, propil e isopropil. Em uma modalidade exemplar, R⁴ é cloro, R³ é -CH₂NH₂; Y é O; e R⁵ é selecionado do grupo constituído por butila, isobutila, t-butila e sec-butil.

[0076] Em uma modalidade exemplar, R⁴ é flúor, R³ é -CH₂NH₂; Y é O; e R⁵ é selecionado do grupo constituído por metila, etila, propil e isopropil. Em uma modalidade exemplar, R⁴ é flúor, R³ é -CH₂NH₂; Y é O; e R⁵ é selecionado do grupo constituído por butila, isobutila, t-butila e sec-butil.

[0077] Em uma modalidade exemplar, R⁴ é bromo, R³ é -CH₂NH₂; Y é O; e R⁵ é selecionado do grupo constituído por metila, etila, propil e isopropil. Em uma modalidade exemplar, R⁴ é bromo, R³ é -CH₂NH₂; Y é O; e R⁵ é selecionado do grupo constituído por butila, isobutila, t-butila e sec-butil.

[0078] Em uma modalidade exemplar, R^4 é halogênio, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; Y é O; e R^5 é metil. Em uma modalidade exemplar, R^4 é flúor, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; Y é O; e R^5 é metil. Em uma modalidade exemplar, R^4 é cloro, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; Y é O; e R^5 é metil. Em uma modalidade exemplar, R^4 é bromo, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; Y é O; e R^5 é metil.

[0079] Em uma modalidade exemplar, R^4 é halogênio, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; Y é O; e R^5 é etil. Em uma modalidade exemplar, R^4 é flúor, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; Y é O; e R^5 é etil. Em uma modalidade exemplar, R^4 é cloro, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; Y é O; e R^5 é etil. Em uma modalidade exemplar, R^4 é bromo, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; Y é O; e R^5 é etil.

[0080] Em uma modalidade exemplar, R^4 é halogênio, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; Y é O; e R^5 é propil. Em uma modalidade exemplar, R^4 é flúor, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; Y é O; e R^5 é propil. Em uma modalidade exemplar, R^4 é cloro, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; Y é O; e R^5 é propil. Em uma modalidade exemplar, R^4 é bromo, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; Y é O; e R^5 é propil.

[0081] Em uma modalidade exemplar, R^4 é halogênio, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; Y é O; e R^5 é isopropil. Em uma modalidade exemplar, R^4 é flúor, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; Y é O; e R^5 é isopropil. Em uma modalidade exemplar, R^4 é cloro, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; Y é O; e R^5 é isopropil. Em uma modalidade exemplar, R^4 é bromo, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; Y é O; e R^5 é isopropil.

[0082] Em uma modalidade exemplar, R^4 é halogênio, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; Y é O; e R^5 é C_4 alquil não substituído. Em uma modalidade exemplar, R^4 é flúor, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; Y é O; e R^5 é C_4 alquil não substituído. Em uma modalidade exemplar, R^4 é cloro, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; Y é O; e R^5 é C_4 alquil não substituído. Em uma modalidade exemplar, R^4 é bromo, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; Y é O; e R^5 é C_4 alquil não substituído.

[0083] Em uma modalidade exemplar, R^4 é halogênio, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; Y é O; e R^5 é C_5 alquil não substituído. Em uma modalidade exemplar, R^4 é flúor, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; Y é O; e R^5 é C_5 alquil não substituído. Em uma

modalidade exemplar, R^4 é cloro, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; Y é O; e R^5 é C_5 alquil não substituído. Em uma modalidade exemplar, R^4 é bromo, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; Y é O; e R^5 é C_5 alquil não substituído.

[0084] Em uma modalidade exemplar, R^4 é halogênio, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; Y é O; e R^5 é C_6 alquil não substituído. Em uma modalidade exemplar, R^4 é flúor, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; Y é O; e R^5 é C_6 alquil não substituído. Em uma modalidade exemplar, R^4 é cloro, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; Y é O; e R^5 é C_6 alquil não substituído. Em uma modalidade exemplar, R^4 é bromo, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; Y é O; e R^5 é C_6 alquil não substituído.

[0085] Em uma modalidade exemplar, R^4 é cloro, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; Y é O; e R^5 é selecionado do grupo constituído por metila, etila, propil e isopropil. Em uma modalidade exemplar, R^4 é cloro, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; Y é O; e R^5 é selecionado do grupo constituído por butila, isobutila, t-butila e sec-butil.

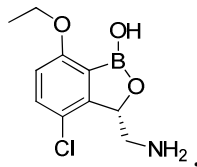
[0086] Em uma modalidade exemplar, R^4 é flúor, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; Y é O; e R^5 é selecionado do grupo constituído por metila, etila, propil e isopropil. Em uma modalidade exemplar, R^4 é flúor, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; Y é O; e R^5 é selecionado do grupo constituído por butila, isobutila, t-butila e sec-butil.

[0087] Em uma modalidade exemplar, R^4 é bromo, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; Y é O; e R^5 é selecionado do grupo constituído por metila, etila, propil e isopropil. Em uma modalidade exemplar, R^4 é bromo, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; Y é O; e R^5 é selecionado do grupo constituído por butila, isobutila, t-butila e sec-butil.

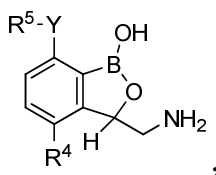
[0088] Em uma modalidade exemplar, R^4 é como descrito aqui, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; Y é O; e R^5 é alquil substituído ou não substituído. Em uma modalidade exemplar, Y e R^5 são como descritos aqui, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; e R^4 é halogênio. Em uma modalidade exemplar, Y é como descrito aqui, R^4 é halogênio; Y é O; e R^5 é alquil não substituído. Em uma modalidade exemplar, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; R^4 é cloro; Y é O; e R^5 é alquil substituído ou não substituído. Em uma modalidade exemplar, R^4 é como descrito aqui, R^3 é -

CH_2NH_2 ; Y é O; e R^5 é etil.

[0089] Em uma modalidade exemplar, o composto tem uma estrutura que é

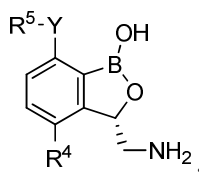


[0090] Em uma modalidade exemplar, o composto tem uma estrutura que é



em que R^4 , Y e R^5 são como descritos aqui.

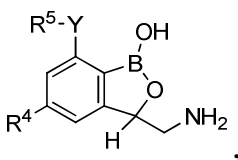
[0091] **[0002]** Em uma modalidade exemplar, o composto tem uma estrutura que é



em que R^4 , Y e R^5 são como descritos aqui.

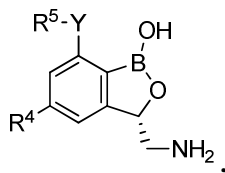
[0092] Em uma modalidade exemplar, Y é O, e R^4 e R^5 são como descritos aqui. Em uma modalidade exemplar, Y é O, R^4 é halogênio, e R^5 são como descritos aqui. Em uma modalidade exemplar, Y é O, R^4 é halogênio, e R^5 é alquil não substituído. Em uma modalidade exemplar, Y é O, R^4 é halogênio, e R^5 é metila ou etila ou propil ou isopropil. Em uma modalidade exemplar, Y é O, R^4 é halogênio, e R^5 é butila ou isobutila ou neobutila ou t-butila.

[0093] Em uma modalidade exemplar, o composto tem uma estrutura que é



em que R^4 , Y e R^5 são como descritos aqui.

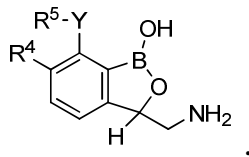
[0094] Em uma modalidade exemplar, o composto tem uma estrutura que é



em que R^4 , e R^5 são como descritos aqui.

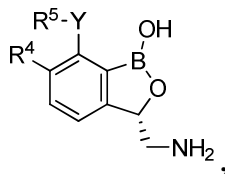
[0095] Em uma modalidade exemplar, Y é O, e R^4 e R^5 são como descritos aqui. Em uma modalidade exemplar, Y é O, R^4 é halogênio, e R^5 são como descritos aqui. Em uma modalidade exemplar, Y é O, R^4 é halogênio, e R^5 é alquil não substituído. Em uma modalidade exemplar, Y é O, R^4 é halogênio, e R^5 é metila ou etila ou propil ou isopropil. Em uma modalidade exemplar, Y é O, R^4 é halogênio, e R^5 é butila ou isobutila ou neobutila ou t-butila.

[0096] Em uma modalidade exemplar, o composto tem uma estrutura que é



em que R^4 , Y e R^5 são como descritos aqui.

[0097] Em uma modalidade exemplar, o composto tem uma estrutura que é



em que R^4 , Y and R^5 são como descritos aqui.

[0098] Em uma modalidade exemplar, Y é O, e R^4 e R^5 são como descritos aqui. Em uma modalidade exemplar, Y é O, R^4 é halogênio, e R^5 são como descritos aqui. Em uma modalidade exemplar, Y é O, R^4 é halogênio, e

R⁵ é alquil não substituído. Em uma modalidade exemplar, Y é O, R⁴ é halogênio, e R⁵ é metila ou etila ou propil ou isopropil. Em uma modalidade exemplar, Y é O, R⁴ é halogênio, e R⁵ é butila ou isobutila ou neobutila ou t-butil.

[0099] Em uma modalidade exemplar, referido alquil é alquil linear ou alquil ramificado. Em uma modalidade exemplar, referido heteroalquil é heteroalquil linear ou heteroalquil ramificado.

[00100] Em uma modalidade exemplar, a invenção provê espécies poli ou multivalentes dos compostos da invenção, incluindo um dímero ou um trímero. Outra modalidade exemplar da invenção provê um anidrido dos compostos da invenção. Em outra modalidade exemplar, a invenção provê espécies poli ou multivalentes dos compostos da invenção. Em uma modalidade exemplar, a invenção provê um dímero dos compostos descritos aqui. Em uma modalidade exemplar, a invenção provê um dímero dos compostos descritos.

[00101] Em uma modalidade exemplar, a invenção provê um anidrido dos compostos descritos aqui. Em uma modalidade exemplar, a invenção provê um anidrido dos compostos descritos aqui.

[00102] Em uma modalidade exemplar, a invenção provê um trímero dos compostos descritos aqui. Em uma modalidade exemplar, a invenção provê um trímero dos compostos descritos aqui.

[00103] Os compostos da invenção podem formar um hidrato com água, solvatos com alcoóis tais como metanol, etanol, propanol e outros; adutos com compostos amino, tais como amônia, metilamina, etilamina e outros; adutos com ácidos, tal como ácido fórmico, ácido acético e outros; complexos com etanolamina, quinolina, aminoácidos e outros.

[00104] Em uma modalidade exemplar, a invenção provê um composto descrito aqui, ou um sal, hidrato ou solvente do mesmo, ou uma combinação dos mesmos. Em uma modalidade exemplar, a invenção provê um composto

descrito aqui, ou um sal, hidrato ou solvente dos mesmos. Em uma modalidade exemplar, a invenção provê um composto descrito aqui, ou um sal do mesmo. Em uma modalidade exemplar, o sal é um sal farmaceuticamente aceitável. Em uma modalidade exemplar, a invenção provê um composto descrito aqui, ou um hidrato do mesmo. Em uma modalidade exemplar, a invenção provê um composto descrito aqui, ou um solvato do mesmo. Em uma modalidade exemplar, a invenção provê um composto descrito aqui, ou uma pró-droga do mesmo. Em uma modalidade exemplar, a invenção provê um sal de um composto descrito aqui. Em uma modalidade exemplar, a invenção provê um sal farmaceuticamente aceitável de um composto descrito aqui. Em uma modalidade exemplar, a invenção provê um hidrato de um composto descrito aqui. Em uma modalidade exemplar, a invenção provê um solvato de um composto descrito aqui. Em uma modalidade exemplar, a invenção provê uma pró-droga de um composto descrito aqui. Em uma modalidade exemplar, a invenção provê um composto como descrito na **FIG. 1**, ou um sal do mesmo. Em uma modalidade exemplar, a invenção provê um composto como descrito na **FIG. 1**, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00105] Em uma modalidade exemplar, alquil é alquil linear. Em outra modalidade exemplar, alquil é alquil ramificado.

[00106] Em uma modalidade exemplar, heteroalquil é heteroalquil linear. Em outra modalidade exemplar, heteroalquil é heteroalquil ramificado.

III. b) Combinações compreendendo agentes terapêuticos adicionais

[00107] Os compostos da invenção também podem ser utilizados em combinação com agentes terapêuticos adicionais. A invenção provê, assim, em um aspecto adicional, uma combinação compreendendo um composto da invenção junto com pelo menos um agente terapêutico adicional, ou um sal, pró-droga, hidrato ou solvente dos mesmos. Em uma modalidade exemplar, o composto da invenção é um composto descrito aqui, ou um sal do mesmo. Em

uma modalidade exemplar, o agente terapêutico adicional é um composto da invenção. Em uma modalidade exemplar, o agente terapêutico adicional inclui um átomo de boro. Em uma modalidade exemplar, o agente terapêutico adicional não contém um átomo de boro. Em uma modalidade exemplar, o agente terapêutico adicional é um composto descrito nas seções III a) ou b).

[00108] Quando um composto da invenção é utilizado em combinação com um segundo agente terapêutico ativo contra a mesmo estado de doença, a dose de cada composto pode diferir daquela quando o composto é utilizado sozinho. Doses apropriada serão prontamente apreciadas por aqueles versados na técnica. Será apreciado que a quantidade de um composto da invenção exigida para uso no tratamento irá variar com a natureza da condição sendo tratada e a idade e a condição do paciente e será ultimamente no critério do médico atendente ou veterinário.

[00109] Em uma modalidade exemplar, o agente terapêutico adicional é um agente antibacteriano. Em uma modalidade exemplar, o agente terapêutico adicional é um agente antituberculose. Em uma modalidade exemplar, o agente terapêutico adicional é rifampicina. Em uma modalidade exemplar, o agente terapêutico adicional é isoniazida. Em uma modalidade exemplar, o agente terapêutico adicional é pirazinamida. Em uma modalidade exemplar, o agente terapêutico adicional é etambutol. Em uma modalidade exemplar, o agente terapêutico adicional is isoniazida. Em uma modalidade exemplar, o agente terapêutico adicional é estreptomicina. Em uma modalidade exemplar, o agente terapêutico adicional é um aminoglicosídeo. Em uma modalidade exemplar, o agente terapêutico adicional é amicacina ou canamicina. Em uma modalidade exemplar, o agente terapêutico adicional é um polipeptídeo. Em uma modalidade exemplar, o agente terapêutico adicional é selecionado do grupo constituído por capreomicina, viomicina e enviomicina. Em uma modalidade exemplar, o agente terapêutico adicional é um fluoroquinolona. Em uma modalidade exemplar, o agente terapêutico

adicional é selecionado do grupo constituído por ciprofloxacina, levofloxacina e moxifloxacina. Em uma modalidade exemplar, o agente terapêutico adicional é uma tioamida. Em uma modalidade exemplar, o agente terapêutico adicional é etionamida ou protionamida. Em uma modalidade exemplar, o agente terapêutico adicional é cicloserina. Em uma modalidade exemplar, o agente terapêutico adicional é ácido p-aminosalicílico. Em uma modalidade exemplar, o agente terapêutico adicional é selecionado do grupo constituído por rifabutina, linezolida, tioacetazona, tioridazina, arginina, vitamina D e R207910. Em uma modalidade exemplar, o agente terapêutico adicional é um macrolídeo.

[00110] Os componentes individuais de tais combinações podem ser administrados ou simultaneamente ou sequencialmente em uma forma de dosagem unitária. A forma de dosagem unitária pode ser uma dosagem unitária única ou formas de dosagem unitárias múltiplas. Em uma modalidade exemplar, a invenção provê uma combinação em uma forma de dosagem unitária única. Um exemplo de uma dosagem unitária única é uma cápsula em que tanto o composto da invenção quando o agente terapêutico adicional estão contidos dentro da mesma cápsula. Em uma modalidade exemplar, a invenção provê uma combinação em uma forma de dosagem unitária dupla. Um exemplo de uma forma de dosagem unitária dupla é uma primeira cápsula que contém o composto da invenção e uma segunda cápsula que contém o agente terapêutico adicional. Assim o termo ‘unidade única’ ou ‘unidade dupla’ ou ‘unidade múltipla’ refere-se ao objeto que o animal (por exemplo, um humano) ingere, não aos componentes interiores do objeto. Doses apropriadas de agentes terapêuticos conhecidos serão prontamente apreciadas por aqueles versados na técnica.

[00111] As combinações referidas aqui podem ser apresentadas de modo conveniente para uso na forma de uma formulação farmacêutica. Assim, uma modalidade exemplar da invenção é uma formulação

farmacêutica compreendendo a) um composto da invenção; b) um agente terapêutico adicional e c) um excipiente farmaceuticamente aceitável. Em uma modalidade exemplar, a formulação farmacêutica é uma forma de dosagem unitária. Em uma modalidade exemplar, a formulação farmacêutica é uma forma de dosagem unitária única. Em uma modalidade exemplar, a formulação farmacêutica é uma forma de dosagem unitária única que inclui um composto da invenção; um antibiótico e um excipiente farmaceuticamente aceitável. Em uma modalidade exemplar, a formulação farmacêutica é uma forma de dosagem unitária única que inclui um composto da invenção; um antibiótico e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável. Em uma modalidade exemplar, a formulação farmacêutica é uma forma de dosagem unitária dupla. Em uma modalidade exemplar, a formulação farmacêutica é uma forma de dosagem unitária dupla compreendendo uma primeira forma de dosagem unitária e uma segunda forma de dosagem unitária, em que a primeira forma de dosagem unitária inclui a) um composto da invenção e b) um primeiro excipiente farmaceuticamente aceitável; e a segunda forma de dosagem unitária inclui c) um agente terapêutico adicional e d) um segundo excipiente farmaceuticamente aceitável. Em uma modalidade exemplar, a formulação farmacêutica é uma forma de dosagem unitária dupla compreendendo uma primeira forma de dosagem unitária e uma segunda forma de dosagem unitária, em que a primeira forma de dosagem unitária inclui a) um composto da invenção e b) um primeiro excipiente farmaceuticamente aceitável; e a segunda forma de dosagem unitária inclui c) um antibiótico e d) um segundo excipiente farmaceuticamente aceitável.

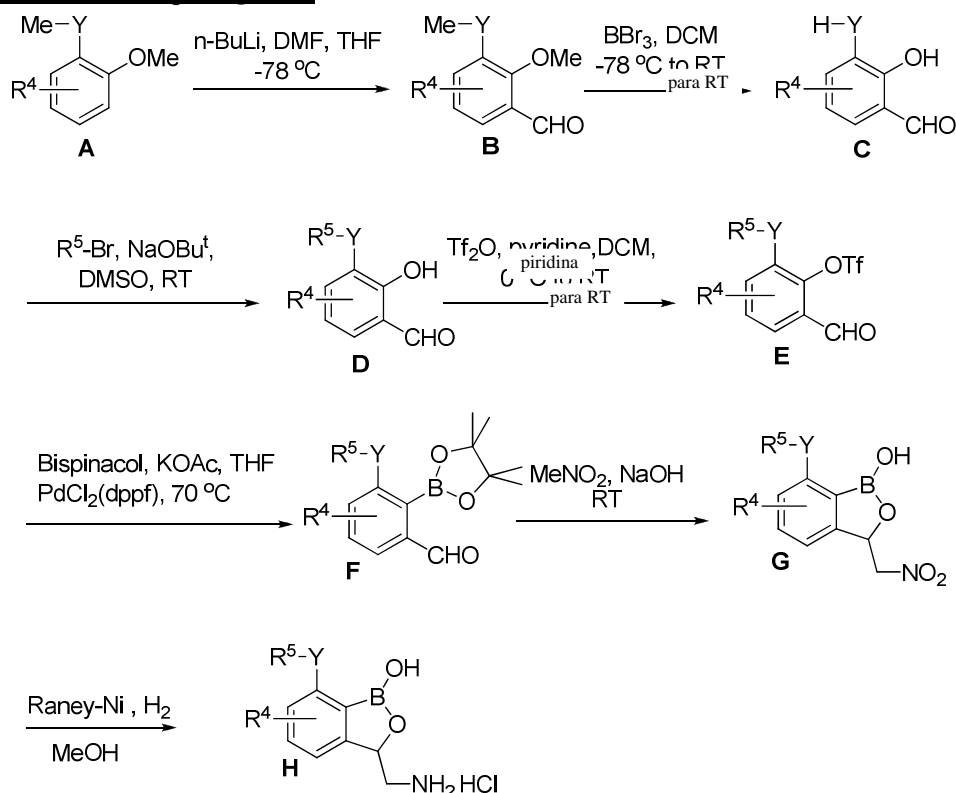
III. c) Preparação de Compostos Contendo Boro

[00112] Compostos de uso na invenção podem ser preparados utilizando materiais primos comercialmente disponíveis, intermediários conhecidos, ou utilizando os métodos sintéticos publicados em referências descritas e incorporadas por referência aqui, tal como U.S. Pat. Apps.

12/142.692 e U.S. Pat. Pubs. US20060234981, US20070155699 e US20070293457.

[00113] Os procedimentos gerais seguintes foram utilizados como indicados na geração dos exemplos e podem ser aplicados, utilizando o conhecimento de alguém versado na técnica, para outros compostos apropriados para obter análogos adicionais.

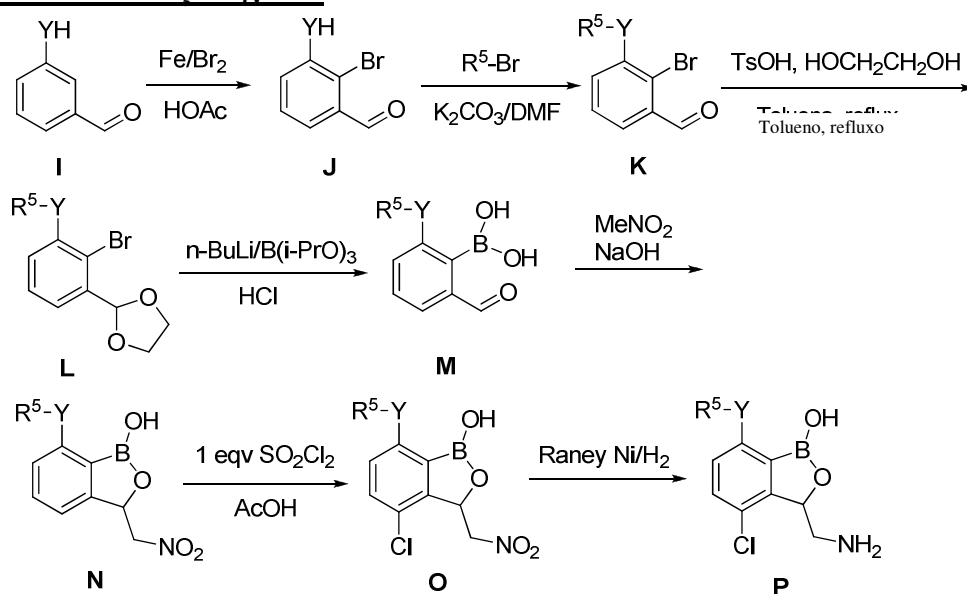
Esquema 1 de reação geral



[00114] O esquema 1 descreve uma síntese para compostos (I), em que R^4 é flúor ou cloro e Y e R^5 são como descritos aqui. O composto de flúor ou cloro da fórmula A, que pode ser preparado ou pode estar comercialmente disponível de Sigma-Aldrich, é reagido com uma base forte (tal como $n-BuLi$, $sec-BuLi$, ou $t-BuLi$, 2 equiv) seguido por arrefecimento com um agente formilante (tal como grande excesso de DMF, dimetilformamida, formanilido, N-formilmorfolina,) para resultar no composto da fórmula B. Tratamento do composto B com um agente de demetilação (normalmente BBr_3 , 2 equiv) em um solvente adequado (diclorometano, THF) resulta no fenol da fórmula C. O composto C pode reagir com um brometo correspondente ou mesilato (1-1.5

equiv) na presença de uma base (tal como K^tBu, K₂CO₃, ou Cs₂CO₃, 1.5-2 equiv) em um solvente aprótico tal como DMF ou DMSO para produzir o composto da fórmula D. O composto D pode ser convertido para triflato E pela reação com 1.2 equiv de trifluorometanosulfônico anidrido e piridina em diclorometano. A conversão do triflato E para boronato F pode ser atingida pela reação com bis(pinacolato)diborano (2 equiv), KOAc (3 equiv) e quantidade catalítica de PdCl₂(dppf) (4-8 mol%). A reação do composto F com nitrometano (3 equiv) na presença de hidróxido de sódio (3 equiv) em água ou THF resulta no composto nitro da fórmula G. O composto G pode ser convertido para o produto final da fórmula H pela redução de Raney-Ni (Raney Ni, 2 equiv p/p, 2.0 M NH₃ em EtOH, EtOH absoluto).

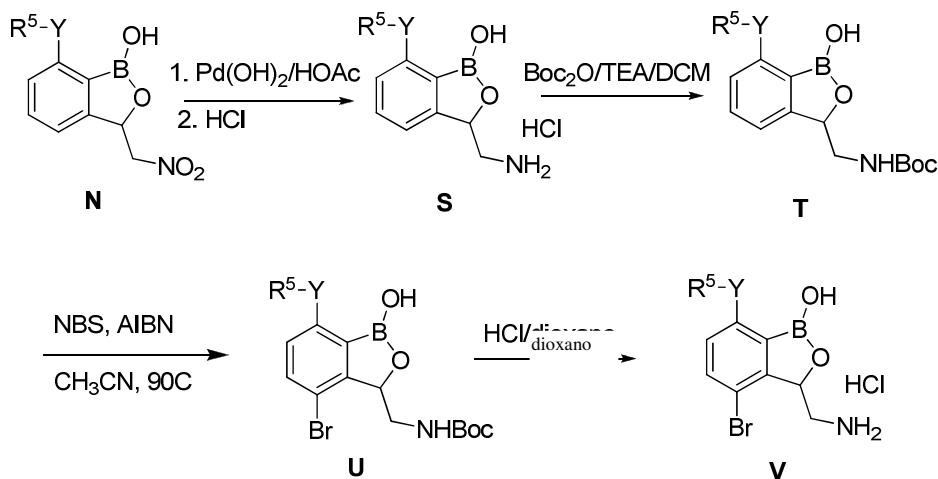
Esquema 2 de reação geral



[00115] O esquema 2 descreve uma síntese para compostos de (I), em que R^4 é cloro, Y e R^5 são como descritos aqui. O fenol ou tiofenol da fórmula I, que pode ser preparado ou pode ser comercialmente disponível de Sigma-Aldrich, reage com uma solução de bromo e quantidade catalítica de pó de aço no ácido acético glacial para resultar no composto substituído de bromo da fórmula J. A alquilação de J por ser atingida reagindo com um brometo na presença de uma tal como carbonato de potássio nos solventes tipo DMF ou acetonitrila. A proteção de aldeído K pode ser atingida por

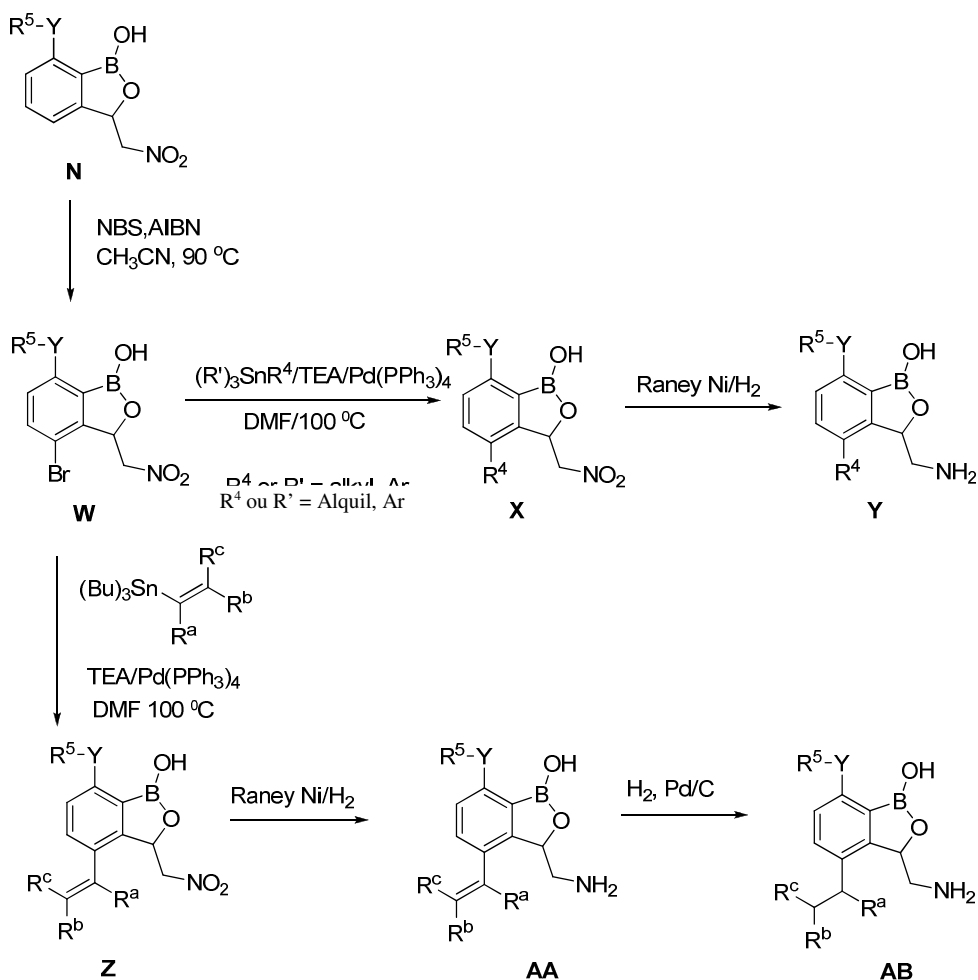
refluxo com etileno glicol em tolueno, na presença da quantidade catalítica de ácido *p*-toluenosulfônico. A reação do composto L com BuLi e borato de triisopropila, seguido pelo tratamento com ácido clorídrico rende ácido borônico M. A reação do composto M com nitrometano na presença de hidróxido de sódio resulta no composto nitro da fórmula N. O tratamento de N com 1 equivalente de cloreto de enxofre produz o composto substituído de cloro O. A redução de Raney-Ni do composto O em MeOH resulta no produto final da fórmula P.

Esquema 3 da reação geral



[00116] O esquema 3 descreve uma síntese dos compostos de (I), em que R^4 é bromo, Y e R^5 são como descritos aqui. O composto da fórmula N, que pode ser preparado de acordo com o esquema 2, pode ser reduzido para a amina da fórmula S, por hidrogenação na presença de hidróxido de paládio ou redução de Raney-Ni como descrito acima. A amina da fórmula S reage com um reagente de proteção de N tal como anidrido Boc na presença da base tipo trietilamina em diclorometano para resultar no composto protegido de Boc da fórmula T. O tratamento de T com N-bromosuccinimida e quantidade catalítica de AIBN na acetonitrila resulta no composto substituído de bromo da fórmula U. Desproteção do composto U na presença de ácido tal como HCl em dioxano produzirá o composto final da fórmula U.

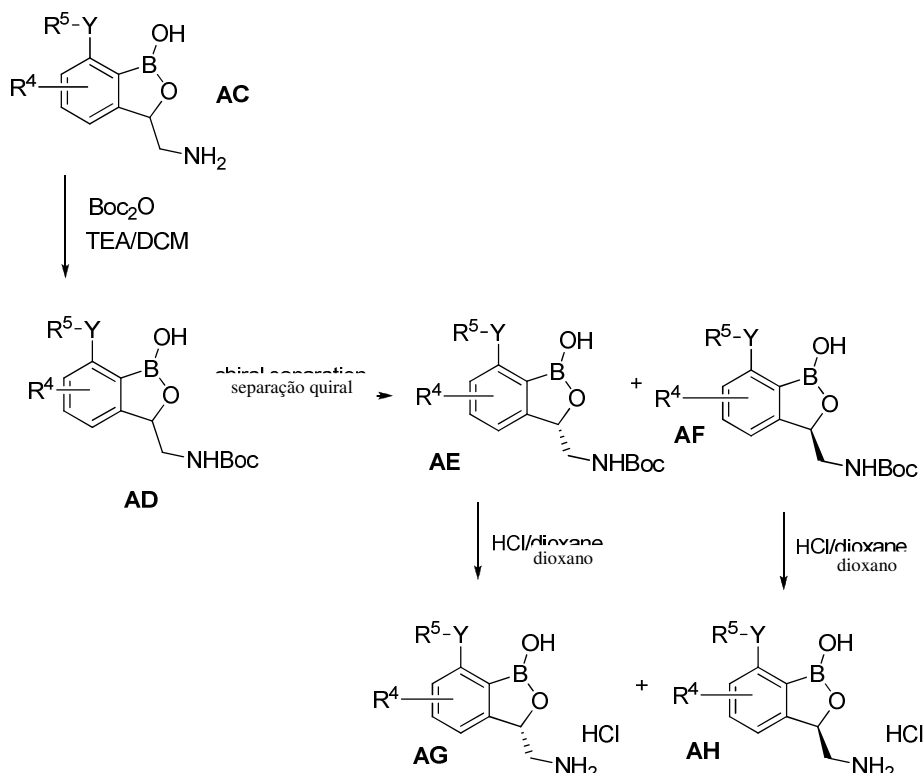
Esquema 4 de reação geral



[00117] O esquema 4 descreve uma síntese para compostos de (I), em que R^4 é um grupo alquila ou arila, Y e R^5 são como descritos aqui. O composto da fórmula N, que pode ser preparado de acordo com o esquema 2, pode ser brominado com N-bromosuccinimida e quantidade catalítica de AIBN em um solvente tal como acetonitrila para resultar no brometo da fórmula W. Acoplamento de Stille de W com um composto de [organotina](#) tal como tetrametilstanano ou tributil-fenil-estanano na presença de $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ catalítico em DMF produz o composto da fórmula X. O composto X pode ser reduzido para o composto final da fórmula Y por hidrogenação na presença de paládio sobre carbono ou redução de Raney-Ni como descrito acima. Alternativamente, reação de Stille de W com um composto de [organotina](#) tal como viniltributiltina na presença de quantidade catalítica de $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ em DMF produz o composto da fórmula Z. Após a redução de Raney-Ni do composto Z, hidrogenação adicional na presença de paládio sobre carbono

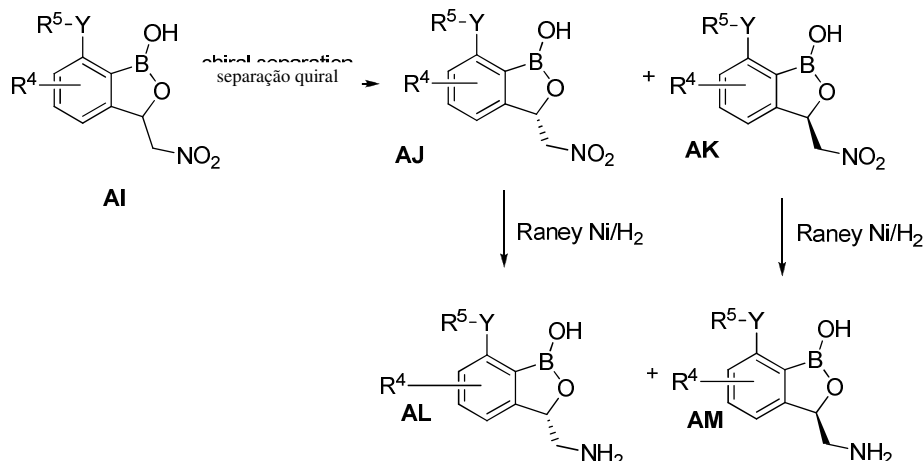
como descrito acima produzirá o composto final da fórmula AB.

