

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 599 728**

51 Int. Cl.:

**A01N 55/08** (2006.01)

**C07F 5/02** (2006.01)

**A61K 31/69** (2006.01)

**A61P 33/14** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.11.2012** **PCT/US2012/065397**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.05.2013** **WO13078071**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.11.2012** **E 12795228 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.08.2016** **EP 2782449**

54 Título: **Derivados de isoxazolina usados en el control de ectoparásitos**

30 Prioridad:

**21.11.2011 US 201161562383 P**  
**21.11.2011 US 201161562428 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la  
traducción de la patente:  
**02.02.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**AKAMA, TSUTOMU;**  
**BALKO, TERRY WILLIAM;**  
**DEFAUW, JEAN MARIE;**  
**PLATTNER, JACOB;**  
**WHITE, WILLIAM HUNTER;**  
**WINKLE, JOSEPH RAYMOND;**  
**ZHANG, YONG-KANG y**  
**ZHOU, YASHEEN**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 599 728 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de isoxazolina usados en el control de ectoparásitos

Los ectoparásitos tales como pulgas, piojos, moscas, mosquitos, garrapatas y ácaros son problemáticos tanto para el hombre como para los animales. Dichos ectoparásitos afectan seriamente a la productividad en la industria de los animales domésticos reduciendo el aumento de peso, produciendo piel, lana y carne de mala calidad y, en algunos casos, dando como resultado la muerte. Los ectoparásitos también son responsables, en parte, de la propagación de enfermedades y malestar en los alimentos y en los animales de compañía. Se sabe que los ectoparásitos, en particular, albergan y transmiten una variedad de patógenos microbianos, incluyendo bacterias, virus y parásitos protozoarios, muchos de los cuales son patógenos para los seres humanos, otros mamíferos de sangre caliente y pájaros. Las enfermedades en las que se han implicado los ectoparásitos incluyen, pero no se limitan a, malaria, sarna, rosácea, filariasis linfática y transmitida por la sangre, tracoma, tripanosomiasis, Leishmaniasis, Fiebre de las Montañas Rocosas, Enfermedad de Lyme, babesiosis y enfermedades transmitidas por los alimentos debido a *Salmonella*, *E. coli* y *Campylobacter*, por ejemplo.

La importancia médica de las infestaciones de ectoparásitos ha impulsado el desarrollo de reactivos capaces de controlar dichas infestaciones. Los métodos encontrados comúnmente para controlar las infestaciones de ectoparásitos, por ejemplo, se han centrado en general en el uso de insecticidas, que con frecuencia no tienen éxito o son insatisfactorios por una o más de las siguientes razones: (1) falta de adhesión al tratamiento del propietario o aplicador (se requiere frecuente administración); (2) intolerancia conductual o fisiológica del animal al producto pesticida o medio de administración; (3) la aparición de ectoparásitos resistentes al reactivo e (4) impacto negativo sobre el entorno y/o la toxicidad.

Específicamente, las garrapatas parasitan tanto animales salvajes y domésticos como seres humanos y se sabe o se sospecha que son responsables de la transmisión de patógenos incluyendo bacterias, virus y parásitos protozoarios. En la actualidad, las garrapatas son consideradas en segundo lugar mundial después de los mosquitos como vectores de enfermedades humanas, pero se consideran el vector más importante de patógenos en Norte América. La eficaz eliminación de las infestaciones de garrapatas es difícil y con frecuencia inviable, debido a la necesidad de tratamiento concomitante del huésped inmediato así como el reservorio ambiental. Actualmente, se efectúa control de garrapatas por control integrado de plagas en el que se adaptan diferentes métodos de control a un área o contra una especie de garrapata con la debida consideración a sus efectos medioambientales.

Aunque el uso de insecticidas y pesticidas ha sido beneficioso, se requieren compuestos, formulaciones y métodos alternativos o mejorados. Los compuestos, las formulaciones y los métodos, deseables, no sólo proporcionarían tratamientos alternativos, sino que también subsanarían al menos algunas limitaciones de las propuestas actuales. Dichas limitaciones incluyen toxicidad y seguridad de tanto el animal como el usuario/propietario, eficacia limitada (potencia y duración) y problemas de resistencia. También influyen sobre el uso beneficioso de insecticidas y pesticidas los obstáculos de la administración, que incluyen el modo y la recurrencia de la administración. Por ejemplo, es deseable reducir la frecuencia de administración al tiempo que se mantiene la eficacia, ya que el tratamiento excesivo y repetido de los animales con frecuencia es inconveniente y/o difícil.

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

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

Se han usado las siguientes abreviaturas: Ac es acetilo; AcOH es ácido acético; ACTBr es bromuro de acetil trimetilamonio; AIBN es azobisisobutironitrilo o 2,2 azobisisobutironitrilo; ac. es acuoso; Ar es arilo; B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> es bis(pinacolato)diboro; Bn es, en general, bencilo [véase Cbz para un ejemplo de una excepción]; (BnS)<sub>2</sub> es disulfuro de bencilo; BnSH es benciltiol o bencilmercaptano; BnBr es bromuro de bencilo; Boc es terc-butoxicarbonilo; Boc<sub>2</sub>O es dicarbonato de di-*tert*-butilo; Bz es, en general, benzoílo; BzOOH es peróxido de benzoílo; Cbz o Z es benciloxycarbonilo o carboxibencilo; Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> es carbonato de cesio; CSA es ácido canforsulfónico; CTAB es bromuro de cetil trimetilamonio; Cy es ciclohexilo; DABCO es 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano; DCM es diclorometano o cloruro de metileno; DHP es dihidropirano; DIAD es azodicarboxilato de diisopropilo; DIEA o DIPEA es *N,N*-diisopropiletilamina; DMAP es 4-(dimetilamino)piridina; DME es 1,2-dimetoxietano; DMF es *N,N*-dimetilformamida; DMSO es dimetilsulfóxido; EtOAc es acetato de etilo; EtOH es etanol; Et<sub>2</sub>O es dietil éter; EDCI es hidrocloreuro de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida; ELS es dispersión de luz evaporativa (por sus siglas en inglés); equiv o eq es equivalente; h es horas; HATU es hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio; HOBt es *N*-hidroxibenzotriazol; HCl es ácido clorhídrico; HPLC es cromatografía líquida de alta resolución; ISCO Companion es equipo automatizado de cromatografía de resolución rápida con análisis de fracción por absorción UV disponible en Presearch; KOAc o AcOK es acetato de potasio; K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> es carbonato de potasio; LiAlH<sub>4</sub> o LAH es hidruro de litio y aluminio; LDA es diisopropilamida de litio; LHMDs es bis(trimetilsilil)amida de litio; KHMDS es

bis(trimetilsilil)amida de potasio; LiOH es hidróxido de litio; m-CPBA es ácido 3-cloroperoxisuccinico; MeCN o ACN es nitrilo de metilo o cianometano o etanonitrilo o acetoneitrilo que son todos nombres del mismo compuesto; MeOH es metanol; MgSO<sub>4</sub> es sulfato de magnesio; mins o min es minutos; Pf o PF es punto de fusión; NaCNBH<sub>3</sub> es hidrobisborohidruro de sodio; NaOH es hidróxido de sodio; Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> es sulfato de sodio; NBS es N-bromosuccinimida; NH<sub>4</sub>Cl es cloruro de amonio; NIS es N-yodosuccinimida; N<sub>2</sub> es nitrógeno; NMM es N-metilmorfolina; n-BuLi es n-butilitio; durante la noche es D/N; PdCl<sub>2</sub>(pddf) es 1,1'-Bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaldio (II); Pd/C es el catalizador conocido como paldio sobre carbono; Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> es un catalizador organometálico conocido como tris(dibencilidenoacetona)dipaldio (0); Ni Ra o Ni Raney es níquel Raney; Ph es fenilo; PMB es *p*-metoxibencilo; PrOH es 1-propanol; iPrOH es 2-propanol; POCl<sub>3</sub> es oxocloruro de fósforo; PTSA es ácido *para*-toluenosulfónico; Pyr. o Pyr o Py como se usa en la presente memoria significa piridina; TA o ta o t.a. es temperatura ambiente; sat. es saturado; Si-amina o Si-NH<sub>2</sub> es sílice con funciones amina, disponible en Silicycle; Si-pyr es sílice con funciones piridilo, disponible en Silicycle; TEA o Et<sub>3</sub>N es trietilamina; TFA es ácido trifluoroacético; Tf<sub>2</sub>O es anhídrido trifluorometanosulfónico; THF es tetrahidrofurano; TFAA es anhídrido trifluoroacético; THP es tetrahidropirano; TMSI es yoduro de trimetilsililo (por sus siglas en inglés); H<sub>2</sub>O es agua; diNO<sub>2</sub>PhSO<sub>2</sub>Cl es cloruro de dinitrofenilsulfonilo; 3-F-4-NO<sub>2</sub>-PhSO<sub>2</sub>Cl es cloruro de 3-fluoro-4-nitrofenilsulfonilo; 2-MeO-4-NO<sub>2</sub>-PhSO<sub>2</sub>Cl es cloruro de 2-metoxi-4-nitrofenilsulfonilo y (EtO)<sub>2</sub>POCH<sub>2</sub>COOEt es un trietil éster de ácido fosfonoacético conocido como fosfonoacetato de trietilo.

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

Un "agente terapéutico adicional" se refiere a un compuesto (o una sal, (por ej., sal farmacéuticamente aceptable), solvato e hidrato del mismo) que se administra junto con un compuesto de la invención o con un compuesto descrito en la presente memoria. En una realización ejemplar, el agente terapéutico adicional presenta actividad frente a ectoparásitos, tales como una garrapata y/o pulga y, por lo tanto, presenta el potencial de destruir y/o inhibir el crecimiento de un ectoparásito. En una realización ejemplar, el agente terapéutico adicional es un compuesto (o una sal, (por ej., sal farmacéuticamente aceptable), solvato e hidrato del mismo) descrito en la presente memoria. En una realización ejemplar, el agente terapéutico adicional es un compuesto (o una sal, (por ej., sal farmacéuticamente aceptable), solvato e hidrato del mismo) conocido en la técnica. Se puede formular un agente terapéutico adicional para administración según los métodos descritos en la presente memoria o conocidos en la técnica.

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

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

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

El término "alquilo," por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique de otro modo, un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada o cíclico o combinación de los mismos, que puede ser completamente saturado, mono o poliinsaturado y puede incluir radicales di- y multivalentes, con el número de átomos de carbono designado (es decir, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> significa uno a diez carbonos). En algunas realizaciones, el término "alquilo" significa una cadena lineal o ramificada o combinaciones de los mismos, que puede ser completamente saturado, mono- o poliinsaturado y puede incluir radicales di- y multivalentes. Los ejemplos de radicales hidrocarbonados saturados incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *t*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, ciclohexilo, (ciclohexil)metilo, ciclopropilmetilo, homólogos e isómeros de, por ejemplo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y similares. Un grupo alquilo insaturado es uno que tiene uno o más enlaces dobles o enlaces triples. Ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen, pero no se limitan a, vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo y los homólogos superiores e isómeros.

El término "alquileo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente procedente de un alcano, como se ejemplifica, pero no se limita, por -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-. Típicamente, un grupo alquilo (o alquileo) tendrá de 1 a 24 átomos de carbono, siendo preferidos los grupos que tienen 10 o menos átomos de carbono en la invención. Un "alquilo inferior" o "alquileo inferior" es un grupo alquilo o alquileo de cadena más corta, que tiene en general ocho o menos átomos de carbono.

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

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

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

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

procedente de un heterocicloalcano.

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

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

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

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

30 Los términos "cicloalquilo" y "heterocicloalquilo", por sí mismos o junto con otros términos, representan, a menos que se indique de otro modo, versiones cíclicas de "alquilo" y "heteroalquilo", respectivamente. Adicionalmente, para heterocicloalquilo, un heteroátomo puede ocupar la posición en que está unido el heterociclo al resto de la molécula. Ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo y similares. Ejemplos de heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo y similares.

35 Los términos "halo" o "halógeno," por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se indique de otro modo, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Adicionalmente, los términos tales como "haloalquilo," significan que incluyen monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término "haloalquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ )" significa que incluye, pero no se limita a, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo y similares.

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

55 En resumen, el término "arilo" cuando se usa junto con otros términos (por ej., ariloxi, ariltioxi, arilalquilo) incluye anillos tanto arílicos como heteroarílicos como se define en la presente memoria. Así, el término "arilalquilo" quiere decir que incluye los radicales en los que está unido un grupo arilo a un grupo alquilo (por ej., bencilo, fenetilo, piridilietilo y similares) incluyendo los grupos alquilo en los que ha sido reemplazado un átomo de carbono (por ej., un grupo metileno) por, por ejemplo, un átomo de oxígeno (por ej., fenoximetilo, 2-piridiloximetilo, 3-(1-naftiloxi)propilo y similares).

En resumen, el término "heteroarilo" cuando se usa junto con otros términos (por ej., heteroariloxi, heteroariltioxi,

heteroarilalquilo) incluye los radicales en los que un grupo heteroarilo se une a través del resto siguiente al resto de la molécula. Así, el término "heteroarilalquilo" quiere decir que incluye los radicales en los que un grupo heteroarilo está unido a un grupo alquilo (por ej., piridilmetilo y similares). El término "heteroariloxi" quiere decir que incluye los radicales en los que un grupo heteroarilo está unido a un átomo de oxígeno. El término "heteroariloxialquilo" quiere decir que incluye los radicales en los que un grupo arilo está unido a un átomo de oxígeno que se une después a un grupo alquilo. (por ej., 2-piridiloximetilo y similares).