Esquema 5 de reação geral: separação quiral



[00118] O esquema 5 descreve um método para separar compostos (I) em seus isômeros enantioméricos, em que R⁴, Y e R⁵ são como descritos aqui. O composto da fórmula AC, que pode ser preparado de acordo com o esquema 1 ou esquema 2 ou esquema 3 ou esquema 4, pode ser convertido para composto protegido de Boc AD pela reação com um reagente de proteção de N tal como anidrido de Boc na presença de base tipo trietilamina em diclorometano. Composto racêmico AD pode ser resolvido por meio de HPLC quiral utilizando uma coluna quiral tal como ChiralPak AD-H e SF CO₂ / metanol como eluente. Dois compostos coletados são enantiômero AE e enantiômero AF. A análise da pureza enantiomérica de cada isômero pode ser atingida utilizando uma coluna quiral tal como coluna ChiralPak AD. Os compostos protegidos de Boc AE e AF podem ser convertidos para os compostos quirais finais AG e AH, por desproteção utilizando ácido tal como HCl em dioxano.

Esquema 6 de reação geral: separação quiral



[00119] O esquema 6 descreve um método alternativo para compostos quirais separados **AI** em seus isômeros enantioméricos, em que R^4 , Y e R^5 são como descritos aqui. O composto da fórmula **AI** pode ser preparado de acordo com o esquema 1 ou esquema 2 ou esquema 3 ou esquema 4. A separação de dois enantiômeros foi atingida por dissolução de material racêmico **AI** em um solvente adequado e aplicando a uma coluna quiral apropriada e sistema de eluente. As amostras de enantiômero separadas coletadas foram então concentradas e utilizadas na próxima etapa sem purificação adicional. Utilizando essa técnica, é possível atingir uma faixa de excessos enantioméricos dos enantiômeros separados. O composto nitro **AJ** e **AK** podem ser convertidos para os compostos quirais finais **AL** e **AM**, respectivamente, pela redução de Raney-Ni (Raney Ni, 2 equiv p/p, 2.0 M NH₃ em EtOH, EtOH absoluto).

IV. Ensaios

[00120] Técnicas reconhecidas de técnica de genética e biologia molecular são de uso para identificar compostos que se ligam à e/ou inibem uma enzima, tal como sintetase tRNA. Além disso, essas técnicas são de uso para distinguir se um composto de liga a e/ou inibe um domínio particular para a enzima. Por exemplo, para sintetase de tRNA leucil (LeuRS), essas técnicas podem distinguir se um composto se liga a e/ou inibe o domínio sintético, o domínio de edição, ou ambos os domínios de edição e sintético. O gene *Mycobacterium tuberculosis leuS* foi sintetizado por Genscript

(Piscataway, NJ) utilizando códons de *E. coli* otimizados e proteína foi feito utilizando protocolos de super expressão de T7 RNA polimerase padrões e protocolos de purificação padrão.

IV. a) *LeuRS*

[00121] Em um ensaio exemplar, atividade de um composto representativo contra o domínio de edição foi confirmado. Para identificar o alvo de um composto antibacteriano contendo boro novo, mutantes em *E.coli* apresentando resistência ao composto foram isolados. Caracterização de mutantes apresentou que eles têm um aumento de 32-256 vezes em resistência ao composto sobre tipo selvagem. Os mutantes foram mostrados serem sensíveis aos vários agentes antibacterianos com modos conhecidos de ação, sugerindo que o alvo celular alvo do composto é distinto a partir do alvo de outros agentes antibacterianos. O gene *leuS* a partir dos mutantes foi clonado sobre um plasmídeo e suas resistência foi confirmada por MIC. O domínio de edição a partir desses mutantes foram sequenciados e as mutações foram todas localizadas no domínio de edição dessa enzima.

[00122] Ensaios para determinar se, e quanto efetivamente, um composto particular se liga ao e/ou inibe o domínio de edição de uma sintetase de tRNA selecionado são também exibidos aqui, e ensaios adicionais são disponíveis prontamente para aqueles versados na técnica. Brevemente, em um ensaio exemplar, um tRNA indevidamente carregado e um sintetase de tRNA que é capaz de editar o tRNA indevidamente carregado são combinados. A mistura resultante é contactada com o inibidor putativo e o grau de inibição de edição é observado.

[00123] Outro ensaio usa genética para mostrar que uma droga funciona por meio de domínio de edição. Neste ensaio, o composto é primeiro testado contra cópias de super expressão de uma linhagem de células do gene de sintetase de tRNA. O efeito do composto sobre linhagem de super expressão é comparado com uma linhagem de controle para determinar se o

composto é ativo contra a sintetase. Se a concentração inibidora mínima (MIC) é 2-vezes mais alta na linhagem com cópias extras do gene de sintetase do que o MIC do inibidor contra uma célula do tipo selvagem, uma triagem genética adicional é conduzida para determinar se a resistência elevada é devido às mutações no domínio de edição. Nesta segunda triagem, a linhagem de controle é desafiada contra uma alta concentração do inibidor. As colônias sobrevivendo ao desafio são isoladas e DNA dessas células é isolado. O domínio de edição é ampliado utilizando uma enzima de PCR a prova de leitura e os iniciadores apropriados. O produto de PCR pode ser purificado utilizando procedimento padrão. O DNA mutante de sequência ampliada é comparado ao tipo selvagem. Se o DNA mutante porta mutações no domínio de edição, tais resultados sugeririam que o composto se liga ao domínio de edição e afeta a função de edição da molécula através desse domínio.

[00124] Geralmente, os compostos a serem testados estão presentes nos ensaios nas faixas de cerca de 1 pM a cerca de 100 mM, preferencialmente de cerca de 1 pM a cerca de 1 μ M. Outros compostos variam de cerca de 1 nM a cerca de 100 nM, preferencialmente de cerca de 1 nM a cerca de 1 μ M.

[00125] Os efeitos dos compostos de teste após a função das enzimas pode ser medido por qualquer alteração fisiológica adequada. Quando as consequências funcionais são determinadas utilizando células intactas ou animais, alguém também pode medir uma variedade de efeitos tal como liberação de transmissor, liberação de hormônio, alterações transcricionais para ambos marcadores genéticos conhecidos de descaracterizados, alterações no metabolismo celular tal como crescimento celular ou alterações de pH, e alterações nos segundos mensageiros intracelulares tais como Ca^{2+} , ou nucleotídeos cíclicos.

[00126] Utilizando os ensaios exibidos aqui e outros prontamente disponíveis na técnica, aqueles versados na técnica serão capazes de determinar prontamente e rotineiramente outros compostos e classes dos

compostos que operam para ligarem-se ao e/ou inibirem o domínio de edição das sintetases de tRNA.

[00127] Em outro aspecto, a invenção provê um método para identificação de um composto que se liga a um domínio de edição de uma sintetase de tRNA compreendendo:

a) contatar referido domínio de edição com um composto teste sob condições adequadas para ligação; e b) detectar ligação do referido composto teste ao referido domínio de edição. Em uma modalidade exemplar, detectar ligação do referido composto compreende uso de pelo menos um elemento detectável, isótopo, ou marcador químico anexado ao referido composto. Em uma modalidade exemplar, o elemento, isótopo ou marcador químico é detectado por um mostrador fluorescente, luminescente, radioativo ou de absorção. Em uma modalidade exemplar, a contatação do referido composto teste com referido domínio de edição também inclui contatar adicionalmente referido composto teste e referido domínio de edição com um membro selecionado de AMP e uma molécula com uma adenosina terminal. Em uma modalidade exemplar, a sintetase de tRNA é derivada de sintetase de tRNA leucil. Em uma modalidade exemplar, a sintetase de tRNA é derivada de uma sintetase de tRNA mutado, em que referida sintetase de tRNA mutado compreende mutações de aminoácido em um domínio de edição. Em outra modalidade exemplar, em que referido domínio de edição de uma sintetase de tRNA compreende a sequência de aminoácido de uma sequência de peptídeo descrita aqui.

[00128] Em outro aspecto, a invenção um método para identificação de um composto que se liga a um domínio de edição de uma sintetase de tRNA, referido ensaio compreendendo: a) contatar referido domínio de edição de uma sintetase de tRNA com referido composto sob condições adequadas para ligação do referido composto com referido domínio de edição de uma sintetase de tRNA; b) comparar uma atividade biológica do referido domínio

de edição de uma sintetase de tRNA contatando referido composto com referida atividade biológica quando não contatando referido composto; e c) identificar referido composto como se ligando ao referido domínio de edição de uma sintetase de tRNA se referida atividade biológica do referido domínio de edição de uma sintetase de tRNA é reduzido quando contatando referido composto. Em uma modalidade exemplar, a atividade biológica é hidrólise de aminoácido não cognato. Em outra modalidade exemplar, a hidrólise do referido aminoácido não cognato é detectada através do uso de um ou mais marcadores. Em outra modalidade exemplar, os marcadores incluem um marcador de rádio, um marcador fluorescente, um anticorpo ou uma combinação dos mesmos. Em outra modalidade exemplar, referidos marcadores podem ser detectados utilizando espectroscopia. Em outra modalidade exemplar, referido domínio de edição de um sintetase de tRNA é derivado de sintetase de tRNA leucil.

[00129] Em outro aspecto, a invenção provê um método para gerar uma molécula de tRNA com um aminoácido não cognato compreendendo: a) criar ou isolar uma sintetase de tRNA mutado com domínios de edição de aminoácido alterado; e b) contatar uma molécula de tRNA com referida sintetase de tRNA mutado e um aminoácido não cognato. Em outra modalidade exemplar, a sintetase de tRNA mutado contém uma ou mais mutações de aminoácido em um domínio de edição. Em outra modalidade exemplar, a sintetase de tRNA mutado é incapaz de se ligar com um composto da invenção. Em outra modalidade exemplar, a sintetase de tRNA mutado é incapaz de se ligar com um composto descrito aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em outra modalidade exemplar, a sintetase de tRNA mutado é incapaz de se ligar com um composto de acordo com uma fórmula descrita aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00130] Em outro aspecto, a invenção provê uma composição que

compreende uma ou mais moléculas de tRNA anexadas aos aminoácidos não cognatos, em que referidas moléculas de tRNA são sintetizadas utilizando uma ou mais sintetases de tRNA mutado isolado de um microorganismo ou uma linhagem celular derivada de um microorganismo. Em uma modalidade exemplar, o microorganismo é uma bactéria. Em uma modalidade exemplar, em que referidas sintetases de tRNA mutado contêm mutações de aminoácido em seus domínios de edição.

V. Sequências de aminoácido e nucleotídeo utilizadas em ensaios

[00131] Sequências de aminoácido e nucleotídeo de uso na invenção são publicadas em referências descritas e incorporadas por referência aqui, tal como U.S. Pat. Apps. 12/142.692 e U.S. Pat. Pubs. US20060234981, US20070155699 e US20070293457. A sequência para o gene *M. tuberculosis leuS* de códon otimizado é como a seguir:

```

CATATGACCGAAAGCCCGACCGCAGGTCCGGGTGGT
GTGCCGCGTGCGGATGATGCAGATAGCGATGTGCCGCGTTATCGTT
ATACCGCGGAACCTGGCGGCGCGTCTGGAACGTACCTGGCAGGAAA
ACTGGGCGCGTCTGGGCACCTTTAACGTGCCGAACCCGGTGGGTA
GCCTGGCACCGCCGGATGGTGCAGCAGTGCCGGATGATAAACTGT
TTGTGCAGGATATGTTTCCGTATCCGAGCGGCGAAGGCCTGCATGT
GGGCCATCCGCTGGGCTATATTGCGACCGATGTGTATGCGCGTTAT
TTTCGTATGGTGGGCCGTAACGTGCTGCATGCGCTGGGCTTTGATG
CGTTTGGTCTGCCGGCGGAACAGTATGCGGTGCAGACCGGCACCC
ATCCGCGTACCCGTACCGAAGCGAACGTGGTGAACCTTTCGTCTGTCA
GCTGGGCCGTCTGGGCTTTGGCCATGATAGCCGTCGTAGCTTTAGC
ACCACCGATGTGGATTTTTTATCGTTGGACCCAGTGGATTTTTTCTGC
AGATTTATAACGCGTGGTTTGATACCACCGCGAACAAGCGCGTC
CGATTAGCGAACTGGTGGCGGAATTTGAAAGCGGTGCACGTTGCC
TGGATGGTGGTCGTGATTGGGCAAACTGACCGCAGGTGAACGTG
CGGATGTGATTGATGAATATCGTCTGGTGTATCGTGCGGATAGCCT

```

GGTGAACCTGGTGCCCGGGTCTGGGTACCGTGCTGGCAAACGAAGA
AGTGACCGCAGATGGCCGTAGCGATCGTGGCAACTTTCCGGTGTTT
CGTAAACGTCTGCGTCAGTGGATGATGCGTATTACCGCGTATGCGG
ATCGTCTGCTGGATGATCTGGATGTGCTGGATTGGCCGGAACAGGT
GAAAACCATGCAGCGTAACTGGATTGGCCGTAGCACCGGCGCGGT
GGCGCTGTTTAGCGCGCGTGCGGGCAGCGATGATGGCTTTGAAGT
GGATATTGAAGTGTTTACCACCCGTCCGGATACCCTGTTTGGCGCG
ACCTATCTGGTGCTGGCGCCGGAACATGATCTGGTGGATGAACTG
GTGGCGGCAAGCTGGCCGGCAGGTGTGAACCCGCTGTGGACCTAT
GGCGGTGGTACCCCGGGTGAAGCAATTGCAGCATATCGTCGTGCG
ATTGCGGCGAAAAGCGATCTGGAACGTCAGGAAAGCCGTGAAAA
AACCGGCGTGTTTCTGGGCAGCTATGCGATTAACCCGGCGAACGG
CGAACCGGTGCCGATTTTTATTGCGGATTATGTGCTGGCGGGCTAT
GGCACCGGCGCGATTATGGCGGTGCCGGGGCCATGATCAGCGTGAT
TGGGATTTTGCGCGTGCGTTTGGCCTGCCGATTGTGGAAGTGATTG
CAGGTGGAAACATTAGCGAAAGCGCGTATACCGGCGATGGCATTG
TGGTGAACAGCGATTATCTGAACGGCATGAGCGTGCCGGCAGCAA
AACGTGCAATTGTGGATCGTCTGGAAAGCGCAGGTTCGTGGTCGTG
CACGTATTGAATTTAACTGCGTGATTGGCTGTTTGCAGCGTACGCG
TTATTGGGGCGAACCGTTTCCGATTGTGTATGATAGCGATGGCCGT
CCGCATGCGCTGGATGAAGCGGCGCTGCCGGTGGAACTGCCGGAT
GTGCCGGATTATAGCCCGGTGCTGTTTGATCCGGATGATGCGGATA
GCGAACCGAGCCCGCCGCTGGCGAAAGCGACCGAATGGGTGCATG
TGGATCTGGATCTGGGCGATGGCCTGAAACCGTATAGCCGTGATA
CCAACGTGATGCCGCAGTGGGCGGGCAGCAGCTGGTATGAACTGC
GTTATACCGATCCGCATAACAGCGAACGTTTTTGCGCGAAAGAAA
ACGAAGCGTATTGGATGGGTCCGCGTCCGGCAGAACATGGTCCGG
ATGATCCGGGTGGTGTGGATCTGTATGTGGGCGGCGCGGAACATG
CGGTGCTGCATCTGCTGTATAGCCGTTTTTGGCATAAAGTGCTGTA

TGATCTGGGCCATGTGAGCAGCCGTGAACCGTATCGTCGTCTGGTG
 AACCAGGGCTATATTCAGGCGTATGCGTATACCGATGCGCGTGGC
 AGCTATGTGCCGGCGGAACAAGTGATTGAACGTGGCGATCGTTTT
 GTGTATCCGGGCCCCGGATGGCGAAGTGGAAGTGTTTCAGGAATTT
 GGCAAAATTGGCAAAAGCCTGAAAAACAGCGTGAGCCCCGGATGA
 AATTTGCGATGCGTATGGCGCGGATACCCTGCGTGTGTATGAAATG
 AGCATGGGCCCCGCTGGAAGCGAGCCGTCCGTGGGCGACCAAAGAT
 GTGGTGGGCGCGTATCGTTTTCTGCAGCGTGTGTGGCGTCTGGTGG
 TGGATGAACATAACCGGCGAAACCCGTGTGGCGGATGGCGTGGAAC
 TGGATATTGATAACCCTGCGTGCGCTGCATCGTACCATTGTGGGCGT
 GAGCGAAGATTTTGCGGCGCTGCGTAACAACACCGCGACCGCGAA
 ACTGATTGAATATACCAACCATCTGACCAAAAAACATCGTGATGC
 AGTGCCGCGTGCGGCAGTGGAACCGCTGGTGCAGATGCTGGCACC
 GCTGGCACCGCATATTGCGGAAGAACTGTGGCTGCGTCTGGGCAA
 CACCACCAGCCTGGCGCATGGCCCGTTTCCGAAAGCGGATGCGGC
 GTATCTGGTGGATGAAACCGTGGAATATCCGGTGCAGGTGAACGG
 CAAAGTGCGTGGTCGTGTGGTGGTGGCGGCGGATACCGATGAAGA
 AACCCTGAAAGCGGCGGTGCTGACCGATGAAAAAGTGCAGGCGTT
 TCTGGCGGGCGCGACCCCGCGTAAAGTGATTGTGGTGGCGGGCCG
 TCTGGTGAACCTGGTGATTAACTCGAG

VI. Métodos

[00132] Em outro aspecto, os compostos da invenção podem ser utilizados para inibirem uma enzima. Em outro aspecto, os compostos da invenção e/ou combinações da invenção exibem potência contra microorganismos, tal como bactéria, e, portanto, têm o potencial de eliminar e/ou inibir o crescimento dos microorganismos. Em outro aspecto, os compostos da invenção e/ou combinações da invenção exibem potência contra microorganismos, tal como bactéria, e, portanto, têm o potencial de atingir eficácia terapêutica nos animais descritos aqui.

VI. a) *LeuRS*

[00133] Em uma modalidade exemplar, os compostos da invenção exibem a capacidade de inibir o domínio de edição das sintetases de tRNA, tal como sintetase de tRNA leucila, dos microorganismos, tal como bactéria, e portanto têm o potencial de serem utilizados como inibidores do domínio de edição das sintetases de tRNA de microorganismo.

[00134] De acordo com outro aspecto da invenção, um método para ligar a e/ou inibir o domínio de edição de uma sintetase de tRNA é provido que compreende contatar uma sintetase de tRNA com um composto da invenção que inibe o domínio de edição sob condições em que a sintetase de tRNA interage com seu substrato para formar um intermediário de adenilato de aminoacil e, preferencialmente, para formar um tRNA carregado. Tais condições são conhecidas daqueles versados na técnica. Em uma modalidade exemplar, o composto tem uma estrutura de acordo com uma fórmula descrita aqui. Em uma modalidade exemplar, o composto é descrito aqui, ou um sal, hidrato ou solvente do mesmo, ou uma combinação dos mesmos. Em uma modalidade exemplar, a invenção provê um composto descrito aqui, ou um sal, hidrato ou solvente do mesmo. Em uma modalidade exemplar, a invenção provê um composto descrito aqui ou um sal do mesmo. Em uma modalidade exemplar, a invenção provê um composto descrito aqui, ou um sal do mesmo. A sintetase de tRNA é contatada com uma quantidade do composto da invenção suficiente para resultar em uma quantidade detectável de inibição de sintetase de tRNA. Este métodos pode ser realizado sobre uma sintetase de tRNA que está contida dentro de um organismo ou que está do lado de fora de um organismo. Em uma modalidade exemplar, o método é realizado sobre uma sintetase de tRNA que está contida dentro de um microorganismo ou uma célula microbiana que está no, ou sobre a superfície de, um animal. Em uma modalidade exemplar, o animal é um humano. O método resulta em uma diminuição na quantidade de tRNA carregado produzido pela sintetase de

tRNA que tem um domínio de edição inibido. Em uma modalidade exemplar, a inibição ocorre em uma célula, tal como uma célula de microorganismo. Em outra modalidade exemplar, a célula de microorganismo é uma bactéria. Em outra modalidade exemplar, a sintetase de tRNA é sintetase de tRNA leucil.

[00135] Em uma modalidade exemplar, a invenção provê um método de inibição de conversão de uma molécula de tRNA em uma molécula de tRNA carregada. O método envolve contatar uma sintetase de tRNA com um composto da invenção eficaz para inibir atividade de um domínio de edição da referida sintetase de tRNA, sob condições suficientes para inibir referida atividade, desse modo inibindo referida conversão. Em uma modalidade exemplar, o composto da invenção é um composto descrito aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em uma modalidade exemplar, a inibição ocorre dentro de uma célula, e a célula é uma célula de microorganismo. Em outra modalidade exemplar, a célula de microorganismo é uma bactéria. Em outra modalidade exemplar, a célula de microorganismo é uma bactéria que está descrita aqui. Em outra modalidade exemplar, a enzima é uma sintetase de tRNA leucil de uma bactéria descrita aqui. Em outra modalidade exemplar, a sintetase de tRNA é sintetase de tRNA leucil. Em outra modalidade exemplar, o composto tem um $K_{D, \text{ síntese}}$ de mais do que 100 μM contra um domínio sintético da referida sintetase de tRNA.

[00136] Em certas modalidades, o mecanismo de ação de um composto da invenção é inibir a conversão de uma molécula de tRNA em uma molécula de tRNA carregada ligando-a ao e/ou inibindo pelo menos o domínio de edição da sintetase. Os compostos de uso neste método também podem inibir ou de outro modo interagir com o domínio sintético (por exemplo, o sítio ativo do domínio sintético). Em uma modalidade presentemente preferencial, o domínio de edição é inibido seletivamente na presença do domínio sintético. Em uma modalidade preferencial, o domínio sintético é essencialmente desinibido, enquanto que o domínio de edição é inibido pelo menos 50%,

preferencialmente pelo menos 60%, mais preferencialmente pelo menos 70%, ainda mais preferencialmente, pelo menos 80% e ainda mais preferencialmente pelo menos 90% da atividade da sintetase de tRNA. Em outra modalidade preferencial, o domínio sintético é inibido por no máximo 50%, preferencialmente no máximo 30%, preferencialmente no máximo 20%, 10%, preferencialmente no máximo 8%, mais preferencialmente no máximo 5%, ainda mais preferencialmente no máximo 3% e ainda mais preferencialmente no máximo 1%. Inibição do domínio de edição produz uma diminuição na quantidade de tRNA carregada adequadamente que resulta no retardamento ou cessação do crescimento e divisão celulares.

[00137] Em outra modalidade exemplar, a razão de uma concentração mínima do referido composto inibindo referido domínio de edição para uma concentração mínima do referido composto inibindo referido domínio sintético da referida sintetase de tRNA, representada como $K_{D, \text{ediç}}/K_{D, \text{síntese}}$, é menos do que um. Em outra modalidade exemplar, a $K_{D, \text{ediç}}/K_{D, \text{síntese}}$ do composto é um membro selecionado de menos do que 0.5, menos do que 0.1 e menos do que 0.05.

VI. b) Inibição de crescimento de microorganismo ou eliminação de microorganismos

[00138] Os compostos da invenção e/ou combinações da invenção exibem potência contra microorganismos, tal como bactéria, e portanto têm o potencial para tratar, e/ou evitar uma infecção por microorganismo, ou eliminar e/ou inibir o crescimento dos microorganismos.

[00139] Em um aspecto adicional, a invenção provê um método de tratamento e/ou prevenção de uma infecção por microorganismo, ou um método de eliminação e/ou inibição do crescimento de um microorganismo, referido método compreendendo: contatar referido microorganismo com uma quantidade eficaz de um composto da invenção, desse modo eliminando e/ou inibindo o crescimento do microorganismo. Em um aspecto adicional, a

invenção provê um método de tratamento e/ou prevenção de uma infecção por microorganismo, ou um método de eliminação e/ou inibição do crescimento de um microorganismo, referido método compreendendo: contatar referido microorganismo com uma quantidade eficaz da combinação da invenção, desse modo eliminando e/ou inibindo o crescimento do microorganismo.

[00140] Em um aspecto adicional, a invenção provê um método de tratamento de uma infecção bacteriana compreendendo administrar a um animal sofrendo da infecção uma quantidade eficaz de um composto da invenção ou uma combinação da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, desse modo tratando a infecção bacteriana. Em uma modalidade exemplar, a invenção provê um método de tratamento de uma infecção bacteriana compreendendo administrar a um animal sofrendo da infecção uma quantidade eficaz de um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, e uma quantidade eficaz de um antibiótico, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, desse modo tratando a infecção bacteriana.

[00141] Em um aspecto adicional, a invenção provê um método de prevenção de uma infecção bacteriana compreendendo administrar a um animal uma quantidade profilática de um composto da invenção ou uma combinação da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, desse modo tratando a infecção bacteriana. Em uma modalidade exemplar, a invenção provê um método de evitar uma infecção bacteriana compreendendo administrar a um animal uma quantidade profilática de um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma.

[00142] Em uma modalidade exemplar, o microorganismo é uma bactéria. Em uma modalidade exemplar, o composto ou combinação é descrito aqui, ou um sal, pró-droga, hidrato ou solvente do mesmo, ou uma combinação dos mesmos. Em uma modalidade exemplar, a invenção provê um composto ou combinação descrita aqui, ou um sal, hidrato ou solvente do

mesmo. Em uma modalidade exemplar, a invenção provê um composto ou combinação descrita aqui, ou uma pró-droga do mesmo. Em uma modalidade exemplar, a invenção provê um composto ou combinação descrita aqui, ou um sal do mesmo. Em outra modalidade exemplar, o composto ou combinação da invenção é um composto ou combinação descrito aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em outra modalidade exemplar, o composto ou composto da combinação é descrito pela fórmula listada aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em uma modalidade exemplar, o composto é parte de uma combinação descrita aqui. Em uma modalidade exemplar, o composto é parte de uma formulação farmacêutica descrita aqui. Em outra modalidade exemplar, a contatação ocorre sob condições que permitem entrada do composto no organismo. Tais condições são conhecidas de alguém versado na técnica e são descritas aqui.

[00143] Em outro aspecto, o microorganismo está dentro, ou sobre a superfície de um animal. Em outra modalidade exemplar, o animal é descrito aqui. Em outra modalidade exemplar, o animal é um humano.

[00144] Em uma modalidade exemplar, a infecção por microorganismo é tratada e/ou evitada, ou o microorganismo é eliminado ou seu crescimento é inibido, através da administração oral do composto da invenção e/ou a combinação da invenção. Em uma modalidade exemplar, a infecção por microorganismo é tratada e/ou evitada, ou o microorganismo é eliminado ou seu crescimento inibido através da administração intravenosa do composto da invenção e/ou a combinação da invenção.

[00145] Em uma modalidade exemplar, o microorganismo é uma bactéria. Em uma modalidade exemplar, uma infecção é provocada por e/ou associada com um microorganismo, particularmente uma bactéria. Em uma modalidade exemplar, a bactéria é uma bactéria gram-positiva. Em outra modalidade exemplar, a bactéria gram-positiva é selecionada do grupo constituído por espécies de *Staphylococcus*, espécies de *Streptococcus*,

espécies de *Bacillus*, espécies de *Mycobacterium*, espécies de *Corynebacterium* (espécies de *Propionibacterium*), espécies de *Clostridium*, espécies de *Actinomyces*, espécies de *Enterococcus* e espécies de *Streptomyces*. Em outra modalidade exemplar, a bactéria gram-positiva é selecionada do grupo constituído por *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Actinomyces israelii*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheria*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium tetani* e *Clostridium difficile*. Em outra modalidade exemplar, a bactéria gram-positiva é selecionada do grupo constituído por *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus piogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Clostridium difficile* e *Propionibacter acnes*. Em outra modalidade exemplar, a bactéria é uma bactéria gram-negativa. Em outra modalidade exemplar, a bactéria gram-negativa é selecionada do grupo constituído por espécies de *Acinetobacter*, espécies de *Neisseria*, espécies de *Pseudomonas*, espécies de *Brucella*, espécies de *Agrobacterium*, espécies de *Bordetella*, espécies de *Escherichia*, espécies de *Shigella*, espécies de *Yersinia*, espécies de *Salmonella*, espécies de *Klebsiella*, espécies de *Enterobacter*, espécies de *Haemophilus*, espécies de *Pasteurella*, espécies de *Streptobacillus*, espécies de espiroquetal, espécies de *Campylobacter*, espécies de *Vibrio*, espécies de *Helicobacter*, espécies de *Bacteroides*, espécies de *Citrobacter*, espécies de *Proteus*, espécies de *Providencia*, espécies de *Serratia*, espécies de *Stenotrophomonas* e espécies de *Burkholderia*. Em outra modalidade exemplar, a bactéria gram-negativa é selecionada do grupo constituído por espécies de *Acinetobacter*, espécies de *Pseudomonas*, espécies de *Escherichia*, espécies de *Klebsiella*, espécies de *Enterobacter*, espécies de

Bacteroides, espécies de *Citrobacter*, espécies de *Proteus*, espécies de *Providencia*, espécies de *Serratia*, espécies de *Stenotrophomonas* e espécies de *Burkholderia*. Em outra modalidade exemplar, a bactéria gram-negativa é selecionada do grupo constituído por *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella pneumophila*, *Escherichia coli*, *Yersinia pestis*, *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter jejuni*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahemolyticus*, *Treponema pallidum*, *Rickettsia prowazekii*, *Rickettsia rickettsii*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia psittaci*, *Brucella abortus*, *Agrobacterium tumefaciens*, *Francisella tularensis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter baumannii*, *Bacteroides fragilis*, *Citrobacter freundii*, *Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii*, *Serratia marcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia* e *Burkholderia cepacia*. Em outra modalidade exemplar, a bactéria gram-negativa é selecionada do grupo constituído por *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter baumannii*, *Bacteroides fragilis*, *Citrobacter freundii*, *Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii*, *Serratia marcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia* e *Burkholderia cepacia*. Em outra modalidade exemplar, a bactéria gram-negativa é selecionada do grupo constituído por *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter sakazakii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens* e *Citrobacter freundii*. Em outra modalidade exemplar, a bactéria gram-negativa é uma *Providencia* spp..

[00146] Em uma modalidade exemplar, o microorganismo é uma bactéria ácido rápido. Em outra modalidade exemplar, a bactéria é uma *Mycobacterium* spp.. Em outra modalidade exemplar, a bactéria é *Mycobacterium avium*. Em outra modalidade exemplar, a bactéria é *Mycobacterium avium-intracellulare*. Em outra modalidade exemplar, a

bactéria é *Mycobacterium kansasii*. Em outra modalidade exemplar, a bactéria é *Mycobacterium leprae*. Em outra modalidade exemplar, a bactéria é *Mycobacterium lepromatosis*. Em outra modalidade exemplar, a bactéria é *Mycobacterium africanum*. Em outra modalidade exemplar, a bactéria é *Mycobacterium canetti*. Em outra modalidade exemplar, a bactéria é *Mycobacterium microti*. Em outra modalidade exemplar, a bactéria é *Mycobacterium tuberculosis*. Em outra modalidade exemplar, a bactéria é *Mycobacterium tuberculosis* que é resistente à múltiplas drogas. Em outra modalidade exemplar, a bactéria é *Mycobacterium tuberculosis* que é extensivamente resistente à droga. Em outra modalidade exemplar, a bactéria é *Mycobacterium tuberculosis* que é resistente à rifampicina. Em outra modalidade exemplar, a bactéria é *Mycobacterium tuberculosis* que é resistente à isoniazida. Em outra modalidade exemplar, a bactéria é *Mycobacterium tuberculosis* que é resistente à canamicina. Em outra modalidade exemplar, a bactéria é *Mycobacterium tuberculosis* que é resistente à capreomicina. Em outra modalidade exemplar, a bactéria é *Mycobacterium tuberculosis* que é resistente à amicacina.

[00147] Em outra modalidade exemplar, a bactéria é espécies de *Pseudomonas*. Em outra modalidade exemplar, a bactéria é *Pseudomonas aeruginosa*. Em outra modalidade exemplar, a bactéria é selecionada do grupo constituído por *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia* e *Burkholderia cepacia*. Em outra modalidade exemplar, a bactéria é *Acinetobacter baumannii*. Em outra modalidade exemplar, a bactéria é *Stenotrophomonas maltophilia*. Em outra modalidade exemplar, a bactéria é *Burkholderia cepacia*. Em outra modalidade exemplar, a bactéria é espécies de *Acinetobacter*. Em outra modalidade exemplar, a bactéria é *Acinetobacter anitratus*. Em outra modalidade exemplar, a bactéria é selecionada do grupo constituído por *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter sakazakii*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*,

Serratia marcescens, *Citrobacter freundii* e *Providencia spp.* Em outra modalidade exemplar, a bactéria é selecionada do grupo constituído por *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter sakazakii*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Providencia spp.*, *S. aureus*, *S. pneumonia*, *S. pyogenes*, *E. faecalis*, e *E. faecium*. Em outra modalidade exemplar, a bactéria é selecionada do grupo constituído por *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*. Em outra modalidade exemplar, a bactéria é selecionada do grupo constituído por *S. aureus*, *S. pneumonia*, *S. pyogenes*, *E. faecalis*, e *E. faecium*. Em outra modalidade exemplar, a bactéria é selecionada do grupo constituído por Viridans grupo *Strep.*. Em outra modalidade exemplar, a bactéria é selecionada do grupo constituído por *Strep. mitis*, *Strep. mutans*, *Strep. oralis*, *Strep. sanguis*, *Strep. sobrinus* e *Strep. millari*. Em outra modalidade exemplar, a bactéria é *S. pneumonia*. Em outra modalidade exemplar, a bactéria é *H. influenzae*. Em outra modalidade exemplar, a bactéria é *S. aureus*. Em outra modalidade exemplar, a bactéria é *M. catarrhalis*. Em outra modalidade exemplar, a bactéria é *M. pneumoniae*. Em outra modalidade exemplar, a bactéria é *L. pneumoniae*. Em outra modalidade exemplar, a bactéria é *C. pneumoniae*. Em outra modalidade exemplar, a bactéria é *S. pyogenes*. Em outra modalidade exemplar, a bactéria é um anaeróbio. Em outra modalidade exemplar, a bactéria é uma espécie de *Alcaligenes*. Em outra modalidade exemplar, a bactéria é uma *B. cepacia*. Em outra modalidade exemplar, a bactéria é selecionada do grupo constituído por *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii*, *Serratia marcescens*, e *Citrobacter freundii*. Em outra modalidade exemplar, a bactéria é resistente à meticilina. Em outra modalidade exemplar, a bactéria é *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina. Em outra modalidade exemplar, a bactéria é selecionada do grupo constituído por *Streptococcus*

pneumoniae, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium catarrhalis*, *Mycobacterium pneumoniae*, *Legionella pneumophila* e *Chlamydia pneumoniae*. Em outra modalidade exemplar, a bactéria é selecionado do grupo constituído por *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, e *Enterococcus faecium*. Em outra modalidade exemplar, a bactéria é selecionada do grupo constituído por *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* e *Streptococcus pneumoniae*.

[00148] Em uma modalidade exemplar, o microorganismo é uma bactéria, que é selecionada do grupo constituído por bacilo, incluindo espécies de *Bacillus*, espécies de *Corynebacterium* (também *Propionibacterium*) e espécies de *Clostridium*; bactéria filamentosa, incluindo espécies de *Actinomyces* e espécies de *Streptomyces*; bacilos, tais como espécies de *Pseudomonas*, espécies de *Brucella*, espécies de *Agrobacterium*, espécies de *Bordetella*, espécies de *Escherichia*, espécies de *Shigella*, espécies de *Yersinia*, espécies de *Salmonella*, espécies de *Klebsiella*, espécies de *Enterobacter*, espécies de *Haemophilus*, espécies de *Pasteurella* e espécies de *Streptobacillus*; espécies espiroquetais, espécies de *Campylobacter*, espécies de *Vibrio*; e bactéria intracelular incluindo espécies de *Rickettsiae* e espécies de *Chlamydia*.

VI. b) Infecção por microorganismo

[00149] Os compostos da invenção e/ou combinações da invenção exibem potência contra microorganismos, tal como bactéria, e, portanto, têm o potencial para serem utilizados para tratar e/ou evitar uma infecção por

microorganismo, tal como uma infecção bacteriana.

[00150] Em um aspecto adicional, a invenção provê um método de tratamento de uma infecção bacteriana compreendendo administrar a um animal sofrendo da infecção uma quantidade eficaz de um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, desse modo tratando a infecção bacteriana. Em uma modalidade exemplar, a invenção provê um método de tratamento de uma infecção bacteriana compreendendo administrar a um animal sofrendo da infecção uma quantidade eficaz de um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e uma quantidade eficaz de um antibiótico, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, desse modo tratando a infecção bacteriana.

[00151] Em um aspecto adicional, a invenção provê um método de evitar uma infecção bacteriana compreendendo administrar a um animal uma quantidade profilática de um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, desse modo tratando a infecção bacteriana. Em uma modalidade exemplar, a invenção provê um método de evitar uma infecção bacteriana compreendendo administrar a um animal uma quantidade profilática de um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e uma quantidade eficaz de um antibiótico, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, desse modo tratando a infecção bacteriana.

VI. c) Doenças

[00152] Os compostos da invenção e/ou combinações da invenção exibem potência contra microorganismos, tal como bactéria, e portanto têm o potencial para atingir eficácia terapêutica nos animais descritos aqui.

[00153] Em outro aspecto, a invenção provê um método de tratar e/ou evitar uma doença. Em uma modalidade exemplar, o método inclui administrar ao animal uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção, desse modo tratando e/ou evitando a doença. Em uma

modalidade exemplar, o método inclui administrar ao animal uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma combinação da invenção, desse modo tratando e/ou evitando a doença. Em uma modalidade exemplar, o composto da invenção ou a combinação da invenção pode ser utilizado em terapia médica humana ou veterinária, particularmente no tratamento ou profilaxia de doença associada à bactéria. Em uma modalidade exemplar, o composto é descrito aqui, ou um sal, pró-droga, hidrato ou solvente do mesmo, ou uma combinação dos mesmos. Em uma modalidade exemplar, a invenção provê um composto descrito aqui, ou uma pró-droga do mesmo. Em uma modalidade exemplar, a invenção provê um composto descrito aqui, ou um sal, hidrato ou solvente do mesmo. Em uma modalidade exemplar, a invenção provê um composto descrito aqui, ou um sal do mesmo. Em outra modalidade exemplar, o composto da invenção é um composto descrito aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em uma modalidade exemplar, o composto é um composto descrito aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em uma modalidade exemplar, o composto está de acordo com uma fórmula descrita aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma. Em uma modalidade exemplar, o composto é parte de uma combinação descrita aqui. Em uma modalidade exemplar, o composto é parte de uma formulação farmacêutica descrita aqui. Em outra modalidade exemplar, a doença é uma doença sistêmica. Em outra modalidade exemplar, a doença é uma doença tópica. Em uma modalidade exemplar, o animal sendo administrado o composto não está de outro modo em necessidade de tratamento com o composto.

[00154] Em uma modalidade exemplar, a doença é tratada através de administração oral de um composto da invenção e/ou uma combinação da invenção. Em uma modalidade exemplar, a doença é tratada através de administração intravenosa de um composto da invenção e/ou uma combinação da invenção. Em uma modalidade exemplar, a doença é tratada

através de administração subcutânea de um composto da invenção e/ou uma combinação da invenção.

Doenças Sistêmicas

[00155] Em outro aspecto, a invenção provê um método de tratamento de uma doença sistêmica. O método envolve contatar um animal com um composto da invenção e/ou uma combinação da invenção.

[00156] Em outra modalidade exemplar, a doença é associada com uma bactéria descrita aqui. Em outra modalidade exemplar, a doença é associada com infecção por uma bactéria Gram-positiva. Em uma modalidade exemplar, a doença é associada com uma espécie de *Staphylococcus*. Em outra modalidade exemplar, a doença é selecionada do grupo constituído por pneumonia, gastroenterite, síndrome do choque tóxico, pneumonia adquirida na comunidade (CAP), meningite, artrite séptica, infecção do trato urinário, bacteremia, endocardite, osteomielite, infecção de pele e estrutura da pele. Em uma modalidade exemplar, a doença é associada com uma espécie de *Streptococcus*. Em outra modalidade exemplar, a doença é selecionada do grupo constituído por inflamação de garganta, infecções de pele, fascíte necrotizante, síndrome de choque tóxico, pneumonia, otite média e sinusite. Em uma modalidade exemplar, a doença está associada com uma espécie de *Actinomyces*. Em outra modalidade exemplar, a doença é actinomicose. Em uma modalidade exemplar, a doença está associada com um espécie de *Nocardia*. Em outra modalidade exemplar, a doença é pneumonia. Em uma modalidade exemplar, a doença está associada com uma espécie de *Corynebacterium*. Em outra modalidade exemplar, a doença é difteria. Em uma modalidade exemplar, a doença está associada com uma espécie de *Listeria*. Em outra modalidade exemplar, a doença é meningite. Em uma modalidade exemplar, a doença está associada com uma espécie de *Bacillus*. Em outra modalidade exemplar, a doença é antrax ou envenenamento alimentar. Em uma modalidade exemplar, a doença está associada com uma

espécie de *Clostridium*. Em outra modalidade exemplar, a doença é selecionada do grupo constituído por botulismo, tétano, gangrena gasosa e diarreia.

[00157] Em uma modalidade exemplar, a doença está associada com uma espécie de *Mycobacterium*. Em uma modalidade exemplar, a doença é associada com *Mycobacterium tuberculosis*. Em uma modalidade exemplar, a doença é associada com *Mycobacterium kansasii*. Em uma modalidade exemplar, a doença é associada com *Mycobacterium avium-intracellulare*. Em outra modalidade exemplar, a doença é lepra. Em outra modalidade exemplar, a doença é tuberculose. Em outra modalidade exemplar, a doença é tuberculose pulmonar. Em outra modalidade exemplar, a doença é tuberculose extrapulmonar. Em outra modalidade exemplar, a doença é associada com tuberculose resistente à múltiplas drogas. Em outra modalidade exemplar, a doença é associada com tuberculose resistente extensivamente à droga.

[00158] Em outra modalidade exemplar, a doença é associada com infecção por uma bactéria Gram-negativa. Em uma modalidade exemplar, a doença está associada com uma espécie de *Neisseria*. Em outra modalidade exemplar, a doença é selecionada do grupo constituído por meningite, gonorréia, otite externa e foliculite. Em uma modalidade exemplar, a doença é associada com uma espécie de *Escherichia*. Em outra modalidade exemplar, a doença é selecionada do grupo constituído por diarreia, infecções do trato urinário, meningite, sepsia e HAP. Em uma modalidade exemplar, a doença está associada com uma espécie de *Shigella*. Em outra modalidade exemplar, a doença é selecionada do grupo constituído por diarreia, bacteremia, endocardite, meningite e gastroenterite. Em uma modalidade exemplar, a doença está associada com uma espécie de *Salmonella*. Em outra modalidade exemplar, a doença é selecionada do grupo constituído por febre Tifoide, sepsia, gastroenterite, endocardite, sinusite e meningite. Em uma modalidade exemplar, a doença está associada com uma espécie de *Yersinia*. Em outra

modalidade exemplar, a doença é selecionada do grupo constituído por febre Tifoide, peste bubônica, febre entérica e gastroenterite. Em uma modalidade exemplar, a doença está associada com uma espécie de *Klebsiella*. Em outra modalidade exemplar, a doença é sepsia ou infecção do trato urinário. Em uma modalidade exemplar, a doença está associada com uma espécie de *Proteus*. Em outra modalidade exemplar, a doença é uma infecção do trato urinário. Em uma modalidade exemplar, a doença é associada com uma espécie de *Enterobacter*. Em outra modalidade exemplar, a doença é uma infecção adquirida no hospital. Em uma modalidade exemplar, a doença está associada com uma espécie de *Serratia*. Em outra modalidade exemplar, a doença é selecionada do grupo constituído por uma infecção do trato urinário, infecção de pele e estrutura da pele e pneumonia. Em uma modalidade exemplar, a doença está associada com uma espécie de *Vibrio*. Em outra modalidade exemplar, a doença é cólera ou gastroenterite. Em uma modalidade exemplar, a doença está associada com uma espécie de *Campylobacter*. Em outra modalidade exemplar, a doença é gastroenterite. Em uma modalidade exemplar, a doença está associada com uma espécie de *Helicobacter*. Em outra modalidade exemplar, a doença é gastrite crônica. Em uma modalidade exemplar, a doença está associada com uma espécie de *Pseudomonas*. Em outra modalidade exemplar, a doença é selecionada do grupo constituído por pneumonia, osteomielite, infecções por queimadura, sepsia, UTIs, endocardite, otite e infecções de córnea. Em uma modalidade exemplar, a doença está associada com uma espécie de *Bacteroides*. Em outra modalidade exemplar, a doença é doença periodontal ou pneumonia por aspiração. Em uma modalidade exemplar, a doença está associada com uma espécie de *Haemophilus*. Em outra modalidade exemplar, a doença é selecionada do grupo constituído por meningite, epiglottite, artrite séptica, sepsia, cancroide e vaginite. Em uma modalidade exemplar, a doença está associada com uma espécie de *Bordetella*. Em outra modalidade exemplar, a

doença é Coqueluxe. Em uma modalidade exemplar, a doença está associada com uma espécie de *Legionella*. Em outra modalidade exemplar, a doença é pneumonia ou febre pontíaca. Em uma modalidade exemplar, a doença está associada com uma espécie de *Francisella*. Em outra modalidade exemplar, a doença é tularemia. Em uma modalidade exemplar, a doença está associada com uma espécie de *Brucella*. Em outra modalidade exemplar, a doença é brucelose. Em uma modalidade exemplar, a doença está associada com uma espécie de *Pasteurella*. Em outra modalidade exemplar, a doença é uma infecção de pele. Em uma modalidade exemplar, a doença está associada com uma espécie de *Gardnerella*. Em outra modalidade exemplar, a doença é vaginite. Em uma modalidade exemplar, a doença está associada com uma espécie de *Spirochetes*. Em outra modalidade exemplar, a doença é sífilis ou doença de Lyme. Em uma modalidade exemplar, a doença está associada com uma espécie de *Chlamydia*. Em outra modalidade exemplar, a doença é clamídia. Em uma modalidade exemplar, a doença está associada com uma espécie de *Rickettsiae*. Em outra modalidade exemplar, a doença é Febre maculosa ou tifo.

[00159] Em uma modalidade exemplar, a doença é associada com *Mycoplasma pneumoniae*. Em outra modalidade exemplar, a doença é traqueobronquite ou pneumonia andante. Em uma modalidade exemplar, a doença é associada com *Ureaplasma urealyticum*. Em outra modalidade exemplar, a doença é uretrite. Em outra modalidade exemplar, a doença é pielonefrite. Em outra modalidade exemplar, a doença é uma infecção intra-abdominal. Em outra modalidade exemplar, a doença é neutropenia febril. Em outra modalidade exemplar, a doença é uma infecção pélvica. Em outra modalidade exemplar, a doença é bacteraemia. Em outra modalidade exemplar, a doença é septicaemia.

[00160] Em uma modalidade exemplar, a doença é uma exacerbação aguda da doença pulmonar obstrutiva crônica. Em uma modalidade exemplar,

a doença é doença pulmonar obstrutiva crônica. Em uma modalidade exemplar, a doença é faringite. Em uma modalidade exemplar, a doença é tonsilite. Em uma modalidade exemplar, a doença é Exacerbação Aguda de Bronquite Crônica (AECB). Em uma modalidade exemplar, a doença é cervicite. Em uma modalidade exemplar, a doença é doença de úlcera genital.

[00161] Em uma modalidade exemplar, para qualquer um dos métodos descritos acima, o animal é selecionado do grupo constituído por humano, gado, veado, rena, cabra, abelha de mel, porco, ovelha, cavalo, vaca, touro, cão, porquinho da índia, gerbila, coelho, gato, camelo, iaque, elefante, avestruz, lontra, galinha, pato, ganso, galinha de angola, pombo, cisne e peru. Em outra modalidade exemplar, para qualquer um dos métodos descritos acima, o animal é selecionado do grupo constituído por um humano, gado, cabra, porco, ovelha, cavalo, vaca, touro, cão, porquinho da índia, gerbila, coelho, gato, galinha e peru. Em outra modalidade exemplar, para qualquer um dos métodos descritos acima, o animal é um humano.

[00162] Em uma modalidade exemplar, para qualquer um dos métodos descritos acima, um composto da invenção, uma combinação da invenção, um composto descrito aqui ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou combinação descrita aqui, e/ou uma formulação farmacêutica descrita aqui pode ser utilizado.

VII. Formulação Farmacêutica

[00163] Em outro aspecto, a invenção provê uma formulação farmacêutica compreendendo: a) um composto da invenção; e b) um excipiente farmaceuticamente aceitável. Em outro aspecto, a invenção provê uma formulação farmacêutica compreendendo: a) uma combinação da invenção; e b) um excipiente farmaceuticamente aceitável. Em uma modalidade exemplar, o composto está de acordo com uma fórmula descrita aqui. Em uma modalidade exemplar, o composto está de acordo com um exemplo descrito aqui. Em uma modalidade exemplar, o composto da

invenção ou combinação da invenção é um composto descrito aqui ou combinação descrita aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em uma modalidade exemplar, o composto da invenção é um composto descrito aqui.

[00164] Em uma modalidade exemplar, o composto da invenção está presente em uma formulação farmacêutica em uma quantidade entre cerca de 0.0001% a cerca de 60% (p/p). Em uma modalidade exemplar, a quantidade está entre cerca de 0.01% a cerca de 10% (p/p). Em uma modalidade exemplar, a quantidade está entre cerca de 0.1% a cerca de 10% (p/p). Em uma modalidade exemplar, a quantidade está entre cerca de 0.25% à cerca de 6% (p/p). Em uma modalidade exemplar, a quantidade está entre cerca de 0.5% a cerca de 5% (p/p). Em uma modalidade exemplar, a quantidade está entre cerca de 0.1% e cerca de 1.0% (p/p). Em uma modalidade exemplar, a quantidade está entre cerca de 1.0% e cerca de 2.0% (p/p). Em uma modalidade exemplar, a quantidade está entre cerca de 2.0% e cerca de 3.0% (p/p). Em uma modalidade exemplar, a quantidade está entre cerca de 3.0% e cerca de 4.0% (p/p). Em uma modalidade exemplar, a quantidade está entre cerca de 4.0% e cerca de 5.0% (p/p).

[00165] As formulações farmacêuticas da invenção podem ter uma variedade de formas adaptadas à rota escolhida de administração. Aqueles versados na técnica reconhecerão várias metodologias sintéticas que podem ser empregadas para preparar formulações farmacêuticas atóxicas incorporando os compostos descritos aqui. Aqueles versados na técnica reconhecerão uma ampla variedade de solventes farmaceuticamente aceitáveis atóxicos que podem ser utilizados para preparar solvatos dos compostos da invenção, tal como água, etanol, propileno glicol, óleo mineral, óleo vegetal e dimetilsulfóxido (DMSO).

[00166] As composições da invenção podem ser administradas oralmente, topicamente, parentalmente, por inalação ou pulverização ou

retalmente em formulações unitárias de dosagem contendo transportadores farmacêuticamente aceitáveis atóxicos convencionais, adjuvantes e veículos. Entende-se adicionalmente que o melhor método de administração pode ser uma combinação de métodos. Administração oral na forma de uma pílula, cápsula, elixir, xarope, pastilha, trocisco, ou outros é particularmente preferencial. O termo parenteral como utilizado aqui inclui injeções subcutâneas, intradérmicas, intravasculares (por exemplo, intravenosas), intramusculares, espinhais, intratecais ou outras injeções ou técnicas de infusão.

[00167] As formulações farmacêuticas contendo compostos da invenção são preferencialmente na forma adequada para uso oral, por exemplo, como comprimidos, trociscos, pastilhas, suspensões aquosas ou oleicas, pós dispersáveis ou grânulos, emulsão, cápsulas rígidas ou macias, ou xaropes ou elixires.

[00168] Composições destinadas para uso oral podem ser preparadas de acordo com qualquer método conhecido na técnica para a fabricação de formulações farmacêuticas, e tais composições podem conter um ou mais agentes selecionados do grupo constituído por agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes de coloração e agentes conservantes para prover preparações farmacêuticamente elegantes e palatáveis. Comprimidos podem conter o ingrediente ativo em admistura com excipientes farmacêuticamente aceitáveis atóxicos que são adequados para a fabricação de comprimidos. Esses excipientes podem ser por exemplo, diluentes inertes, tal como carbonato de cálcio, carbonato de sódio, lactose, fosfato de cálcio ou fosfato de sódio; agentes de granulação e desintegrantes, por exemplo, amido de milho, ou ácido alginico; agentes de ligação, por exemplo amido, gelatina ou acácia; agentes de lubrificação, por exemplo estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco; e extensores e agentes de volume, tal como celulose microcristalina. Os comprimidos podem ser descobertos ou eles podem ser

cobertos por técnicas conhecidas para atrasar desintegração e absorção no trato gastrointestinal e desse modo provê uma ação sustentada sobre um período mais longo. Por exemplo, um material de atraso de tempo tal como gliceril monoestearato ou gliceril distearato pode ser empregado.

[00169] Formulações para uso oral podem ser também apresentados como cápsulas de gelatina rígida em que o ingrediente ativo é misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caolina, ou como cápsulas de gelatina macia em que o ingrediente ativo é misturado com água ou um meio oleico, por exemplo óleo de amendoim, parafina líquida ou óleo de oliva.

[00170] Suspensões aquosas contém os materiais ativos em admistura com excipientes adequados para a fabricação de suspensões aquosas. Tais excipientes são agentes de suspensão, por exemplo carbóximetilcelulose de sódio, metilcelulose, hidróxipropilmetilcelulose, alginato de sódio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto e goma acácia; e agentes de dispersão ou umidificantes, que podem ser um fosfatídeo ocorrente naturalmente, por exemplo, lecitina, ou produtos de condensação de um óxido de alquilenos com ácidos graxos, por exemplo estearato de polióxietileno, ou produtos de condensação de óxido etileno com alcoóis alifáticos de cadeia longa, por exemplo heptadecaetilenoóxicetanol, ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e um hexitol tal como monooleato de polióxietileno sorbitol, ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e hexitol anidridos, por exemplo monooleato de polietileno sorbitan. As suspensões aquosas também podem conter um ou mais conservantes, por exemplo etila, ou n-propil p-hidróxibenzoato, um ou mais agentes de coloração, um ou mais agentes aromatizantes, e um ou mais agentes edulcorantes, tal como sacarose ou sacarina.

[00171] Suspensões oleicas podem ser formuladas suspendendo os

ingredientes ativos em um óleo vegetal, por exemplo óleo de amendoim, óleo de oliva, óleo de gergelim ou óleo de coco, ou em um óleo mineral tal como uma parafina líquida. As suspensões oleicas podem conter um agente espessante, por exemplo cera de abelha, parafina rígida ou álcool de alcetil. Agentes edulcorantes tais como aqueles exibidos acima, e agentes aromatizantes podem ser adicionados às preparações orais palatáveis. Essas composições podem ser conservadas pela adição de um antioxidante tal como ácido ascórbico.

[00172] Pós dispersáveis e grânulos adequados para a preparação de uma suspensão aquosa pela adição de água provêm o ingrediente ativo em admistura com um agente de dispersão ou de umidificação, agente de suspensão e um ou mais conservantes. Agentes de dispersão ou umidificante adequados e agentes de suspensão são exemplificados por aqueles já mencionados acima. Outros agentes de dispersão incluem polímeros hidrofílicos, eletrólitos, TweenTM 60 ou 80, PEG, polivinilpirrolidona (PVP; comercialmente conhecido como PlasdoneTM), e os agentes de dispersão a base de carboidrato tal como, por exemplo, hidróxipropilcelulose e hidróxipropilcelulose éteres (por exemplo, HPC, HPC-SL, e HPC-L), hidróxipropilmetilcelulose e hidróxipropilmetilcelulose éteres (por exemplo, HPMC K100, HPMC K4M, HPMC K15M, e HPMC K100M), carbóximetilcelulose sódio, metilcelulose, hidróxietilcelulose, hidróxipropilmetilcelulose ftalato, hidróxipropilmetilcelulose acetato estearato, celulose não cristalina, silicatos de magnésio e alumínio, trietanolamina, álcool polivinil (PVA), polivinilpirrolidona/copolímero de vinil acetato (PlasdoneTM, por exemplo, S-630), polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol com óxido de etileno e formaldeído (também conhecido como tiloxapol), poloxâmeros (por exemplo, Pluronic F68TM, F88TM e F108TM, que são copolímeros de bloco de óxido etileno e óxido propileno); e poloxaminas (por exemplo, Tetronic 9080, também conhecido como

Poloxamine 9080, que é um copolímero de bloco tetrafuncional derivado de adição sequencial de óxido propileno e óxido etileno para etilenodiamina (BASF Corporation, Parsippany, N.J.)). Excipientes adicionais, por exemplo agentes edulcorantes, aromatizantes e de coloração, também podem estar presentes.

[00173] Formulações farmacêuticas da invenção também podem estar na forma de emulsões de óleo em água e emulsões de água em óleo. A fase oleica pode ser um óleo vegetal, por exemplo óleo de oliva ou óleo de amendoim, ou um óleo mineral, por exemplo parafina líquida ou misturas desses. Agentes emulsificadores adequados podem ser gomas ocorrentes naturalmente, por exemplo goma acácia ou goma tragacanto; fosfatídeos ocorrentes naturalmente, por exemplo óleo de soja, lecitina, e ésteres ou ésteres parciais derivados de ácidos graxos e hexitol; anidridos, por exemplo monooleato de sorbitan; e produtos de condensação dos referidos ésteres parciais com óxido etileno, por exemplo monooleato de polióxietileno sorbitan. As emulsões também podem conter agentes edulcorantes e aromatizantes.

[00174] Xaropes e elixires podem ser formulados com agentes edulcorantes, por exemplo glicerol, propileno glicol, sorbitol ou sacarose. Tais formulações também podem conter um demulcento, um conservante, e agentes aromatizantes e de coloração. As formulações farmacêuticas podem estar na forma de uma suspensão aquosa ou oleaginosa injetável estéril. Essa suspensão pode ser formulada de acordo com a técnica conhecida utilizando aqueles agentes de dispersão ou umidificantes adequados e agentes de suspensão, que foram mencionados acima. A preparação injetável estéril também pode ser uma solução injetável estéril ou suspensão em um diluente ou solvente parenteralmente aceitável atóxico, por exemplo como uma solução em 1,3-butanodiol. Dentre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados estão água, solução de Ringer e solução de cloreto de

sódio isotônico. Além disso, óleos estéreis, fixos, são convencionalmente empregados como um meio de solvente ou suspensão. Para este fim qualquer óleo fixo brando incluindo mono e diglicerídeos sintético. Além disso, ácidos graxos tal como ácido oleico utilizam na preparação de injetáveis.

[00175] A composição da invenção também pode ser administrada na forma de supositórios, por exemplo, para administração retal da droga. Essas composições podem ser preparadas misturando a droga com um excipiente não irritante que é sólido em temperaturas ordinárias mas líquido na temperatura retal e irão, portanto, derreter no reto para liberar a droga. Tais materiais são manteiga de cacau e polietileno glicóis.

[00176] Alternativamente, as composições podem ser administradas parenteralmente em um meio estéril. A droga, dependendo do veículo e concentração utilizados, pode ou ser suspensa ou dissolvida no veículo. Vantajosamente, adjuvantes tais como anestésicos locais, conservantes e agentes de tamponamento podem ser dissolvidos no veículo.

[00177] Para administração aos animais não humanos, a composição contendo o composto terapêutico pode ser adicionada ao alimento do animal ou água de beber do animal. Também, será conveniente formular produtos de alimento e água de beber do animal de modo que o animal tome em uma quantidade apropriada o composto em sua dieta. Será adicionalmente conveniente apresentar o composto em uma composição como uma pré-mistura para adição ao alimento ou água de beber. A composição também pode ser adicionada com um alimento ou suplemento de bebida para humanos.

[00178] Níveis de dosagem da ordem de cerca de 5 mg a cerca de 250 mg por quilograma do peso corporal por dia e mais preferencialmente de cerca de 25 mg a cerca de 150 mg por quilograma do peso corporal por dia, são úteis no tratamento das condições indicadas acima. A quantidade ingrediente ativo que pode ser combinada com os materiais transportadores

para produzir uma forma de dosagem única irá variar dependendo da condição sendo tratada e o modo particular de administração. Formas unitárias de dosagem irão conter geralmente entre de cerca de 1 mg a cerca de 500 mg de um ingrediente ativo.

[00179] Frequência de dosagem também pode variar dependendo do composto utilizado e a doença particular tratada. No entanto, para tratamento da maioria das desordens, um regime de dosagem de 4 vezes diariamente ou menos é preferencial. Será entendido, no entanto, que o nível de dose específica para qualquer paciente particular dependerá de uma variedade de fatores incluindo a atividade do composto específico empregado, a idade, peso corporal, saúde geral, sexo, dieta, tempo de administração, rota de administração e taxa de excreção, combinação de droga e a gravidade da doença particular submetida à terapia.

[00180] Compostos preferenciais da invenção terão propriedades farmacológicas desejáveis que incluem, mas não estão limitados a, biodisponibilidade oral, toxicidade inferior, ligação de proteína de soro inferior e meias vidas in vitro e in vivo desejáveis. Penetração da barreira hematoencefálica para compostos utilizados para tratar desordens de CNS é necessária, enquanto níveis cerebrais inferiores dos compostos utilizados para tratar desordens periféricas são frequentemente preferenciais.

[00181] A quantidade de composição requerida para uso no tratamento não irá variar apenas com o composto particular selecionado, mas também com a rota de administração, a natureza da condição sendo tratada e a idade e condição do paciente e irá ultimamente estar ao critério do médico atendente ou clínico.

[00182] Em uma modalidade exemplar, a composição farmacêutica descrita aqui inclui um ingrediente ativo adicional. Em outra modalidade exemplar, o ingrediente ativo adicional é um composto que foi aprovado para uso humano pela *United States Food and Drug Administration*. Em outra

modalidade exemplar, o ingrediente ativo adicional é um agente imunossupressor. Ainda em outra modalidade exemplar, o ingrediente ativo adicional é selecionado do grupo constituído por corticosteroides, aminosalicilatos, azatioprina (6-mercaptopurina), metotrexato e ciclosporina, etanercept, infliximab, adalimumab, alefacept, efalizumab e anacina.

[00183] Ainda em outra modalidade exemplar, o ingrediente ativo adicional é selecionado do grupo constituído por betametasona, tacrolimos e pimecrolimos. Ainda em outra modalidade exemplar, o ingrediente ativo adicional é selecionado do grupo constituído por um análogo de vitamina D ativada e um arotinoide (um análogo de ácido retinóico aromático). Ainda em outra modalidade exemplar, o ingrediente ativo adicional é carcipotriol, tal como Tazorac (tazaroteno).

VII. a) Formulações tópicas

[00184] Em uma modalidade preferencial, os métodos da invenção podem ser empregados através da aplicação tópica dos compostos descritos aqui. Administração tópica inclui, por exemplo, rotas de administração transmucosais, transdérmicas, unguais e transunguais. As composições tópicas úteis na presente invenção podem ser feitas em uma ampla variedade dos tipos de produto. Esses incluem, mas não estão limitados a, loções, cremes, géis, bastões, pulverizadores, pomadas, pastas, espumas, mousses, máscaras, cremes para olhos, gotas de olho ou ouvido, curativos impregnados, toalhetes, limpantes incluindo sabões, lavadores corporais e shampoos, e produtos de maquiagem, tais como bases, blushes, batons, e sombras de olho, dentre outros. Esses tipos de produtos podem compreender vários tipos de sistemas de transportador incluindo, mas não limitado às partículas, nanopartículas e lipossomos. Se desejado, agentes de desintegração podem ser adicionados, tal como o polivinil pirrolidona reticulado, ágar ou ácido algínico ou um sal dos mesmos tal como alginato de sódio. Técnicas para formulação e administração podem ser encontradas no Remington: The

Science and Practice of Pharmacy, supra. A formulação pode ser selecionada para maximizar a entrega para um sítio alvo no corpo. As formulações também podem incluir vários colorantes convencionais, fragrâncias, espessantes, conservantes, umectantes, emolientes, demulcentes, excipiente solubilizantes, dispersantes, potenciadores de penetração, agentes plastificantes, conservantes, estabilizadores, demulsificadores, agentes umidificantes, protetores solares, emulsificantes, hidratantes, adstringentes, desodorantes, e outros, que podem ser adicionados para prover benefícios adicionais tal como, por exemplo, melhorar a sensação e/ou aparência da preparação tópica.

[00185] Loções, que são preparação que devem ser aplicadas à pele, unha, cabelo, superfície da unha afiada ou pé sem atrito, normalmente são líquidas ou preparações semi líquidas em que sólido dividido finamente, ceroso ou líquido são dispersos. Loções irão conter normalmente agentes de suspensão para produzir dispersões melhores bem como compostos úteis para localizar e manter o agente ativo em contato com a pele, unha, cabelo, unha afiada ou pé, por exemplo, metilcelulose, sódio carbóximetil-celulose, ou outros.

[00186] Cremes contendo o agente ativo para entrega de acordo com a invenção são líquidos viscosos ou emulsões semi-sólidas, óleo em água ou água em óleo. Bases de creme são laváveis em água e contêm fase de óleo, um emulsificador e uma fase aquosa. A fase de óleo está compreendida geralmente de petrolato ou um álcool graxo, tal como álcool cetila ou estearil; a fase aquosa normalmente, embora não necessariamente, excede a fase de óleo em volume, e contém geralmente um umectante. O emulsificador em uma formulação de creme, como explicado no Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra, é geralmente surfactante não iônico, aniônico, catiônico ou anfotérico.

[00187] Cremes, que são preparações semi sólidas, normalmente são a base de petrolato ou outros derivados de petróleo. Como será apreciado pelo

versado ordinariamente na técnica, a base de creme específica a ser utilizada é uma que provê a entrega ótima para o agente ativo escolhido para uma determinada formulação, e, preferencialmente, provê outras características desejadas também, por exemplo, emoliência ou outros. Como com outros transportadores ou veículos, uma base de creme deve ser inerte, estável, não irritante e não sensibilizante. Como explicado no Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19a Ed. (Easton, Pa.: Mack Publishing Co., 1995), nas páginas 1399-1404, bases de creme podem ser agrupadas em quatro classes: bases oleaginosas; bases emulsificáveis; bases de emulsão; e bases solúveis em água. Bases de creme oleaginosas incluem, por exemplo, óleos vegetais, gorduras obtidas de animais, e hidrocarbonetos semi sólidos obtidos do petróleo. Bases de creme solúveis em água preferenciais são preparadas de polietileno glicóis de peso molecular variante; novamente, pode ser feita referência ao Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra, para informação adicional.

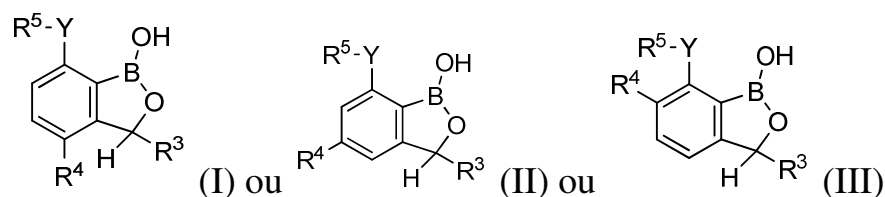
[00188] Formulações úteis da invenção também englobam pulverizadores e aerossóis. Pulverizadores geralmente provêm o agente ativo em uma solução aquosa e/ou alcoólica que pode ser passada sobre a pele, unha, cabelo, unha afiada ou pé para entrega. Tais pulverizadores incluem aqueles formulados para prover concentração da solução de agente ativo no local de administração após entrega, por exemplo, a solução de pulverização pode ser composta primariamente de álcool ou outro líquido volátil em que a droga ou agente ativo pode ser dissolvido. Após entrega para a pele, unha, cabelo, unha afiada ou pé, o transportador evapora, deixando agente ativo concentrado no local de administração. Exemplos de tecnologia aerossol como descrito nas patentes dos estados unidos US 6.682.716; 6.716.415; 6.716.417; 6.783.753; 7.029.658; e 7.033.575.

[00189] Exemplos de excipientes solubilizantes incluem ácidos graxos polietoxilados, diésteres de ácido graxo de PEG, monoéster de ácido graxo de

PEG e misturas de diéster, ésteres de ácido graxo de polietileno glicol glicerol, produtos de transesterificação de óleo de álcool, ácidos graxos poliglicerizados, ésters de ácido graxo de propileno glicol, misturas de ésteres de propileno glicol-ésteres de glicerol, mono- e diglicerídeos, esterol e derivados de esterol, ésteres de ácido graxo de sorbitano de polietileno glicol, éteres de alquila de polietileno glicol, ésteres de açúcar, fenóis de alquila de polietileno glicol, copolímeros de bloco polioxietileno-polioxipropileno, ésteres de ácido graxo de sorbitano, ésteres de ácido graxo de álcool inferior, tensoativos iônicos, ésteres de tocoferol, e ésteres de esterol.

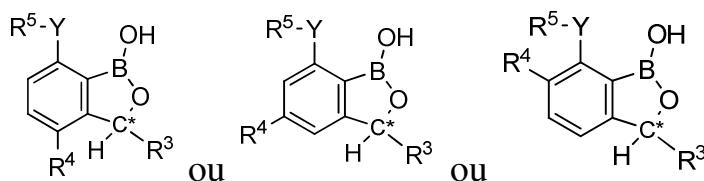
[00190] Modalidades exemplares são sumarizadas abaixo.

[00191] Em uma modalidade exemplar, a invenção provê um composto tendo uma estrutura de acordo com a fórmula que é:



em que R^3 é nitroalquila substituída ou não-substituída ou aminoalquila substituída ou não-substituída; R^4 é selecionado a partir do grupo consistindo em halogênio, alquila não-substituída, alcóxi não-substituído, e fenila não-substituída; Y é O ou S; e R^5 é selecionado a partir do grupo consistindo em alquila substituída ou não-substituída e heteroalquila substituída ou não-substituída; ou um sal, hidrato ou solvato dos mesmos.

[00192] Em uma modalidade exemplar, de acordo com o parágrafo acima tendo uma estrutura que é



em que C^* é um estereocentro de átomo de carbono que tem uma configuração que é (R) ou (S).

[00193] Em uma modalidade exemplar, de acordo com qualquer

um dos parágrafos acima, em que o estereocentro C* está em uma configuração (S).

[00194] Em uma modalidade exemplar, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, em que R^3 é $-(CR^{20}R^{21})_nNR^{22}R^{23}$ em que n é 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10;

cada R^{20} e cada R^{21} é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em H, R^{26} , OR^{26} , $NR^{26}R^{27}$, SR^{26} , $-S(O)R^{26}$, $-S(O)_2R^{26}$, $-S(O)_2NR^{26}R^{27}$, $-C(O)R^{27}$, $-C(O)OR^{27}$, e $-C(O)NR^{26}R^{27}$

R^{22} e R^{23} são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em H, $-S(O)R^{28}$, $-S(O)_2R^{28}$, $-S(O)_2NR^{28}R^{29}$, $-C(O)R^{28}$, $-C(O)OR^{28}$, $-C(O)NR^{28}R^{29}$, alquila substituída ou não-substituída, heteroalquila substituída ou não-substituída, cicloalquila substituída ou não-substituída, heterocicloalquila substituída ou não-substituída, arila substituída ou não-substituída, e heteroarila substituída ou não-substituída; em que cada R^{26} , cada R^{27} , cada R^{28} e cada R^{29} é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em H, alquila substituída ou não-substituída, heteroalquila substituída ou não-substituída, cicloalquila substituída ou não-substituída, heterocicloalquila substituída ou não-substituída, arila substituída ou não-substituída, e heteroarila substituída ou não-substituída.