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

Los sustituyentes para los radicales alquilo y heteroalquilo (incluyendo los grupos referidos con frecuencia como alquilenos, alquilenos, heteroalquilenos, heteroalquilenos, alquilenos, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilenos y heterocicloalquilenos) se refieren genéricamente como "sustituyentes de grupo alquilo" y pueden ser uno o más de una variedad de grupos seleccionados de, pero no limitándose a: -R', -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', -halógeno, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR'-C(O)NR'R'', -NR'C(O)<sub>2</sub>R', -NR''''-C(NR'R''R''')=NR''', -NR''''-C(NR'R'')=NR'', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R'', -NR'SO<sub>2</sub>R', -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -CH(Ph)<sub>2</sub>, fluoroalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en un número que oscila de cero a (2m'+1), donde m' es el número total de átomos de carbonos en dicho radical. R', R'', R''' y R'''' cada uno preferiblemente independientemente se refiere a hidrógeno, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, por ej., arilo sustituido con 1 ó 2 ó 3 halógenos, grupos alquilo, alcoxi o tioalcoxi sustituidos o no sustituidos o grupos arilalquilo. Cuando un compuesto de la invención incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente como son cada uno de los grupos R', R'', R''', R'''' y R'''''' cuando está presente más de uno de estos grupos. Cuando R' y R'' están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5-, 6- ó 7 miembros. Por ejemplo, -NR'R'' quiere decir que incluye, pero no se limita a, 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. A partir de la discusión anterior de los sustituyentes, un experto en la materia entenderá que el término "alquilo" quiere decir que incluye grupos incluyendo átomos de carbono unidos a grupos distintos de grupos hidrógeno, tales como haloalquilo (por ej., -CF<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>) y acilo (por ej., -C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)CF<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> y similares).

Similar a los sustituyentes descritos para el radical alquilo, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo se refieren genéricamente como "sustituyentes de grupo arilo". Los sustituyentes se seleccionan de, por ejemplo: -R', -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', -halógeno, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR'-C(O)NR'R'', -NR'C(O)<sub>2</sub>R', -NR''''-C(NR'R''R''')=NR''', -NR''''-C(NR'R'')=NR'', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R'', -NR'SO<sub>2</sub>R', -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -CH(Ph)<sub>2</sub>, fluoroalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en un número que oscila de cero al número total de valencias abiertas en el sistema de anillo aromático y donde R', R'', R''', R'''' y R'''''' se seleccionan preferiblemente independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido. Cuando un compuesto de la invención incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente como son cada uno de los grupos R', R'', R''', R'''' y R'''''' cuando está presente más de uno de estos grupos.

Dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arílico o heteroarílico pueden reemplazarse opcionalmente con un sustituyente de la fórmula -T-C(O)-(CRR')<sub>q</sub>-U-, en la que T y U son independientemente -NR-, -O-, -CRR'- o un enlace sencillo y q es un número entero de 0 ó 1 ó 2 ó 3. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arílico o heteroarílico pueden reemplazarse opcionalmente con un sustituyente de la fórmula -A-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-B-, en la que A y B son independientemente -CRR'-, -O-, -NR-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>NR'- o un enlace sencillo y r es un número entero de 1 ó 2 ó 3 ó 4. Uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo así formado puede reemplazarse opcionalmente con un doble enlace. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arílico o heteroarílico pueden reemplazarse opcionalmente con un sustituyente de la fórmula -(CRR')<sub>s</sub>-X-(CR''R''')<sub>d</sub>-, en la que s y d son independientemente números enteros de 0 ó 1 ó 2 ó 3 y X es -O-, -NR-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>- o -S(O)<sub>2</sub>NR'-. Los sustituyentes R, R', R'' y R''' se seleccionan preferiblemente independientemente de hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub> o C<sub>2</sub> o C<sub>3</sub> o C<sub>4</sub> o C<sub>5</sub> o C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5 Los compuestos de la invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden ser radiomarcados con isótopos radiactivos, tales como por ejemplo deuterio ( $^2\text{H}$ ), tritio ( $^3\text{H}$ ), yodo-125 ( $^{125}\text{I}$ ) o carbono-14 ( $^{14}\text{C}$ ). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la invención, radiactivos o no, se destinan a incluirse dentro del alcance de la invención.

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

20 El término "excipiente farmacéuticamente aceptable" es conocido de manera convencional que significa portadores farmacéuticamente aceptables, diluyentes farmacéuticamente aceptables y/o vehículos farmacéuticamente aceptables usados en la formulación de composiciones de fármacos eficaces para el uso deseado.

"Medio biológico", como se usa en la presente memoria se refiere a medios biológicos tanto in vitro como in vivo. "Medios biológicos" in vitro ejemplares incluyen, pero no se limitan a, cultivo celular, cultivo de tejidos, homogenados, plasma y sangre. Las aplicaciones in vivo se realizan en general en mamíferos, preferiblemente seres humanos.

La expresión "unidad", como se usa en la presente memoria, se refiere al número de objetos discretos que se tiene que administrar que comprenden la forma farmacéutica. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica incluye un compuesto de la invención en una cápsula o comprimido. Esta es una unidad sola. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica incluye un compuesto de la invención como parte de una dosis terapéuticamente eficaz de una crema o gel o pomada. Esto es también una sola unidad. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica incluye un compuesto de la invención y al menos un agente terapéutico adicional contenido dentro de una cápsula o comprimido o como parte de una dosis terapéuticamente eficaz de una crema o gel o pomada. Esto es una sola unidad, incluya o no el interior de la cápsula múltiples gránulos discretos del principio o los principios activos. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica incluye un compuesto de la invención en una cápsula o comprimido y al menos un agente terapéutico adicional en una segunda cápsula o comprimido. Esto es una forma farmacéutica de dos unidades, tal como dos cápsulas o comprimidos, y así tales unidades están contenidas en un solo envase. Así, el término "unidad" se refiere al objeto que se administra al animal, no a los componentes interiores del objeto.

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

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

"Contraión de sal", como se usa en la presente memoria, se refiere a iones cargados de manera positiva que se asocian a un compuesto de la invención cuando el boro está cargado completamente negativamente o parcialmente negativamente. Ejemplos de contraiones de sal incluyen  $\text{H}^+$ ,  $\text{H}_3\text{O}^+$ , amonio, potasio, calcio, magnesio, amino orgánico (tales como colina o dietilamina o aminoácidos tales como d-arginina, 1-arginina, d-lisina o 1-lisina) y sodio.

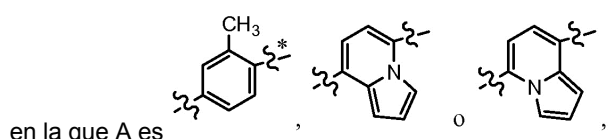
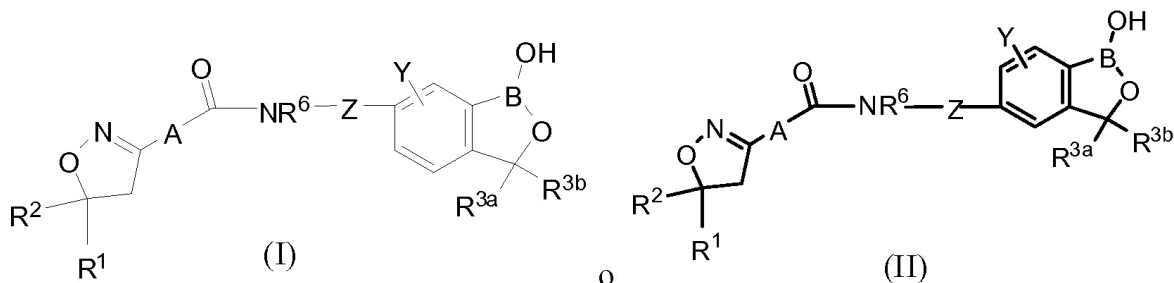
Los compuestos que comprenden un boro unido a un carbono y tres heteroátomos (tales como tres oxígenos descritos en esta sección) pueden contener opcionalmente un boro cargado completamente negativamente o boro cargado parcialmente negativamente. Debido a la carga negativa, un contraión cargado positivamente puede asociarse a este compuesto, formando así una sal. Los ejemplos de contraiones cargados positivamente incluyen  $\text{H}^+$ ,  $\text{H}_3\text{O}^+$ , amonio, potasio, calcio, magnesio, amino orgánico (tales como colina o dietilamina o aminoácidos tales como d-arginina, 1-arginina, d-lisina, 1-lisina) y sodio. Estas sales de los compuestos están contenidas de manera implícita en las descripciones de estos compuestos.

La patente internacional WO 2009/024541 y la patente internacional WO 2007/079162 describen compuestos de isoxazolina antiparasitarios.

La invención proporciona, entre otros aspectos, nuevos compuestos de boro.

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de la invención. En una realización ejemplar, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente memoria. En una realización ejemplar, la invención es un compuesto según una fórmula descrita en la presente memoria.

La invención proporciona compuestos con una estructura según la fórmula I o II:



donde \* está unido al carbonilo;

Y es hidrógeno, flúor, cloro o bromo;

10  $R^1$  es fenilo sustituido 2-4 veces, comprendiendo dichas sustituciones i) 1-4 sustituciones con el mismo o diferente de halo (preferiblemente flúor, cloro o bromo) y 0-1 sustituciones con metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi o trifluoroetoxi o ii) 2 grupos trifluorometilo;

$R^2$  es metilo, fluorometilo, trifluorometilo o perfluoroetilo;

$R^{3a}$  y  $R^{3b}$  se seleccionan independientemente de: hidrógeno, metilo, etilo, fluorometilo o  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  junto con el carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopentilo o un anillo de ciclohexilo;

15 Z es  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$  o  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$  y

$R^6$  es hidrógeno o metilo;

o una sal del mismo. Preferiblemente,  $R^1$  es fenilo sustituido 2-4 veces, comprendiendo dichas sustituciones i) 1-4 sustituciones con el mismo o diferente de flúor, cloro o bromo y 0-1 sustituciones con metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi o trifluoroetoxi o ii) 2 grupos trifluorometilo;

20 La invención proporciona compuestos de la fórmula I o II, anteriormente, en la que:

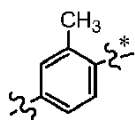
Y es hidrógeno, flúor o cloro;

$R^1$  es fenilo sustituido 2-3 veces con el mismo o diferente de cloro o flúor;

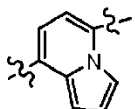
$R^2$  es trifluorometilo y

25  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  son iguales y se seleccionan de hidrógeno, metilo, etilo, fluorometilo o  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  junto con el carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopentilo.

En una realización ejemplar Y, Z,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  y  $R^6$  son como se describe en la presente memoria y A es



En una realización ejemplar Y, Z,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  y  $R^6$  son como se describe en la presente memoria y A es



30 En una realización ejemplar Y, Z,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  y  $R^6$  son como se describe en la presente memoria y A es



En una realización ejemplar, A, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> y R<sup>6</sup> son como se describe en la presente memoria e Y es F.

5 En una realización ejemplar, A, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> y R<sup>6</sup> son como se describe en la presente memoria e Y es Br.

En una realización ejemplar, A, Z, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>6</sup> son como se describe en la presente memoria y R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> junto con el carbono al que están unidos forman un anillo de ciclohexilo.

En una realización ejemplar, A, Z, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>6</sup> son como se describe en la presente memoria y R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son iguales y son metilo.

En una realización ejemplar, A, Z, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>6</sup> son como se describe en la presente memoria y R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son iguales y son fluorometilo.

En una realización ejemplar, A, Z, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>3a</sup> son como se describe en la presente memoria y R<sup>3b</sup> es H. En una realización ejemplar, A, Z, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>3a</sup> son como se describe en la presente memoria y R<sup>3b</sup> es alquilo no sustituido. En una realización ejemplar, A, Z, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>3a</sup> son como se describe en la presente memoria y R<sup>3b</sup> es metilo o etilo o propilo o isopropilo. En una realización ejemplar, A, Z, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>3a</sup> son como se describe en la presente memoria y R<sup>3b</sup> es metilo. En una realización ejemplar, A, Z, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>3a</sup> son como se describe en la presente memoria y R<sup>3b</sup> es etilo. En una realización ejemplar, A, Z, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>3a</sup> son como se describe en la presente memoria y R<sup>3b</sup> es fluorometilo. En una realización ejemplar, A, Z, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>6</sup> son como se describe en la presente memoria, R<sup>3a</sup> es metilo y R<sup>3b</sup> es etilo. En una realización ejemplar, A, Z, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>6</sup> son como se describe en la presente memoria, R<sup>3a</sup> es metilo y R<sup>3b</sup> es fluorometilo. En una realización ejemplar, A, Z, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>6</sup> son como se describe en la presente memoria, R<sup>3a</sup> es etilo y R<sup>3b</sup> es fluorometilo.

En una realización ejemplar, A, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son como se describe en la presente memoria, R<sup>6</sup> es H y Z es -CH<sub>2</sub>-. En una realización ejemplar, A, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son como se describe en la presente memoria, R<sup>6</sup> es metilo, Z es -CH<sub>2</sub>-. En una realización ejemplar, A, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son como se describe en la presente memoria, R<sup>6</sup> es H, Z es -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-. En una realización ejemplar, A, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son como se describe en la presente memoria, R<sup>6</sup> es metilo, Z es -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-. En una realización ejemplar, A, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son como se describe en la presente memoria, R<sup>6</sup> es H, Z es -CH(CH<sub>3</sub>)-. En una realización ejemplar, A, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son como se describe en la presente memoria, R<sup>6</sup> es metilo, Z es -CH(CH<sub>3</sub>)-. En una realización ejemplar, A, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son como se describe en la presente memoria, R<sup>6</sup> es H, Z es -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-. En una realización ejemplar, A, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son como se describe en la presente memoria, R<sup>6</sup> es metilo, Z es -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-.