[00195] Em uma modalidade exemplar, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, R^3 é $-CH_2NH_2$.

[00196] Em uma modalidade exemplar, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, R^3 é $-CH_2NH_2$, e C* tem uma configuração que é (S).

[00197] **[0003]** Em uma modalidade exemplar, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, R^4 é selecionado a partir do grupo consistindo em metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, e *sec*-butila.

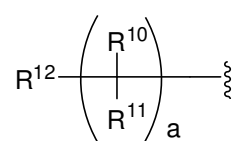
[00198] Em uma modalidade exemplar, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, R^4 é selecionado a partir do grupo consistindo em flúor, cloro, bromo, e iodo.

[00199] **[0004]** Em uma modalidade exemplar, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, R^4 é flúor.

[00200] Em uma modalidade exemplar, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, R^4 é cloro.

[00201] **[0005]** Em uma modalidade exemplar, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, R^4 é bromo.

[00202] Em uma modalidade exemplar, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, R^5 é:



em que a é 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10; cada R^{10} e cada R^{11} é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em H, alquila substituída ou não-substituída, OH e NH_2 ;

R^{12} é selecionado a partir do grupo consistindo em H, R^7 , halogênio, ciano, amidino, OR^7 , NR^7R^8 , SR^7 , $-N(R^7)S(O)_2R^8$, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)NR^7R^8$ em que cada R^7 e cada R^8 é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em H, alquila substituída ou não-substituída, heteroalquila substituída ou não-substituída, cicloalquila substituída ou não-substituída, heterocicloalquila substituída ou não-substituída, arila substituída ou não-substituída, e heteroarila substituída ou não-substituída.

[00203] Em uma modalidade exemplar, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, a é 1, 2, 3, 4, ou 5.

[00204] Em uma modalidade exemplar, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, a é 2, 3, ou 4.

[00205] Em uma modalidade exemplar, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, cada R^{10} e cada R^{11} é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em H, alquila substituída ou não-substituída, OH, e NH_2 .

[00206] Em uma modalidade exemplar, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, cada R^{10} e cada R^{11} é H.

[00207] Em uma modalidade exemplar, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, R^{12} é selecionado a partir do grupo consistindo em H, OH, NH_2 , metila, etila, $-NHS(O)_2CH_3$, ciano, $-NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)NHCH_2CH_3$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$, 4-(metóxi)fenila, benzila, benzóxi, $-NHC(O)OCH_2Ph$, $-C(O)NHCH_2CH_2OH$ e $-C(NH_2)(NH)$.

[00208] Em uma modalidade exemplar, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, Y é O.

[00209] Em uma modalidade exemplar, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, R^5 é alquila não-substituída.

[00210] Em uma modalidade exemplar, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, R^5 é selecionado a partir do grupo consistindo em metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, t-butila, e sec-butila.

[00211] Em uma modalidade exemplar, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, R^3 é $-CH_2NH_2$; e Y é O; e R^5 é alquila substituída ou não-substituída.

[00212] Em uma modalidade exemplar, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, R^3 é $-CH_2NH_2$; e R^4 é halogênio.

[00213] Em uma modalidade exemplar, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, R^4 é halogênio; Y é O; e R^5 é alquila não-substituída.

[00214] Em uma modalidade exemplar, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, R^3 é $-CH_2NH_2$, e C^* tem uma configuração que é (S) e R^4 é halogênio.

[00215] Em uma modalidade exemplar, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, R^3 é $-CH_2NH_2$, e C^* tem uma configuração que é (S), R^5 é alquila não-substituída e R^4 é halogênio.

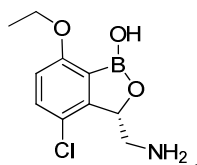
[00216] Em uma modalidade exemplar, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, Y é O, R^3 é $-CH_2NH_2$, e C^* tem uma configuração que

é (S), R⁵ é C₁ ou C₂ ou C₃ ou C₄ alquila não-substituída e R⁴ é halogênio.

[00217] Em uma modalidade exemplar, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, R³ é-CH₂NH₂; R⁴ é cloro; Y é O; e R⁵ é alquila substituída ou não-substituída.

[00218] **[0006]** Em uma modalidade exemplar, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, R³ é-CH₂NH₂; Y é O; e R⁵ é etila.

[00219] Em uma modalidade exemplar, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, o composto tem uma estrutura que é



[00220] Em uma modalidade exemplar, a invenção provê uma composição compreendendo: (a) a) um primeiro estereoisômero do composto de acordo com qualquer um dos parágrafos acima; b) pelo menos um estereoisômero adicional do primeiro estereoisômero; em que o primeiro estereoisômero está presente em um excesso enantiomérico de pelo menos 80% em relação ao referido pelo menos um estereoisômero adicional.

[00221] Em uma modalidade exemplar, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, em que o referido excesso enantiomérico é pelo menos 92%.

[00222] Em uma modalidade exemplar, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, em que o estereocentro C* do primeiro estereoisômero está em uma configuração (S).

[00223] Em uma modalidade exemplar, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, em que R³ é -CH₂NH₂.

[00224] Em uma modalidade exemplar, a invenção provê uma composição de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, em que o estereocentro C* está em uma configuração (S), e a referida composição está substancialmente livre do enantiômero (R) do composto.

[00225] Em uma modalidade exemplar, a invenção provê uma combinação compreendendo o composto de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, junto com pelo menos um outro agente terapeuticamente ativo.

[00226] Em uma modalidade exemplar, a invenção provê uma formulação farmacêutica compreendendo: (a) um composto de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; e (b) um excipiente farmaceuticamente aceitável.

[00227] **[0007]** Em uma modalidade exemplar, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, a formulação está em uma forma de dosagem unitária.

[00228] Em uma modalidade exemplar, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, a formulação é para uso oral ou tópico.

[00229] Em uma modalidade exemplar, a invenção provê um método de inibição de uma enzima, compreendendo: contactar a enzima com o composto de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, assim inibindo a enzima.

[00230] Em uma modalidade exemplar, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, a enzima é uma sintetase de t-RNA que compreende um domínio de edição.

[00231] Em uma modalidade exemplar, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, a enzima é uma sintetase de t-RNA de leucila.

[00232] Em uma modalidade exemplar, a invenção provê um método para matar e/ou prevenir o crescimento de um micro-organismo, compreendendo: contactar o micro-organismo com uma quantidade eficaz de um composto de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, assim matando e/ou prevenindo o crescimento do micro-organismo.

[00233] Em uma modalidade exemplar, de acordo com qualquer um

dos parágrafos acima, o micro-organismo é uma bactéria.

[00234] **[0008]** Em uma modalidade exemplar, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, o micro-organismo é *Mycobacterium tuberculosis*.

[00235] Em uma modalidade exemplar, a invenção provê um método para tratar e/ou prevenir uma doença em um animal, compreendendo: administrar ao animal uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, assim tratando e/ou prevenindo a doença.

[00236] Em uma modalidade exemplar, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, a doença é tuberculose.

[00237] Em uma modalidade exemplar, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, o animal é um ser humano.

[00238] Em uma modalidade exemplar, a invenção provê um método para inibir o domínio de edição de uma sintetase de t-RNA, compreendendo: contactar a sintetase com uma quantidade eficaz de um composto de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, assim inibindo a sintetase.

[00239] Em uma modalidade exemplar, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, a sintetase é uma sintetase de t-RNA de leucila.

[00240] Em uma modalidade exemplar, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, a sintetase é uma sintetase de t-RNA de leucila de *Mycobacterium tuberculosis*.

[00241] Em uma modalidade exemplar, a invenção provê o uso de um composto de acordo com qualquer um dos parágrafos acima ou uma combinação de acordo com qualquer um dos parágrafos acima ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, na fabricação de um medicamento para o tratamento e/ou profilaxia de uma infecção bacteriana.

[00242] Deve ser entendido que a presente invenção cobre todas como

combinações de aspectos e/ou modalidades, bem como grupos adequados, convenientes e preferidos descritos aqui.

[00243] A invenção é adicionalmente ilustrada pelos exemplos a seguir. Os exemplos não são destinados a definir ou limitar o escopo da invenção.

EXEMPLOS

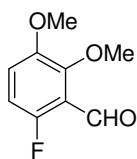
[00244] O RMN de próton é gravado no espectrômetro Varian AS 300 e desvios químicos são relatados como baixo campo δ (ppm) a partir de tetrametilsilano. Os espectros de massa são determinados em Micromass Quattro II.

[00245] O gene *M.tuberculosis* LeuRS (sequência de DNA listada aqui) foi preparado por GenScript e clonado no vetor de expressão T7 ET28a(+) nos locais NdeI-XhoI. A superexpressão de *M. tuberculosis* LeuRS a partir deste constructo gerou uma versão de *M. tuberculosis* LeuRS com marcação his de terminal N, que usará os procedimentos padrão para purificação de proteínas marcadas por his.

EXEMPLO 1

A. 3-Aminometil-4-flúor-7-(3-hidróxi-propóxi)-3H-benzo[c] [1,2]oxaborol-1-ol; sal bis trifluoroacético

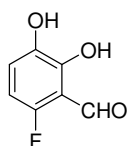
6-Flúor-2,3-dimetóxi-benzaldeído



[00246] A uma solução de 4-flúor-1,2-dimetóxi-benzeno (20,0 g, 128,07 mmols) em THF anidroso (200 mL) sob nitrogênio a -78°C foi adicionado gota a gota uma solução a 2,5 M em hexano de n-BuLi (102,4 mL, 256,14 mmols) para duração de 30 min e a mistura de reação foi adicionalmente mexida à mesma temperatura por 3 h. A mistura de reação foi extinguida cuidadosamente com DMF (100 mL) a -65°C a -40°C e deixada durante a noite. HCl a 2 N (300 mL) foi adicionado gota a gota a -60°C e a

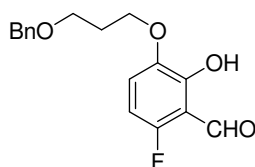
mistura mexida por 30 min. As duas camadas foram separadas e a camada aquosa extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secas sobre MgSO_4 , filtradas e concentradas a vácuo. A purificação foi completada por cromatografia de coluna instantânea (20% de EtOAc/hexano). Rendimento de 18,0 g (85%). ^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 10.39 (s, 1 H), 7.09 (dd, $J=9.4, 5.1$ Hz, 1 H), 6.84 (t, $J=9.6$ Hz, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H). ^{19}F RMN (376 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*): -126 ppm.

6-Flúor-2,3-di-hidróxi-benzaldeído



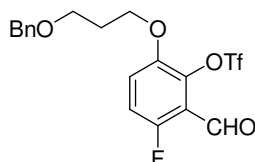
[00247] A uma solução de 6-Flúor-2,3-dimetóxi-benzaldeído (18,0 g, 97,74 mmols) em diclorometano anidro (100 mL) sob nitrogênio a -60°C foi adicionado gota a gota $\text{BBr}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (195 mL, 195,48 mmols) durante 30 min e a solução foi permitida aquecer até a temperatura ambiente e mexida por 4h. A mistura de reação foi arrefecida a -60°C e HCl a 2 N (250 mL) foi cuidadosamente adicionado gota a gota. A mistura foi mexida à temperatura ambiente durante a noite. As duas camadas foram separadas e a camada aquosa extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, sal. A solução de NaHCO_3 , água e salmoura e seca sobre MgSO_4 . O solvente foi removido a vácuo para prover o composto titular que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. Rendimento de 11,15 g (74%). ^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 11.53 (s, 1 H), 10.23 (s, 1 H), 7.11 (dd, $J=8.8, 5.3$ Hz, 1 H), 6.57 (t, $J=9.6$ Hz, 1 H), 5.48 (s, 1 H). ^{19}F RMN (376 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*): -132 ppm.

3-(3-Benzilóxi-propóxi)-6-flúor-2-hidróxi-benzaldeído



[00248] A uma solução de 6-flúor-2,3-di-hidróxi-benzaldeído (11,15 g, 71,42 mmols) em DMSO anidro (88 mL) sob nitrogênio foram adicionados sequencialmente *t*-butóxido de sódio (13,72 g, 142,84 mmols) e éter de benzil-3-bromopropila (17,29 g, 78,56 mmols) e a mistura de reação mexida à temperatura ambiente por 18 h. A mistura foi diluída com água (400 mL) e extraída com EtOAc (4x100 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com água e salmoura, seca sobre MgSO₄, filtrada e concentrada a vácuo. A purificação foi completada por cromatografia instantânea (20% EtOAc/hexano). Rendimento de 11,5 g (77 %). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 11.62 (s, 1 H), 10.23 (s, 1 H), 7.42 - 7.16 (m, 5 H), 7.05 (dd, *J*=8.8, 5.3 Hz, 1 H), 6.54 (t, *J*=9.6 Hz, 1 H), 4.52 (s, 2 H), 4.13 (t, *J*=6.3 Hz, 2 H), 3.68 (t, *J*=6.1 Hz, 2 H), 2.12 (quin, *J*=6.2 Hz, 2 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*): -132 ppm.

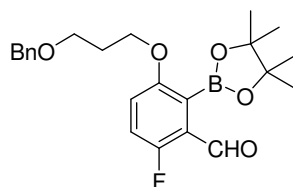
6-(3-benzilóxi-propóxi)-3-flúor-2-formil-fenil éster de ácido trifluorometanossulfônico



[00249] Anidrido trifluorometanossulfônico (1,11 g, 3,94 mmols) foi adicionado gota a gota a uma solução de piridina (389 mg, 4,92 mmols) e 3-(3-benzilóxi-propóxi)-6-flúor-2-hidróxi-benzaldeído (1 g, 3,28 mmols) em CH₂Cl₂ (5 mL) a 0°C (temperatura do banho). A mistura de reação foi então permitida aquecer à temperatura ambiente e foi mexida até o consumo completo do material de partida (como determinado por TLC). Et₂O e HCl a 2 N foram então adicionados. A camada orgânica foi separada e lavada com NaHCO₃ saturado, em seguida, salmoura. A camada orgânica foi seca (Na₂SO₄) e filtrada através de um tampão de gel de sílica curto, lavando com Et₂O. O filtrado foi concentrado a vácuo para proporcionar 1,10 g do triflato desejado (rendimento de 76%) que foi usado diretamente sem purificação adicional. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 10.32 (s, 1 H),

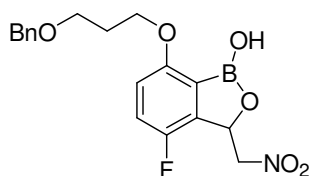
7.44 - 7.21 (m, 7 H), 4.51 (s, 2 H), 4.18 (t, $J=6.1$ Hz, 2 H), 3.68 (t, $J=5.7$ Hz, 2 H), 2.14 (quin, $J=5.8$ Hz, 2 H).

3-(3-Benzilóxi-propóxi)-6-flúor-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-benzaldeído



[00250] A uma solução de éster 6-(3-benzilóxi-propóxi)-3-flúor-2-formil-fenílico de ácido trifluoro-metanossulfônico (1,092 g, 2,50 mmols) em 1,4-dioxano anidroso (10 mL) foram adicionados bis(pinacolato)diboro (953 mg, 3,75 mmols) e KOAc (736 mg, 7,50 mmols) à temperatura ambiente, então desgaseificada com N_2 por 20 min. $PdCl_2(dppf)$ (46 mg, 8% em mol) foi adicionado e a solução resultante foi mexida a $100^\circ C$ até que a reação fosse completada. A solução foi arrefecida à temperatura ambiente, filtrada através de Celite® ou gel de sílica e concentrada a vácuo. O resíduo foi retomado em EtOAc. A camada orgânica foi então lavada com H_2O , em seguida, salmoura, seca (Na_2SO_4), filtrada, e concentrada a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia instantânea (20% de EtOAc/hexano) para proporcionar 0,5 g do composto titular juntamente com detritado pela razão do produto ~1:1 por Espectro de ^1H RMN. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 10.33 (s, 1 H), 7.41 - 7.23 (m, 6 H), 7.19 (d, $J=9.4$ Hz, 1 H), 4.57 - 4.42 (m, 2 H), 4.06 (t, $J=6.3$ Hz, 2 H), 3.69 - 3.64 (m, 2 H), 2.20 - 2.00 (m, 2 H), 1.44 (s, 12 H); ^{19}F RMN (376 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm -73.72.

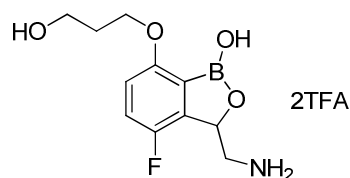
7-(3-Benzilóxi-propóxi)-4-flúor-3-nitrometil-3H-benzo[C] [1,2]oxaborol-1-ol



[00251] NaOH (48 mg, 1,20 mmol) foi adicionado a 3-(3-benzilóxi-

propóxi)-6-flúor-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldeído (500 mg, 1,2 mmol) em H₂O (3 mL) à temperatura ambiente, e a mistura de reação foi mexida à temperatura ambiente por 5 min. MeNO₂ (219 mg, 3,6 mmols) foi adicionado gota a gota e a mistura foi mexida à temperatura ambiente por 16 h. A mistura de reação foi acidificada com HCl a 2 N e extraída com EtOAc. A fração orgânica foi lavada com H₂O, em seguida salmoura, seca (MgSO₄), e concentrada a vácuo. A purificação foi realizada por cromatografia instantânea (10 a 40% de EtOAc/hexano) para proporcionar 120 mg do composto titular por 1 Espectro de H RMN. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMIO-*d*) δ ppm 7.40-7.22 (m, 5 H), 7.11 (t, *J*=8.8 Hz, 1 H), 6.81 (t, *J*=8.6 Hz, 1 H), 5.93 (dd, *J*=9.0, 2.3 Hz, 1 H), 4.99 (dd, *J*=13.1, 2.5 Hz, 1 H), 4.62 - 4.53 (m, 2 H), 4.43 (dd, *J*=12.9, 9.0 Hz, 1 H), 4.19-4.01 (m, 2 H), 3.66 (dt, *J*=15.9, 5.7 Hz, 2 H), 2.18 - 1.94 (m, 2 H); ¹⁹F RMN (376 MHz, CLOROFORMIO-*d*) δ ppm -72.81 (s, 1 F); MS (ESI) *m/z* = 374 (M - 1, negativo).

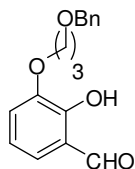
3-Aminometil-4-flúor-7-(3-hidróxi-propóxi)-3H-benzo[*c*][1,2] oxaborol-1-ol; sal de ácido bis-trifluoroacético



[00252] Uma mistura de 7-(3-benzilóxi-propóxi)-4-flúor-3-nitrometil-3H-benzo[*C*][1,2]oxaborol-1-ol (120 mg, 0,32 mmol) e 20% de Pd(OH)₂ (120 mg, 1:1 p/p substrato para catalisador) em AcOH (10 mL) foi agitada sob uma atmosfera de H₂ (45 a 50 psi) (0,31 a 0,35 MPa) em um agitador Parr. Uma vez que a reação foi completada, a mistura foi filtrada através de Celite®. O filtrado foi concentrado a vácuo para proporcionar um material gomoso. O AcOH restante foi removido por coevaporação com tolueno (3 x) para fornecer a amina. Purificação por HPLC preparativa (0,1% aq CF₃CO₂H/CH₃CN) produziu 12 mg do composto titular como um sólido

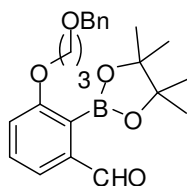
branco (rendimento de 8,4%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.14 (br. s., 1 H), 8.02 (br. s., 3 H), 7.25 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 6.93 (d, $J=7.4$ Hz, 1 H), 5.43 (br. s., 1 H), 4.55 (br. s., 1 H), 4.07 (br. s., 2 H), 3.56 (br. s., 2 H), 3.42 - 3.37 (m, 1 H), 2.95 (br. s., 1 H), 1.86 (br. s., 2 H); ^{19}F RMN (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm -73.90 (s, 6 F), -131.51 (s, 1 F); MS (ESI) m/z = 256 (M + 1, positivo); pureza de HPLC: 95,65% (MaxPlot 200 a 400 nm), 96.63% (220 nm).

B. Cloridrato de 3-(Aminometil)-4-cloro-7-(3-hidroxi-propóxi)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol
3-(3-benzilóxi-propóxi)-2-hidróxi-benzaldeído



[00253] NaH (2.95 g, 72,4 mmols) foi adicionado a uma solução arrefecida por gelo de 2,3-di-hidroxibenzaldeído (5,0 g, 36 mmols) em DMSO anidroso (45 mL). Éter benzil-3-bromopropílico (6,45 mL, 36,2 mmols) foi então adicionado e a mistura foi mexida à temperatura ambiente por 12 h. A mistura foi neutralizada usando HCl a 1 N e então extraída com EtOAc. A fração orgânica foi lavada com H_2O e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (8:2 hexano/EtOAc) para proporcionar o composto titular como um óleo marrom: rendimento de 8,40 g (81%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.93 (s, 1H), 7.36-7.23 (m, 6H), 7.20-7.16 (m, 2H), 6.98-6.91 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.19 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.70 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.19-2.16 (m, 2H).

3-(3-benzilóxi-propóxi)-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-benzalaldeído

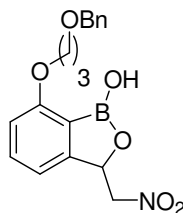


[00254] Anidrido trifluorometanossulfônico (4,60 mL, 27,9 mmols) foi adicionado gota a gota a uma solução de piridina (3,42 mL, 42,5 mmols) e 3-(3-benzilóxi-propóxi)-2-hidróxi-benzaldeído (7,6 g, 26 mmols) em CH₂Cl₂ (200 mL) a 0°C (temperatura do banho). A mistura de reação foi então permitida aquecer à temperatura ambiente e foi mexida até o consumo completo do material de partida (como determinado por TLC). Et₂O e HCl a 2 N foram então adicionados. A camada orgânica foi separada e lavada com NaHCO₃ saturado, em seguida, salmoura. A camada orgânica foi seca (Na₂SO₄) e filtrada através de um tampão de gel de sílica curto, lavando com Et₂O. O filtrado foi concentrado a vácuo para proporcionar 8,60 g do triflato desejado (rendimento de 77%) que foi usado diretamente sem purificação adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.23 (s, 1H), 7.54-7.47 (m, 1H), 7.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.36-7.22 (m, 6H), 4.52 (s, 2H), 4.23 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.71 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.21-2.17 (m, 2H).

[00255] A uma solução de éster 2-(3-benzilóxi-propóxi)-6-formil-fenílico de ácido trifluoro-metanossulfônico (8,0 g, 19 mmol) em 1,4-dioxano anidroso (160 mL) adicionou-se bis(pinacolato)diboro (9,71 g, 38,2 mmols) e KOAc (5,71 g, 57,4 mmols) à temperatura ambiente, em seguida degaseificada com N₂ por 20 min. PdCl₂(dppf) (1,39 g, 1,89 mmol) foi adicionado e a solução resultante foi mexida a 100°C até que a reação fosse completada. A solução foi arrefecida à temperatura ambiente, filtrada através de Celite® ou gel de sílica e concentrada a vácuo. O resíduo foi retomado em EtOAc. A camada orgânica foi então lavada com H₂O, em seguida, salmoura, seca (Na₂SO₄), filtrada, e concentrada a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia instantânea (9:1 hexano/EtOAc) para proporcionar 4,80 g do composto titular (rendimento de 43%) juntamente com alguma contaminação de pinacol e foi usado sem purificação adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.93 (s, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.35-7.24 (m, 5H), 7.08 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.10 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.67

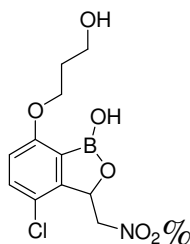
(t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.11 (quin, $J = 6.2$ Hz, 2H), 1.43 (s, 12H).

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



[00256] NaOH aq. (NaOH (3,64 g, 83 mmols) foi adicionado a 3-(3-benzilóxi-propóxi)-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldeído (36 g, 91 mmols) em H₂O (180 mL), e THF (50 mL) à temperatura ambiente, e a mistura de reação foi mexida à temperatura ambiente por 5 min. MeNO₂ (16,6 g, 273 mmols) foi adicionado gota a gota e a mistura foi mexida à temperatura ambiente por 16 h. A mistura de reação foi acidificada com HCl a 2 N e extraída com EtOAc. A fração orgânica foi lavada com H₂O em seguida, salmoura, seca (MgSO₄), e concentrada a vácuo. A purificação foi realizada por cromatografia instantânea (1:1 hexano/EtOAc) para proporcionar 15,9 g do composto titular como um óleo amarelo claro (rendimento de 50%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.05 (s, 1H), 7.44 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.35-7.20 (m, 5H), 7.06 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.70 (dd, $J = 9.4, 2.3$ Hz, 1H), 5.29 (dd, $J = 13.7, 2.7$ Hz, 1H), 4.53 (dd, $J = 13.3, 9.4$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.11 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.60 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.04-1.91 (m, 2H); MS (ESI): $m/z = 356$ (M-1, negativo); Pureza de HPLC: 99.35% (MaxPlot 200-400 nm), 97.32% (220 nm).

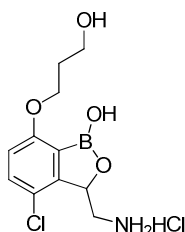
4-Cloro-7-(3-hidróxi-propóxi)-3-nitrometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol



[00257] A 7-(3-benzilóxi-propóxi)-3-nitrometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (1,1 g, 3,0 mmols) em AcOH glacial (10 mL) em banho de

água gelada foi adicionado SO_2Cl_2 (0,7 mL, 9,07 mmols) gota a gota durante um período de 5 minutos. A solução resultante foi mexida por 30 minutos à mesma temperatura, em seguida, 1,5 h à temperatura ambiente. A solução foi estinguida com gelo triturado e em seguida, diluída com EtOAc (100 mL). A camada orgânica foi lavada com água, seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Ao resíduo bruto em MeOH (20 mL) foi adicionado $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (10% p/p em carbono, 0,7 g), HCl conc foi adicionado até o pH ficar 1, e o recipiente de reação foi pressurizado a 40 psi (0,28 MPa) com hidrogênio por 30 minutos à temperatura ambiente. A mistura resultante foi filtrada através de uma almofada de Celite® e lavada com EtOAc. O filtrado foi concentrado a vácuo, em seguida o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (EtOAc:Hex, 1:1) provendo o composto titular (0,2 g, 24% em 2 etapas). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.31 (br. s., 1 H), 7.49 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 6.98 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 5.76 (dd, $J=8.2, 2.7$ Hz, 1 H), 5.33 (dd, $J=13.2, 2.3$ Hz, 1 H), 4.70 (dd, $J=13.0, 8.4$ Hz, 1 H), 4.55 (br. s., 1 H), 4.15 - 4.05 (m, 2 H), 3.61 - 3.55 (m, 2 H), 1.95 - 1.77 (m, 2 H).

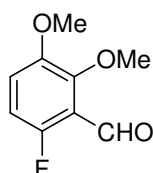
Cloreto de hidrogênio de 3-Aminometil-4-cloro-7-(3-hidróxi-propóxi)-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol



[00258] A 4-Cloro-7-(3-hidróxi-propóxi)-3-nitrometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (105 mg, 0,35 mmol) em solução de amônia metanólica (a 2 M, 20 mL) foi adicionado Ra/Ni (0,15 g, 2800 Nickel pasta fluida em água) e o recipiente de reação foi pressurizado a 40 psi (0,28 MPa) com hidrogênio durante a noite à temperatura ambiente. A mistura resultante foi filtrada através de uma almofada de Celite® e lavada com EtOAc. O filtrado foi

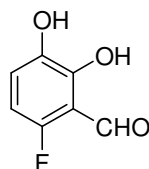
concentrado a vácuo e o resíduo foi adicionado água (1 mL), seguido por HCl conc a pH 1. A mistura heterogênea foi liofilizada para prover o composto titular (130 mg, quantitativa) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.14 (br. s., 1 H), 8.36 (br. s., 3 H), 7.49 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 6.99 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 5.40 (d, $J=7.0$ Hz, 1 H), 4.40 (br. s., 1 H), 4.10 (br. s., 2 H), 3.59 (br. s., 2 H), ~3.30 (oculto, 1H), 2.89 (br. s., 1 H), 1.89 (br.s, 2 H); MS (ESI) m/z = 272 (M+1, positivo); Pureza de HPLC: 96.92% (MaxPlot 200 a 400 nm), 97.96% (220 nm).

C. 3-Aminometil-7-etóxi-4-flúor-3H-benzo[c][1,2]-oxaborol-1-ol; cloridrato
6-Flúor-2,3-dimetóxi-benzaldeído



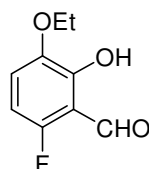
[00259] A uma solução arrefecida (-78 °C) de 4-flúor-1,2-dimetoxibenzeno (15,00 g, 96,05 mmols) em THF anidroso (150 mL) foi adicionado *n*-BuLi (84,5 mL, 211,32 mmols, solução a 2,5 M em hexanos) sob nitrogênio e agitada por 3 h a -78°C. Extinguiu-se a reação com DMF (75 mL) a -65°C, adicionou-se HCl a 2 N (300 mL) gota a gota e adicionalmente agitou-se por 30 min. A separação de duas camadas foi observada. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura e seca sobre MgSO₄. A camada de acetato de etila filtrada e concentrada *a vácuo*. O composto titular foi purificado por cromatografia de coluna instantânea usando hexanos puros, em seguida 10% e 20% de EtOAc em hexanos que proporcionou 14,40 g (78.19 mmol, 82%) do composto titular como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.23 (s, 1 H), 7.36 (dd, $J=9.0, 5.1$ Hz, 1 H), 7.03 (t, $J=9.6$ Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H); ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6) $\square$ ppm -131.68 - -131.66 (m, 1F).

6-Flúor-2,3-di-hidróxi-benzaldeído



[00260] A uma solução arrefecida ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) de 6-Flúor-2,3-dimetóxi-benzaldeído (4,50 g, 24,43 mmols) em diclorometano anidroso (30 mL) foi adicionado BBr_3 (a 1M em DCM, 48,8 mL, 48,87 mmols) gota a gota (duração de 30 min). A reação foi aquecida à temperatura ambiente e mexida por 4 h. Novamente arrefecida a -78°C e HCl a 2 N (60 mL) adicionado à mesma gota a gota. A reação foi mexida durante a noite à temperatura ambiente e extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, solução de NaHCO_3 saturado, salmoura e secas sobre MgSO_4 . A filtração e remoção do solvente forneceu 2,42 g (15,50 mmols, 64%) do composto titular como um sólido amarelo. Este foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.22 (s, 1 H), 7.04 (dd, $J=8.6, 5.5$ Hz, 1 H), 6.61 (dd, $J=10.4, 8.8$ Hz, 1 H); ^{19}F RMN (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm -131.69- -131.65 (m, 1F).

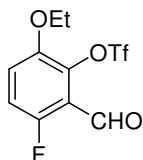
3-Etóxi-6-flúor-2-hidróxi-benzaldeído



[00261] A uma solução de 6-flúor-2,3-di-hidróxi-benzaldeído (1,00 g, 6,40 mmols) em DMSO seco (10 mL) foi adicionado NaOBu^t (1,23 g, 12,81 mmols) e brometo de etila (0,77 g, 7,04 mmols) sob N_2 e mexida à temperatura ambiente por 18 h. A mistura resultante foi diluída com água, acidificada a pH ~6 com 2N.HCl e extraída com EtOAc (4x25 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura e secas sobre MgSO_4 . A filtração e remoção do solvente sob pressão reduzida proveu 1,05 g (5,70 mmols, 89%) do composto titular como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{CLOROFÓRMIO}-d$) δ ppm 10.24 (s, 1 H), 7.04 (dd, $J=8.8, 5.3$ Hz, 1 H), 6.61 - 6.50 (m, 1 H), 4.09 (q, $J=7.0$ Hz, 3 H), 1.46 (t, $J=7.0$ Hz,

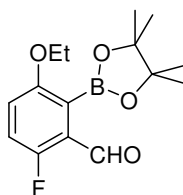
3 H); ^{19}F RMN (376 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm -132.19-132.15 (m, 1F).

Éster 6-etóxi-3-flúor-2-formil-fenílico de ácido trifluoro-metanossulfônico



[00262] A uma solução arrefecida (0°C) de 3-etóxi-6-flúor-2-hidróxi-benzaldeído (1,05 g, 5,70 mmols) em DCM seco (90 ml) foi adicionada piridina (675 mg, 8,53 mmols) sob nitrogênio e mexida a 0°C por 10 min. Em seguida, anidrido triflico adicionado (1,93 g, 6,84 mmols) lentamente e continuando a mexer por 3 h à temperatura ambiente. A reação diluída com 1N.HCl (25 mL) e extraída com DCM (2x 100 mL). A camada orgânica foi lavada com água e salmoura e seca sobre MgSO_4 . O filtrado filtrado e concentrado. A purificação do resíduo por cromatografia de coluna instantânea com 5% de acetato de etila em hexanos proporcionou 1,12 g, (3,54 mmols, 62%) do composto titular como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 10.34 (s, 1 H), 7.31 - 7.13 (m, 2 H), 4.13 (q, $J=7.0$ Hz, 2 H), 1.48 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H); ^{19}F RMN (376 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm -128.15- -128.11 (m, 1F), -73.56 (s, 3F).

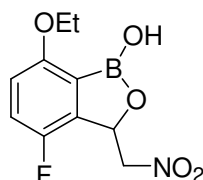
3-Etóxi-6-flúor-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-benzaldeído



[00263] [0009] Uma solução de éster 6-etóxi-3-flúor-2-formil-fenílico de ácido trifluoro-metanossulfônico (1,60 g, 5,05 mmols) em THF anidroso (50 mL) foi desgaseificada por 40 min. Adicionou-se bis(pinacolato)diboro (3,85 g, 15,17 mmols), KOAc (1,50 g, 15,17 mmols) e $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (296 mg, 8% em mol) e mexeu-se a reação a 70°C (temperatura do banho) por 3 h. Outra adição de bis(pinacolato)diboro (1,40 g, 5,51 mmols) e aquecimento a

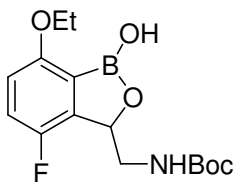
70 °C por 2h completou a reação. A mistura resultante foi arrefecida à temperatura ambiente e filtrada através de uma almofada de Celite®. O filtrado concentrado.. A purificação do resíduo por cromatografia de coluna instantânea com hexanos e 5% de EtOAc/hexanos ação de rendimento de 1,65 g do composto titular como sólido branco. ¹H RMN confirma a presença do composto titular mas com algumas impurezas. Isto foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 10.29 (s, 1 H), 7.12 - 6.97 (m, 2 H), 4.00 (q, *J*=7.0 Hz, 2 H), 1.46 (s, 12 H), 1.41 (t, *J*=6.8 Hz, 3 H); ¹⁹F RMN (376 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm - 133.71- -133.67 (m, 1F).

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



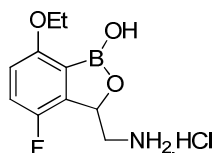
[00264] 3-Etóxi-6-flúor-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldeído (1,65 g, 5,61 mmols) foi adicionado a uma solução de NaOH (225 mg, 5,60 mmols) em H₂O (10 mL) e mexeu-se por 10 min à temperatura ambiente. Adicionou-se nitrometano (1,03 g, 16,83 mmols) gota a gota e mexeu-se por 4 h à temperatura ambiente. A mistura de reação foi acidificada com HCl a 4N e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura e seca sobre MgSO₄, filtrada e concentrada a vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia de coluna instantânea com 10 a 40% de EtOAc/hexanos proporcionou 1,7 g de uma mistura de compostos por ¹Espectro de H RMN. Esta mistura foi usada na etapa seguinte sem purificação adicional. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 7.13 (t, *J*=8.8 Hz, 1 H), 6.79 (dd, *J*=8.8, 2.5 Hz, 1 H), 5.95 (d, *J*=9.0 Hz, 1 H), 5.14 (s, 1 H), 5.01 (dd, *J*=13.3, 2.3 Hz, 1 H), 4.44 (dd, *J*=13.3, 9.0 Hz, 1 H), 4.10 (q, *J*=6.8 Hz, 2 H), 1.45 (t, *J*=6.8 Hz, 3 H); ¹⁹F RMN (376 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm -131.00- -130.97 (m, 1F).