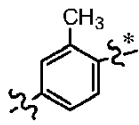
En una realización ejemplar, A, Y, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se describe en la presente memoria, R<sup>6</sup> es H, Z es -CH<sub>2</sub>- y R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son iguales y son H. En una realización ejemplar, A, Y, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se describe en la presente memoria, R<sup>6</sup> es H, Z es -CH<sub>2</sub>- y R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son iguales y son metilo. En una realización ejemplar, A, Y, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se describe en la presente memoria, R<sup>6</sup> es H, Z es -CH<sub>2</sub>- y R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son iguales y son etilo. En una realización ejemplar, A, Y, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se describe en la presente memoria, R<sup>6</sup> es H, Z es -CH<sub>2</sub>- y R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son iguales y son fluorometilo. En una realización ejemplar, A, Y, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se describe en la presente memoria, R<sup>6</sup> es H, Z es -CH<sub>2</sub>- y R<sup>3a</sup> es H y R<sup>3b</sup> es metilo. En una realización ejemplar, A, Y, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se describe en la presente memoria, R<sup>6</sup> es H, Z es -CH<sub>2</sub>- y R<sup>3a</sup> es H y R<sup>3b</sup> es etilo. En una realización ejemplar, A, Y, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se describe en la presente memoria, R<sup>6</sup> es H, Z es -CH<sub>2</sub>- y R<sup>3a</sup> es H y R<sup>3b</sup> es fluorometilo. En una realización ejemplar, A, Y, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se describe en la presente memoria, R<sup>6</sup> es metilo, Z es -CH<sub>2</sub>- y R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son iguales y son H. En una realización ejemplar, A, Y, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se describe en la presente memoria, R<sup>6</sup> es metilo, Z es -CH<sub>2</sub>- y R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son iguales y son metilo. En una realización ejemplar, A, Y, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se describe en la presente memoria, R<sup>6</sup> es metilo, Z es -CH<sub>2</sub>- y R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son iguales y son etilo. En una realización ejemplar, A, Y, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se describe en la presente memoria, R<sup>6</sup> es metilo, Z es -CH<sub>2</sub>- y R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son iguales y son fluorometilo. En una realización ejemplar, A, Y, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se describe en la presente memoria,



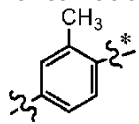
Z, Y, R<sup>1</sup> y R<sup>6</sup> son como se describe en la presente memoria, R<sup>3a</sup> es fluorometilo, R<sup>3b</sup> es fluorometilo y R<sup>2</sup> es trifluorometilo.

En una realización ejemplar, A, Z, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> y R<sup>6</sup> son como se describe en la presente memoria y R<sup>2</sup> es perfluorometilo. En una realización ejemplar, A, Z, Y, R<sup>1</sup> y R<sup>6</sup> son como se describe en la presente memoria, R<sup>3a</sup> es H, R<sup>3b</sup> es H y R<sup>2</sup> es perfluorometilo. En una realización ejemplar, A, Z, Y, R<sup>1</sup> y R<sup>6</sup> son como se describe en la presente memoria, R<sup>3a</sup> es metilo, R<sup>3b</sup> es metilo y R<sup>2</sup> es perfluorometilo. En una realización ejemplar, A, Z, Y, R<sup>1</sup> y R<sup>6</sup> son como se describe en la presente memoria, R<sup>3a</sup> es etilo, R<sup>3b</sup> es etilo y R<sup>2</sup> es perfluorometilo. En una realización ejemplar, A, Z, Y, R<sup>1</sup> y R<sup>6</sup> son como se describe en la presente memoria, R<sup>3a</sup> es fluorometilo, R<sup>3b</sup> es fluorometilo y R<sup>2</sup> es perfluorometilo.

10 En una realización ejemplar, Z, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> y R<sup>6</sup> son como se describe en la presente memoria, A es

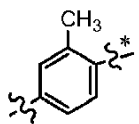


y R<sup>2</sup> es trifluorometilo. En una realización ejemplar, R<sup>1</sup> y R<sup>3a</sup> son como se describe en la presente memoria, Z es -



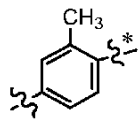
CH<sub>2</sub>-, R<sup>6</sup> es H, Y es H, A es

R<sup>3b</sup> es H y R<sup>2</sup> es trifluorometilo. En una realización ejemplar, R<sup>1</sup> es como se describe en la presente memoria, Z es -



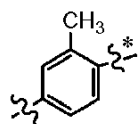
15 CH<sub>2</sub>-, R<sup>6</sup> es H, Y es H, A es

R<sup>3a</sup> es H, R<sup>3b</sup> es H y R<sup>2</sup> es trifluorometilo. En una realización ejemplar, R<sup>1</sup> y R<sup>3a</sup> son como se describe en la presente



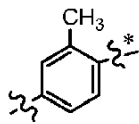
memoria, Z es -CH<sub>2</sub>-, R<sup>6</sup> es H, Y es H, A es

R<sup>3b</sup> es metilo y R<sup>2</sup> es trifluorometilo. En una realización ejemplar, R<sup>1</sup> es como se describe en la presente memoria, Z



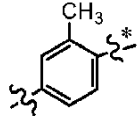
es -CH<sub>2</sub>-, R<sup>6</sup> es H, Y es H, A es

20 R<sup>3a</sup> es metilo, R<sup>3b</sup> es metilo y R<sup>2</sup> es trifluorometilo. En una realización ejemplar, R<sup>1</sup> y R<sup>3a</sup> son como se describe en la



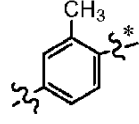
presente memoria, Z es -CH<sub>2</sub>-, R<sup>6</sup> es H, Y es H, A es

R<sup>3b</sup> es etilo y R<sup>2</sup> es trifluorometilo. En una realización ejemplar, R<sup>1</sup> es como se describe en la presente memoria, Z es



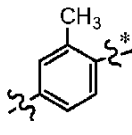
-CH<sub>2</sub>-, R<sup>6</sup> es H, Y es H, A es

R<sup>3a</sup> es etilo, R<sup>3b</sup> es etilo y R<sup>2</sup> es trifluorometilo. En una realización ejemplar, R<sup>1</sup> y R<sup>3a</sup> son como se describe en la



25 presente memoria, Z es -CH<sub>2</sub>-, R<sup>6</sup> es H, Y es H, A es

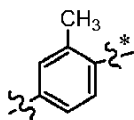
$R^{3b}$  es fluorometilo y  $R^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $R^1$  es como se describe en la presente



memoria, Z es  $-\text{CH}_2-$ ,  $R^6$  es H, Y es H, A es

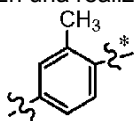
$R^{3a}$  es fluorometilo,  $R^{3b}$  es fluorometilo y  $R^2$  es trifluorometilo.

En una realización ejemplar,  $R^1$  y  $R^{3a}$  son como se describe en la presente memoria, Z es  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $R^6$  es H, Y es



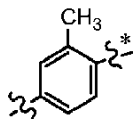
5 H, A es

$R^{3b}$  es H y  $R^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $R^1$  es como se describe en la presente memoria, Z es -



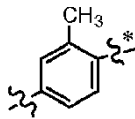
$\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $R^6$  es H, Y es H, A es

$R^{3a}$  es H,  $R^{3b}$  es H y  $R^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $R^1$  y  $R^{3a}$  son como se describe en la presente



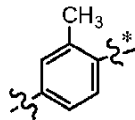
memoria, Z es  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $R^6$  es H, Y es H, A es

10  $R^{3b}$  es metilo y  $R^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $R^1$  es como se describe en la presente memoria, Z



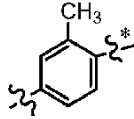
es  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $R^6$  es H, Y es H, A es

$R^{3a}$  es metilo,  $R^{3b}$  es metilo y  $R^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $R^1$  y  $R^{3a}$  son como se describe en la



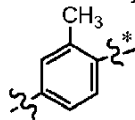
presente memoria, Z es  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $R^6$  es H, Y es H, A es

$R^{3b}$  es etilo y  $R^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $R^1$  es como se describe en la presente memoria, Z es



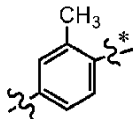
15  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $R^6$  es H, Y es H, A es

$R^{3a}$  es etilo,  $R^{3b}$  es etilo y  $R^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $R^1$  y  $R^{3a}$  son como se describe en la



presente memoria, Z es  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $R^6$  es H, Y es H, A es

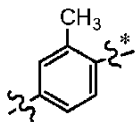
$R^{3b}$  es fluorometilo y  $R^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $R^1$  es como se describe en la presente



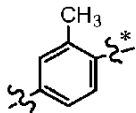
memoria, Z es  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $R^6$  es H, Y es H, A es

20  $R^{3a}$  es fluorometilo,  $R^{3b}$  es fluorometilo y  $R^2$  es trifluorometilo.

En una realización ejemplar, Z, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> y R<sup>6</sup> son como se describe en la presente memoria, A es

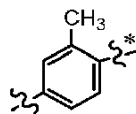


y R<sup>2</sup> es trifluorometilo. En una realización ejemplar, R<sup>1</sup> y R<sup>3a</sup> son como se describe en la presente memoria, Z es -



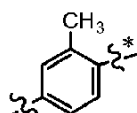
CH<sub>2</sub>-, R<sup>6</sup> es H, Y es F, A es

5 R<sup>3b</sup> es H y R<sup>2</sup> es trifluorometilo. En una realización ejemplar, R<sup>1</sup> es como se describe en la presente memoria, Z es -



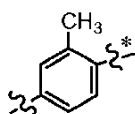
CH<sub>2</sub>-, R<sup>6</sup> es H, Y es F, A es

R<sup>3a</sup> es H, R<sup>3b</sup> es H y R<sup>2</sup> es trifluorometilo. En una realización ejemplar, R<sup>1</sup> y R<sup>3a</sup> son como se describe en la presente



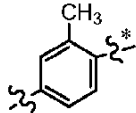
memoria, Z es -CH<sub>2</sub>-, R<sup>6</sup> es H, Y es F, A es

R<sup>3b</sup> es metilo y R<sup>2</sup> es trifluorometilo. En una realización ejemplar, R<sup>1</sup> es como se describe en la presente memoria, Z



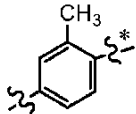
10 es -CH<sub>2</sub>-, R<sup>6</sup> es H, Y es F, A es

R<sup>3a</sup> es metilo, R<sup>3b</sup> es metilo y R<sup>2</sup> es trifluorometilo. En una realización ejemplar, R<sup>1</sup> y R<sup>3a</sup> son como se describe en la



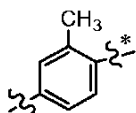
presente memoria, Z es -CH<sub>2</sub>-, R<sup>6</sup> es H, Y es F, A es

R<sup>3b</sup> es etilo y R<sup>2</sup> es trifluorometilo. En una realización ejemplar, R<sup>1</sup> es como se describe en la presente memoria, Z es



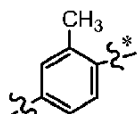
-CH<sub>2</sub>-, R<sup>6</sup> es H, Y es F, A es

15 R<sup>3a</sup> es etilo, R<sup>3b</sup> es etilo y R<sup>2</sup> es trifluorometilo. En una realización ejemplar, R<sup>1</sup> y R<sup>3a</sup> son como se describe en la



presente memoria, Z es -CH<sub>2</sub>-, R<sup>6</sup> es H, Y es F, A es

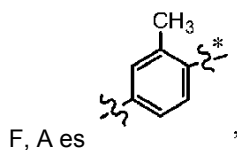
R<sup>3b</sup> es fluorometilo y R<sup>2</sup> es trifluorometilo. En una realización ejemplar, R<sup>1</sup> es como se describe en la presente



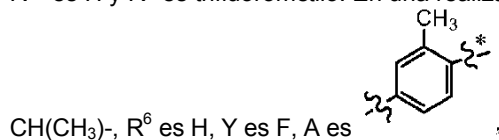
memoria, Z es -CH<sub>2</sub>-, R<sup>6</sup> es H, Y es F, A es

R<sup>3a</sup> es fluorometilo, R<sup>3b</sup> es fluorometilo y R<sup>2</sup> es trifluorometilo.

20 En una realización ejemplar, R<sup>1</sup> y R<sup>3a</sup> son como se describe en la presente memoria, Z es -CH(CH<sub>3</sub>)-, R<sup>6</sup> es H, Y es



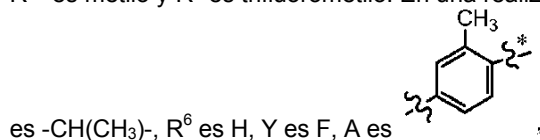
$R^{3b}$  es H y  $R^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $R^1$  es como se describe en la presente memoria, Z es -



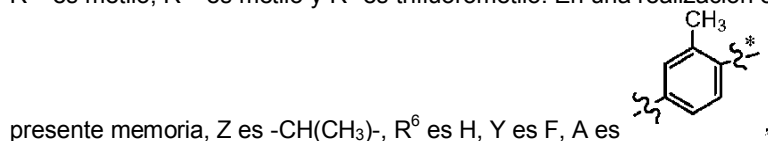
$R^{3a}$  es H,  $R^{3b}$  es H y  $R^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $R^1$  y  $R^{3a}$  son como se describe en la presente

5 memoria, Z es  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $R^6$  es H, Y es F, A es ,

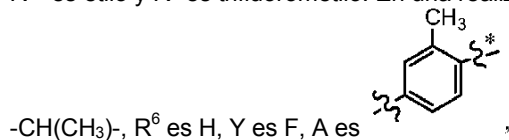
$R^{3b}$  es metilo y  $R^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $R^1$  es como se describe en la presente memoria, Z es -



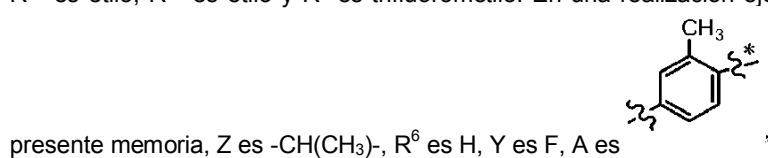
$R^{3a}$  es metilo,  $R^{3b}$  es metilo y  $R^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $R^1$  y  $R^{3a}$  son como se describe en la



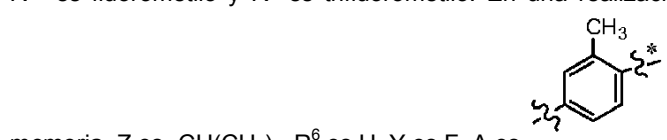
10  $R^{3b}$  es etilo y  $R^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $R^1$  es como se describe en la presente memoria, Z es -



$R^{3a}$  es etilo,  $R^{3b}$  es etilo y  $R^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $R^1$  y  $R^{3a}$  son como se describe en la

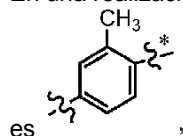


$R^{3b}$  es fluorometilo y  $R^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $R^1$  es como se describe en la presente

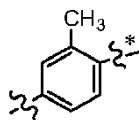


$R^{3a}$  es fluorometilo,  $R^{3b}$  es fluorometilo y  $R^2$  es trifluorometilo.