Éster de terc-butila de ácido 7-Etóxi-4-flúor-1-hidróxi-1,3-di-hidro-benzo[c][1,2]oxaborol-3-ilmetil)-carbâmico



[00265] A uma solução arrefecida (a 0°C) de 7-etóxi-4-flúor-3-nitrometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (500mg, 1,96 mmol) em MeOH seco (20 mL) foi adicionado (Boc)₂O (856 mg, 3,92 mmols) seguido por NiCl₂ · 6H₂O (466 mg, 1,96 mmol) sob nitrogênio. Mexeu-se a mistura de reação sob nitrogênio por 20 min e adicionou-se NaBH₄ (445 mg, 11,76 mmols) em porções e deixada durante a noite à temperatura ambiente. Evaporou-se o solvente e diluiu-se a reação com 30 ml de acetato de etila e filtrou-se a mesma através de Celite. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna instantânea usando 5% de MeOH/DCM, mas a mistura (950 mg) dos produtos foi obtida a qual foi usada na etapa seguinte sem purificação adicional.

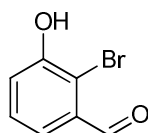
3-Aminometil-7-etóxi-4-flúor-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol; cloridrato



[00266] Uma solução de éster de terc-butila de ácido 7-etóxi-4-flúor-1-hidróxi-1,3-di-hidro-benzo[c][1,2]oxaborol-3-ilmetil)-carbâmico (450 mg, 1,38 mmol) em HCl a 4M (em 1,4-dioxano, 15 mL) foi mexida à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida. A recristalização a partir de EtOAc/hexanos proveu 245 mg (0,93 mmol, 62%) do composto titular como sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.15 (br. s., 1 H), 8.20 (br. s., 3 H), 7.26 (t, *J*=9.0 Hz, 1 H), 6.95 - 6.85 (m, 1 H), 5.45 (d, *J*=6.3 Hz, 1 H), 3.30 (oculto, 1H), 4.05 (q, *J*=6.9 Hz, 2 H), 2.89 (br. s., 1 H), 1.30 (t, *J*=6.8 Hz, 3 H); ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -131.68- -131.66 (m, 1F); MS (ESI) *m/z* = 226 (M+1, positivo); Pureza

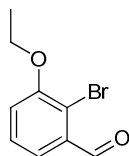
de HPLC: 91.87 % (MaxPlot 200 a 400 nm), 90.33% (220 nm); Anal. Calcd para $C_{10}H_{14}BClFNO_3 \cdot 0.5 H_2O$: C 44.40%; H 5.59%; N 5.18%. Descoberta: C 44.30%; H 5.42%; N 5.50%.

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



[00267] A suspensão de 3-hidroxibenzaldeído (5 g, 0,04 mol), pó de ferro (172 mg, 3 mmols) e acetato de sódio (6,72 g, 0,08 mol) em ácido acético (40 mL) foi aquecida até que uma solução clara fosse obtida e, em seguida, arrefecida à temperatura ambiente. À esta mistura foi adicionada gota a gota uma solução de bromo em ácido acético glacial (10 mL) durante 15 min. Após a adição, a mistura de reação foi mexida por 2 h e então derramada em água gelada. A mistura resultante foi extraída com diclorometano (3x50 mL). Os extratos combinados foram secos sobre Na_2SO_4 anidro e concentrados. O resíduo foi recristalizado a partir de diclorometano para proporcionar o produto (2,3 g, rendimento de 28%). ^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.30 (s, 1 H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 5.90 (s, 1H).

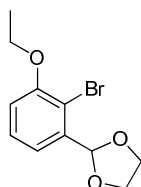
2-Bromo-3-etoxibenzaldeído



[00268] A suspensão de 2-bromo-3-hidroxibenzaldeído (120 g, 0,60 mol), K_2CO_3 (247 g, 1,79 mols) e bromoetano (135 mL, 1,79 mol) em DMF (700 mL) foi mexida a 70°C por 3 h. Após a reação ter sido extinta com água (50 mL), a mistura resultante foi extraída com EtOAc (3x60 mL). As camadas orgânicas foram lavadas com solução de água (50 mL) e LiCl aquoso (50 mL), secas sobre Na_2SO_4 anidro e concentradas para secar a vácuo. O

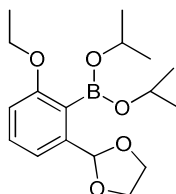
resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica para proporcionar o composto alvo (128 g, rendimento de 94%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.45 (s, 1H), 7.52-7.50 (d, 1H), 7.38-7.34 (t, 1H), 7.13-7.10 (d, 1H), 4.18-4.13 (m, 2H), 1.53-1.50 (m, 3H).

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



[00269] A uma solução de 2-bromo-3-etoxibenzaldeído (128 g, 0,56 mol) e glicol (253 mL, 4,49 mols) em tolueno (600 mL) foi adicionado ácido *p*-toluenossulfônico (10 g, 0,06 mol). O frasco de reação tinha um condensador de Dean-Stark acoplado e a mistura de reação foi refluxada para remover a água por 4 h. A mistura de reação foi então arrefecida à temperatura ambiente e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica para proporcionar o composto alvo (132 g, rendimento de 86%).

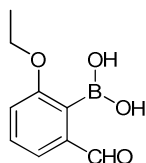
2-(1,3-dioxolan-2-il)-6-etoxifenilboronato de di-isopropila



[00270] À solução de 2-(2-bromo-3-etoxifenil)-1,3-dioxolano (132 g, 0,48 mol) em THF anidroso (500 mL) foi adicionado gota a gota *n*-BuLi (a 2,5 M em THF, 386 mL, 0,97 mol) a -78°C sob proteção de nitrogênio. A mistura foi mexida a -78°C por 2 h e, em seguida, borato de tri-isopropila (227 mL, 0,97 mol) foi adicionado gota a gota. A mistura resultante foi mexida à esta temperatura por 4 h. Após a reação ter sido extinta por adição de solução de NH_4Cl aquoso saturado (200 mL), a mistura resultante foi extraída com EtOAc (3x300 mL). As camadas orgânicas foram lavadas com água (200 mL) e salmoura (200 mL), secas sobre Na_2SO_4 anidroso e

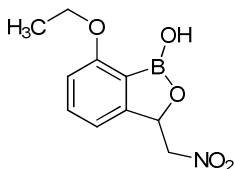
concentradas para secar. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica para proporcionar o composto alvo (136 g, rendimento de 87%).

Ácido 2-Etóxi-6-formilfenilborônico



[00271] À mistura de 2-(1,3-dioxolan-2-il)-6-etoxifenilboronato de diisopropila (136 g, 0,42 mol) em THF (500 mL) foi adicionado HCl diluído (a 2N, 200 mL) lentamente à temperatura ambiente com agitação. Após ser mexida por 1,5 h à temperatura ambiente, a mistura de reação foi basificada com 20% de solução de NaOH aquosa a pH=12 e, em seguida, lavada com EtOAc (2x100 mL). A camada aquosa foi acidificada usando o HCl diluído (a 2N) para pH=2 e, em seguida, extraída com EtOAc (3x100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ anidro e concentradas para secar. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica para proporcionar o composto alvo como sólido branco (80 g, rendimento de 83%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*) δ 9.93 (s, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.23-7.28 (d, 1H), 4.01-4.06 (m, 2H), 1.69-1.20 (m, 3H).

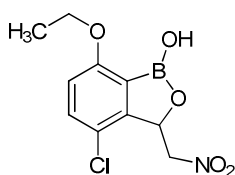
*7-Etóxi-3-(nitrometil)benzo[*c*][1,2]oxaborol-1(3H)-ol*



[00272] A mistura de ácido 2-etóxi-6-formilfenilborônico (80 g, 0,41 mol), NaOH (16,5 g, 0,41 mol) e CTAB (7,7 g, 20 mmols) em H₂O (100 mL) e THF (500 mL) foi mexida por 0,5 h à temperatura ambiente. Após a adição gota a gota de nitrometano (14 mL, 2,4 mols), a mistura de reação foi mexida à temperatura ambiente por 3 h. Em seguida, a ciclização foi proporcionada pela adição de HCl diluído (a 2 N) para pH=2 e, em seguida, extraída com

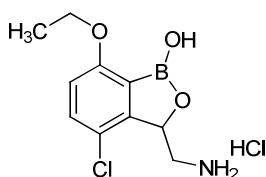
EtOAc (3x300 mL). As camadas orgânicas foram lavadas com salmoura (250 mL), secas sobre Na₂SO₄ anidro e concentradas para secar a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica para proporcionar o composto alvo como sólido branco (92 g, rendimento de 94%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.06 (s, 1H), 7.46-7.43 (t, 1H), 7.07-7.05 (d, 1H), 6.89-6.87 (d, 1H), 5.71-5.69 (m, 1H), 5.31-5.27 (m, 1H), 4.57-4.51 (m, 1H), 4.12-4.07 (m, 2H), 1.34-1.30 (t, 3H).

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



[00273] A uma solução de 7-etóxi-3-(nitrometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (42 g, 0,18 mol) em DMF (200 mL) a 80°C foi adicionada uma solução de NCS (11,8 g, 0,18 mol) em DMF (50 mL) em 30 min. A reação foi extinta com uma solução de LiCl aquosa (500 mL) e a mistura resultante foi extraída por EtOAc (3x250 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica para proporcionar o composto como sólido branco. (39,7 g, contaminado com 18% de regioisômero C6-C1). A mistura foi, em seguida recristalizada Éter/PE (1/5) para proporcionar o composto puro (28 g, rendimento de 46,3%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.32 (s, 1H), 7.50-7.48 (d, 1H), 6.98-6.96 (d, 1H), 5.77-5.74 (d, 1H), 5.35-5.31 (d, 1H), 4.73-4.67 (m, 1H), 4.12-4.07 (m, 2H), 1.34-1.28 (t, 3H).

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

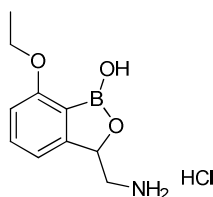


[00274] Uma mistura de 4-cloro-7-etóxi-3-(nitrometil)benzo[c][1,2]

oxaborol-1(3H)-ol (47 g, 0,17 mol), Raney Ni (2 g) e NH_3 a 2 M em EtOH (40 mL) em EtOH (200 mL) foi mexida sob uma atmosfera de H_2 por 2 h e então filtrada. O filtrado foi acidificado usando HCl a 4,5 N em EtOH (100 mL). Após agitação por 30 min, a mistura foi concentrada e o resíduo foi lavado com CH_3CN (2x50 mL) para proporcionar o produto como sólido branco (43 g, rendimento de 89%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.13 (s, 1 H), 8.18 (s, 3H), 7.50-7.51 (d, 1H), 6.97-7.00 (d, 1H), 5.36-5.39 (m, 1H), 4.08-4.14 (m, 2H), 3.55-3.59 (m, 1H), 2.90-2.95 (m, 1H), 1.33-1.36 (m, 3H); MS (ESI) $m/z = 242$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

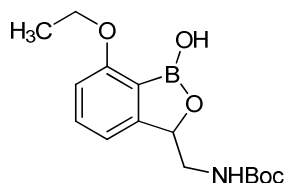
E. Sal de 2,2,2-trifluoroacetato de 3-(Aminometil)-4-bromo-7-etoxibenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol

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



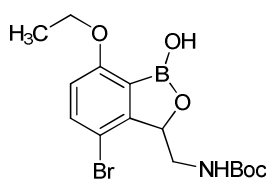
[00275] À solução de 7-etóxi-3-(nitrometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (2 g, 8,43 mmols), Raney Ni (200 mg) e NH_3 a 2 M em EtOH (10 mL) em etanol (35 mL) foi agitada sob uma atmosfera de H_2 por 2 h à temperatura ambiente. A mistura foi filtrada através de um leito de Celite e o filtrado foi concentrado a vácuo. A amina bruta foi dissolvida em EtOAc (10 mL) e HCl em Et_2O (30 mL) foi adicionado imediatamente. Após 1 h, a suspensão foi filtrada e o sólido resultante foi lavado com acetonitrila/hexanos (2:1, 2x20 mL) para proporcionar o composto como sólido branco (1 g, rendimento de 57.2%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.89 (s, 1H), 8.22 (s, 3H), 7.48-7.44 (t, 1H), 7.06-7.04 (d, 1H), 6.90-6.88 (d, 1H), 5.31-5.29 (m, 1H), 4.13-4.08 (m, 2H), 3.45-3.39 (m, 1H), 2.80-2.78 (m, 1H), 1.36-1.33 (m, 3H); MS (ESI) $m/z = 208$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Carbamato de *terc-Butil*(7-etóxi-1-hidróxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-3-il)metila



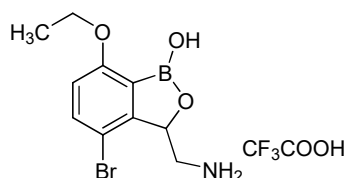
[00276] À mistura de sal de cloridrato de 3-(aminometil)-7-etoxibenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (300 mg, 1,23 mmol) e trietilamina (622 mg, 6,16 mmols) em diclorometano (35 mL) a 0°C foi adicionado dicarbonato de di-terc-butila (402,8 mg, 1,85 mmol) e a mistura foi mexida por 2 h à temperatura ambiente. Após a reação ter sido extinta com NaHCO₃ sat. (45 mL) e a mistura resultante ter sido extraída com EtOAc (3x30 mL), como camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ anidro e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna instantânea para proporcionar o produto (320 mg, rendimento de 84,6%).

(4-bromo-7-etóxi-1-hidróxi-1,3-di-hidrobenzo[c][1,2] oxaborol-3-il)-metilcarbamato de terc-butila



[00277] À solução de (7-etóxi-1-hidróxi-1,3-di-hidrobenzo[c][1,2] oxaborol-3-il)metil-carbamato de *terc*-butila (250 mg, 0,81 mmol) e 1-bromopirrolidina-2,5-diona (173,9 mg, 0,98 mmol) em CH₃CN (50 mL) foi adicionado 2,2'-Azobis(2-metilpropionitrila (10 mg) e a mistura foi mexida por 1 h a 90°C. A mistura de reação foi, em seguida, concentrada em vácuo elevado e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para proporcionar o produto (200 mg, rendimento de 63.6%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.90 (s, 1H), 7.55-7.53 (d, 1H), 6.85-6.82 (d, 1H), 5.08-5.07 (d, 1H), 4.11-4.07 (m, 2H), 3.82-3.79 (d, 1H), 3.06-3.03 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.30 (t, 3H); MS (ESI) *m/z* = 387 [M + H]⁺.

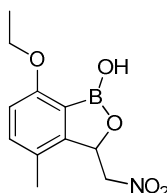
Sal de 2,2,2-trifluoro-acetato de 3-(Aminometil)-4-bromo-7-etoxibenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol



[00278] A mistura de (4-bromo-7-etóxi-1-hidróxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-3-il)-metilcarbamato de *terc*-butila (200 mg, 51.8 mmol) em 2,2,2-trifluoroácido acético e diclorometano (1:1, 20 mL) foi mexida à temperatura ambiente por 1 h e concentrada para secar (banho de água < 30°C). O resíduo foi lavado com acetonitrila (2x5 mL) e o sólido branco foi seco em vácuo elevado para proporcionar o produto (190 mg, rendimento de 91,6%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.12 (s, 1H), 8.04 (s, 3H), 7.65-7.62 (d, 1H), 6.94-6.92 (d, 1H), 5.27-5.25 (m, 1H), 4.13-4.08 (m, 2H), 3.64-3.61 (m, 1H), 2.99-2.92 (m, 1H), 1.36-1.33 (t, 3H); MS (ESI) m/z = 287 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

F. Sal de cloridrato de 3-(Aminometil)-7-etóxi-4-metilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol

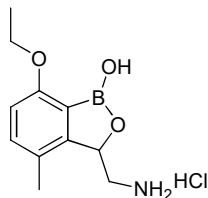
7-Etóxi-4-metil-3-(nitrometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol



[00279] **[0010]** Uma mistura de 4-bromo-7-etóxi-3-(nitrometil)benzo[c][1,2] oxaborol-1(3H)-ol (200 mg, 0,63 mmol), tetrametilestanano (341,7 mg, 1,90 mmol) e Pd(PPh₃)₄ (Cat. 20 mg) em DMF (35 mL) foi mexida durante a noite a 90°C sob proteção de N₂. A reação foi extinta adicionando água gelada e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (3x30 mL). Os extratos combinados foram secos sobre Na₂SO₄ anidro e concentrados a vácuo. O resíduo foi purificado por prep-TLC para proporcionar o produto (72 mg, rendimento de 45,3%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (s, 1H), 7.23-7.21 (d, 1H), 6.83-6.81 (d, 1H), 5.77-5.75 (m, 1H), 5.27-5.24 (m, 1H), 4.50-4.44 (m, 1H), 4.08-4.03 (m, 2H),

2.25 (s, 3H), 1.33-1.29 (t, 3H).

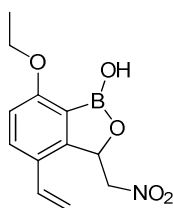
Sal de cloridrato de 3-(Aminometil)-7-etóxi-4-metilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol



[00280] Uma mistura de 7-etóxi-4-metil-3-(nitrometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (80 mg, 0,32 mmol), Raney Ni (50 mg) e NH_3/EtOH (2 mL) em EtOH (10 mL) foi mexida sob uma atmosfera de H_2 por 2 h e então filtrada. O filtrado foi acidificado usando HCl a 4.5 N em EtOH (15 mL). Após agitação por 30 min, a mistura foi concentrada a vácuo e o resíduo foi lavado com CH_3CN (2x3 mL) para proporcionar o produto como sólido branco (39 mg, rendimento de 47,5%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.80 (s, 1H), 8.15 (s, 3H), 7.24-7.22 (d, 1H), 6.83-6.81 (d, 1H), 5.37-5.35 (m, 1H), 4.08-4.03 (m, 2H), 3.36-3.28 (m, 1H), 2.73-2.70 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.34-1.30 (t, 3H); MS (ESI) $m/z = 222$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

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

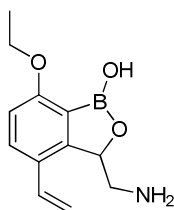
7-Etóxi-3-(nitrometil)-4-vinilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol



[00281] Uma mistura de 4-bromo-7-etóxi-3-(nitrometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (900 mg, 2,85 mmols), viniltributilestanho (5,2 g, 53 mmols) e $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (230 mg, 0,2 mmol) em DMF (45 mL) foi desgaseificada por 15 min com N_2 e, em seguida, mexida a 100°C por 30 min em um reator de micro-onda (Biotage). Após a reação ter sido extinta com água gelada, a mistura resultante foi extraída com EtOAc (3x30 mL). As camadas orgânicas foram lavadas com água (20 mL) e salmoura (20 mL), secas sobre Na_2SO_4

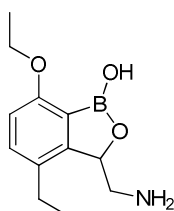
anidro e então concentradas para secar a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica para proporcionar o composto (650 mg, rendimento de 87%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.10 (s, 1 H), 7.64-7.66 (d, 1H), 6.93-6.95 (d, 1H), 6.77-6.84 (m, 1H), 5.93-5.96 (d, 1H), 5.69-5.73 (d, 1H), 5.28-5.31 (d, 1H), 5.10-5.14 (d, 1H), 4.44-4.49 (m, 1H), 4.09-4.14 (m, 2H), 1.32-1.35 (m, 3H); MS (ESI) m/z = 264 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

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



[00282] Uma mistura de 7-etóxi-3-(nitrometil)-4-vinilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (205 mg, 0,78 mmol), Raney-Ni (50 mg) e NH_3 a 2 M em EtOH (5 mL) em EtOH (10 mL) foi agitada sob uma atmosfera de H_2 por 2 h à temperatura ambiente. A mistura foi filtrada através de um leito de Celite e o filtrado foi concentrado a vácuo. A amina bruta foi dissolvida em EtOAc (2 mL) e HCl em Et_2O (20 mL) foi adicionado imediatamente. Após 1 h, a suspensão foi filtrada e o sólido resultante foi usado diretamente para a etapa seguinte sem purificação adicional.

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

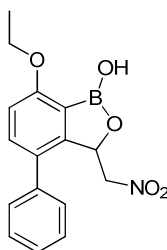


[00283] A uma suspensão de 3-(aminometil)-7-etóxi-4-vinilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (175 mg, 0,75 mmol) com Pd/C (40 mg) em EtOH (5 mL) foi agitada sob uma atmosfera de H_2 por 2 h à temperatura ambiente. A mistura foi filtrada através de um leito de Celite e o filtrado foi concentrado a vácuo. A amina bruta foi dissolvida em EtOAc (2 mL) e HCl em Et_2O (15 mL) foi adicionado imediatamente. Após 1 h, a suspensão foi filtrada e o

sólido resultante foi lavado com hexanos para proporcionar o composto alvo (23 mg, rendimento de 13%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.81 (s, 1 H), 8.18 (s, 3H), 7.31-7.29 (d, 1H), 6.68-6.88 (d, 1H), 5.38-5.40 (d, 1H), 4.04-4.09 (d, 2H), 3.30-3.35 (m, 1H), 2.66-2.71 (m, 1H), 1.31-1.34 (m, 3H), 1.15-1.17 (m, 3H); MS (ESI) $m/z = 236$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

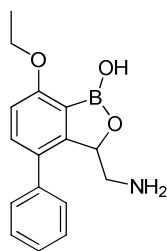
H. 3-(Aminometil)-7-etóxi-4-fenilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol

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



[00284] Uma mistura de 4-bromo-7-etóxi-3-(nitrometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (315 mg, 1 mmol), tributil-fenil-estano (750 mg, 2 mmols) e $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (Cat.) em DMF (15 mL) foi desgaseificada por 15 min com N_2 e então mexida a 100°C por 30 min em reator de micro-onda (Biotage). Após a reação ter sido extinta com água gelada, a mistura resultante foi extraída com EtOAc (3x40 mL). As camadas orgânicas foram lavadas com água (20 mL) e salmoura (20 mL), secas sobre Na_2SO_4 anidro e então concentradas para secar. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica para proporcionar o composto como sólido branco (60 mg, rendimento de 20%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.13 (s, 1 H), 7.46-7.49 (m, 5H), 7.34-7.48 (m, 2H), 6.17-6.20 (m, 1H), 4.88-4.92 (m, 1H), 4.21-4.25 (m, 1H), 4.05-4.16 (m, 2H), 1.34-1.37 (m, 3H).

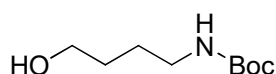
3-(Aminometil)-7-etóxi-4-fenilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol



[00285] Uma mistura de 7-etóxi-3-(nitrometil)-4-fenilbenzo[c][1,2]

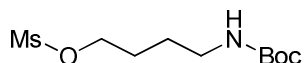
oxaborol-1(3H)-ol (60 mg, 0,19 mmol), Raney-Ni (~25 mg) e NH_3 a 2 M em EtOH (2 mL) em EtOH (10 mL) foi agitada sob uma atmosfera de H_2 por 2 h à temperatura ambiente. A mistura foi filtrada através de um leito de Celite e o filtrado foi concentrado a vácuo. A amina bruta foi dissolvida em EtOAc (1 mL) e HCl em Et_2O (5 mL) foi adicionado imediatamente. Após 1 h, a suspensão foi filtrada e o sólido resultante foi lavado com hexanos para proporcionar o composto como sólido branco (30 mg, rendimento de 51%). $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.89 (s, 1 H), 8.04 (s, 3H), 7.43-7.46 (d, 5H), 7.36-7.38 (d, 1H), 6.98-7.00 (d, 1H), 5.78-5.81 (d, 1H), 4.09-4.14 (m, 2H), 2.56-2.59 (m, 1H), 2.24-2.30 (m, 1H), 1.33-1.36 (m, 3H); MS (ESI) m/z = 284 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

I. Dicloridrato de 7-(4-Aminobutóxi)-3-(aminometil)-4-clorobenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol
4-hidroxibutilcarbamato de terc-butila



[00286] A uma mistura de 4-aminobutan-1-ol (4,0 g, 45 mmols) e TEA (7,5 mL, 54 mmols) em DCM (200 mL) foi adicionado $(\text{Boc})_2\text{O}$ (10,2 g, 47,2 mmols). A mistura de reação foi mexida por 2 h à temperatura ambiente e então lavada com água (2x150 mL) e a solução de ácido cítrico (100 mL). A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 anidro e concentrada para proporcionar o produto como um óleo amarelo 7,5 g. (rendimento de 88%).

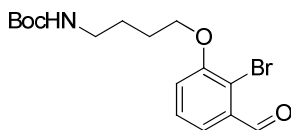
Metanossulfonato de 4-(terc-Butoxicarbonil)butila



[00287] A uma mistura de *terc*-butila 4-hidroxibutilcarbamato (7.5 g, 40 mmol) e TEA (3,6 mL, 48 mmols) em DCM (100 mL) a 0°C foi adicionado gota a gota MsCl (6,6 mL, 48 mmols). A mistura foi mexida à temperatura ambiente por 1 h e, em seguida, lavada com água (2x100 mL) e solução de ácido cítrico (100 mL). A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 anidro e concentrada para proporcionar o produto como óleo amarelo (10,0

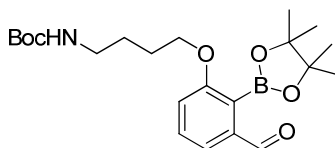
g, rendimento de 94%).

terc-Butila 4-(2-bromo-3-formilfenóxi)butilcarbamato



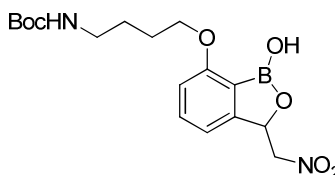
[00288] A uma mistura de 2-bromo-3-hidroxibenzaldeído (3,0 g, 15 mmols) e metanossulfonato de *terc-butoxicarbonil*)butila (4,8 g, 18 mmols) em DMF (40 mL) foi adicionado K_2CO_3 (6,2 g, 45 mmols). A mistura foi mexida a 80°C por 45 min e extinta por solução de LiCl aquosa (80 mL). A mistura foi extraída com EtOAc (2x80 mL) e como camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 anidro e, em seguida concentradas para proporcionar o produto bruto como um óleo marrom (6,0 g).

terc-Butila 4-(3-formil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenóxi)-butilcarbamato



[00289] Uma mistura de *terc*-butila 4-(2-bromo-3-formilfenóxi)butilcarbamato (6,0 g, 16 mmols), KOAc (5,0 g, 48 mmols), $(Pin)_2B_2$ (7,7 g, 86 mmols) e $Pb(dppf)Cl_2$ (1,25 g, 1,6 mmols) em dioxano (100 mL) foi desgaseificada por 15 min com N_2 e refluxada por 2 h sob proteção de N_2 . A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica para proporcionar o produto como óleo amarelo (3,5 g, rendimento de 55%).

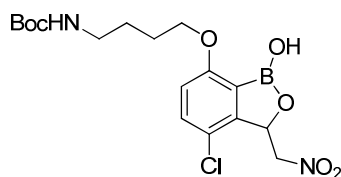
terc-Butil-4-(1-hidróxi-3-(nitrometil)-1,3-di-hidrobenzo[c] [1,2]oxa-borol-7-ilóxi)butilcarbamato



[00290] A uma solução de 4-(3-formil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenóxi)-butilcarbamato de *terc*-butila (3,5 g, 8,3 mmols) e

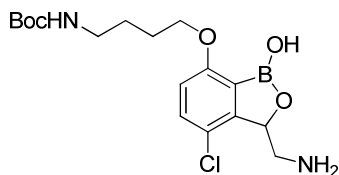
CTAB (cat.) em THF (50 mL) foi adicionado MeNO₂ (2.8 mL, 49 mmol), seguido por uma solução de NaOH aquosa (0,36 g, 9,1 mmols) em H₂O (5 mL). A mistura foi mexida à temperatura ambiente por 45 min. A ciclização foi proporcionada por adição de uma solução de HCl a 2 N até pH=2 a 0°C. A mistura de reação foi extraída com EtOAc (3x50 mL) e como camadas orgânicas foram secas sobre Na₂SO₄ anidro, e, em seguida, concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (PE: EtOAc=3:1) para proporcionar o produto como óleo amarelo (1,7 g, rendimento de 53,6%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.05 (s, 1H), 7.44-7.47 (t, 1H), 7.06-7.08 (d, 1H), 6.88-6.90 (d, 1H), 9.86 (t, 1H), 5.70-5.72 (m, 1H), 5.29-5.33 (m, 1H), 4.53-4.59 (m, 1H), 4.02-4.06 (t, 2H), 2.95-2.30 (m, 2H), 1.67-1.72 (m, 2H), 1.52-1.57 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).

terc-Butil-4-(4-cloro-1-hidróxi-3-(nitrometil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-7-ilóxi)butilcarbamato



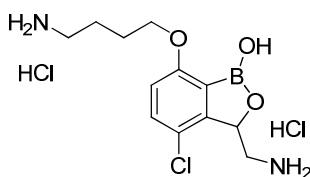
[00291] A uma mistura de 4-(1-hidróxi-3-(nitrometil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-7-ilóxi)-butilcarbamato de *terc*-butila (640 mg, 1,7 mmol) em DMF (20 mL) foi adicionado NCS (226 mg, 1,7 mmol) em DMF (5 mL). A mistura foi aquecida a 80°C por 2 h. Após a reação ter sido extinta com uma solução de LiCl aquosa (100 mL), a mistura resultante foi extraída com EtOAc (3x50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ anidro e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para proporcionar o produto (280 mg, rendimento de 67,5%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.29 (s, 1H), 7.47-7.49 (d, 1H), 6.96-6.98 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.74-5.77 (m, 1H), 5.31-5.35 (m, 1H), 4.67-4.72 (m, 1H), 4.02-4.05 (m, 2H), 2.94-2.99 (m, 2H), 1.68-1.72 (m, 2H), 1.50-1.56 (m, 2H), 1.36 (s, 9H).

4-(3-(aminometil)-4-cloro-1-hidróxi-1,3-di-hidro-benzo[c] [1,2]oxa-borol-7-ilóxi)butilcarbamato de *terc*-butila



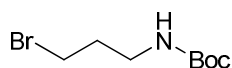
[00292] Uma mistura de 4-(1-hidróxi-3-(nitrometil)-1,3-di-hidrobenzo[c][1,2]oxaborol-7-il-óxi)-butilcarbamato de *terc*-butila (410 mg, 1 mmol), Raney-Ni (100 mg) e NH_3 a 2 N em EtOH (3 mL) em EtOH (15 mL) foi agitada sob uma atmosfera de H_2 por 2 h à temperatura ambiente. A mistura foi filtrada através de um leito de Celite e o filtrado foi concentrado a vácuo. O sólido resultante foi usado diretamente para a etapa seguinte.

Dicloridrato de 7-(4-Aminobutóxi)-3-(aminometil)-4-clorobenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol

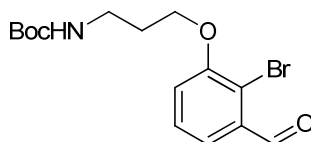


[00293] A uma mistura de *terc*-butil-4-(3-(aminometil)-4-cloro-1-hidróxi-1,3-di-hidrobenzo[c]-[1,2]-oxa-borol-7-ilóxi)butilcarbamato bruto em DCM (5 mL) foi adicionado CF_3COOH (2 mL) à temperatura ambiente. A mistura de reação foi mexida por 1 h e concentrada a vácuo. A amina bruta foi dissolvida em EtOAc (1 mL) e HCl em Et_2O (10 mL) foi adicionado imediatamente. Após 1 h, a suspensão foi filtrada e o sólido resultante foi lavado com hexanos para proporcionar o composto alvo como sólido branco (180 mg, rendimento de: 42%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.16 (s, 1H), 8.28 (s, 3H), 8.03 (d, 3H), 7.49-7.51 (d, 1H), 6.99-7.01 (d, 1H), 5.38-5.40 (m, 1H), 4.05-4.08 (m, 2H), 3.56-3.59 (d, 1H), 2.84-2.91 (m, 3H), 1.71-1.83 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 285 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

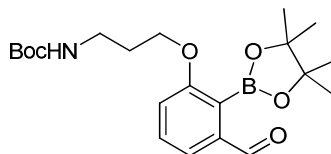
J. 3-(Aminometil)-7-(3-aminopropóxi)-4-clorobenzo[c][1,2] oxaborol-1(3H)-ol

3-bromopropilcarbamato de terc-butila

[00294] A uma mistura de 3-bromopropan-1-amina (10,95 g, 50 mmols) e TEA (15,4 mL, 110 mmols) em DCM (100 mL) a 0°C foi adicionado (Boc)₂O (11,4 g, 52,5 mmols). A mistura de reação foi mexida à temperatura ambiente durante a noite e, em seguida, lavada com água (3x100 mL) e a solução de ácido cítrico (100 mL). A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada para proporcionar o produto como óleo amarelo (9,0 g, rendimento de 76%).

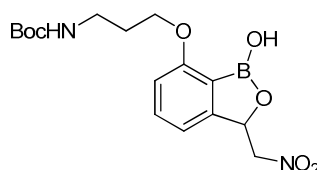
3-(2-bromo-3-formilfenóxi)propilcarbamato de terc-Butila

[00295] Uma mistura de 2-bromo-3-hidroxibenzaldeído (5 g, 24,9 mmols), metanossulfonato de 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-propila (7,55 g, 30 mmols) e Cs₂CO₃ (24 g, 75 mmols) em DMF (60 mL) foi mexida a 50°C por 3 h e extinta com água (600 mL). A mistura resultante foi extraída com EtOAc (3x60 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (60 mL), secas sobre Na₂SO₄ anidro e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica (PE/EtOAc=10/1) para proporcionar o produto (7,2 g, rendimento de 81%).
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10.43 (s, 1H), 7.53 (dd, *J*=7.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J*=8.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.15 (t, *J*=5.9 Hz, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.44 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* =358 [M+H]⁺.

3-(3-formil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenóxi)propilcarbamato de terc-Butila

[00296] Uma solução de 3-(2-bromo-3-formilfenóxi)propilcarbamato de *terc*-butila (7,1 g, 20 mmols), B₂pin₂ (10 g, 40 mmols), Pd(dppf)Cl₂ (800 mg, 2 mmols) e KOAc (5,9 g, 60 mmols) em 1, 4-dioxano (30 mL) foi desgaseificada com N₂ e mexida a 80°C por 5 h. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente e diluída com EtOAc (100 mL). A camada orgânica foi lavada com água (50 mL) e salmoura (50 mL), seca sobre Na₂SO₄ anidro e, em seguida, concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (PE/ EtOAc =5/1) para proporcionar o produto (3,1 g, rendimento de 38,3%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.95 (s, 1H), 7.48 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.09 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.05 (t, *J*=6.3 Hz, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.45 (s, 12H), 1.43 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* =406 [M+H]⁺.