En una realización ejemplar,  $R^1$  y  $R^{3a}$  son como se describe en la presente memoria, Z es  $-\text{CH}_2-$ ,  $R^6$  es H, Y es Cl, A

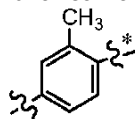


$R^{3b}$  es H y  $R^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $R^1$  es como se describe en la presente memoria, Z es -



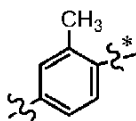
$\text{CH}_2^-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es Cl, A es

$\text{R}^{3a}$  es H,  $\text{R}^{3b}$  es H y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^{3a}$  son como se describe en la presente



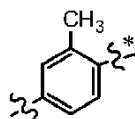
memoria, Z es  $-\text{CH}_2^-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es Cl, A es

$\text{R}^{3b}$  es metilo y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  es como se describe en la presente memoria, Z es



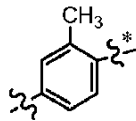
5 es  $-\text{CH}_2^-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es Cl, A es

$\text{R}^{3a}$  es metilo,  $\text{R}^{3b}$  es metilo y  $\text{R}^1$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^{3a}$  son como se describe en la



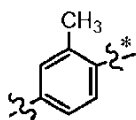
presente memoria, Z es  $-\text{CH}_2^-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es Cl, A es

$\text{R}^{3b}$  es etilo y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  es como se describe en la presente memoria, Z es



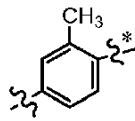
$-\text{CH}_2^-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es Cl, A es

10  $\text{R}^{3a}$  es etilo,  $\text{R}^{3b}$  es etilo y  $\text{R}^1$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^{3a}$  son como se describe en la



presente memoria, Z es  $-\text{CH}_2^-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es Cl, A es

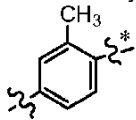
$\text{R}^{3b}$  es fluorometilo y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  es como se describe en la presente



memoria, Z es  $-\text{CH}_2^-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es Cl, A es

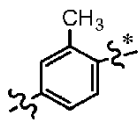
$\text{R}^{3a}$  es fluorometilo,  $\text{R}^{3b}$  es fluorometilo y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo.

15 En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^{3a}$  son como se describe en la presente memoria, Z es  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es



Cl, A es

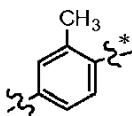
$\text{R}^{3b}$  es H y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  es como se describe en la presente memoria, Z es



$\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es Cl, A es

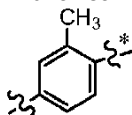
$\text{R}^{3a}$  es H,  $\text{R}^{3b}$  es H y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^{3a}$  son como se describe en la presente

memoria, Z es  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es Cl, A es



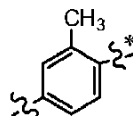
$\text{R}^{3b}$  es metilo y  $\text{R}^1$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  es como se describe en la presente memoria, Z

es  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es Cl, A es



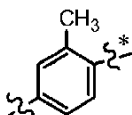
$\text{R}^{3a}$  es metilo,  $\text{R}^{3b}$  es metilo y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^{3a}$  son como se describe en la

5 presente memoria, Z es  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es Cl, A es



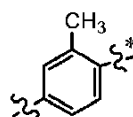
$\text{R}^{3b}$  es etilo y  $\text{R}^1$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  es como se describe en la presente memoria, Z es

$-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es Cl, A es



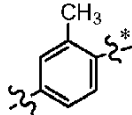
$\text{R}^{3a}$  es etilo,  $\text{R}^{3b}$  es etilo y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^{3a}$  son como se describe en la

presente memoria, Z es  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es Cl, A es



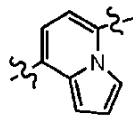
10  $\text{R}^{3b}$  es fluorometilo y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  es como se describe en la presente

memoria, Z es  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es Cl, A es



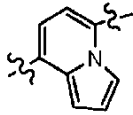
$\text{R}^{3a}$  es fluorometilo,  $\text{R}^{3b}$  es fluorometilo y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo.

En una realización ejemplar, Z, Y,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^{3a}$ ,  $\text{R}^{3b}$  y  $\text{R}^6$  son como se describe en la presente memoria, A es



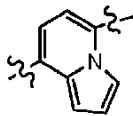
15 y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^{3a}$  son como se describe en la presente memoria, Z es -

$\text{CH}_2-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es H, A es



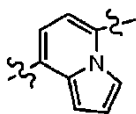
$\text{R}^{3b}$  es H y  $\text{R}^1$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  es como se describe en la presente memoria, Z es -

$\text{CH}_2-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es H, A es



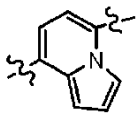
$\text{R}^{3a}$  es H,  $\text{R}^{3b}$  es H y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^{3a}$  son como se describe en la presente





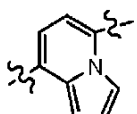
memoria, Z es  $-\text{CH}_2-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es H, A es

$\text{R}^{3b}$  es metilo y  $\text{R}^1$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  es como se describe en la presente memoria, Z



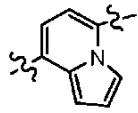
es  $-\text{CH}_2-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es H, A es

$\text{R}^{3a}$  es metilo,  $\text{R}^{3b}$  es metilo y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^{3a}$  son como se describe en la



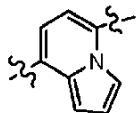
5 presente memoria, Z es  $-\text{CH}_2-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es H, A es

$\text{R}^{3b}$  es etilo y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  es como se describe en la presente memoria, Z es



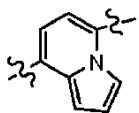
$-\text{CH}_2-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es H, A es

$\text{R}^{3a}$  es etilo,  $\text{R}^{3b}$  es etilo y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^{3a}$  son como se describe en la



presente memoria, Z es  $-\text{CH}_2-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es H, A es

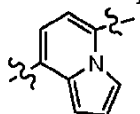
10  $\text{R}^{3b}$  es fluorometilo y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  es como se describe en la presente



memoria, Z es  $-\text{CH}_2-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es H, A es

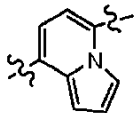
$\text{R}^{3a}$  es fluorometilo,  $\text{R}^{3b}$  es fluorometilo y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo.

En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^{3a}$  son como se describe en la presente memoria, Z es  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es



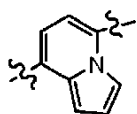
H, A es

15  $\text{R}^{3b}$  es H y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  es como se describe en la presente memoria, Z es -



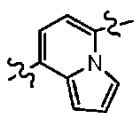
$\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es H, A es

$\text{R}^{3a}$  es H,  $\text{R}^{3b}$  es H y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^{3a}$  son como se describe en la presente



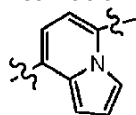
memoria, Z es  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es H, A es

$\text{R}^{3b}$  es metilo y  $\text{R}^1$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  es como se describe en la presente memoria, Z



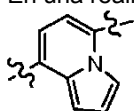
es  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es H, A es

$\text{R}^{3a}$  es metilo,  $\text{R}^{3b}$  es metilo y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^{3a}$  son como se describe en la



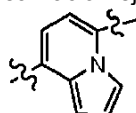
presente memoria, Z es  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es H, A es

$\text{R}^{3b}$  es etilo y  $\text{R}^1$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  es como se describe en la presente memoria, Z es



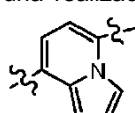
5  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es H, A es

$\text{R}^{3a}$  es etilo,  $\text{R}^{3b}$  es etilo y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^{3a}$  son como se describe en la



presente memoria, Z es  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es H, A es

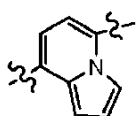
$\text{R}^{3b}$  es fluorometilo y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  es como se describe en la presente



memoria, Z es  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es H, A es

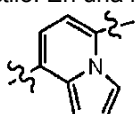
10  $\text{R}^{3a}$  es fluorometilo,  $\text{R}^{3b}$  es fluorometilo y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo.

En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^{3a}$  son como se describe en la presente memoria, Z es  $-\text{CH}_2-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es F, A



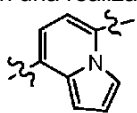
es

$\text{R}^{3b}$  es H y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  es como se describe en la presente memoria, Z es  $-\text{CH}_2-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es F, A es



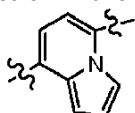
$\text{CH}_2-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es F, A es

15  $\text{R}^{3a}$  es H,  $\text{R}^{3b}$  es H y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^{3a}$  son como se describe en la presente



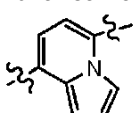
memoria, Z es  $-\text{CH}_2-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es F, A es

$\text{R}^{3b}$  es metilo y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  es como se describe en la presente memoria, Z



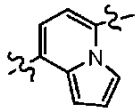
es  $-\text{CH}_2-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es F, A es

$\text{R}^{3a}$  es metilo,  $\text{R}^{3b}$  es metilo y  $\text{R}^1$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^{3a}$  son como se describe en la



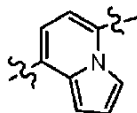
20 presente memoria, Z es  $-\text{CH}_2-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es F, A es

$R^{3b}$  es etilo y  $R^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $R^1$  es como se describe en la presente memoria, Z es



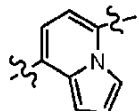
$-\text{CH}_2-$ ,  $R^6$  es H, Y es F, A es

$R^{3a}$  es etilo,  $R^{3b}$  es etilo y  $R^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $R^1$  y  $R^{3a}$  son como se describe en la



presente memoria, Z es  $-\text{CH}_2-$ ,  $R^6$  es H, Y es F, A es

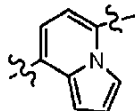
5  $R^{3b}$  es fluorometilo y  $R^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $R^1$  es como se describe en la presente



memoria, Z es  $-\text{CH}_2-$ ,  $R^6$  es H, Y es F, A es

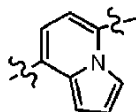
$R^{3a}$  es fluorometilo,  $R^{3b}$  es fluorometilo y  $R^2$  es trifluorometilo.

En una realización ejemplar,  $R^1$  y  $R^{3a}$  son como se describe en la presente memoria, Z es  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $R^6$  es H, Y es



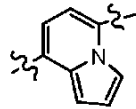
F, A es

10  $R^{3b}$  es H y  $R^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $R^1$  es como se describe en la presente memoria, Z es -



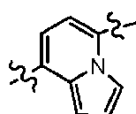
$\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $R^6$  es H, Y es F, A es

$R^{3a}$  es H,  $R^{3b}$  es H y  $R^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $R^1$  y  $R^{3a}$  son como se describe en la presente



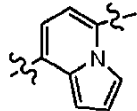
memoria, Z es  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $R^6$  es H, Y es F, A es

$R^{3b}$  es metilo y  $R^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $R^1$  es como se describe en la presente memoria, Z



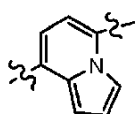
15 es  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $R^6$  es H, Y es F, A es

$R^{3a}$  es metilo,  $R^{3b}$  es metilo y  $R^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $R^1$  y  $R^{3a}$  son como se describe en la



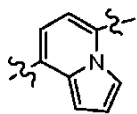
presente memoria, Z es  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $R^6$  es H, Y es F, A es

$R^{3b}$  es etilo y  $R^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $R^1$  es como se describe en la presente memoria, Z es



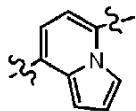
$-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $R^6$  es H, Y es F, A es

20  $R^{3a}$  es etilo,  $R^{3b}$  es etilo y  $R^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $R^1$  y  $R^{3a}$  son como se describe en la



presente memoria, Z es  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es F, A es

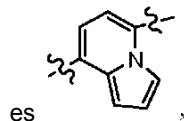
$\text{R}^{3b}$  es fluorometilo y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  es como se describe en la presente



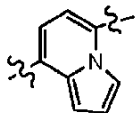
memoria, Z es  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es F, A es

$\text{R}^{3a}$  es fluorometilo,  $\text{R}^{3b}$  es fluorometilo y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo.

- 5 En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^{3a}$  son como se describe en la presente memoria, Z es  $-\text{CH}_2-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es Cl, A es

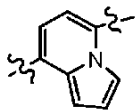


$\text{R}^{3b}$  es H y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  es como se describe en la presente memoria, Z es -



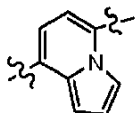
$\text{CH}_2-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es Cl, A es

$\text{R}^{3a}$  es H,  $\text{R}^{3b}$  es H y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^{3a}$  son como se describe en la presente



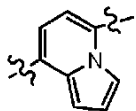
- 10 memoria, Z es  $-\text{CH}_2-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es Cl, A es

$\text{R}^{3b}$  es metilo y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  es como se describe en la presente memoria, Z



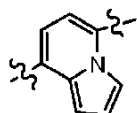
es  $-\text{CH}_2-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es Cl, A es

$\text{R}^{3a}$  es metilo,  $\text{R}^{3b}$  es metilo y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^{3a}$  son como se describe en la



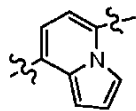
presente memoria, Z es  $-\text{CH}_2-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es Cl, A es

- 15  $\text{R}^{3b}$  es etilo y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  es como se describe en la presente memoria, Z es



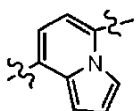
$-\text{CH}_2-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es Cl, A es

$\text{R}^{3a}$  es etilo,  $\text{R}^{3b}$  es etilo y  $\text{R}^1$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^{3a}$  son como se describe en la



presente memoria, Z es  $-\text{CH}_2-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es Cl, A es

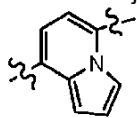
$\text{R}^{3b}$  es fluorometilo y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  es como se describe en la presente



- 20 memoria, Z es  $-\text{CH}_2-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es Cl, A es

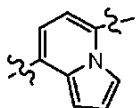
$R^{3a}$  es fluorometilo,  $R^{3b}$  es fluorometilo y  $R^2$  es trifluorometilo.

En una realización ejemplar,  $R^1$  y  $R^{3a}$  son como se describe en la presente memoria, Z es  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $R^6$  es H, Y es



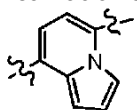
Cl, A es

$R^{3b}$  es H y  $R^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $R^1$  es como se describe en la presente memoria, Z es -



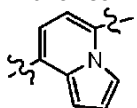
5  $\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $R^6$  es H, Y es Cl, A es

$R^{3a}$  es H,  $R^{3b}$  es H y  $R^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $R^1$  y  $R^{3a}$  son como se describe en la presente



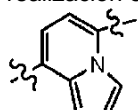
memoria, Z es  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $R^6$  es H, Y es Cl, A es

$R^{3b}$  es metilo y  $R^1$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $R^1$  es como se describe en la presente memoria, Z es



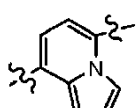
es  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $R^6$  es H, Y es Cl, A es

10  $R^{3a}$  es metilo,  $R^{3b}$  es metilo y  $R^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $R^1$  y  $R^{3a}$  son como se describe en la



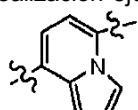
presente memoria, Z es  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $R^6$  es H, Y es Cl, A es

$R^{3b}$  es etilo y  $R^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $R^1$  es como se describe en la presente memoria, Z es



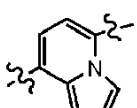
$-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $R^6$  es H, Y es Cl, A es

$R^{3a}$  es etilo,  $R^{3b}$  es etilo y  $R^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $R^1$  y  $R^{3a}$  son como se describe en la



15 presente memoria, Z es  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $R^6$  es H, Y es Cl, A es

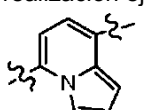
$R^{3b}$  es fluorometilo y  $R^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $R^1$  es como se describe en la presente



memoria, Z es  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $R^6$  es H, Y es Cl, A es

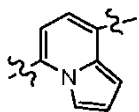
$R^{3a}$  es fluorometilo,  $R^{3b}$  es fluorometilo y  $R^2$  es trifluorometilo.

En una realización ejemplar,  $R^1$ ,  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  son como se describe en la presente memoria, Z es  $-\text{CH}_2-$ ,  $R^6$  es H, Y es



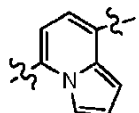
20 H, A es

y  $R^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $R^1$  y  $R^{3a}$  son como se describe en la presente memoria, Z es -



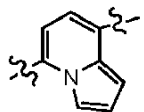
CH<sub>2</sub>-, R<sup>6</sup> es H, Y es H, A es

R<sup>3b</sup> es H y R<sup>2</sup> es trifluorometilo. En una realización ejemplar, R<sup>1</sup> es como se describe en la presente memoria, Z es -



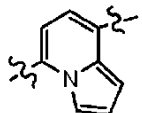
CH<sub>2</sub>-, R<sup>6</sup> es H, Y es H, A es

R<sup>3a</sup> es H, R<sup>3b</sup> es H y R<sup>2</sup> es trifluorometilo. En una realización ejemplar, R<sup>1</sup> y R<sup>3a</sup> son como se describe en la presente



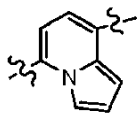
5 memoria, Z es -CH<sub>2</sub>-, R<sup>6</sup> es H, Y es H, A es

R<sup>3b</sup> es metilo y R<sup>2</sup> es trifluorometilo. En una realización ejemplar, R<sup>1</sup> es como se describe en la presente memoria, Z



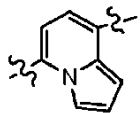
es -CH<sub>2</sub>-, R<sup>6</sup> es H, Y es H, A es

R<sup>3a</sup> es metilo, R<sup>3b</sup> es metilo y R<sup>2</sup> es trifluorometilo. En una realización ejemplar, R<sup>1</sup> y R<sup>3a</sup> son como se describe en la



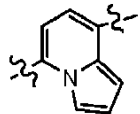
presente memoria, Z es -CH<sub>2</sub>-, R<sup>6</sup> es H, Y es H, A es

10 R<sup>3b</sup> es etilo y R<sup>2</sup> es trifluorometilo. En una realización ejemplar, R<sup>1</sup> es como se describe en la presente memoria, Z es



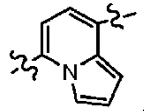
-CH<sub>2</sub>-, R<sup>6</sup> es H, Y es H, A es

R<sup>3a</sup> es etilo, R<sup>3b</sup> es etilo y R<sup>2</sup> es trifluorometilo. En una realización ejemplar, R<sup>1</sup> y R<sup>3a</sup> son como se describe en la



presente memoria, Z es -CH<sub>2</sub>-, R<sup>6</sup> es H, Y es H, A es

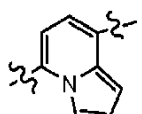
R<sup>3b</sup> es fluorometilo y R<sup>2</sup> es trifluorometilo. En una realización ejemplar, R<sup>1</sup> es como se describe en la presente



15 memoria, Z es -CH<sub>2</sub>-, R<sup>6</sup> es H, Y es H, A es

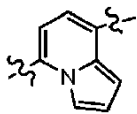
R<sup>3a</sup> es fluorometilo, R<sup>3b</sup> es fluorometilo y R<sup>2</sup> es trifluorometilo.

En una realización ejemplar, R<sup>1</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son como se describe en la presente memoria, Z es -CH(CH<sub>3</sub>)-, R<sup>6</sup> es H, Y



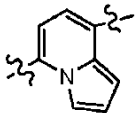
es H, A es

y R<sup>2</sup> es trifluorometilo. En una realización ejemplar, R<sup>1</sup> y R<sup>3a</sup> son como se describe en la presente memoria, Z es -



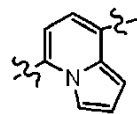
$\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es H, A es

$\text{R}^{3b}$  es H y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  es como se describe en la presente memoria, Z es -



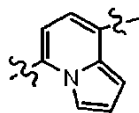
$\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es H, A es

5  $\text{R}^{3a}$  es H,  $\text{R}^{3b}$  es H y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^{3a}$  son como se describe en la presente memoria, Z es  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es H, A es,  $\text{R}^{3b}$  es metilo y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$



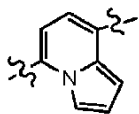
es como se describe en la presente memoria, Z es  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es H, A es

$\text{R}^{3a}$  es metilo,  $\text{R}^{3b}$  es metilo y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^{3a}$  son como se describe en la



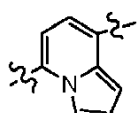
presente memoria, Z es  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es H, A es

$\text{R}^{3b}$  es etilo y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  es como se describe en la presente memoria, Z es



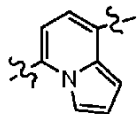
10  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es H, A es

$\text{R}^{3a}$  es etilo,  $\text{R}^{3b}$  es etilo y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^{3a}$  son como se describe en la



presente memoria, Z es  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es H, A es

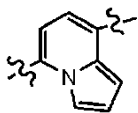
$\text{R}^{3b}$  es fluorometilo y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  es como se describe en la presente



memoria, Z es  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es H, A es

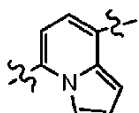
15  $\text{R}^{3a}$  es fluorometilo,  $\text{R}^{3b}$  es fluorometilo y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo.

En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^{3a}$  y  $\text{R}^{3b}$  son como se describe en la presente memoria, Z es  $-\text{CH}_2-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es



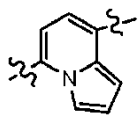
F, A es

y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^{3a}$  son como se describe en la presente memoria, Z es -



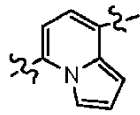
$\text{CH}_2-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es F, A es

20  $\text{R}^{3b}$  es H y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  es como se describe en la presente memoria, Z es -



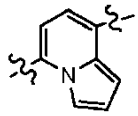
$\text{CH}_2$ -,  $\text{R}^6$  es H, Y es F, A es

$\text{R}^{3a}$  es H,  $\text{R}^{3b}$  es H y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^{3a}$  son como se describe en la presente



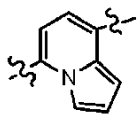
memoria, Z es  $-\text{CH}_2$ -,  $\text{R}^6$  es H, Y es F, A es

$\text{R}^{3b}$  es metilo y  $\text{R}^1$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  es como se describe en la presente memoria, Z



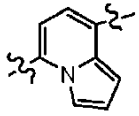
5 es  $-\text{CH}_2$ -,  $\text{R}^6$  es H, Y es F, A es

$\text{R}^{3a}$  es metilo,  $\text{R}^{3b}$  es metilo y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^{3a}$  son como se describe en la



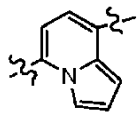
presente memoria, Z es  $-\text{CH}_2$ -,  $\text{R}^6$  es H, Y es F, A es

$\text{R}^{3b}$  es etilo y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  es como se describe en la presente memoria, Z es



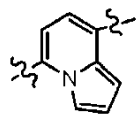
$-\text{CH}_2$ -,  $\text{R}^6$  es H, Y es F, A es

10  $\text{R}^{3a}$  es etilo,  $\text{R}^{3b}$  es etilo y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^{3a}$  son como se describe en la



presente memoria, Z es  $-\text{CH}_2$ -,  $\text{R}^6$  es H, Y es F, A es

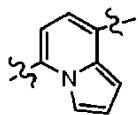
$\text{R}^{3b}$  es fluorometilo y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  es como se describe en la presente



memoria, Z es  $-\text{CH}_2$ -,  $\text{R}^6$  es H, Y es F, A es

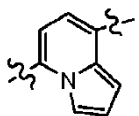
$\text{R}^{3a}$  es fluorometilo,  $\text{R}^{3b}$  es fluorometilo y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo.

15 En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^{3a}$  y  $\text{R}^{3b}$  son como se describe en la presente memoria, Z es  $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -,  $\text{R}^6$  es H, Y



es F, A es

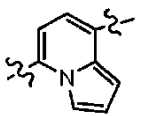
y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^{3a}$  son como se describe en la presente memoria, Z es -



$\text{CH}(\text{CH}_3)$ -,  $\text{R}^6$  es H, Y es F, A es

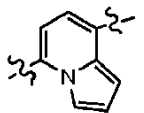
$\text{R}^{3b}$  es H y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  es como se describe en la presente memoria, Z es -





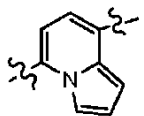
CH(CH<sub>3</sub>)-, R<sup>6</sup> es H, Y es F, A es

R<sup>3a</sup> es H, R<sup>3b</sup> es H y R<sup>2</sup> es trifluorometilo. En una realización ejemplar, R<sup>1</sup> y R<sup>3a</sup> son como se describe en la presente



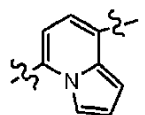
memoria, Z es -CH(CH<sub>3</sub>)-, R<sup>6</sup> es H, Y es F, A es

R<sup>3b</sup> es metilo y R<sup>2</sup> es trifluorometilo. En una realización ejemplar, R<sup>1</sup> es como se describe en la presente memoria, Z



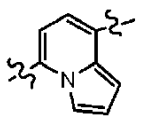
5 es -CH(CH<sub>3</sub>)-, R<sup>6</sup> es H, Y es F, A es

R<sup>3a</sup> es metilo, R<sup>3b</sup> es metilo y R<sup>1</sup> es trifluorometilo. En una realización ejemplar, R<sup>1</sup> y R<sup>3a</sup> son como se describe en la



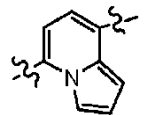
presente memoria, Z es -CH(CH<sub>3</sub>)-, R<sup>6</sup> es H, Y es F, A es

R<sup>3b</sup> es etilo y R<sup>2</sup> es trifluorometilo. En una realización ejemplar, R<sup>1</sup> es como se describe en la presente memoria, Z es



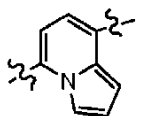
-CH(CH<sub>3</sub>)-, R<sup>6</sup> es H, Y es F, A es

10 R<sup>3a</sup> es etilo, R<sup>3b</sup> es etilo y R<sup>2</sup> es trifluorometilo. En una realización ejemplar, R<sup>1</sup> y R<sup>3a</sup> son como se describe en la



presente memoria, Z es -CH(CH<sub>3</sub>)-, R<sup>6</sup> es H, Y es F, A es

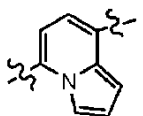
R<sup>3b</sup> es fluorometilo y R<sup>2</sup> es trifluorometilo. En una realización ejemplar, R<sup>1</sup> es como se describe en la presente



memoria, Z es -CH(CH<sub>3</sub>)-, R<sup>6</sup> es H, Y es F, A es

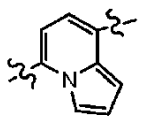
R<sup>3a</sup> es fluorometilo, R<sup>3b</sup> es fluorometilo y R<sup>2</sup> es trifluorometilo.