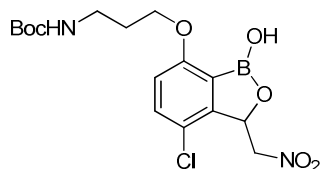
3-(1-hidróxi-3-(nitrometil)-1,3-di-hidrobenczo[*c*][1,2] oxaborol-7-ilóxi)-propilcarbamato de *terc*-butila



[00297] Uma mistura de 3-(3-formil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenóxi)propilcarbamato de *terc*-butila (3,1 g, 8,47 mmols), MeNO₂ (775 mg, 12,7 mmols), CTAB (310 mg, 0,85 mmol) e NaOH (407 mg, 10 mmols) em THF (35 mL) e H₂O (8 mL) foi mexida à temperatura ambiente por 3 h. A mistura foi ajustada a pH 2 a 3 usando HCl a 2 N e, em seguida, mexida por 30 min. A mistura foi extraída com EtOAc (2x80 mL). A camada orgânica foi lavada com água (30 mL) e salmoura (30 mL), seca sobre Na₂SO₄ anidro e, em seguida, concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica (PE/ EtOAc =5/1) para proporcionar o produto (2 g, rendimento de 64,5%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.05 (s, 1H), 7.47 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.07 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 6.91 (m, 2H), 5.72 (dd, *J*=9.0, 2.7 Hz, 1H), 5.31 (dd, *J*=13.3, 2.7 Hz, 1H), 4.54 (dd,

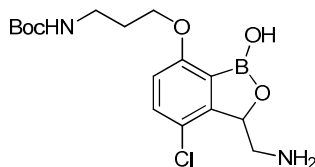
$J=13.3, 9.4$ Hz, 1H), 4.05 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.09 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.37 (s, 9H); MS (ESI) $m/z = 367$ $[M+H]^+$.

terc-Butil-4-(4-cloro-1-hidróxi-3-(nitrometil)-1,3-di-hidrobenzo[c][1,2]oxaborol-7-ilóxi)propilcarbamato



[00298] A uma mistura de 4-(1-hidróxi-3-(nitrometil)-1,3-di-hidrobenzo[c][1,2]oxaborol-7-il-óxi)propilcarbamato de *terc*-butila (2,9 g, 8 mmols) em DMF (35 mL) foi adicionado NCS (1,0 g, 8 mmols) em DMF (15mL). A mistura de reação foi aquecida a 80°C por 2 h e, então extinta com uma solução de LiCl aquosa (300 mL). A mistura resultante foi extraída com EtOAc (3x100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ anidro e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para proporcionar o produto como sólido branco (480 mg, rendimento de 15,2%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.28 (s, 1H), 7.49-7.51 (d, 1H), 6.96-6.98 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.74-5.77 (m, 1H), 5.31-5.35 (m, 1H), 4.67-4.72 (m, 1H), 4.03-4.06 (m, 2H), 3.07-3.11 (m, 2H), 1.82-1.86 (m, 2H), 1.37 (s, 9H); MS (ESI) $m/z = 401$ $[M + H]^+$.

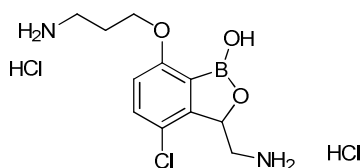
3-(3-(aminometil)-4-cloro-1-hidróxi-1,3-di-hidro-benzo[c] [1,2]oxa-borol-7-ilóxi)propilcarbamato de terc-Butila



[00299] Uma mistura de 3-(4-cloro-1-hidróxi-3-(nitrometil)-1,3-di-hidrobenzo[c][1,2]oxaborol-7-ilóxi)propilcarbamato de *terc*-butila (480 mg, 1,2 mmol), Raney-Ni (500 mg) e NH₃ a 2 M em EtOH (3 mL) em EtOH (15 mL) foi agitada sob uma atmosfera de H₂ por 2 h à temperatura ambiente. A mistura foi filtrada através de um leito de Celite e o filtrado foi concentrado a

vácuo. O sólido resultante foi usado diretamente para a etapa seguinte.

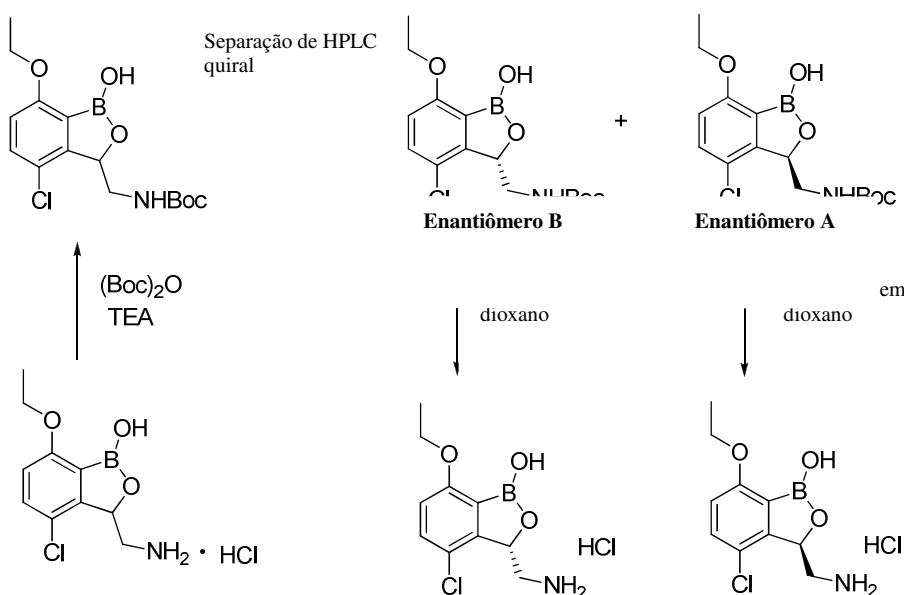
3-(Aminometil)-7-(3-aminopropóxi)-4-clorobenzo[c][1,2] oxaborol-1(3H)-ol



[00300] A uma mistura de 3-(3-(aminometil)-4-cloro-1-hidróxi-1,3-dihidrobenzo[c]-[1,2]oxaborol-7-ilóxi)propilcarbamato de *terc*-butila bruto em DCM (10 mL) foi adicionado CF₃COOH (2,0 mL) a 0°C. A mistura de reação foi mexida por 1 h e concentrada a vácuo. A amina bruta foi dissolvida em EtOH (2 mL) e HCl em Et₂O (2 mL) foi adicionado imediatamente. Após 1 h, a mistura foi concentrada a vácuo. O resíduo foi recristalizado por EtOH/Et₂O para proporcionar o composto alvo (173,4 mg, rendimento de 42%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.28 (s, 1H), 8.36 (s, 3H), 8.17 (s, 3H), 7.50-7.52 (d, 1H), 6.98-7.00 (d, 1H), 5.39-5.42 (m, 1H), 4.13-4.16 (m, 2H), 3.56-3.59 (d, 1H), 2.98-2.99 (m, 2H), 2.87 (s, 1H), 2.04-2.10 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* = 271 [M + H]⁺.

K. cloridrato de (R)-3-(Aminometil)-4-cloro-7-etoxibenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol e

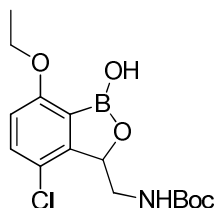
L. cloridrato de (S)-3-(Aminometil)-4-cloro-7-etoxibenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol



((4-cloro-7-etóxi-1-hidróxi-1,3-di-hidrobenzo[c][1,2]

oxaborol-3-

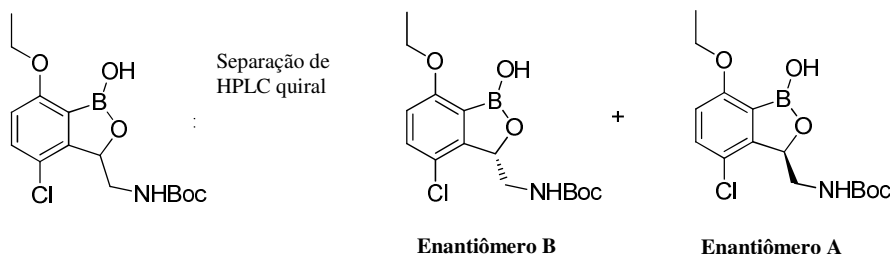
il)metil)carbamato de terc-Butila



[00301] Uma solução de cloridrato de 3-(aminometil)-4-cloro-7-etoxibenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (38,4 g, 0,16 mol) e Et₃N (47,8 g, 0,47 mol) em CH₂Cl₂ (350 mL) a 0°C foi adicionado dicarbonato de di-terc-butila (172 g, 0,79 mol) e a reação foi mexida por 2 h à temperatura ambiente. Após a reação ter sido extinta por adição de NaHCO₃ sat. (100 mL) e a mistura resultante foi extraída com EtOAc (3x120 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica para proporcionar o composto como sólido branco (27 g, rendimento de 50%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.92 (s, 1 H), 7.40-7.42 (d, 1H), 6.88-6.90 (d, 1H), 6.77-6.79 (m, 1H), 5.15-5.16 (d, 1H), 4.06-4.13 (m, 2H), 3.75-3.78 (d, 1H), 3.03-3.08 (m, 1H), 1.31-1.34 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* = 286 [M + H]⁺.

((4-cloro-7-etóxi-1-hidróxi-1,3-di-hidrobenzo[c][1,2]oxaborol-3-

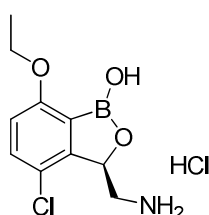
il)metil)carbamato de (*S*)-terc-Butila e ((4-cloro-7-etóxi-1-hidróxi-1,3-di-hidrobenzo[c][1,2]oxaborol-3-il)metil)carbamato de (*R*)-terc-butila



[00302] 25,7 g de ((4-cloro-7-etóxi-1-hidróxi-1,3-di-hidrobenzo[c][1,2]oxaborol-3-il)metil)carbamato de terc-butila dissolvidos em acetonitrila (10 mg/ml) foram ressolvidos através de HPLC quiral usando ChiralPak AD-H (250x30 mm I.D.) e SF CO₂/metanol como eluente. A taxa de fluxo é 70mL/min. A detecção UV foi monitorada a 220 nm. Dois picos foram

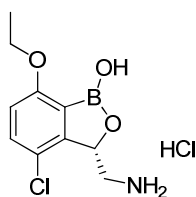
coletados e evaporados para proporcionar 10,65 g de enantiômero A (isômero de eluição mais rápido) e 10,15 g de enantiômero B (isômero de eluição mais lento). A análise de frações agrupadas usando um ChiralPak AD-3 (150×4.6 mm I.D.) e a mesma fase móvel mostrou o enantiômero A com um tempo de retenção de 3,12 min e 98,7% e.e., e o enantiômero B com um tempo de retenção de 3,44 min e 98,5% e.e.

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



[00303] O enantiômero A (7.0 g, 20.5 mmol) foi dissolvido em 30 mL de dioxano e tratado com HCl a 4M (26,7 mL, 106,6 mmols) em dioxano. A mistura de reação foi mexida à temperatura ambiente durante a noite até que a reação fosse completada indicada LC/MS. Após dioxano ter sido removido a vácuo e éter dietílico ter sido adicionado, um sólido quase branco foi coletado e seco sob vácuo elevado. Este material foi ressolvido em acetonitrila e água (1:1, v/v) e liofilizado para proporcionar 5,17 g do composto titular como um sólido quase branco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.11 (s, 1 H), 8.22 (s, 3H), 7.47 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.34-5.37 (m, 1H), 4.06-4.11 (m, 2H), 3.53-3.56 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 1.30-1.34 (m, 3H); MS (ESI) m/z = 242.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

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

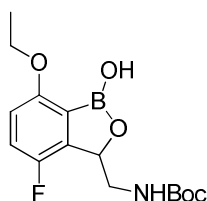
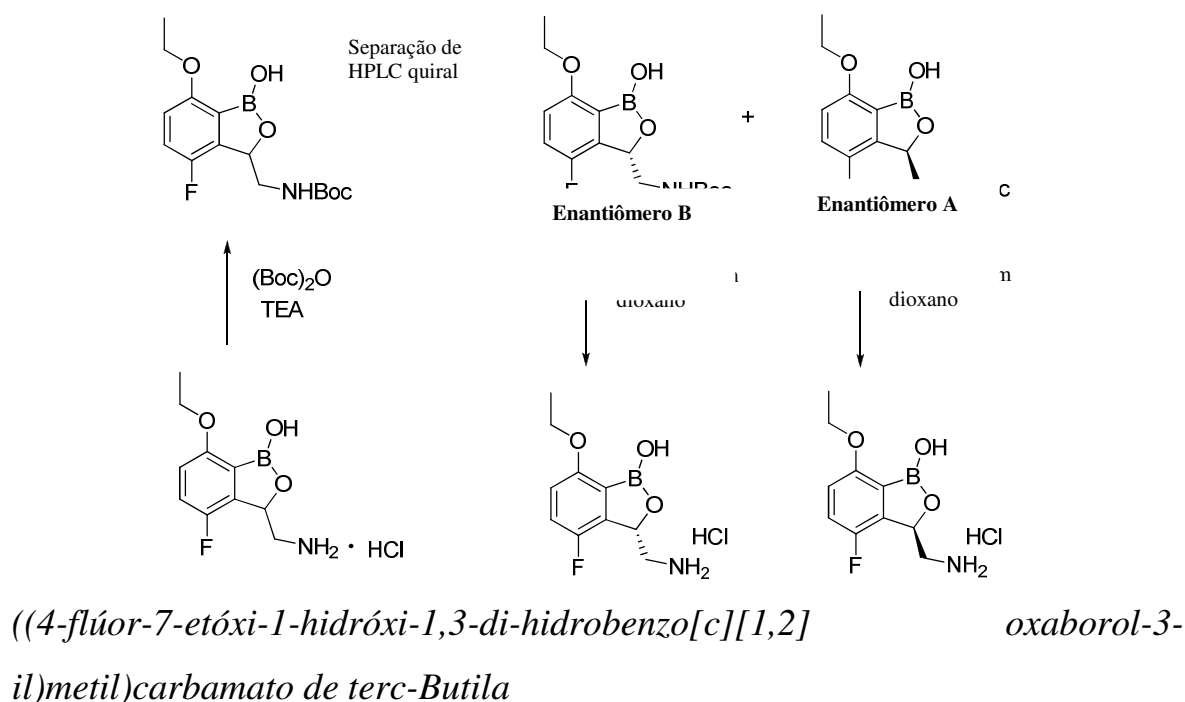


[00304] O enantiômero B (7,0 g, 20,5 mmols) foi dissolvido em 30 mL

de dioxano e tratado com HCl a 4M (26,7 mL, 106,6 mmols) em dioxano. A mistura de reação foi mexida à temperatura ambiente durante a noite até que a reação fosse completada indicada por LC/MS. Após dioxano ter sido removido a vácuo e o éter dietílico ter sido adicionado, um sólido quase branco foi coletado e seco sob vácuo elevado. Este material foi ressolvido em acetonitrila e água (1:1, v/v) e liofilizado para proporcionar 5,23 g do composto titular como um sólido quase branco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.11 (s, 1 H), 8.25 (s, 3H), 7.47 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.35-5.38 (m, 1H), 4.06-4.11 (m, 2H), 3.53-3.56 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 1.30-1.33 (m, 3H); MS (ESI) m/z = 242.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

M. Cloridrato de (R)-3-(Aminometil)-4-flúor-7-etoxibenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol e

N. Cloridrato de (S)-3-(Aminometil)-4-flúor-7-etoxibenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol

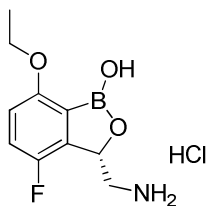


[00305]

Este composto foi preparado a partir de cloridrato de 3-

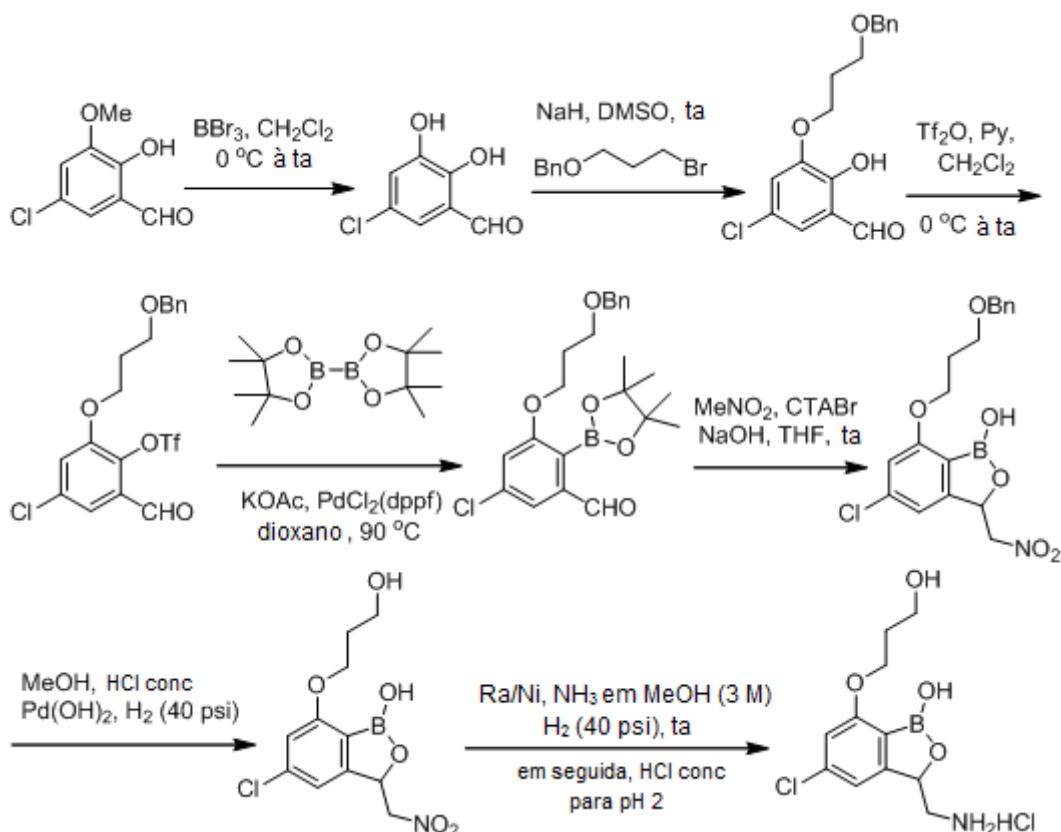
do composto titular como um sólido quase branco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.16 (br. s., 1H), 8.34 (br. s., 3H), 7.26 (t, 1H), 6.70 - 6.92 (m, 1H), 5.48 (d, 1H), 4.06 (q, 2 H), 3.35 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 1.30 (t, 3H); MS (ESI) $m/z = 226.1$ (M+1, positivo).

Cloridrato de (S)-3-(Aminometil)-4-flúor-7-etoxibenzo[c] [1,2]oxaborol-1(3H)-ol



[00308] O enantiômero B (2,1 g) foi tratado com 200 mL de HCl a 1,6 N em MeOH e mexido à temperatura ambiente por 5 horas até que a reação fosse completada indicada por LC/MS. Após água (100 mL) ter sido adicionada, o resíduo foi liofilizado durante a noite para proporcionar 1,43 g do composto titular como um sólido quase branco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.16 (br. s., 1H), 8.31 (br. s., 3 H), 7.26 (t, 1H), 6.70 - 6.92 (m, 1 H), 5.48 (d, 1H), 4.06 (q, 2 H), 3.35 (m, 1H), 2.88 (m, 1 H), 1.31 (t, 3 H); MS (ESI) $m/z = 226.1$ (M+1, positivo).

O. *Cloridrato de 3-Aminometil-5-cloro-7-(3-hidróxi-propóxi)-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol cloridrato*



5-Cloro-2,3-di-hidróxi-benzaldeído

[00309] [0011] A uma solução de 5-cloro-2-hidróxi-3-metóxi-benzaldeído (7 g, 37,5 mmols) em CH_2Cl_2 anidroso (200 mL) a 0°C foi adicionada uma solução de BBr_3 em CH_2Cl_2 (a 1 M, 93,7 mL, 93,7 mmols) e a mistura de reação foi mexida durante a noite à temperatura ambiente. A solução foi diluída com CH_2Cl_2 (200 mL), lavada com água, salmoura, seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida gerando o composto titular (6,2 g, 36,0 mmols, 96%) como um sólido amarelo claro. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 11.02 (s, 1 H), 9.83 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.14 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 5.71 (s, 1 H).

3-(3-benzilóxi-propóxi)-5-cloro-2-hidróxi-benzaldeído

[00310] A uma solução de 5-cloro-2,3-di-hidróxi-benzaldeído (3,1 g, 17,7 mmols) em DMSO anidroso (20 mL) foi adicionado NaH (60% em óleo mineral, 1,50 g, 35,4 mmols) porção a porção e a mistura foi mexida por 30 minutos. A solução foi arrefecida a 0°C e uma solução de 3-benzilóxi-1-bromopropano (3,1 mL, 17,7 mmols) em DMSO (3 mL) foi adicionada gota a

gota durante um período de 10 minutos. O banho de gelo foi removido. Após, durante a noite, a solução foi diluída com EtOAc (100 mL), lavada com água, salmoura, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (fase móvel 2:1 hexanos-EtOAc) gerando o composto titular (5,3 g, 16,6 mmols, 94%) como um óleo amarelo claro. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 10.81 (s, 1 H), 9.87 (s, 1 H), 7.42 - 7.28 (m, 5 H), 7.17 (s, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 4.53 (s, 2 H), 4.17 (t, *J*=6.2 Hz, 2 H), 3.69 (t, *J*=5.8 Hz, 2 H), 2.15 (t, *J*=6.2 Hz, 2 H).

Éster 2-(3-benzilóxi-propóxi)-4-cloro-6-formil-fenílico de ácido trifluorometanossulfônico

[00311] A uma solução de 3-(3-benzilóxi-propóxi)-5-cloro-2-hidróxi-benzaldeído (5,3 g, 16,6 mmols) e piridina (3,4 mL, 41,5 mmols) em CH₂Cl₂ (70 mL) a 0°C foi adicionado Tf₂O (3,1 mL, 18,3 mmols) gota a gota durante um período de 5 minutos e a mistura de reação foi mexida por 3 h à temperatura ambiente. A solução foi diluída com CH₂Cl₂ (100 mL), lavada com água, salmoura, seca sobre Na₂SO₄, em seguida, concentrada sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (fase móvel 2:1 hexanos-EtOAc) gerando o composto titular (3,8 g, 8,5 mmols, 51%) como um óleo amarelo claro. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 10.18 (s, 1 H), 7.48 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 7.37 - 7.29 (m, 6 H), 4.52 (s, 2 H), 4.23 (t, *J*=6.2 Hz, 2 H), 3.69 (t, *J*=5.8 Hz, 2 H), 2.16 (t, *J*=6.0 Hz, 2 H); ¹⁹F RMN (376 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm -73.23 (s).

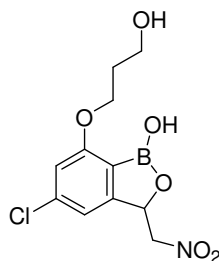
3-(3-benzilóxi-propóxi)-5-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzalaldeído

[00312] A uma solução de éster 2-(3-benzilóxi-propóxi)-4-cloro-6-formil-fenílico de ácido trifluorometanossulfônico (3,8 g, 8,4 mmols) em 1,4-dioxano anidro (50 mL) foi adicionado bis(pinacolato)diboro (4,3 g,

16,9 mmols) e KOAc (2,5 g, 25,4 mmols) sucessivamente e a solução resultante foi desgaseificada com N₂ por 20 minutos. PdCl₂(dppf) (0,5 g, 0,67 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi mexida durante a noite a 90°C. A solução foi diluída com EtOAc (100 mL), lavada com água, salmoura, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (fase móvel 4:1 hexanos-EtOAc) gerando o composto titular (3,4 g, 7,8 mmol, 92%) como um óleo incolor. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 9.87 (s, 1 H), 7.40 - 7.28 (m, 6 H), 7.03 (br s, 1 H), 4.50 (s, 2 H), 4.09 (t, *J*=6.4 Hz, 2 H), 3.70 - 3.60 (m, 2 H), 2.10 (t, *J*=6.2 Hz, 2 H), 1.42 (s, 12 H).

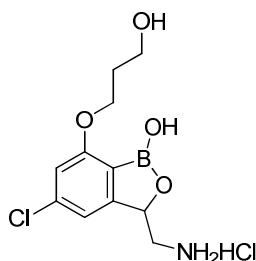
7-(3-benzilóxi-propóxi)-5-cloro-3-nitrometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol [00313] A uma solução de 3-(3-benzilóxi-propóxi)-5-cloro-2-(4,4,5-trimetil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldeído (3,4 g, 7,8 mmols) e nitrometano (1,7 mL, 31,3 mmols) em THF (20 mL) foi adicionada uma solução de NaOH (a 0,025 M, 40 mL). Após 12 h, HCl a 2 N foi adicionado até que o pH fosse 1. A solução foi diluída com EtOAc (150 mL), lavada com água, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (fase móvel 4:1 hexanos-EtOAc) para proporcionar o produto de composto titular (1,7 g, 56%) como um gel incolor. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 7.39 - 7.28 (m, 5 H), 6.92 (s, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 5.85 (br s, 1 H), 5.81 (dd, *J*=8.5, 3.9 Hz, 1 H), 4.70 (dd, *J*=13.2, 3.9 Hz, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 4.47 (dd, *J*=13.0, 8.7 Hz, 1 H), 4.21 - 4.07 (m, 2 H), 3.71 - 3.60 (m, 2 H), 2.10 (quin, *J*=5.7 Hz, 2 H).

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



[00314] 7-(3-benzilóxi-propóxi)-5-cloro-3-nitrometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (0,3 g, 0,91 mmols) em MeOH (30 mL) foi adicionado HCl conc (1 mL) e Pd(OH)₂ (10% p/p em carbono, 0,2 g) e o recipiente de reação foi pressurizado a 40 psi (0,28 MPa) com hidrogênio por 30 minutos à temperatura ambiente. A mistura foi filtrada através de uma almofada de Celite® e lavada com EtOAc. O filtrado foi concentrado a vácuo e o produto foi purificado por HPLC prep. (coluna C18, usando acetonitrila e 0,1% de gradiente de solução de AcOH/água) proveu o composto titular (80 mg, 33%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.19 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 5.71 (dd, *J*=8.9, 2.3 Hz, 1 H), 5.32 (dd, *J*=13.2, 2.7 Hz, 1 H), 4.64 (dd, *J*=13.6, 8.9 Hz, 1 H), 4.53 (t, *J*=4.8 Hz, 1 H), 4.12 (t, *J*=6.0 Hz, 2 H), 3.57 (q, *J*=5.5 Hz, 2 H), 1.86 (t, *J*=6.2 Hz, 2 H).

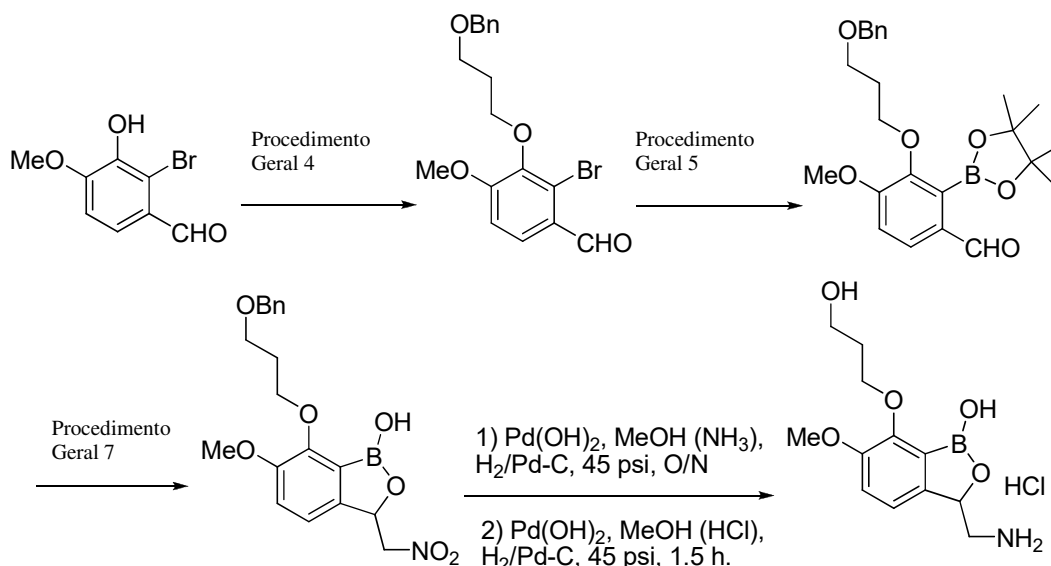
Cloridrato de 3-Aminometil-5-cloro-7-(3-hidróxi-propóxi)-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol



[00315] A um 5-cloro-7-(3-hidróxi-propóxi)-3-nitrometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol 7 (80 mg, 0,27 mmol) em solução de amônia metanólica (a 2 M, 20 mL) foi adicionado Ra/Ni (~0,1 g, pasta fluida 2800 Nickel em água) e o recipiente de reação foi pressurizado a 40 psi (0,28 MPa) com hidrogênio durante a noite à temperatura ambiente. A mistura foi filtrada através de uma almofada de Celite® e lavada com EtOAc. O filtrado foi concentrado a vácuo e ao resíduo resultante foi adicionado água (1 mL), seguido por HCl conc a pH 1. A mistura heterogênea foi liofilizada provendo o composto titular como um sólido higroscópico marfim (79 mg, quantitativo). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.20 (s, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 5.28 (dd, *J*=8.0, 2.5 Hz, 1 H), 4.13 (t, *J*=6.0 Hz, 2 H), 3.59 (t, *J*=6.0 Hz, 2 H).

H), 3.47 (dd, $J=13.0$, 2.5 Hz, 1 H), 2.89 (dd, $J=13.2$, 8.6 Hz, 1 H), 1.89 (t, $J=6.0$ Hz, 2 H); MS (ESI) m/z = 272 ($M+1$, positivo); Pureza de HPLC: 96.83% (MaxPlot 200 a 400 nm), 95.40% (220 nm).

P. Cloridrato de 3-Aminometil-7-(3-hidróxi-propóxi)-6-metóxi-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol



3-(3-benzilóxi-propóxi)-2-bromo-4-metóxi-benzaldeído

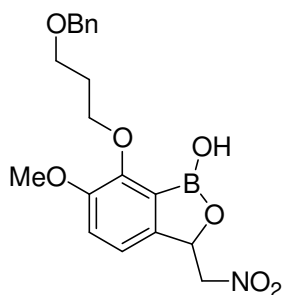
[00316] Sintetizado de acordo com os métodos do procedimento geral 4 Na Pub. de Pat. U.S. Nº 20090227541 (Pedido de Pat. U.S. Nº 12/142,692) usando os seguintes reagentes e quantidades: 2-bromo-3-hidróxi-4-metóxi-benzaldeído (1,0 g, 4,32 mmols), (3-bromo-propoximetil)-benzeno (0,76 mL, 4,32 mmols), carbonato de cério (2,11 g, 6,5 mmols), DMF (30 mL). Purificação: cromatografia instantânea (10% de EtOAc/hexanos): rendimento de 1,54 g (95%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.26 (s, 1 H), 7.73 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.46-7.18 (m, 5 H), 6.95 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 4.56 (s, 2 H), 4.14 (t, $J=6.1$ Hz, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 3.77 (t, $J=6.2$ Hz, 2 H), 2.15 (quin, $J=6.5$ Hz, 2 H); MS (ESI): m/z = 381 ($M+1$, positivo).

3-(3-benzilóxi-propóxi)-4-metóxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-benzalaldeído

[00317] Sintetizado de acordo com os métodos do procedimento geral 5 na Pub. de Pat. U.S. Nº 20090227541 (Pedido de Pat. U.S. Nº 12/142,692)

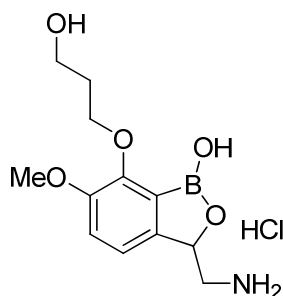
usando os seguintes reagentes e quantidades: 3-(3-benzilóxi-propóxi)-2-bromo-4-metóxi-benzaldeído (14,82 g, 39 mmols), bis(pinacolato)diboro (14,86 g, 58,5 mmols), KOAc (11,46 g, 117 mmols), PdCl₂(dppf) (8,5 g, 11,7 mmols), dioxano (200 mL). Purificação: cromatografia de coluna instantânea (15% de EtOAc/hexanos): rendimento de 3,42 g (22%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.79 (s, 1 H), 7.53 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.40-7.24 (m, 5 H), 6.98 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 4.53 (s, 2 H), 4.12 (t, *J*=6.4 Hz, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.69 (t, *J*=6.4 Hz, 2 H), 2.10 (quin, *J*=6.5 Hz, 2 H), 1.44 (s, 12 H).

7-(3-benzilóxi-propóxi)-6-metóxi-3-nitrometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol



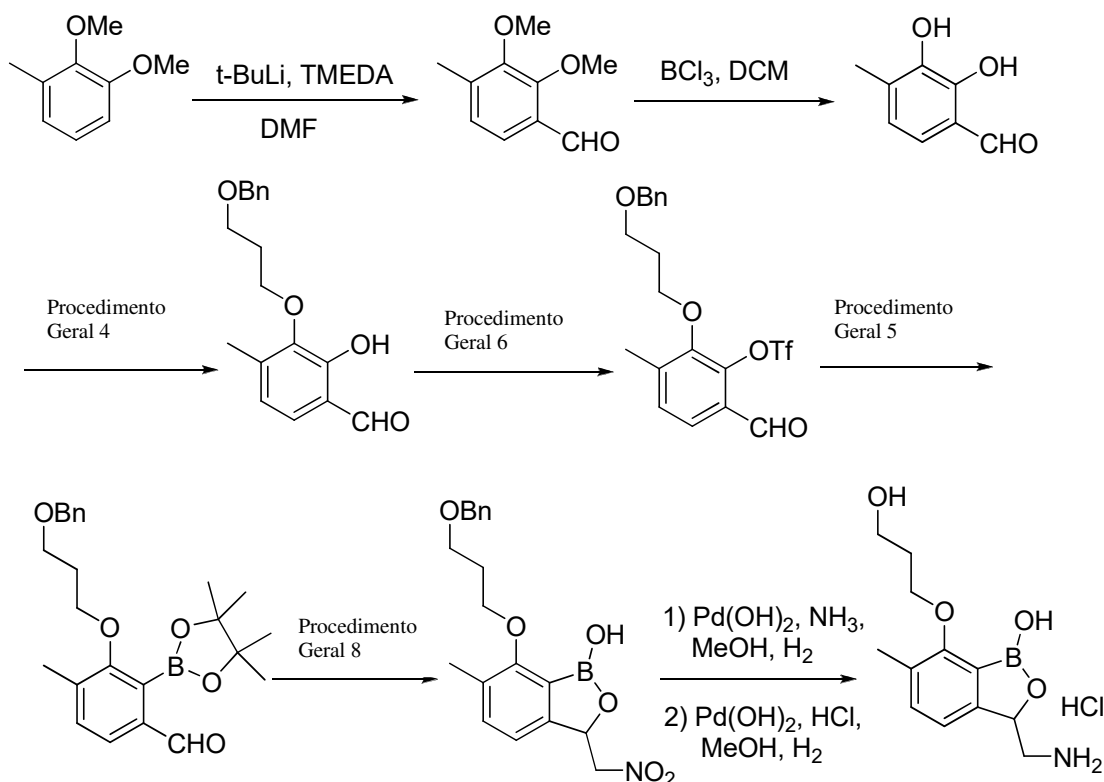
[00318] Sintetizado de acordo com os métodos do procedimento geral 8 na Pub. de Pat. U.S. Nº 20090227541 (Pedido de Pat. U.S. Nº 12/142,692) usando os seguintes reagentes e quantidades: 3-(3-benzilóxi-propóxi)-4-metóxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldeído (3,36 g, 7,88 mmols), nitrometano (1,28 mL, 23,66 mmols), NaOH (0,22 g, 5,52 mmols), THF (6 mL), água (18 mL). Purificação: cromatografia de coluna instantânea (30% de EtOAc/hexanos): rendimento de 1,2 g (41%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9.36 (s, 1 H), 7.40-7.22 (m, 5 H), 7.22-7.04 (m, 2 H), 5.68 (dd, *J*=9.4, 2.7 Hz, 1 H), 5.29 (dd, *J*=13.4, 2.5 Hz, 1 H), 4.52 (dd, *J*=13.3, 9.4 Hz, 1 H), 4.45 (s, 2 H), 4.25 (t, *J*=6.2 Hz, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 3.61 (t, *J*=6.2 Hz, 2 H), 1.92 (quin, *J*=6.5 Hz, 2 H).