15 En una realización ejemplar, R<sup>1</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son como se describe en la presente memoria, Z es -CH<sub>2</sub>-, R<sup>6</sup> es H, Y es



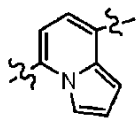
Cl, A es

y R<sup>2</sup> es trifluorometilo. En una realización ejemplar, R<sup>1</sup> y R<sup>3a</sup> son como se describe en la presente memoria, Z es -



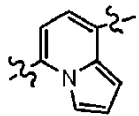
CH<sub>2</sub>-, R<sup>6</sup> es H, Y es Cl, A es

R<sup>3b</sup> es H y R<sup>2</sup> es trifluorometilo. En una realización ejemplar, R<sup>1</sup> es como se describe en la presente memoria, Z es -



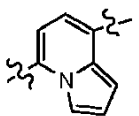
$\text{CH}_2$ -,  $\text{R}^6$  es H, Y es Cl, A es

$\text{R}^{3a}$  es H,  $\text{R}^{3b}$  es H y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^{3a}$  son como se describe en la presente



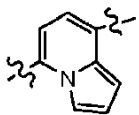
memoria, Z es  $-\text{CH}_2$ -,  $\text{R}^6$  es H, Y es Cl, A es

$\text{R}^{3b}$  es metilo y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  es como se describe en la presente memoria, Z es



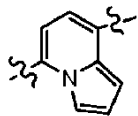
5 es  $-\text{CH}_2$ -,  $\text{R}^6$  es H, Y es Cl, A es

$\text{R}^{3a}$  es metilo,  $\text{R}^{3b}$  es metilo y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^{3a}$  son como se describe en la



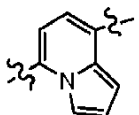
presente memoria, Z es  $-\text{CH}_2$ -,  $\text{R}^6$  es H, Y es Cl, A es

$\text{R}^{3b}$  es etilo y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  es como se describe en la presente memoria, Z es



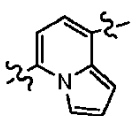
$-\text{CH}_2$ -,  $\text{R}^6$  es H, Y es Cl, A es

10  $\text{R}^{3a}$  es etilo,  $\text{R}^{3b}$  es etilo y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^{3a}$  son como se describe en la



presente memoria, Z es  $-\text{CH}_2$ -,  $\text{R}^6$  es H, Y es Cl, A es

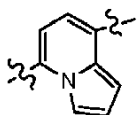
$\text{R}^{3b}$  es fluorometilo y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  es como se describe en la presente



memoria, Z es  $-\text{CH}_2$ -,  $\text{R}^6$  es H, Y es Cl, A es

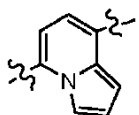
$\text{R}^{3a}$  es fluorometilo,  $\text{R}^{3b}$  es fluorometilo y  $\text{R}^1$  es trifluorometilo.

15 En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^{3a}$  y  $\text{R}^{3b}$  son como se describe en la presente memoria, Z es  $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -,  $\text{R}^6$  es H, Y



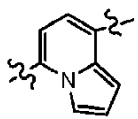
es Cl, A es

y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^{3a}$  son como se describe en la presente memoria, Z es -



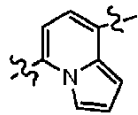
$\text{CH}(\text{CH}_3)$ -,  $\text{R}^6$  es H, Y es Cl, A es

$\text{R}^{3b}$  es H y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  es como se describe en la presente memoria, Z es -



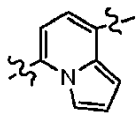
$\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es Cl, A es

$\text{R}^{3a}$  es H,  $\text{R}^{3b}$  es H y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^{3a}$  son como se describe en la presente



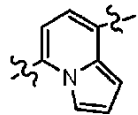
memoria, Z es  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es Cl, A es

$\text{R}^{3b}$  es metilo y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  es como se describe en la presente memoria, Z



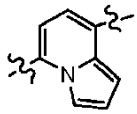
5 es  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es Cl, A es

$\text{R}^{3a}$  es metilo,  $\text{R}^{3b}$  es metilo y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^{3a}$  son como se describe en la



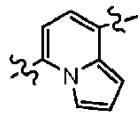
presente memoria, Z es  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es Cl, A es

$\text{R}^{3b}$  es etilo y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  es como se describe en la presente memoria, Z es



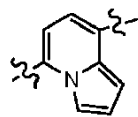
$-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es Cl, A es

10  $\text{R}^{3a}$  es etilo,  $\text{R}^{3b}$  es etilo y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^{3a}$  son como se describe en la



presente memoria, Z es  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es Cl, A es

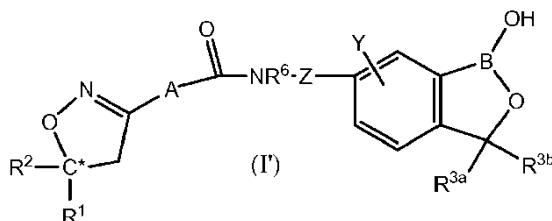
$\text{R}^{3b}$  es fluorometilo y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo. En una realización ejemplar,  $\text{R}^1$  es como se describe en la presente

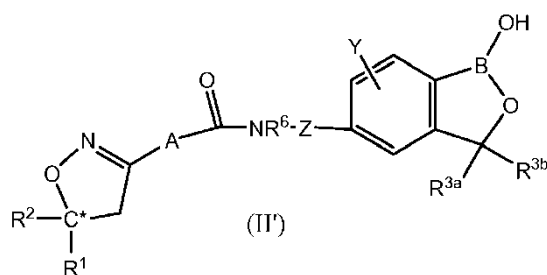


memoria, Z es  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $\text{R}^6$  es H, Y es Cl, A es

$\text{R}^{3a}$  es fluorometilo,  $\text{R}^{3b}$  es fluorometilo y  $\text{R}^2$  es trifluorometilo.

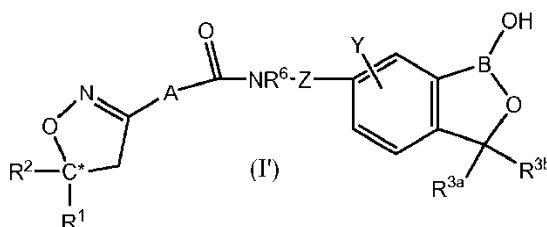
15 En una realización ejemplar, el compuesto tiene una estructura según la siguiente fórmula:



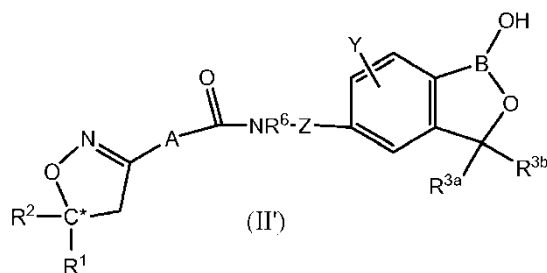


en la que A, Y, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> y R<sup>6</sup> son como se describe en la presente memoria y C\* es un átomo de carbono que es un estereocentro con una configuración que es (R) o (S). En una realización ejemplar, A, Y, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> y R<sup>6</sup> son como se describe en la presente memoria y C\* es un estereocentro con una configuración (R). En una realización ejemplar, A, Y, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> y R<sup>6</sup> son como se describe en la presente memoria y C\* es un estereocentro con una configuración (S).

La invención proporciona compuestos con una estructura que es:



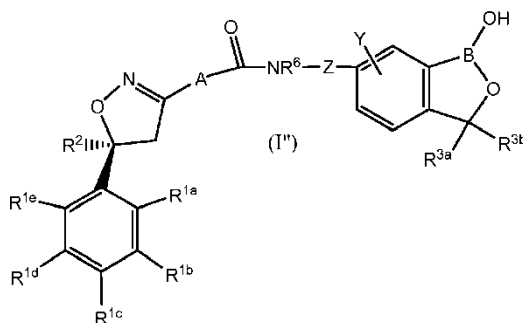
o



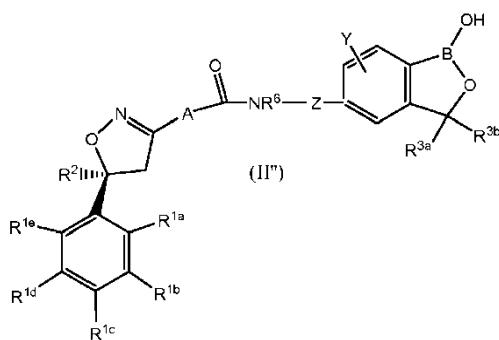
10

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

La invención proporciona compuestos o una sal de los mismos, con una estructura que es:



o



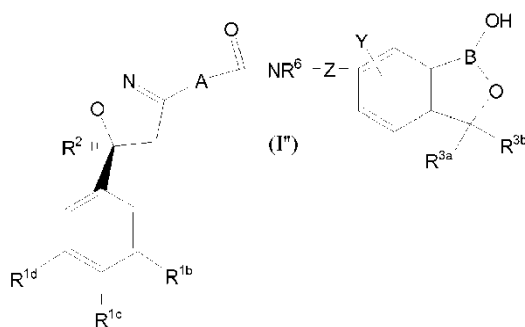
en la que Y es hidrógeno, flúor o cloro;

R<sup>2</sup> es trifluorometilo;

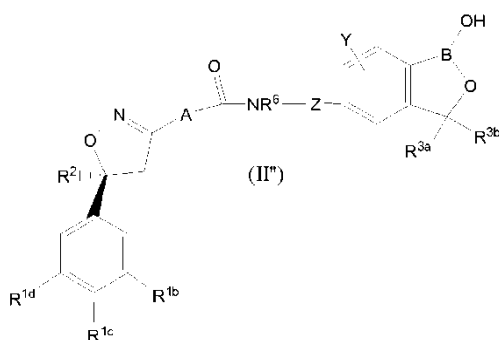
R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son cada uno hidrógeno, metilo o fluorometilo y

- 5 R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, R<sup>1d</sup> y R<sup>1e</sup> se seleccionan cada uno independientemente de: hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi o trifluoroetoxi.

La invención proporciona compuestos o una sal de los mismos, con una estructura que es:



o



10

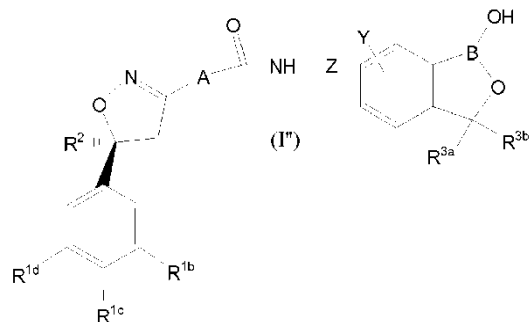
en la que Y es hidrógeno, flúor o cloro;

R<sup>2</sup> es trifluorometilo;

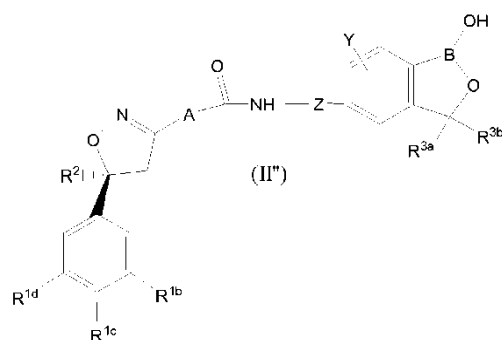
R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son cada uno hidrógeno, metilo o fluorometilo y

- 15 R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup> y R<sup>1d</sup> se seleccionan cada uno independientemente de: hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi o trifluoroetoxi.

La invención proporciona compuestos o una sal de los mismos, con una estructura que es:



o



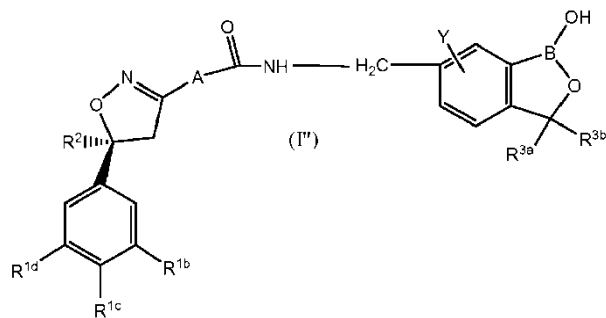
5 en la que Y es hidrógeno, flúor o cloro;

R<sup>2</sup> es trifluorometilo;

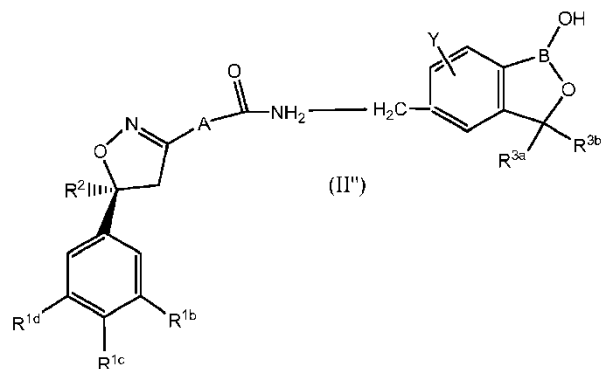
R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son cada uno hidrógeno, metilo o fluorometilo y

R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup> y R<sup>1d</sup> se seleccionan cada uno independientemente de: hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi o trifluoroetoxi.

10 La invención proporciona compuestos o una sal de los mismos, con una estructura que es:



o



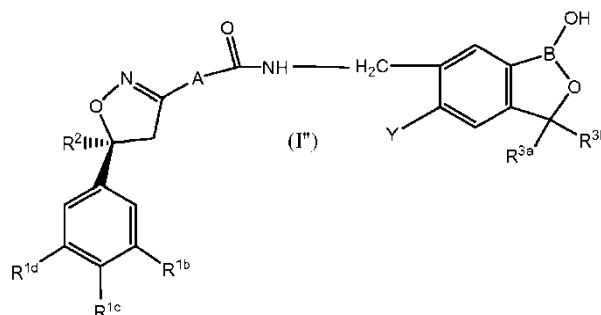
en la que Y es hidrógeno, flúor o cloro;

$R^2$  es trifluorometilo;

$R^{3a}$  y  $R^{3b}$  son cada uno hidrógeno, metilo o fluorometilo y

5  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$  y  $R^{1d}$  se seleccionan cada uno independientemente de: hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi o trifluoroetoxi.

La invención proporciona compuestos o una sal de los mismos, con una estructura que es:



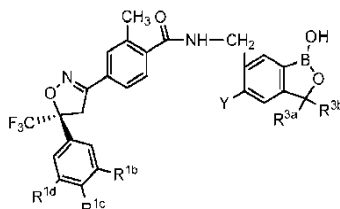
en la que Y es hidrógeno, flúor o cloro;

$R^2$  es trifluorometilo;

10  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  son cada uno hidrógeno, metilo o fluorometilo y

$R^{1b}$ ,  $R^{1c}$  y  $R^{1d}$  se seleccionan cada uno independientemente de: hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi o trifluoroetoxi.

La invención proporciona compuestos o una sal de los mismos, con una estructura que es:

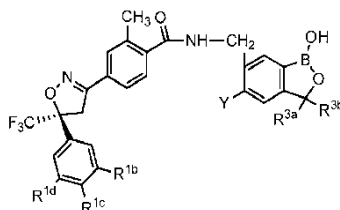


15 en la que Y es hidrógeno, flúor o cloro;

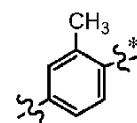
$R^{3a}$  y  $R^{3b}$  son cada uno metilo o fluorometilo y

$R^{1b}$ ,  $R^{1c}$  y  $R^{1d}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, cloro o flúor.

La invención proporciona compuestos o una sal de los mismos, con una estructura que es:



20 en la que Y es hidrógeno,  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  son cada uno metilo,  $R^{1b}$  es cloro,  $R^{1c}$  es cloro o flúor and  $R^{1d}$  es cloro.



En una realización ejemplar, los compuestos o una sal de los mismos, según lo anterior, donde A es

Y es como se describe en la presente memoria,  $R^{1a}$  es H,  $R^{1e}$  es H y  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$  y  $R^{1d}$  son según las entradas en la siguiente Tabla A:

Tabla A

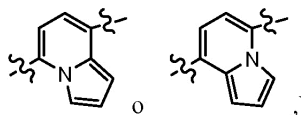
|       | <b>R<sup>1b</sup></b> | <b>R<sup>1c</sup></b> | <b>R<sup>1d</sup></b> |
|-------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| F     | F                     | H                     | H                     |
|       | H                     | F                     | H                     |
|       | H                     | H                     | F                     |
|       | F                     | F                     | H                     |
|       | F                     | H                     | F                     |
|       | H                     | F                     | F                     |
|       | F                     | F                     | F                     |
| Cl    | Cl                    | H                     | H                     |
|       | H                     | Cl                    | H                     |
|       | H                     | H                     | Cl                    |
|       | Cl                    | Cl                    | H                     |
|       | Cl                    | H                     | Cl                    |
|       | H                     | Cl                    | Cl                    |
|       | Cl                    | Cl                    | Cl                    |
| Br    | Br                    | H                     | H                     |
|       | H                     | Br                    | H                     |
|       | H                     | H                     | Br                    |
|       | Br                    | Br                    | H                     |
|       | Br                    | H                     | Br                    |
|       | H                     | Br                    | Br                    |
|       | Br                    | Br                    | Br                    |
| F, Cl | F                     | Cl                    | H                     |
|       | Cl                    | F                     | H                     |
|       | F                     | H                     | Cl                    |
|       | Cl                    | H                     | F                     |



|        | <b>R<sup>1b</sup></b> | <b>R<sup>1c</sup></b> | <b>R<sup>1d</sup></b> |
|--------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
|        | H                     | F                     | Cl                    |
|        | H                     | Cl                    | F                     |
|        | Cl                    | F                     | F                     |
|        | F                     | Cl                    | F                     |
|        | F                     | F                     | Cl                    |
|        | Cl                    | Cl                    | F                     |
|        | Cl                    | F                     | Cl                    |
|        | F                     | Cl                    | Cl                    |
| F, Br  | F                     | Br                    | H                     |
|        | Br                    | F                     | H                     |
|        | F                     | H                     | Br                    |
|        | Br                    | H                     | F                     |
|        | H                     | F                     | Br                    |
|        | H                     | Br                    | F                     |
|        | Br                    | F                     | F                     |
|        | F                     | Br                    | F                     |
|        | F                     | F                     | Br                    |
|        | Br                    | Br                    | F                     |
|        | Br                    | F                     | Br                    |
|        | F                     | Br                    | Br                    |
| Br, Cl | Br                    | Cl                    | H                     |
|        | Cl                    | Br                    | H                     |
|        | Br                    | H                     | Cl                    |
|        | Cl                    | H                     | Br                    |
|        | H                     | Br                    | Cl                    |
|        | H                     | Cl                    | Br                    |

|  | <b>R<sup>1b</sup></b> | <b>R<sup>1c</sup></b> | <b>R<sup>1d</sup></b> |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
|  | Cl                    | Br                    | Br                    |
|  | Br                    | Cl                    | Br                    |
|  | Br                    | Br                    | Cl                    |
|  | Cl                    | Cl                    | Br                    |
|  | Cl                    | Br                    | Cl                    |
|  | Br                    | Cl                    | Cl                    |

En una realización ejemplar, los compuestos o una sal de los mismos, según lo anterior, donde A es



5 Y es como se describe en la presente memoria, R<sup>1a</sup> es H, R<sup>1e</sup> es H y R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup> y R<sup>1d</sup> son según las entradas en la siguiente Tabla B:

Tabla B

|    | <b>R<sup>1b</sup></b> | <b>R<sup>1c</sup></b> | <b>R<sup>1d</sup></b> |
|----|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| F  | F                     | H                     | H                     |
|    | H                     | F                     | H                     |
|    | H                     | H                     | F                     |
|    | F                     | F                     | H                     |
|    | F                     | H                     | F                     |
|    | H                     | F                     | F                     |
|    | F                     | F                     | F                     |
| Cl | Cl                    | H                     | H                     |
|    | H                     | Cl                    | H                     |
|    | H                     | H                     | Cl                    |
|    | Cl                    | Cl                    | H                     |
|    | Cl                    | H                     | Cl                    |
|    | H                     | Cl                    | Cl                    |
|    | Cl                    | Cl                    | Cl                    |

|       | <b>R<sup>1b</sup></b> | <b>R<sup>1c</sup></b> | <b>R<sup>1d</sup></b> |
|-------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Br    | Br                    | H                     | H                     |
|       | H                     | Br                    | H                     |
|       | H                     | H                     | Br                    |
|       | Br                    | Br                    | H                     |
|       | Br                    | H                     | Br                    |
|       | H                     | Br                    | Br                    |
|       | Br                    | Br                    | Br                    |
| F, Cl | F                     | Cl                    | H                     |
|       | Cl                    | F                     | H                     |
|       | F                     | H                     | Cl                    |
|       | Cl                    | H                     | F                     |
|       | H                     | F                     | Cl                    |
|       | H                     | Cl                    | F                     |
|       | Cl                    | F                     | F                     |
|       | F                     | Cl                    | F                     |
|       | F                     | F                     | Cl                    |
|       | Cl                    | Cl                    | F                     |
|       | Cl                    | F                     | Cl                    |
|       | F                     | Cl                    | Cl                    |
| F, Br | F                     | Br                    | H                     |
|       | Br                    | F                     | H                     |
|       | F                     | H                     | Br                    |
|       | Br                    | H                     | F                     |
|       | H                     | F                     | Br                    |
|       | H                     | Br                    | F                     |
|       | Br                    | F                     | F                     |

|        | <b>R<sup>1b</sup></b> | <b>R<sup>1c</sup></b> | <b>R<sup>1d</sup></b> |
|--------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
|        | F                     | Br                    | F                     |
|        | F                     | F                     | Br                    |
|        | Br                    | Br                    | F                     |
|        | Br                    | F                     | Br                    |
|        | F                     | Br                    | Br                    |
| Br, Cl | Br                    | Cl                    | H                     |
|        | Cl                    | Br                    | H                     |
|        | Br                    | H                     | Cl                    |
|        | Cl                    | H                     | Br                    |
|        | H                     | Br                    | Cl                    |
|        | H                     | Cl                    | Br                    |
|        | Cl                    | Br                    | Br                    |
|        | Br                    | Cl                    | Br                    |
|        | Br                    | Br                    | Cl                    |
|        | Cl                    | Cl                    | Br                    |
|        | Cl                    | Br                    | Cl                    |
|        | Br                    | Cl                    | Cl                    |

- En una realización ejemplar, según las entradas en la Tabla A o B, Y es como se describe en la presente memoria, R<sup>2</sup> es CF<sub>3</sub> o CHF<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>F, R<sup>3a</sup> es CH<sub>3</sub> y R<sup>3b</sup> es CH<sub>3</sub>. En una realización ejemplar, según las entradas en esta tabla, Y es como se describe en la presente memoria, R<sup>2</sup> es CF<sub>3</sub>, R<sup>3a</sup> es alquilo no sustituido y R<sup>3b</sup> es alquilo no sustituido.
- 5 En una realización ejemplar, según las entradas en esta tabla, Y es como se describe en la presente memoria, R<sup>2</sup> es CF<sub>3</sub>, R<sup>3a</sup> es etilo y R<sup>3b</sup> es etilo. En una realización ejemplar, según las entradas en esta tabla, Y es como se describe en la presente memoria, R<sup>2</sup> es CF<sub>3</sub>, R<sup>3a</sup> es CH<sub>3</sub> y R<sup>3b</sup> es CH<sub>3</sub>. En una realización ejemplar, según las entradas en esta tabla, R<sup>2</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son como se describe en la presente memoria e Y es H. En una realización ejemplar, según las entradas en esta tabla, R<sup>2</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son como se describe en la presente memoria e Y es F. En una realización ejemplar, según las entradas en esta tabla, R<sup>2</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son como se describe en la presente memoria e Y es Cl. En una realización ejemplar, según las entradas en esta tabla, R<sup>2</sup> es como se describe en la presente memoria, R<sup>3a</sup> es CH<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>F y R<sup>3b</sup> es CH<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>F e Y es H. En una realización ejemplar, según las entradas en esta tabla, R<sup>2</sup> es como se describe en la presente memoria, R<sup>3a</sup> es CH<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>F y R<sup>3b</sup> es CH<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>F e Y es F. En una realización ejemplar, según las entradas en esta tabla, R<sup>2</sup> es como se describe en la presente memoria, R<sup>3a</sup> es CH<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>F y R<sup>3b</sup> es CH<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>F e Y es Cl. En una realización ejemplar, según las entradas en esta tabla, R<sup>2</sup> es CF<sub>3</sub>, R<sup>3a</sup> es CH<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>F y R<sup>3b</sup> es CH<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>F e Y es H. En una realización ejemplar, según las entradas en esta tabla, R<sup>2</sup> es CF<sub>3</sub>, R<sup>3a</sup> es CH<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>F y R<sup>3b</sup> es CH<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>F e Y es F. En una realización ejemplar, según las entradas en esta tabla, R<sup>2</sup> es CF<sub>3</sub>, R<sup>3a</sup> es CH<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>F y R<sup>3b</sup> es CH<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>F e Y es Cl.
- 10 En una realización ejemplar, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente memoria o una sal, hidrato o solvato del mismo o una combinación del mismo. En una realización ejemplar, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente memoria o una sal, hidrato o solvato del mismo. En una realización ejemplar, la
- 15 En una realización ejemplar, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente memoria o una sal, hidrato o solvato del mismo. En una realización ejemplar, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente memoria o una sal, hidrato o solvato del mismo. En una realización ejemplar, la
- 20 En una realización ejemplar, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente memoria o una sal, hidrato o solvato del mismo. En una realización ejemplar, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente memoria o una sal, hidrato o solvato del mismo. En una realización ejemplar, la

invención proporciona un compuesto descrito en la presente memoria o una sal del mismo. En una realización ejemplar, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable. En una realización ejemplar, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente memoria o un hidrato del mismo. En una realización ejemplar, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente memoria o un solvato del mismo. En una realización ejemplar, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente memoria o un profármaco del mismo. En una realización ejemplar, la invención proporciona una sal de un compuesto descrito en la presente memoria. En una realización ejemplar, la invención proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto descrito en la presente memoria. En una realización ejemplar, la invención proporciona un hidrato de un compuesto descrito en la presente memoria. En una realización ejemplar, la invención proporciona un solvato de un compuesto descrito en la presente memoria. En una realización ejemplar, la invención proporciona un profármaco de un compuesto descrito en la presente memoria.

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

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

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

Cuando está presente un primer compuesto y un segundo compuesto en una composición, y el primer compuesto es una imagen especular no superponible del segundo compuesto y el primer compuesto está presente en la composición en una cantidad mayor que el segundo compuesto, entonces el primer compuesto se refiere en la presente memoria como que está presente en "exceso enantiomérico".

El término "exceso enantiomérico" de un compuesto z, como se usa en la presente memoria, se define como:

$$ee_z = \left( \frac{\text{conc. de } z - \text{conc. de } y}{\text{conc. de } z + \text{conc. de } y} \right) \times 100$$

en la que z es un primer compuesto en una composición, y es un segundo compuesto en la composición, y el primer compuesto es una imagen especular no superponible del segundo compuesto.

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

Cuando un primer compuesto y al menos un compuesto adicional están presentes en una composición, y el primer compuesto y cada uno de los compuestos adicionales son estereoisómeros, pero no imágenes especulares, entre sí y el primer compuesto está presente en la composición en una cantidad mayor que cada uno de los compuestos adicionales, entonces el primer compuesto se refiere en la presente memoria como que está presente en "exceso diastereómero".

Cuando se trata con mezclas de diastereómeros, el término "exceso diastereómero" o "ed" se define de manera análoga a exceso enantiomérico. Así:

$$ed_w = \left( \frac{\text{conc. de diastereó. principal} - \text{conc. de diastereó. secundario(s)}}{\text{conc. de diastereó. principal} + \text{conc. de diastereó. secundario(s)}} \right) \times 100$$

en la que el diastereómero principal es un primer compuesto en una composición y el diastereómero o los diastereómeros secundarios son al menos un compuesto adicional en la composición y el diastereómero principal y el diastereómero o los diastereómeros secundarios son estereoisómeros, pero no imágenes especulares, entre sí.