Cloridrato de 3-Aminometil-7-(3-hidróxi-propóxi)-6-metóxi-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol;



[00319] A uma solução de 7-(3-benzilóxi-propóxi)-6-metóxi-3-nitrometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (0,5 g, 1,29 mmol) em amônia metanólica (10 mL) foi adicionado hidróxido de paládio (0,25 g, 45% em peso) em uma garrafa de hidrogenação e o frasco foi carregado com hidrogênio a 45 psi (0,31 MPa) por 18 h. O catalisador foi filtrado fora e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Com a finalidade de garantir a todos a amônia tem sido arrancada, o composto foi submetido a vácuo elevado por 1 h. O produto bruto (0,4 g) obtido foi adicionalmente dissolvido em metanol (15 mL) e transferido para uma garrafa de hidrogenação e HCl concentrado (5 a 6 gotas) foi adicionado para tornar o pH 2. À esta solução hidróxido de paládio (0,11 g, 25% em peso) foi adicionado e o frasco foi carregado com hidrogênio para 45 psi (0,31 MPa) por 1,5 h. O catalisador foi filtrado fora através de uma almofada de Celite e o solvente evaporado. A purificação foi realizada por HPLC preparativa gerando 0,16 g (41%) do composto titular como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.06 (br. s, 1 H), 7.17 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.12 - 7.02 (m, 1 H), 5.32 (dd, *J*=7.8, 2.3 Hz, 1 H), 4.46 - 4.27 (m, 2 H), 4.14 (t, *J*=4.5 Hz, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.44 (dd, *J*=13.3, 2.7 Hz, 1 H), 2.88 (dd, *J*=13.3, 8.2 Hz, 1 H), 2.08 - 1.94 (m, 2 H); MS (ESI): *m/z* = 268 (M+1, positivo); Pureza de HPLC: 95.35% (MaxPlot 200 - 400 nm), 97.48% (220 nm).

Q. 3-Aminometil-7-(3-hidróxi-propóxi)-6-metil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol; cloridrato



1,2-Dimetóxi-3-metil-benzeno

[00320] A uma solução arrefecida (0°C) de 1,2-dimetóxi-3-metilbenzeno (2,05 g, 13,45 mmols) e TMEDA (2,8 mL, 18,83 mmols) em éter dietílico (100 mL) foi adicionado $t\text{-butil-lítio}$ (a 1,7 M em pentano, 9,5 mL, 16,14 mmols). A cor da solução alterou para amarelo claro e após alguns minutos um precipitado branco foi observado. A suspensão foi mexida à temperatura ambiente por 18 h, arrefecida a 0°C e dimetilformamida (2,08 mL, 26,90 mmols) foi adicionada gota a gota. O precipitado desapareceu e a cor da solução alterou para rosa claro. Após agitação por 0,5 h, gelo foi adicionado seguido por HCl a 1N (30 mL), o composto foi extraído em acetato de etila, seco (Na_2SO_4) e o solvente foi evaporado para obter um óleo marrom claro. A purificação por cromatografia de coluna instantânea (5% de EtOAc /hexano) gerou o composto titular: rendimento de 1,4 g (58%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.34 (s, 1 H), 7.49 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 7.01 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H). MS (ESI): $m/z = 181$ ($\text{M}+1$, positivo).

2,3-Di-hidróxi-4-metil-benzaldeído

[00321] **[0012]** A uma solução de 1,2-dimetóxi-3-metil-benzeno (13,8 g, 76,66 mmols) arrefecida a -30°C (gelo seco/acetona) em diclorometano (200 mL) foi adicionado tricloreto de boro (230 mL, 230 mmols) gota a gota e a mistura foi deixada mexer durante a noite à temperatura ambiente. A solução foi arrefecida a 0°C e gelo/ água foi adicionada cuidadosamente, e, em seguida, extraída com excesso de diclorometano. A camada orgânica foi lavada com água, seca (Na₂SO₄) e o solvente foi evaporado. A purificação por cromatografia de coluna de gel de sílica (10 a 20% de EtOAc/hexano) forneceu o composto titular como um sólido cristalino: rendimento de 9,2 g (80%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 11.11 (s, 1 H), 9.82 (s, 1 H), 7.05 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 6.81 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H), 5.67 (s, 1 H), 2.33 (s, 3 H).

3-(3-benzilóxi-propóxi)-2-hidróxi-4-metil-benzaldeído

[00322] **[0013]** Sintetizado de acordo com os métodos do procedimento geral 4 na Pub. de Pat. U.S. Nº 20090227541 (Pedido de Pat. U.S. Nº 12/142,692) usando os seguintes reagentes e quantidades: 2,3-dihidróxi-4-metil-benzaldeído (9 g, 59,21 mmols), (3-bromo-propoximetil)-benzeno (11,5 mL, 65,13 mmols), terc-butóxido de sódio (12,52 g, 130,26 mmols) e DMSO (100 mL). Purificação: cromatografia de coluna instantânea (5 a 10% de EtOAc/hexano): rendimento de 15,1 g (85%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 11.05 (s, 1 H), 9.84 (s, 1 H), 7.38-7.26 (m, 5 H), 7.20 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 6.80 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 4.55 (s, 2 H), 4.15 (t, *J*=6.2 Hz, 2 H), 3.73 (t, *J*=6.2 Hz, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.19-2.00 (m, 2 H).

Éster 2-(3-benzilóxi-propóxi)-6-formil-3-metil-fenílico de ácido trifluorometanossulfônico

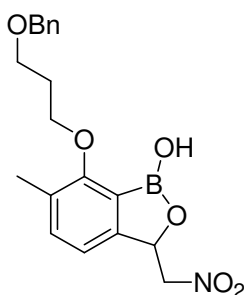
[00323] Sintetizado de acordo com os métodos do procedimento geral 6 na Pub. de Pat. U.S. Nº 20090227541 (Pedido de Pat. U.S. Nº 12/142,692) usando os seguintes reagentes e quantidades: 3-(3-benzilóxi-propóxi)-2-hidróxi-4-metil-benzaldeído (0,3 g, 1,0 mmol), ácido trifluorometanossulfônico (0,34 mL, 2,0 mmols), piridina (0,25 mL, 3,1

mmols), diclorometano (15 mL). Purificação: cromatografia de coluna instantânea (10 a 15% de EtOAc/hexano): rendimento de 0,25 g (59%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.14 (s, 1 H), 7.61 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.42-7.29 (m, 6 H), 4.53 (s, 2 H), 4.07 (t, $J=6.4$ Hz, 2 H), 3.71 (t, $J=6.1$ Hz, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 2.07 - 2.22 (m, 2 H). ^{19}F RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -73.63 (s).

3-(3-benzilóxi-propóxi)-4-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-benzaldeído

[00324] **[0014]** Sintetizado de acordo com os métodos do procedimento geral 5 na Pub. de Pat. U.S. Nº 20090227541 (Pedido de Pat. U.S. Nº 12/142,692) usando os seguintes reagentes e quantidades: éster 2-(3-benzilóxi-propóxi)-6-formil-3-metil-fenílico de ácido trifluorometanossulfônico (0,26 g, 0,6 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,31 g, 1,2 mmol), KOAc (0,18 g, 1,8 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,13 g, 0,18 mmol), THF (10 mL). Purificação: cromatografia de coluna instantânea (15% de EtOAc/hexano): rendimento de 0,091 g (36%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.89 (s, 1 H), 7.47 (d, $J=7.4$ Hz, 1 H), 7.40-7.25 (m, 6 H), 4.52 (s, 2 H), 4.02 (t, $J=6.4$ Hz, 2 H), 3.70 (t, $J=6.2$ Hz, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.20-2.08 (m, 2 H), 1.45 (s, 12 H).

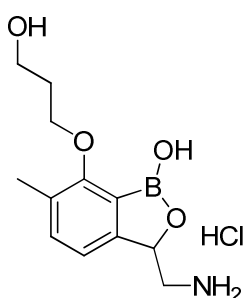
7-(3-benzilóxi-propóxi)-6-metil-3-nitrometil-3H-benzo[c][1,2] oxaborol-1-ol



[00325] Sintetizado de acordo com os métodos do procedimento geral 8 na Pub. de Pat. U.S. Nº 20090227541 (Pedido de Pat. U.S. Nº 12/142,692) usando os seguintes reagentes e quantidades: 3-(3-benzilóxi-propóxi)-4-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldeído (1,14 g, 2,78 mmols), nitrometano (0,45 mL, 8,34 mmols), NaOH (0,78 g, 1,95 mmol),

THF (3 mL) e água (9 mL). Purificação: cromatografia de coluna instantânea (25% de EtOAc/hexanos): rendimento de 0,42 g (41%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.41 (s, 1 H), 7.37-7.18 (m, 6 H), 7.03 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 5.69 (dd, $J=9.2, 2.5$ Hz, 1 H), 5.28 (dd, $J=13.7, 2.7$ Hz, 1 H), 4.52 (dd, $J=13.3, 9.4$ Hz, 1 H), 4.46 (s, 2 H), 4.33 (t, $J=6.1$ Hz, 2 H), 3.58 (t, $J=6.1$ Hz, 2 H), 2.12 (s, 3 H), 2.01-1.87 (m, 2 H). MS (ESI): $m/z = 370$ (M-1, negativo).

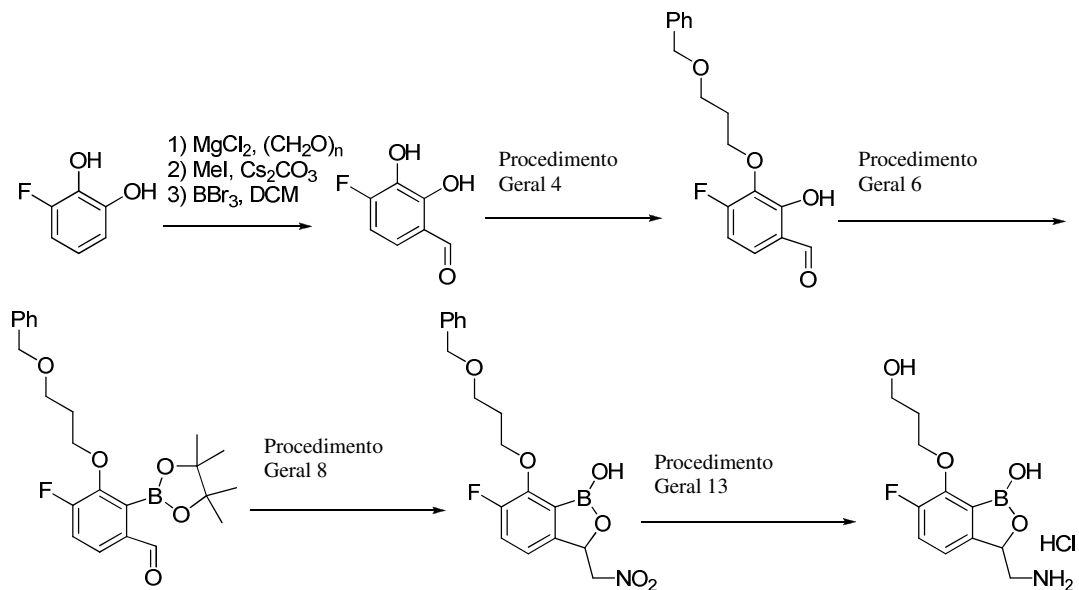
Cloridrato de 3-Aminometil-7-(3-hidróxi-propóxi)-6-metil-3H benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol



[00326] A uma solução de 7-(3-benzilóxi-propóxi)-6-metil-3-nitrometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (0,42 g, 1,13 mmol) em amônia metanólica (15 mL) foi adicionado hidróxido de paládio (0,2 g, 45% em peso) em uma garrafa de hidrogenação e o frasco foi carregado com hidrogênio a 45 psi (0,31 MPa) por 18 h. O catalisador foi filtrado fora e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Com a finalidade de garantir a todos a amônia tem sido arrancada, o composto foi submetido a vácuo elevado por 1 h. O produto bruto (0,38 g) obtido foi adicionalmente dissolvido em metanol (15 mL) e transferido para uma garrafa de hidrogenação e HCl concentrado (5 a 6 gotas) foi adicionado para tornar o pH 2. À esta solução hidróxido de paládio (0,1 g, 25% em peso) foi adicionado e o frasco foi carregado com hidrogênio a 45 psi (0,31 MPa) por 1,5 h. O catalisador foi filtrado fora através de uma almofada de Celite e o solvente evaporado. A purificação por HPLC preparativa proveu 0,12 g (39%) do composto titular como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.40 (s, 1 H), 7.12 (d, $J=7.4$ Hz, 1 H), 6.80 (d, $J=7.4$ Hz, 1 H), 5.08-4.91 (m, 1 H), 4.49-4.21 (m, 2 H),

3.64 (t, $J=5.7$ Hz, 2 H), 3.17 (dd, $J=12.9, 3.1$ Hz, 1 H), 2.66 (dd, $J=12.7, 8.0$ Hz, 1 H), 2.14 (s, 3 H), 1.81 (quin, $J=5.7$ Hz, 2 H). MS (ESI): $m/z = 252$ ($M+1$, positivo); Pureza de HPLC: 98,25% (MaxPlot 200 a 400 nm), 98,39% (220 nm).

R. 3-Aminometil-6-flúor-7-(3-hidróxi-propóxi)-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol; sal de cloridrato



4-Flúor-2,3-di-hidróxi-benzaldeído

[00327] A uma solução de 3-flúor-benzeno-1,2-diol (20 g, 156 mmols) em acetonitrila anidrosa (400 mL) foi adicionado cloreto de magnésio (37,1 g, 312 mmols), paraformaldeído (31,6 g) e trietilamina (134 mL, 975 mmols). A mistura de reação foi aquecida a 80°C por 8 h. A mistura de reação foi arrefecida à temperatura ambiente e o sólido foi coletado por filtração. O sólido foi tratado com cold HCl a 2 N e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi concentrada a vácuo rendimento sendo 20,4 g do produto bruto. Após uma segunda operação 40,8 g de produto bruto foram dissolvidos em DMF (1 L), arrefecidos a 0°C, adicionados a Cs₂CO₃ (340 g, 1,04 mol) porção a porção. Em seguida, iodeto de metila (330 mL, 5,28 mols) foi adicionado. Após o aquecimento à temperatura ambiente e agitação durante a noite a solução foi filtrada, acetato de etila foi adicionado e a camada orgânica foi lavada com água (3 X). Após a concentração a vácuo o

produto foi purificado por cromatografia de gel de sílica Biotage (2% a 3% a 10% a 20% de EtOAc/hexanos) resultando em 14,8 g do composto de dimetóxi. Este material foi dissolvido em DCM e arrefecido a -30°C e BCl₃ (a 1 M em DCM, 134 mL, 0,1343 mol) foi adicionado à solução a -30°C. Após, durante a noite, à temperatura ambiente, a solução foi arrefecida a -70°C e BBr₃ (a 1 M em DCM, 67,25 mL, 0,067 mol) foi adicionado. Em seguida, durante a noite aquecendo à temperatura ambiente, a solução foi arrefecida em um banho de gelo e lentamente água gelada foi adicionada. A camada de DCM foi separada e a camada aquosa foi extraída com DCM (2X). A camada orgânica combinada foi extraída com salmoura (2X), seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo. Após trituração o resíduo obtido com hexanos/DCM (6:4) 5,60 g (rendimento de 11%) do composto titular obtidos foram um sólido rosa castanho. Este material foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11.36 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 7.16 - 7.13 (m, 1H), 6.82 - 6.78 (m, 1H), 5.48 (brs, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆ com D₂O) δ (ppm): -119.03 - -119.08 (m, 1F).

3-(3-benzilóxi-propóxi)-4-flúor-2-hidróxi-benzaldeído

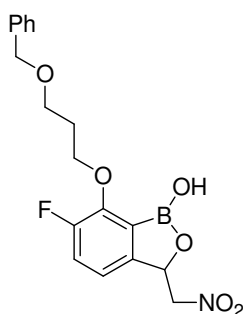
[00328] Sintetizado de acordo com os métodos do procedimento geral 4 na Pub. de Pat. U.S. Nº 20090227541 (Pedido de Pat. U.S. Nº 12/142,692) usando os seguintes reagentes e quantidades: 4-flúor-2,3-di-hidróxi-benzaldeído (5,15 g, 32,9 mmols), NaOtBu (6,95 g, 72,3 mmols), DMSO (200 mL), (3-bromo-propoximetil)-benzeno (8,31 g, 36,3 mmols). Purificação: cromatografia de gel de sílica Biotage (gradiente de hexanos/acetato de etila) gerou 4,00 g de uma mistura do composto titular e o produto dialquilado. Este material foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10.13 (s, 1H), 7.66 - 7.54 (m, 5H), 7.53 - 7.33 (m, 1H), 6.92 - 6.90 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.52 - 4.44 (m, 2H), 3.71 - 3.62 (m, 2H), 2.18 - 2.13 (m, 2H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆ com D₂O) δ (ppm): -121.03 - -121.08 (m, 1F).

3-(3-benzilóxi-propóxi)-4-flúor-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-benzaldeído

[00329] Sintetizado de acordo com os métodos do procedimento geral 6 na Pub. de Pat. U.S. Nº 20090227541 (Pedido de Pat. U.S. Nº 12/142,692) usando os seguintes reagentes e quantidades: 3-(3-benzilóxi-propóxi)-4-flúor-2-hidróxi-benzaldeído (4,00 g, 13,1 mmols), piridina (2,34 mL, 28,9 mmols), DCM (100 mL), anidrido de triflato (2,21 mL, 13,5 mmols). Purificação: cromatografia de gel de sílica Biotage (gradiente de hexanos/ acetato de etila) gerou 2,00 g de triflato que foram usados imediatamente de acordo com o procedimento geral 5 na Pub. de Pat. U.S. Nº 20090227541 (Pedido de Pat. U.S. Nº 12/142,692).

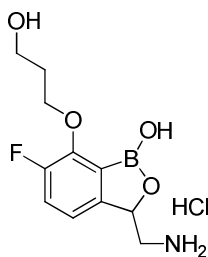
[00330] Sintetizado de acordo com os métodos do procedimento geral 5 na Pub. de Pat. U.S. Nº 20090227541 (Pedido de Pat. U.S. Nº 12/142,692) usando os seguintes reagentes e quantidades: éster 2-(3-benzilóxi-propóxi)-3-flúor-6-formil-fenílico de ácido trifluoro-metanossulfônico (2,0 g, 4,57 mmols), THF (15 mL), B₂pin₂ (2,20 g, 8,66 mmols), KOAc (1,60 g, 16,3 mmols), PdCl₂(dppf)·DCM (0,40 g, 0,55 mmol). Purificação: cromatografia de gel de sílica Biotage (gradiente de hexanos/acetato de etila) gerou 0,50 g (rendimento de 26%) do composto titular. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9.86 (s, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.2 , 4.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.31 (m, 5H), 7.21 (dd, *J* = 11.0, 8.2 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.24 (td, *J* = 6.5, 2.0 Hz, 2H), 3.67 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.11 - 2.07 (m, 2H); 1.33 (s, 12H); ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆ com D₂O) δ (ppm): -120.3 - -121.1 (m, 1F).

7-(3-benzilóxi-propóxi)-6-flúor-3-nitrometil-3H-benzo[c][1,2] oxaborol-1-ol



[00331] Sintetizado de acordo com os métodos do procedimento geral 8 na Pub. de Pat. U.S. Nº 20090227541 (Pedido de Pat. U.S. Nº 12/142,692) usando os seguintes reagentes e quantidades: 3-(3-benzilóxi-propóxi)-4-flúor-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldeído (0,40 g, 0,966 mmol), nitrometano (0,15 mL, 2,89 mmols), NaOH (0,038 g, 0,96 mmol), THF (10 mL), água (10 mL). Isto gerou 0,34 g (rendimento de 94%) do composto titular. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.83 (s, 1H), 7.32 - 7.02 (m, 7H), 5.78 - 5.75 (m, 1H), 5.28 - 5.23 (m, 1H), 4.60 - 4.56 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.37 (brs, 2H), 3.57 (brs, 2H), 1.92 (brs, 2H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6 com D $_2$ O) δ (ppm): -132.3 (1F).

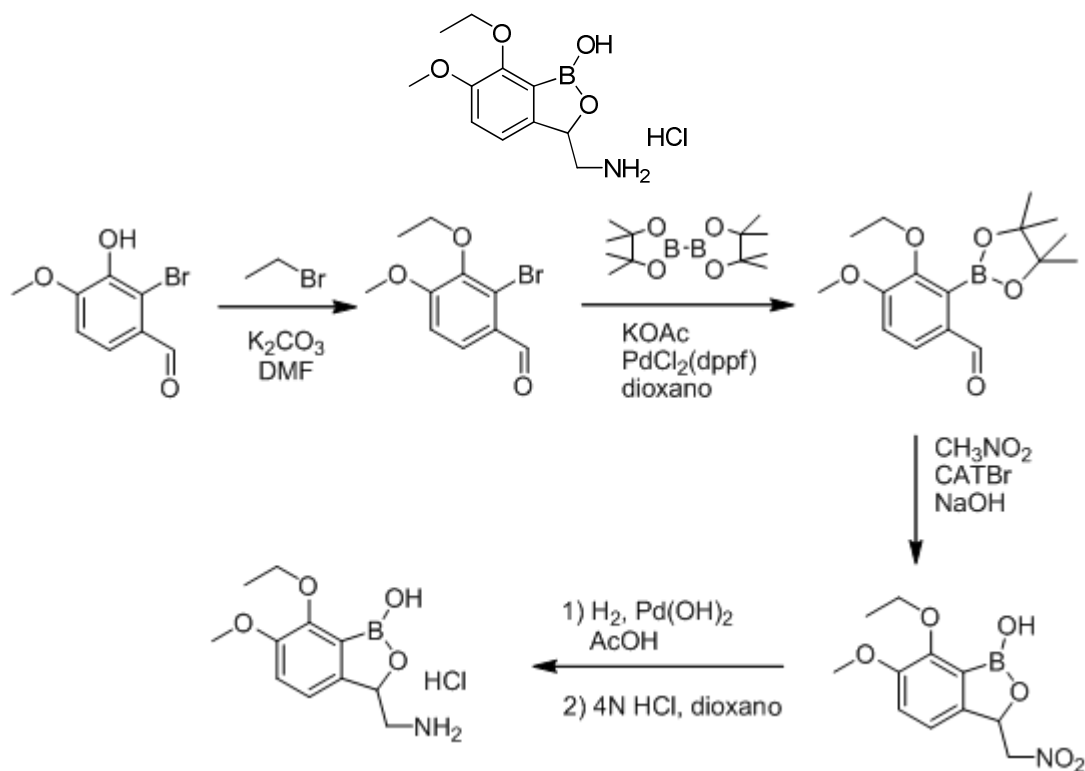
3-Aminometil-6-flúor-7-(3-hidróxi-propóxi)-3H-benzo[c][1,2] oxaborol-1-ol; sal de cloridrato



[00332] A uma mistura de 7-(3-benzilóxi-propóxi)-6-flúor-3-nitrometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (0,34 g, 0,906 mmol) e amônia metanólica (a 2M, 20 mL) em um aparelho Parr foi adicionado Pd(OH) $_2$ em carbono (0,30 g). O aparelho foi carregado com hidrogênio (~40 psi) (0,28 MPa) e foi agitado durante a noite à temperatura ambiente. A suspensão foi filtrada através de Celite[®] com lavagem de metanol e foi concentrada a vácuo. Os 310 mg do sólido de cor creme foram dissolvidos em metanol (20 mL), transferidos para aparelho Parr e o pH foi ajustado para ~ 3 com algumas gotas de HCl concentrado. Em seguida, Pd(OH) $_2$ em carbono (0,20 g) foi adicionado e o aparelho foi carregado com hidrogênio (~40 psi) (0,28 MPa). Após 35 minutos, a suspensão foi filtrada através de Celite[®] com lavagem de metanol e foi concentrada a vácuo. A purificação foi realizada por HPLC preparativa de fase reversa (gradiente de acetonitrila/água (0,1% de AcOH))

gerando 100 mg (rendimento de 43%) do composto titular como um sólido branco. mp 265 - 267 °C; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ com D_2O) δ (ppm): 7.41 (dd, $J = 11.1, 8.2$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 7.9, 2.8$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.36 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.62 (br.s, 2H), 3.45 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 2.92 - 2.86 (m, 1H), 1.93 - 1.83 (m, 2H); ^{19}F RMN (376 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ com D_2O) δ (ppm): -135.0 (1F); MS (ESI) $m/z = 256$ (M+1, positivo); Pureza de HPLC: 98,57% (MaxPlot 200 a 400 nm), 97,28% (220 nm).

S. 3-Aminometil-7-etóxi-6-metóxi-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol; sal de ácido clorídrico



2-Bromo-3-etóxi-4-metóxi-benzaldeído

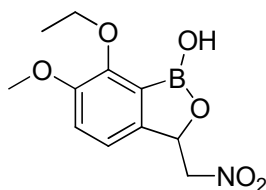
[00333] Brometo de etila[0015] (2,88 g, 26,4 mmols) foi adicionado a uma mistura de 2-bromo-3-hidróxi-4-metoxibenzaldeído (5,08 g, 22 mmols) e carbonato de potássio (4,56 g, 33 mmols) em DMF anidro (50 mL) à temperatura ambiente sob nitrogênio. A mistura de reação foi mexida a 35°C por 18 h, diluída com EtOAc (150 mL), lavada com água (2x50 mL), salmoura, seca sobre Na_2SO_4 e concentrada para proporcionar o produto bruto como um sólido branco. Purificação por cromatografia de coluna de sílica

(eluente:30% de EtOAc em Hexanos) para gerar 5,65 g (rendimento de 99%) do composto titular como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 10.26 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.08 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.46 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); MS (ESI) $m/z = 261$ (M+1, positivo).

[3-Etóxi-4-metóxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldeído [00334]

Sintetizado de acordo com os métodos do procedimento geral 5 na Pub. de Pat. U.S. Nº 20090227541 (Pedido de Pat. U.S. Nº 12/142,692) usando os seguintes reagentes e quantidades: 2-bromo-3-etóxi-4-metóxi-benzaldeído (4 g, 15,43 mmols), KOAc (4,55 g, 46,29 mmols), bis(pinacolato)diboro (7,84 g, 30,86 mmols). $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,91 g, 1,24 mmol) em dioxano seco (90 mL). O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (eluente:EtOAc/hexanos 1:9 então 1:3) para proporcionar o composto titular como um sólido branco (1,50 g, rendimento de 32%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.71 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.01 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.38 (s, 12H), 1.35 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

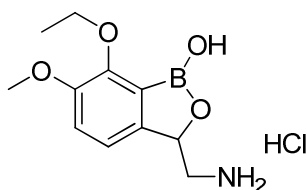
7-Etóxi-6-metóxi-3-nitrometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol



[00335] Sintetizado de acordo com os métodos do procedimento geral 9 na Pub. de Pat. U.S. Nº 20090227541 (Pedido de Pat. U.S. Nº 12/142,692) usando os seguintes reagentes e quantidades: [3-etóxi-4-metóxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldeído (1,47 g, 4,80 mmols), nitrometano (0,92 g, 14,4 mmols), CATBr (88 mg, 0,24 mmol) em THF seco (20 mL) e NaOH (solução aquosa a 0,025 M). Purificação por cromatografia de coluna de gel de sílica (eluente: 10% de EtOAc/hexano para 30% de EtOAc/hexano) para obter o composto titular como um sólido amarelo (0,75

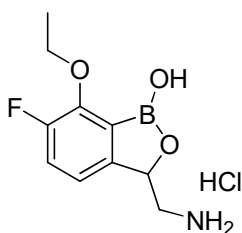
g, 59%). ^1H RMN {400 MHz, DMSO- d_6 + D $_2$ O (0.01 ml)} δ (ppm) 9.34 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 5.29 (dd, J = 13.2, 2.8 Hz, 1H), 4.55-4.50 (m, 1H), 4.20 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.0 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 261 (M-1, negativo).

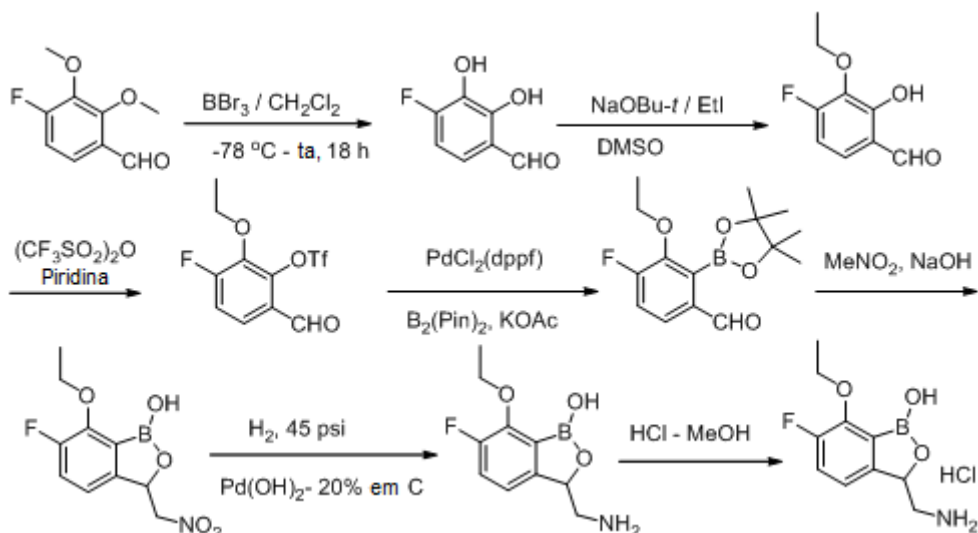
3-Aminometil-7-etóxi-6-metóxi-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol; sal de cloridrato



[00336] Sintetizado de acordo com os métodos do procedimento geral 13 na Pub. de Pat. U.S. Nº 20090227541 (Pedido de Pat. U.S. Nº 12/142,692) usando os seguintes reagentes e quantidades: 7-Etóxi-6-metóxi-3-nitrometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (0,97 g, 3,63 mmols), ácido acético glacial (20 mL), Pd(OH) $_2$ em carbono (20% de teor de metal, 50% de peso molhado) (300 mg). Purificação: HPLC preparativa (coluna C18, usando acetonitrila e 0,1% de solução de AcOH/água) proveu o composto titular (0,28 g; rendimento de 28%). m.p. 202-204°C. ^1H RMN {400 MHz, CD $_3$ OD) δ (ppm) 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.40 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.56 (dd, J = 13.6, 7.2 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 13.2, 7.2 Hz 1H), 1.33 (t, J = 7 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 238 (M+1, positivo); Pureza de HPLC: 98,79% (MaxPlot 200 a 400 nm) e 99,13% (220 nm).

T. *3-Aminometil-7-etóxi-6-flúor-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol; sal de cloridrato*





4-Flúor-2,3-di-hidroxi-benzaldeído

[00337] A uma solução a -78°C de 2,3-dimetóxi-4-fluorobenzaldeído (7,0 g, 38,0 mmols) em diclorometano seco (150 mL) foi adicionado gota a gota BBr_3 (23,8 g, 95,0 mmols) em diclorometano (30 mL). A mistura de reação foi autorizada a atingir a temperatura ambiente e agitada por 18 h. Em seguida, a mistura de reação foi arrefecida a -78°C , e extinta com uma mistura de metanol (10 mL) e água (50 mL) e agitada à temperatura ambiente por 30 min. O sólido precipitado foi separado por filtração e lavado com diclorometano arrefecido. A camada de diclorometano foi concentrada para rendimento do composto titular como um sólido (5.2 g, 88%). ^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm: 11.38 (s, 1 H), 9.84 (s, 1 H), 7.15 (dd, $J=8.6, 5.5$ Hz, 1 H), 6.81 (t, $J=9.4$ Hz, 1 H), 5.47 (s, 1 H); MS (ESI) m/z = 155 (M-1, negativo).

3-Etóxi-4-flúor-2-hidroxi-benzaldeído

[00338] A uma solução de 2,3-di-hidróxi-4-fluorobenzaldeído (3,0 g, 19,23 mmols) em DMSO (100 mL), $\text{NaOBu-}t$ (3,692 g, 38,46 mmols) foi adicionado em porções à temperatura ambiente e agitado por 15 min. Em seguida, iodoetano foi adicionado gota a gota à temperatura ambiente e mexido por 18 h. A mistura de reação foi derramada em gelo triturado (200 mL) e acidificada com HCl a 2,5 M a pH 3.0. O produto foi extraído com acetato de etila (2 x 100 mL), concentrado e o produto foi cromatografado em

uma coluna de gel de sílica (Hex:EtOAc = 95:5) para proporcionar o composto titular como um sólido cristalino (2,3 g, 65%). ^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm: 11.36 (s, 1 H), 9.83 (s, 1 H), 7.39 - 7.19 (m, 1 H), 6.77 (t, $J=9.2$ Hz, 1 H), 4.22 (q, $J=7.0$ Hz, 2 H), 1.40 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H); MS (ESI) m/z = 183 (M+1, positivo).

Éster 2-etóxi-3-flúor-6-formil-fenílico de ácido trifluorometanossulfônico

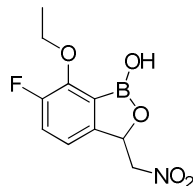
[00339] A uma mistura de 3-etóxi-4-flúor-2-hidroxibenzaldeído (2,208 g, 12,0 mmols) e piridina (1,986 g, 24,0 mmols) em diclorometano (30,0 mL) a 0°C foi adicionado gota a gota anidrido trifluorometanossulfônico (4,060, 14,4 mmols) em diclorometano (5,0 mL). A mistura de reação foi mexida a 0°C por 2 h e à temperatura ambiente por 3 h. Em seguida, diluída com diclorometano (40 mL), lavada com HCl a 2M, salmoura e seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida para proporcionar o composto titular como um líquido amarelo claro (3,3 g, 87%). ^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm: 10.15 (s, 1 H), 7.66 (dd, $J=8.6, 5.5$ Hz, 1 H), 7.28 - 7.22 (m, 1 H), 4.36 (q, $J=6.9$ Hz, 2 H), 1.47 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H).

3-Etóxi-4-flúor-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzalaldeído

[00340] A uma solução de éster 2-etóxi-3-flúor-6-formil-fenílico de ácido trifluorometanossulfônico (2,2 g, 6,96 mmols) em THF seco (35,0 mL) bis(pinacolato)diboro (2,134 g, 8,4 mmols), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (367 mg, 0,5 mmol) e acetato de potássio (1,372 g, 14,0 mmols) foram adicionados e purgados com nitrogênio por 15 min. A mistura de reação foi aquecida sob refluxo por 24 h. Arrefecida à temperatura ambiente e diluída com acetato de etila (40 mL) e filtrada através de Celite. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi cromatografado em uma coluna de gel de sílica (Hex:EtOAc = 9:1) para proporcionar o composto titular como um sólido quase branco (850,0 mg, 42%). ^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm: 9.87 (s, 1 H), 7.51 (dd, $J=8.2, 4.3$ Hz, 1 H), 7.22 (dd, $J=10.9, 8.6$ Hz, 1 H), 4.20 (q,

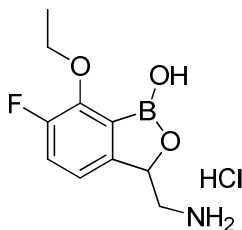
$J=7.0$ Hz, 2 H), 1.46 (s, 12 H), 1.40 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H); MS (ESI) $m/z = 295$ (M+1, positivo).

7-Etóxi-6-flúor-3-nitrometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol



[00341] A uma solução arrefecida de hidróxido de sódio (80 mg, 2,0 mmols) em água (3,0 mL), nitrometano (244,0 mg, 4,0 mmols) foi adicionado a 0°C e mexido por 10 min. Em seguida, 3-etóxi-4-flúor-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldeído (588,0 mg, 2,0 mmols) em THF (5,0 mL) foi adicionado. A mistura de reação foi mexida por 1 h a 0°C e por 2 h à temperatura ambiente. A mistura de reação foi acidificada com HCl a 2,5 M (1,0 mL) e o produto foi extraído com acetato de etila (2 x 20 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e lavados com salmoura e secos sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto foi cromatografado em uma coluna de gel de sílica (CH₂Cl₂ : MeOH = 95:5) para proporcionar o composto titular como um sólido (350 mg, 69%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.40 (dd, $J=11.3$, 8.2 Hz, 1 H), 7.16 (dd, $J=8.0$, 3.3 Hz, 1 H), 5.74 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H), 5.30 (dd, $J=13.5$, 2.2 Hz, 1 H), 4.62 (dd, $J=13.5$, 9.2 Hz, 1 H), 4.35 (q, $J=6.8$ Hz, 2 H), 1.28 (t, $J=6.8$ Hz, 3 H); MS (ESI) $m/z = 254$ (M-1, negativo).

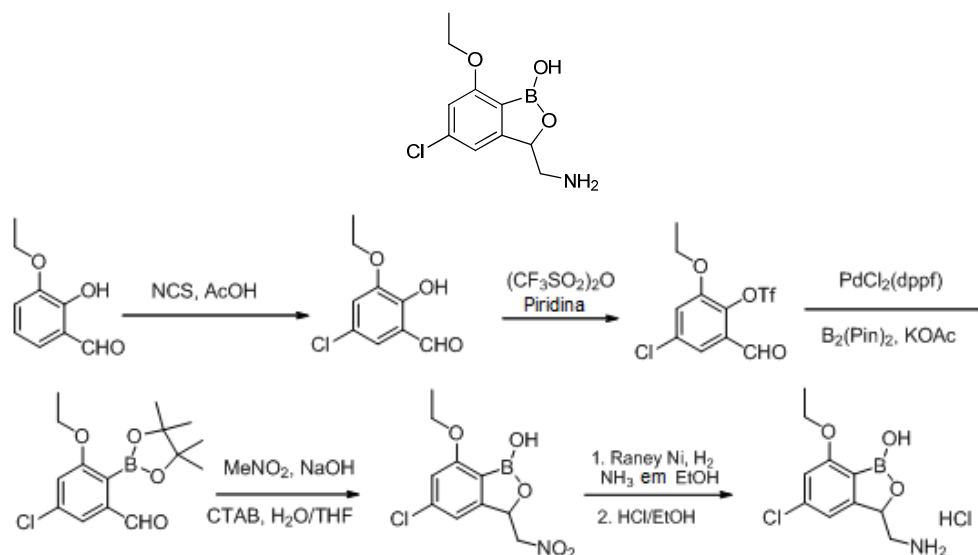
3-Aminometil-7-etóxi-6-flúor-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol; sal de cloridrato



[00342] A uma solução de 7-etóxi-6-flúor-3-nitrometil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (320,0 mg, 1,25 mmol) em metanol (5,0 mL), 5,0

mL de amônia a 2 M em metanol e 160 mg de $\text{Pd}(\text{OH})_2$ em C foram adicionados e hidrogenados a 45 PSI (0,31 MPa) por 18 h. O catalisador foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado para gerar um sólido quase branco (250 mg). Este sólido foi dissolvido em metanol (3 mL) e 3,0 mL de HCl a 1,2 M em metanol foram adicionados e mexidos à temperatura ambiente por 3 h. Excesso de HCl e solvente foram removidos sob pressão reduzida e o produto foi triturado com éter para proporcionar o composto titular como um sólido quase branco (140 mg, 43%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 9.43 (s, 1 H), 8.13 (br. s., 3 H), 7.40 (dd, $J=11.5$, 8.0 Hz, 1 H), 7.16 (dd, $J=7.8$, 3.1 Hz, 1 H), 5.32 (d, $J=6.3$ Hz, 1 H), 4.35 (q, $J=7.0$ Hz, 2 H), 3.43 (br. s., 1 H), 2.92 (br. s., 1 H), 1.29 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H); ^{19}F RMN (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm -135 (s, 1F); MS (ESI) m/z = 226 (M+1, positivo); Pureza de HPLC: 95,81% (MaxPlot 200 a 400 nm), 94,73% (220 nm).

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



Trifluorometanossulfonato de 4-Cloro-2-etóxi-6-formilfenila

[00343] A uma solução de 3-etóxi-2-hidroxibenzaldeído (20 g, 120,4 mmols) em AcOH (200 mL) foi adicionada N-cloro-succinimida (16,1 g, 120,4 mmols). A mistura de reação foi aquecida até 105°C por 30 min. Após arrefecida à temperatura ambiente, a mistura foi mexida por 2,5 h adicionais.

Subsequentemente, 200 mL de água foram adicionados lentamente durante 10 min. A mistura foi filtrada e seca para proporcionar um sólido amarelo, que foi recristalizado em etanol para proporcionar 4 g do composto alvo (4 g, rendimento de 17%).

Trifluorometanossulfonato de 4-Cloro-2-etóxi-6-formilfenila

[00344] A uma solução de 5-cloro-3-etóxi-2-hidroxibenzaldeído (2,0 g, 10,0 mmols) em piridina (2 mL) e DCM (20 mL) a 0°C foi adicionado gota a gota anidrido trifluorometanossulfônico (1 mL). A reação foi mexida por 1 h a 0°C antes de ser extinta com água gelada. A camada orgânica foi lavada com NaHCO₃ sat. aquoso (20 mL) e salmoura (20 mL), seca sobre Na₂SO₄ anidro e então concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica para proporcionar o composto alvo (2,0 g, rendimento de: 60%).

5-Cloro-3-etóxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldeído

[00345] Uma mistura de trifluorometanossulfonato de 4-cloro-2-etóxi-6-formilfenila (330 mg, 1 mmol), KOAc (350 mg, 2,0 mmols), bis(pinacolato)diboro (600 mg, 2,0 mmols) e PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ (65 mg, 0,08 mmol, 8% em mol) em dioxano (30 mL) foi desgaseificada por 15 min com N₂ e mexida a 100°C por 3 h. Após ter sido extinta com água gelada, a mistura de reação foi extraída com EtOAc (3x30 mL). As camadas orgânicas foram lavadas com NaHCO₃ sat. anidro (20 mL) e salmoura (20 mL), secas sobre Na₂SO₄ anidro e então concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica para proporcionar o composto (150 mg, rendimento de: 43%).

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

[00346] A mistura de 5-cloro-3-etóxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldeído (310 mg, 1 mmol), NaOH (40 mg, 1 mmol) e CTAB (5 mg, 0,05 mmol) em H₂O (2 mL) e THF (10 mL) foi mexida por 0,5 h à temperatura ambiente. Após adição gota a gota de nitrometano (0,2 mL, 2

mmols), a mistura de reação foi mexida à temperatura ambiente por 3 h. Em seguida, a ciclização foi proporcionada adicionando a solução de HCl aquosa diluída (2 N) para pH=2 e então extraída com EtOAc (3x30 mL). As camadas orgânicas foram lavadas com salmoura (25 mL), secas sobre Na₂SO₄ anidro e concentradas para secar. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para proporcionar o composto (100 mg, rendimento de: 56%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.20 (s, 1 H), 7.22 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.69-5.72 (m, 1H), 5.30-5.34 (m, 1H), 4.61-4.67 (m, 1H), 4.10-4.15 (m, 2H), 1.31-1.34 (m, 3H);

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



[00347] [0016] Uma mistura de 5-cloro-7-etóxi-3-(nitrometil)benzo[c][1,2] oxaborol-1(3H)-ol (270 mg, 1,0 mmol), Raney-Ni (~125 mg) e NH₃ a 2 M em EtOH (2 mL) em EtOH (10 mL) foi agitada sob uma atmosfera de H₂ por 2 h à temperatura ambiente. A mistura foi filtrada através de um leito de Celite e o filtrado foi concentrado a vácuo. A amina bruta foi dissolvida em EtOAc (2 mL) e a solução de HCl em Et₂O (20 mL) foi adicionada imediatamente. Após 1 h, a suspensão foi filtrada e o sólido resultante foi lavado com hexanos para proporcionar o composto alvo (100 mg, rendimento de: 43%). ¹HRMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.06 (s, 1H), 8.18 (s, 3H), 7.22 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.27-5.29 (m, 1H), 4.10-4.13 (m, 2H), 3.40-3.47 (m, 1H), 2.87-2.92 (m, 1H), 1.30-1.36 (m, 3H); MS (ESI) *m/z* = 242 [M + H]⁺.

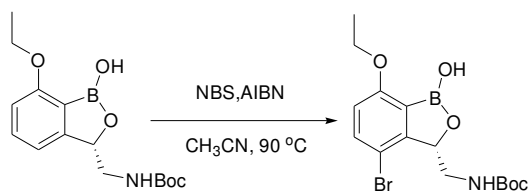
V. Cloridrato de (S)-3-(aminometil)-4-bromo-7-etoxibenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol

Etapa 1: (7-etóxi-1-hidróxi-1,3-di-hidrobenczo[c][1,2] oxaborol-3-il)metil-carbamato de terc-butila



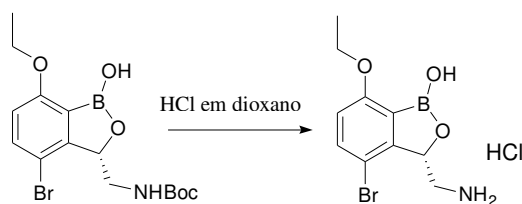
[00348] À mistura de sal de cloridrato de 3-(aminometil)-7-etoxibenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (5,0 g, 20,5 mmols) e trietilamina (10,4 g, 103,0 mmols) em diclorometano (250 mL) a 0°C foi adicionado dicarbonato de di-terc-butila (6,7 g, 30,8 mmols). A mistura foi mexida por 4 h à temperatura ambiente. Após a reação ter sido extinta com NaHCO₃ sat. (500 mL), a mistura resultante foi extraída com EtOAc (3x300 mL), e como camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ anidro e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna instantânea (2,5% a 5,0% MeOH em DCM) para proporcionar o produto (5,51 g, rendimento de 87%).

Etapa 2: (4-bromo-7-etóxi-1-hidróxi-1,3-di-hidrobenzo[c] [1,2]oxaborol-3-il)-metilcarbamato de terc-butila



[00349] À solução de (7-etóxi-1-hidróxi-1,3-di-hidrobenzo[c][1,2]oxaborol-3-il)metil-carbamato de *terc*-butila (5,5 g, 17,9 mmols) e 1-bromopirrolidina-2,5-diona (3,8 g, 21,5 mmols) em CH₃CN (1100 mL) foi adicionada 2,2'-Azobis(2-metilpropionitrila) (220 mg). A mistura foi mexida por 1 h a 90°C. A mistura de reação foi, então, concentrada em vácuo elevado e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (2,5% a 5,0% MeOH em DCM) para proporcionar o produto (3,7 g, rendimento de 54%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) 8.90 (s, 1H), 7.55-7.53 (d, 1H), 6.85-6.82 (d, 1H), 5.08-5.07 (d, 1H), 4.11-4.07 (m, 2H), 3.82-3.79 (bd, 1H), 3.06-3.03 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.30 (t, 3H); MS (ESI) *m/z* = 387 [M + H]⁺.

Etapa 3: cloridrato de (S)-3-(aminometil)-4-bromo-7-

etoxibenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol

[00350] A mistura de (4-bromo-7-etóxi-1-hidróxi-1,3-di-hidrobenczo[c][1,2]oxaborol-3-il)-metilcarbamato de *terc*-butila (3,7 g, 9,6 mmols) em HCl a 4N em dioxano (12 ml, 48,0 mmols) foi mexida à temperatura ambiente por 2 h e, em seguida, concentrada para secar (banho de água < 30°C). O resíduo foi triturado com DCM/éter (1/10, 2x10 mL) e o sólido branco seco em vácuo elevado para proporcionar o produto (2,96 g, rendimento de: 92%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) 9.11 (s, 1H), 8.1 (bs, 3H), 7.63-7.60 (d, 1H), 6.92-6.89 (d, 1H), 5.27-5.24 (m, 1H), 4.12-4.05 (m, 2H), 3.62-3.57 (m, 1H), 2.99-2.92 (m, 1H), 1.34-1.30 (t, 3H); MS (ESI) *m/z* = 287 [M + H]⁺.

EXEMPLO 2**Teste de LeuRS IC50**

[00351] Os experimentos foram realizados em placas de microlitro de 96 poços, usando 80 µL de mistura de reações contendo HEPES-KOH a 50 mM (pH 8,0), MgCl₂ a 30 mM e KCl a 30 mM, [¹⁴C]leucina a 13µM (306 mCi/mmol, Perkin-Elmer), tRNA de *E.coli* total a 13µM (Roche, Switzerland), 0,02% (p/v) BSA, DTT a 1 mM, LeuRS a 0,2 pM e ATP a 4 mM a 30°C. As reações foram iniciadas pela adição de ATP a 4 mM. Após 7 minutos, as reações foram extintas e tRNA foi precipitado por adição de 50 µL de TCA a 10% (p/v) e transferido para placas de filtro de membrana de nitrocelulose de 96 poços (Millipore Multiscreen HTS, MSHAN4B50). Cada poço foi, em seguida, lavado três vezes com 100 µL de TCA a 5%. As placas de filtro, em seguida, foram secas sob uma lâmpada de calor e o tRNA^{Leu} de [¹⁴C]leucina precipitado foi quantificado por contagem de cintilação líquida usando um contador de cintilação líquida de modelo Wallac MicroBeta Trilux 1450 (PerkinElmer, Waltham MA).

[00352] Para determinar a concentração do inibidor que reduz a atividade enzimática por 50% (IC₅₀), aumentando as concentrações de inibidor foram incubados com a enzima LeuRS, tRNA e leucina por 20 minutos. As reações foram iniciadas pela adição de ATP a 4 mM e interrompidas após 7 minutos, em seguida, precipitadas e contadas para quantificar a radioatividade.

[00353] Os resultados de testes bioquímicos para compostos exemplares da invenção são fornecidos na **Figura 1**.

EXEMPLO 3

Teste de MIC Antibacteriano

[00354] Todos os testes de MIC de bactérias seguiram as orientações de Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) para testes antimicrobianos de bactérias aeróbicas (Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard - Seventh Edition)(M07-A7) e bactérias anaeróbicas (Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria; Approved Standard - Seventh Edition) (M11-A7).

[00355] Os resultados de testes de MIC antibacterianos para compostos exemplares da invenção são fornecidos na **Figura 1**.

EXEMPLO 4

Ensaio de Alamar Blue de Microplacas (MABA)

[00356] O ensaio de alamar blue de microplacas (MABA) foi essencialmente realizado como descrito por Collins, L., *et al.*, *Antimicrob Agents Chemother* 41: 1004-1009 (1997). Por exemplo, microplacas de 96 poços de fundo claro, pretas (placas de exibição pretas; com poços de perímetro externo preenchidos com água estéril para evitar desidratação em poços experimentais. Diluições de droga iniciais foram preparadas em diluições de sulfóxido de dimetila e diluições de duas vezes posteriores foram realizadas em 0,1 ml de 7H9GC (sem Tween 80) nas microplacas. Inóculos

congelados foram inicialmente diluídos 01:20 em meio BACTEC 12B seguido por uma diluição 01:50 em 7H9GC. A adição de 100 µL de poços resultou em títulos bacterianos finais entre $2,0 \times 10^5$ e 5×10^4 CFU/mL para H37Rv e H37Ra, respectivamente. Poços contendo droga apenas foram utilizados para detectar a autofluorescência de compostos mais poços de controle adicionais são compostos por bactérias apenas (B) e médio apenas (M). Placas foram incubadas a 37°C. Começando no dia 4 de incubação, 20 µl de 10 x solução alamar Blue (Alamar BiosciencesAccumed, Westlake, Ohio) e 12,5 µL de 20% Tween 80 foram adicionados a um poço B e um poço M, e as placas foram reincubadas a 37°C. Os poços foram observados em 12 e 24 h para uma cor mudar de azul para rosa e para uma leitura de mais do que ou igual a 50.000 unidades de fluorescência (FU). A fluorescência foi medida em excitação com um fluorímetro de microplacas Cytofluor II (PerSeptive Biosystems, Framingham, Mass.) em modo de leitura inferior com agitação de 530 nm e agitação de 590 nm. Se os poços B tornarem-se rosa por 24h, o reagente foi adicionado à placa inteira. Se o poço permaneceu azul ou 50.000 FU foi medido, os poços M e B adicionais foram testados diariamente, até que ocorreu uma mudança de cor, momento em que os reagentes foram adicionados a todos os poços restantes. As placas foram então incubadas a 37°C, e resultados foram registrados em pós-reagente além de 24h. MICs visuais foram definidos como a menor concentração da droga que impediu uma mudança de cor. Para MICs fluorométricos, uma subtração de fundo foi realizada em todos os poços com um meio de poços M triplicados. A inibição percentual foi definida como $1 - (\text{poço de teste FU} / \text{meio FU de poços B triplicados}) \times 100$. A menor concentração de droga efetuando uma inibição de 90% foi considerada o MIC.

[00357] Os resultados de testes bioquímicos para compostos exemplares da invenção são fornecidos na **Figura 1**.

EXEMPLO 5

Ensaio de Recuperação de Baixo Teor de Oxigênio (LORA)

[00358] O ensaio de recuperação de baixo teor de oxigênio (LORA) foi realizado essencialmente como descrito por Cho et al. *Antimicrob Agents Chemother* 51: 1380-1385 (2007). Uma *M. tuberculosis* H₃₇R_v recombinante tendo luxAB em um plasmídeo, pFCA-luxAB, foi usada em todos os experimentos LORA. Alíquotas congeladas de uma cultura adaptada de baixo teor de oxigênio foram descongeladas, diluídas em caldo Middlebrook 7H 12 (caldo Middlebrook 7H 9 contendo 1 mg/mL de Casitona, 5,6 µg/mL de ácido palmítico, 5 mg/mL de albumina de soro bovino, e 4 µg/ml de catalase esterelizada por filtro), e sonicadas por 15s. As culturas foram diluídas para obter um A₅₇₀ de 0,03 a 0,05 e 3.000 a 7.000 RLU's por 100 µL. Isso corresponde a 5 x 10⁵ a 2 x 10⁶ CFU/mL. Diluições seriadas de duas vezes foram preparadas em um volume de 100 µL em placas de microtítulo de 96 poços pretas, e 100 µL da suspensão celular foram adicionados. Por LORA, as culturas de microplacas foram colocadas sob condições anaeróbicas (concentração de oxigênio, menos de 0,16%) usando um modelo Anoxomat WS-8080 (MART Microbiology) e três ciclos de evacuação e preenchendo com uma mistura de 10 H₂, CO₂ 5, e 85 N₂. Uma tira de indicador anaeróbico foi colocada dentro da câmara para confirmar visualmente a remoção de oxigênio. As placas foram incubadas a 37°C, durante 10 dias e depois transferidas para uma incubadora de condição gasosa ambiente (ar enriquecido por 5% de CO₂) para uma “recuperação” de 28-h. No dia 11 (após a recuperação aeróbica de 28-h), 100 µL de cultura foram transferidos para as placas de microtítulo de 96 poços brancas para a determinação de luminescência. Uma solução a 10% de aldeído n-decanal (Sigma) em etanol foi recentemente diluída 10 vezes em PBS, e 100 µL foram adicionados para cada poço com um autoinjetor. A luminescência foi medida em um leitor multimarca Victor2 (Perkin-Elmer Life Sciences) usando um tempo de leitura de 1 s. O MIC foi definido como a menor concentração de droga,

efetivando a inibição do crescimento de 90% em relação ao crescimento para os controles livres de drogas.

[00359] Os resultados de testes bioquímicos para compostos exemplares da invenção são fornecidos na **Figura 1**.

EXEMPLO 6

Experimentos de Eficácia in vivo de Tuberculose

[00360] Experimentos de eficácia *in vivo* TB foram realizados como descrito em Lenaerts *et al. Antimicrob Agents Chemother* 47: 783-785 (2003) com algumas modificações. Camundongos C57BL6-Ifngtm1ts (GKO) livres de patógenos específicos altamente suscetíveis a gama interferon (Jackson Laboratories, Bar Harbor, Maine) foram expostos a uma infecção de aerossol de baixa dose com a cepa de *M. tuberculosis* Erdman em um sistema de inalação Glas-Col como descrito anteriormente em Kelly *et al. Antimicrob Agents Chemother* 40: 2809-2812 (1996). Cada grupo de tratamento é composto por cinco camundongos para cada ponto de tempo a seguir. O tratamento foi iniciado 10 dias depois da infecção. Um grupo de controle de camundongos infectados foi sacrificado no início do tratamento. Um segundo grupo de camundongos infectados mas não tratados foi sacrificado após a cessação do tratamento em 24 dias. **C** e **L** foram formulados em solução salina e **E** foi formulado em 50% de água/35% de PEG400/5% de PG, enquanto a rifampicinaa foi formulada em 20% de ciclodextrina. Todos os compostos foram administrados por gavagem oral. A rifampicinaa foi dosada em 10 mg/kg QD PO. **C** foi dosado em 100 mg/kg BID PO. **E** foi dosado em 100 mg/kg BID PO. **L** foi dosado em 100 mg/kg QD PO. Após a conclusão da terapia, os camundongos foram sacrificados por inalação de dióxido de carbono. Os pulmões foram removidos assepticamente e interrompidos em um homogeneizador de tecido. O número de organismos viáveis foi determinado por diluição serial de homogenatos em placas de ágar Middlebrook 7H 11 de nutriente (GIBCO BRL, Gaithersburg, Md.). As placas

foram incubadas a 37°C em ar ambiente por 4 semanas antes da contagem de colônias de *M. tuberculosis* viáveis (CFU).

[00361] No dia 3, o grupo de controle tinha um log₁₀ CFU/pulmão médio de 2,83 (0,40). No dia 10, o grupo de controle tinha um log₁₀ CFU/pulmão de 4,81 (0,08). No dia 24, o grupo de controle tinha um log₁₀ CFU/pulmão de 8,96 (0,14). No dia 24, o grupo tratado com rifampicina tinha um log₁₀ CFU/pulmão de 6,16 (0,10). No dia 24, o grupo tratado com **C** tinha um log₁₀ CFU/pulmão de 5,06 (0,26). No dia 24, o grupo tratado com **E** tinha um log₁₀ CFU/pulmão de 2,73 (0,05). No dia 24, o grupo tratado com **L** tinha um log₁₀ CFU/pulmão de 3,08 (0,06).

EXEMPLO 7

Experimentos de Eficácia in vivo de Tuberculose

[00362] Experimentos de eficácia *in vivo* TB foram realizados essencialmente como descrito em Lenaerts *et al. Antimicrob Agents Chemother* 47: 783-785 (2003) com algumas modificações. Camundongos C57BL6-Ifngtm1ts (GKO) livres de patógenos específicos altamente suscetíveis a gama interferon (Jackson Laboratories, Bar Harbor, Maine) foram expostos a uma infecção de aerossol de baixa dose com cepa de *M. tuberculosis* Erdman em um sistema de exposição à inalação Glas-Col como descrito anteriormente em Kelly *et al. Antimicrob Agents Chemother* 40: 2809-2812 (1996). Cada grupo de tratamento é composto por cinco camundongos para cada ponto de tempo a seguir. O tratamento foi iniciado 13 dias após a infecção. Um grupo de controle de camundongos infectados foi sacrificado no início do tratamento. Um segundo grupo de camundongos infectados mas não tratados foi sacrificado após a cessação do tratamento em 22 dias. **N** foi formulado em solução salina e **E** foi formulado em 50% de água/35% de PEG400/5% de PG, enquanto a Isoniazida (INH) foi formulada em água destilada. Todos os compostos foram administrados por gavagem oral. INH foi dosado em 25 mg/kg QD PO. **E** foi dosado em 100 mg/kg QD

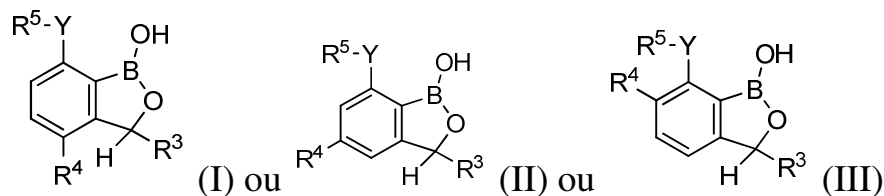
PO. **N** foi dosado em 100 mg/kg BID PO. Após a conclusão da terapia, os camundongos foram sacrificados por inalação de dióxido de carbono. Os baços e pulmões foram removidos assepticamente e interrompidos em um homogeneizador de tecido. O número de organismos viáveis foi determinado por diluição serial de homogenatos em placas de ágar Middlebrook 7H 11 de nutriente (GIBCO BRL, Gaithersburg, MD.). As placas foram incubadas em ar ambiente a 37°C em por 4 semanas antes da contagem de colônias de *M. tuberculosis* viáveis (CFU).

[00363] No dia 13, o grupo de controle tinha um log₁₀ CFU médio de 7,02 (0,08) para os pulmões e log₁₀ CFU médio para os baços de 3,99 (0,21). No dia 22, o grupo de controle tinha um log₁₀ CFU para pulmões de 7,82 (0,11) e baços de 6,69 (0,08). No dia 22, o grupo tratado com INH tinha um log₁₀ CFU para pulmões de 5,29 (0,13) e para baços de 4,27 (0,25). No dia 22, o grupo tratado com **E** tinha um log₁₀ CFU para pulmões de 5,27 (0,12) e para baços de 4,27 (0,25). No dia 22, o grupo tratado com **N** tinha um log₁₀ CFU para pulmões de 5,51 (0,09) e baços de 2,42 (0,48).

[00364] Entende-se que os exemplos e modalidades aqui descritos são para fins ilustrativos apenas e que diversas modificações ou alterações em luz dos mesmos serão sugeridas para pessoas versadas na técnica e devem ser incluídas no espírito e competência deste pedido e escopo das reivindicações em anexo. Todas as Publicações, Patentes, e Pedidos de Patente citados neste documento serão aqui incorporados por referência em sua totalidade para todas as finalidades.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta uma estrutura que é:

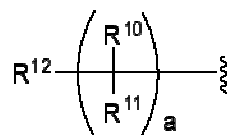


em que R^3 é $-\text{CH}_2\text{NO}_2$ ou $-\text{CH}_2\text{NH}_2$;

R^4 é selecionado a partir do grupo consistindo em halogênio, alquila não-substituída, alcóxi não-substituído, e fenila não-substituída;

Y é O; e

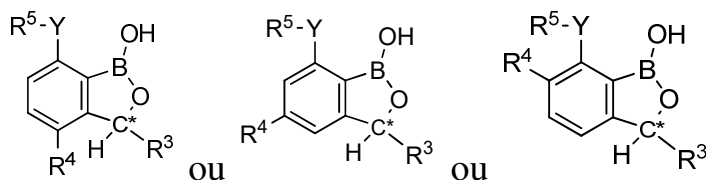
R^5 é



em que a é 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10; cada R^{10} e cada R^{11} é independentemente selecionado do grupo que consiste de H, alquila não-substituída, OH e NH_2 ; R^{12} é H, $-\text{OH}$ ou $-\text{NH}_2$;

ou um sal, hidrato ou solvato dos mesmos.

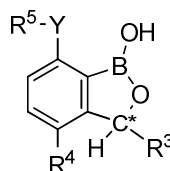
2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta uma estrutura que é:



em que C^* é um estereocentro do átomo de carbono que tem uma configuração que é (R) ou (S).

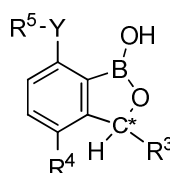
3. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o estereocentro C^* está na configuração (S).

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende, uma estrutura que é:



em que o C* é um estereocentro do átomo de carbono que tem uma configuração que é (R) ou (S).

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende, uma estrutura que é:



em que o C* é um estereocentro do átomo de carbono que tem uma configuração que é (S).

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que R³ é -CH₂NH₂.

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que R⁴ é selecionado a partir do grupo consistindo em flúor, cloro, bromo, e iodo.

8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que R⁵ é selecionado a partir do grupo consistindo em metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, t-butila, e sec-butila.

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que R³ é -CH₂NH₂; e R⁴ é halogênio.

10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que R³ é -CH₂NH₂; e R⁵ é metila ou etila.

11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que R³ é -CH₂NH₂; R⁴ é cloro.

12. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que R⁴ é bromo.

13. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que R^4 é cloro.

14. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que R^4 é selecionado do grupo consistindo de metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, t-butila, e *sec*-butila.

15. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que R^4 é metila.

16. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que R^4 é selecionado do grupo que consiste de metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, isobutóxi, e *sec*-butóxi.

17. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que R^4 é metóxi ou etóxi.

18. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que R^5 é alquila não-substituída.

19. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que

R^4 é halogênio, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; e R^5 é metila; ou

R^4 é halogênio, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; e R^5 é etila; ou

R^4 é halogênio, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; e R^5 é propila; ou

R^4 é halogênio, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; e R^5 é isopropila; ou

R^4 é halogênio, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; e R^5 é C_4 alquila não-substituída; ou

R^4 é halogênio, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; e R^5 é C_5 alquila não-substituída; ou

R^4 é halogênio, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; e R^5 é C_6 alquila não-substituída.

20. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que

R^4 é halogênio, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; e R^5 é metila; ou

R^4 é halogênio, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; e R^5 é etila; ou

R^4 é halogênio, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; e R^5 é propila.

21. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que R^4 é halogênio, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; R^5 é etila.

22. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que

R^4 é flúor, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; e R^5 é metila; ou

R^4 é cloro, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; e R^5 é metila; ou

R^4 é bromo, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; e R^5 é metila; ou

R^4 é flúor, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; e R^5 é etila; ou

R^4 é cloro, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; e R^5 é etila; ou

R^4 é bromo, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; e R^5 é etila; ou

R^4 é flúor, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; e R^5 é propila; ou

R^4 é cloro, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; e R^5 é propila; ou

R^4 é bromo, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; e R^5 é propila; ou

R^4 é flúor, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; e R^5 é isopropila; ou

R^4 é cloro, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; e R^5 é isopropila; ou

R^4 é bromo, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; e R^5 é isopropila; ou

R^4 é flúor, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; e R^5 é C_4 alquila não-substituída; ou

R^4 é cloro, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; e R^5 é C_4 alquila não-substituída; ou

R^4 é bromo, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; e R^5 é C_4 alquila não-substituída;

R^4 é flúor, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; e R^5 é C_5 alquila não-substituída; ou

R^4 é cloro, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; e R^5 é C_5 alquila não-substituída;

ou

R^4 é bromo, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; e R^5 é C_5 alquila não-substituída;

ou

R^4 é flúor, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; e R^5 é C_6 alquila não-substituída; ou
 R^4 é cloro, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; e R^5 é C_6 alquila não-substituída;

ou

R^4 é bromo, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; e R^5 é C_6 alquila não-substituída.

23. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que

R^4 é flúor, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; e R^5 é etila; ou

R^4 é cloro, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; e R^5 é etila; ou

R^4 é bromo, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; e R^5 é etila.

24. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que R^4 é cloro, R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; e R^5 é etila.

25. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; R^4 é cloro; e R^5 é metila.

26. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; R^4 é bromo; e R^5 é metila.

27. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que R^3 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; R^4 é bromo; e R^5 é etila.

28. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, ou um sal, hidrato ou solvato do mesmo, caracterizado pelo fato de que a é 1, 2, 3, 4 ou 5.

29. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, ou um sal, hidrato ou solvato do mesmo, caracterizado pelo fato de que a é 2, 3 ou 4.

30. Composto, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 5, ou um sal, hidrato ou solvato do mesmo, caracterizado pelo fato de que a é 3.

31. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, ou um sal, hidrato ou solvato do mesmo, caracterizado pelo fato de cada R¹⁰ e cada R¹¹ é H.

32. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, ou um sal, hidrato ou solvato do mesmo, caracterizado pelo fato de que R¹² é OH.

33. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, ou um sal, hidrato ou solvato do mesmo, caracterizado pelo fato de que R³ é -CH₂NH₂; e R⁴ é cloro.

34. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, ou um sal, hidrato ou solvato do mesmo, caracterizado pelo fato de que R³ é -CH₂NH₂; e R⁴ é bromo.

35. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, ou um sal, hidrato ou solvato do mesmo, caracterizado pelo fato de que R³ é -CH₂NH₂; e R⁴ é metila.

36. Composição farmacêutica para o tratamento ou profilaxia de infecção bacteriana ou tuberculose, caracterizada pelo fato de que compreende:

a) um primeiro estereoisômero do composto, como definido na reivindicação 2;

b) pelo menos um estereoisômero adicional do primeiro estereoisômero;

em que o primeiro estereoisômero está presente em um excesso enantiomérico de pelo menos 80% em relação ao referido pelo menos um estereoisômero adicional.

37. Combinação para o tratamento ou profilaxia de infecção bacteriana ou tuberculose, caracterizada pelo fato de que compreende o

composto como definido na reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, juntamente com pelo menos um outro agente terapeuticamente ativo.

38. Formulação farmacêutica para o tratamento ou profilaxia de infecção bacteriana ou tuberculose, caracterizada pelo fato de que compreende:

a) um composto, como definido na reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; e

b) um excipiente farmaceuticamente aceitável.

39. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de que a infecção bacteriana envolve uma bactéria do gênero *Mycobacterium*.

40. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de que a infecção bacteriana envolve *Mycobacterium tuberculosis*.

41. Formulação farmacêutica para o tratamento ou profilaxia de infecção bacteriana ou tuberculose, caracterizada pelo fato de que compreende:

a) uma combinação como definida na reivindicação 37, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; e

b) um excipiente farmaceuticamente aceitável.

Figura 1

Composto #	A. baumannii ATCC 17978 MIC	E. coli ATCC 25922 MIC	H. influenzae ATCC 49246 MIC	K. pneumoniae ATCC 13883 MIC	P. aeruginosa ATCC 27853 MIC	MABA M. tuberculosis H37Rv MIC	LORA M. tuberculosis H37Rv MIC	M. tuberculosis LentRS IC50 (nM)
A	16	6	3	6	20	0.37	>64	0.97
B	>64	>64	2	>64	>64	<0.025	>64	0.13
C	8	4	1	4	>64	0.04	0.52	0.13
D	>64	>64	0.5	>64	>64	<0.02	0.07	0.09
E	>64	>64	1	>64	>64	0.05	0.70	0.07
F	>64	>64	NT	>64	>64	<0.2	26.20	0.2
G	8	16	NT	8	>64	<0.2	31.90	0.31
H	>64	>64	NT	>64	>64	16.80	48.46	27.6
I	>64	>64	NT	>64	>64	0.30	<0.391	0.04
J	>64	>64	NT	>64	>64	0.59	0.69	0.03
K	>64	>64	>64	>64	>64	>64	NT	NT
L	>64	64	<0.12	32	>64	<0.004	<0.039	0.02
M	>64	>64	NT	>64	>64	NT	NT	21.02
N	1.5	0.5	NT	1	3	NT	NT	0.09
O	32	0.74	8	8	64	0.28	>64	0.91
P	32	NT	4	8	32	1.91	>64	0.896
Q	32	1.1	16	8	64	3.73	>64	0.878
R	>64	1.6	16	8	64	1.01	>64	0.892
S	>64	1.1	8	8	64	0.88	>50	0.61
T	16	1.345292	16	8	16	NT	NT	0.895
U	16	1.231968	4	8	>64	0.33	5.91	NT
V	>64	>64	32	64	>64	NT	NT	0.114