El valor del ed será asimismo un número de 0 a 100, siendo cero una mezcla igual de un primer diastereómero y el restante o los restantes diastereómeros y siendo 100 el 100% de un único diastereómero y cero% del otro o de los otros - es decir, diastereoméricamente puro. Así, ed del 90% refleja la presencia de 95% de un diastereómero y 5% del otro o los otros diastereómeros en el material en cuestión.

Por lo tanto, en una realización, la invención proporciona una composición que incluye un primer compuesto de la invención, en la que el primer compuesto de la invención tiene al menos un estereocentro y al menos un estereoisómero del primer compuesto de la invención. En otra realización, la invención proporciona una composición

que incluye un primer compuesto de la invención, en la que el primer compuesto de la invención tiene al menos un estereocentro y un segundo compuesto de la invención, en la que el primer compuesto de la invención es un estereoisómero del segundo compuesto de la invención. En otra realización, la invención proporciona una composición que incluye un primer compuesto de la invención, en la que el primer compuesto de la invención tiene al menos un estereocentro y sólo un estereoisómero del primer compuesto de la invención.

En otra realización, la invención proporciona una composición que incluye un primer compuesto de la invención, en la que el primer compuesto de la invención tiene sólo un estereocentro y un enantiómero del primer compuesto de la invención. En otra realización, la invención proporciona una composición que incluye un primer compuesto de la invención, en la que el primer compuesto de la invención tiene dos estereocentros y un enantiómero del primer compuesto de la invención. En otra realización, la invención proporciona una composición que incluye un primer compuesto de la invención, en la que el primer compuesto de la invención tiene dos estereocentros y al menos un diastereómero del primer compuesto de la invención. En otra realización, la invención proporciona una composición que incluye un primer compuesto de la invención, en la que el primer compuesto de la invención tiene dos estereocentros y sólo un diastereómero del primer compuesto de la invención.

En las situaciones en las que el primer compuesto de la invención y su enantiómero están presentes en una composición, el primer compuesto de la invención puede estar presente en un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente 80% o al menos aproximadamente 90%, o al menos aproximadamente 92%, o al menos aproximadamente 95%. En otra realización, en la que el primer compuesto de la invención y su enantiómero están presentes en una composición, el primer compuesto de la invención puede estar presente en un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99% o al menos aproximadamente 99,5%. En otra realización, el primer compuesto de la invención presenta al menos un estereocentro y es enantioméricamente puro (el exceso enantiomérico es aproximadamente 100%).

En las situaciones en las que el primer compuesto de la invención y al menos un diastereómero del primer compuesto de la invención están presentes en una composición, el primer compuesto de la invención puede estar presente en un exceso diastereomérico de al menos aproximadamente 80% o al menos aproximadamente 90% o al menos aproximadamente 92% o al menos aproximadamente 95%. En las situaciones en las que el primer compuesto de la invención y al menos un diastereómero del primer compuesto de la invención están presentes en una composición, el primer compuesto de la invención puede estar presente en un exceso diastereomérico de al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99% o al menos aproximadamente 99,5%. En otra realización, el primer compuesto de la invención presenta al menos dos estereocentros y es diastereoméricamente puro (el exceso diastereomérico es aproximadamente 100%).

El exceso enantiomérico o diastereomérico se puede determinar relativo a exactamente otro estereoisómero o se puede determinar relativo a la suma de al menos otros dos estereoisómeros. En una realización ejemplar, el exceso enantiomérico o diastereomérico se determina relativo a los otros estereoisómeros detectables, que están presentes en la mezcla. Los estereoisómeros son detectables si se puede determinar una concentración de dicho estereoisómero en la mezcla analizada usando métodos analíticos comunes, tales como HPLC quiral.

Como se usa en la presente memoria y a menos que se indique de otro modo, una composición que está "sustancialmente exenta" de un compuesto significa que la composición contiene menos de aproximadamente 20% en peso o menos de aproximadamente 15% en peso o menos de aproximadamente 10% en peso o menos de aproximadamente 5% en peso o menos de aproximadamente 3% en peso o menos de aproximadamente 2% en peso o menos de aproximadamente 1% en peso del compuesto.

Como se usa en la presente memoria, el término "sustancialmente exento del (o su) enantiómero" significa que una composición contiene una proporción significativamente mayor de un primer compuesto de la invención que un segundo compuesto de la invención, en la que el primer compuesto es una imagen especular no superponible del segundo compuesto. En una realización de la invención, el término "sustancialmente exento del enantiómero" significa que la composición está constituida por al menos aproximadamente 90% en peso de un primer compuesto de la invención y aproximadamente 10% en peso o menos de un segundo compuesto de la invención, en la que el primer compuesto es una imagen especular no superponible del segundo compuesto. En una realización de la invención, el término "sustancialmente exento del enantiómero (R)" significa que la composición está constituida por al menos aproximadamente 90% en peso de un primer compuesto de la invención que tiene sólo un estereocentro y el estereocentro está en una configuración (S) y aproximadamente 10% en peso o menos de un segundo compuesto de la invención, en la que el segundo compuesto es el enantiómero del primer compuesto. En una realización de la invención, el término "sustancialmente exento del enantiómero" significa que la composición está constituida por al menos aproximadamente 95% en peso de un primer compuesto de la invención y aproximadamente 5% en peso o menos de un segundo compuesto de la invención, en la que el primer compuesto es una imagen especular no superponible del segundo compuesto. En una realización de la invención, el término "sustancialmente exento del enantiómero (R)" significa que la composición está constituida por al menos aproximadamente 95% en peso de un primer compuesto de la invención que tiene sólo un estereocentro y el estereocentro está en una configuración (S) y aproximadamente 5% en peso o menos de un segundo compuesto de la invención, en la que el segundo compuesto

es el enantiómero del primer compuesto. En una realización de la invención, el término "sustancialmente exento del enantiómero" significa que la composición está constituida por al menos aproximadamente 98% en peso de un primer compuesto de la invención y aproximadamente 2% en peso o menos de un segundo compuesto de la invención, en la que el primer compuesto es una imagen especular no superponible del segundo compuesto. En una realización de la invención, el término "sustancialmente exento del enantiómero (R)" significa que la composición está constituida por al menos aproximadamente 98% en peso de un primer compuesto de la invención que tiene sólo un estereocentro y el estereocentro está en una configuración (S) y aproximadamente 2% en peso o menos de un segundo compuesto de la invención, en la que el segundo compuesto es el enantiómero del primer compuesto. En una realización de la invención, el término "sustancialmente exento del enantiómero" significa que la composición está constituida por al menos aproximadamente 99% en peso de un primer compuesto de la invención y aproximadamente 1% en peso o menos de un segundo compuesto de la invención, en la que el primer compuesto es una imagen especular no superponible del segundo compuesto. En una realización de la invención, el término "sustancialmente exento del enantiómero (R)" significa que la composición está constituida por al menos aproximadamente 99% en peso de un primer compuesto de la invención que tiene sólo un estereocentro y el estereocentro está en una configuración (S) y aproximadamente 1% en peso o menos de un segundo compuesto de la invención, en la que el segundo compuesto es el enantiómero del primer compuesto.

En una realización ejemplar, la invención proporciona una composición que comprende a) primer compuesto descrito en la presente memoria y b) el enantiómero del primer compuesto, en la que el primer compuesto descrito en la presente memoria está presente en un exceso enantiomérico de al menos 80%. En una realización ejemplar, el exceso enantiomérico es al menos 92%. En otra realización ejemplar, el primer compuesto descrito en la presente memoria tiene un resto isoxazolinilo y un átomo de carbono en el resto isoxazolinilo es un estereocentro y el estereocentro está en una configuración (S) y el estereocentro es el único estereocentro en el primer compuesto. En otra realización ejemplar, el primer compuesto descrito en la presente memoria tiene un resto isoxazolinilo y un átomo de carbono en el resto isoxazolinilo es un estereocentro y el estereocentro está en una configuración (R) y el estereocentro es el único estereocentro en el primer compuesto.

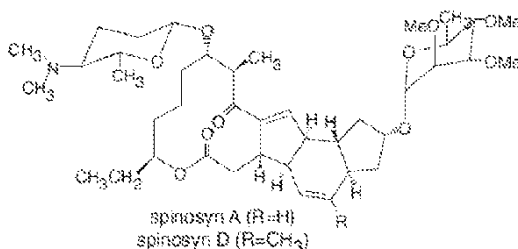
En una realización ejemplar, la invención proporciona una composición que comprende un primer compuesto descrito en la presente memoria con un resto isoxazolinilo y un átomo de carbono en el resto isoxazolinilo es un estereocentro y el estereocentro está en una configuración (S) y dicha composición está sustancialmente exenta del enantiómero del primer compuesto descrito en la presente memoria. En una realización ejemplar, la invención proporciona una composición que comprende un primer compuesto descrito en la presente memoria con un resto isoxazolinilo y un átomo de carbono en el resto isoxazolinilo es un estereocentro y el estereocentro está en una configuración (R) y dicha composición está sustancialmente exenta del enantiómero del primer compuesto descrito en la presente memoria.

Los compuestos de la invención también se pueden usar en asociación con agentes terapéuticos adicionales. La invención proporciona así, en un aspecto más, una asociación que comprende un compuesto descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con al menos un agente terapéutico adicional. La invención proporciona así, en un aspecto más, una asociación que comprende un compuesto descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un agente terapéutico adicional. La invención proporciona así, en un aspecto más, una asociación que comprende un compuesto descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con dos agentes terapéuticos adicionales. La invención proporciona así, en un aspecto más, una asociación que comprende un compuesto descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un primer agente terapéutico adicional y un segundo agente terapéutico adicional. En una realización ejemplar, el agente terapéutico adicional es un compuesto de la invención. En una realización ejemplar, el agente terapéutico adicional incluye un átomo de boro. En una realización ejemplar, el agente terapéutico adicional no contiene un átomo de boro.

Cuando se usa un compuesto de la invención en asociación con un segundo agente terapéutico activo frente a la misma condición patológica, la dosis de cada compuesto puede diferir de la de cuando se usa el compuesto solo. Los expertos en la materia estimarán fácilmente las dosis apropiadas. Se estimará que la cantidad de un compuesto de la invención requerida para uso en el tratamiento variará con la naturaleza de la enfermedad que se esté tratando y la edad y la enfermedad del paciente y por último dependerá del criterio del médico o veterinario que le atienda. En una realización ejemplar, el agente terapéutico adicional es un acaricida. En una realización ejemplar, el agente terapéutico adicional es un ixodicida. En una realización ejemplar, el agente terapéutico adicional es un miticida. En una realización ejemplar, el agente terapéutico adicional es piretrina. En una realización ejemplar, el agente terapéutico adicional es permetrina o piretro o fenotrina. En una realización ejemplar, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de los canales de cloruro. En una realización ejemplar, el agente terapéutico adicional es una avermectina. En una realización ejemplar, el agente terapéutico adicional es selamectina o doramectina o abamectina. En una realización ejemplar, el agente terapéutico adicional es ivermectina. En una realización ejemplar, el agente terapéutico adicional es milbemicina. En una realización ejemplar, el agente terapéutico adicional es milbemectina o moxidectina o nemadectina. En una realización ejemplar, el agente terapéutico adicional es milbemicina oxima. En una realización ejemplar, un primer agente terapéutico adicional es milbemicina oxima y un segundo agente terapéutico adicional es un spinosad. En una realización ejemplar, el agente terapéutico adicional es un organofosfato. En una realización ejemplar, el agente terapéutico adicional es malatión. En una realización ejemplar, el agente terapéutico adicional es lindano. En una realización ejemplar, el agente terapéutico

adicional es disulfiram. En una realización ejemplar, el agente terapéutico adicional es benzoato de bencilo. En una realización ejemplar, el agente terapéutico adicional es fipronilo. En una realización ejemplar, el agente terapéutico adicional comprende un resto isoxazolina. En una realización ejemplar, el agente terapéutico adicional es Nissan A1443.

En una realización ejemplar, el agente terapéutico adicional es un spinosad. En una realización ejemplar, el agente terapéutico adicional es un spinosad o una sal, (por ej., sal farmacéuticamente aceptable), profármaco, solvato o hidrato del mismo. Spinosad es un miembro de la clase de insecticidas spinosyns, que son macrólidos tetracíclicos no bacterianos. Spinosad contiene dos factores principales, spinosyn A y spinosyn D. Spinosyn A y spinosyn D son conocidos como 2-[(6-desoxi-2,3,4-tri-O-metil- $\alpha$ -L-manopiranosil)oxi]-13-[[5-dimetilamino)-tetrahidro-6-metil-2H-piran-2-il]oxi]-9-etil-2,3,3a,5a,5b,6,9,10,11,12,13,14,16a,16b-tetradecahidro-14-metil-1H-as-Indaceno[3,2-d]oxaciclododecin-7, 15-diona y 2-[(6-desoxi-2,3,4-tri-O-metil- $\alpha$ -L-manopiranosil)oxi]-13-[[5-dimetilamino)-tetrahidro-6-metil-2H-piran-2-il]oxi]-9-etil-2,3,3a,5a,5b,6,9,10,11,12,13,14,16a,16btetradecahidro-4,14-dimetil-1H-as-Indaceno[3,2-d]oxaciclododecin-7,15-diona, respectivamente. Spinosyn A y spinosyn D tienen una estructura según la siguiente fórmula:



En una realización ejemplar, el agente terapéutico adicional es spinetoram. En una realización ejemplar, el agente terapéutico adicional es spinosyn A. En una realización ejemplar, el agente terapéutico adicional es spinosyn A o una sal, (por ej., sal farmacéuticamente aceptable), profármaco, solvato o hidrato del mismo. En una realización ejemplar, el agente terapéutico adicional es spinosyn D. En una realización ejemplar, el agente terapéutico adicional es spinosyn D o una sal, (por ej., sal farmacéuticamente aceptable), profármaco, solvato o hidrato del mismo. En realizaciones ejemplares, Comfortis® se administra en asociación con un compuesto descrito en la presente memoria, opcionalmente con un excipiente farmacéuticamente aceptable. En realizaciones ejemplares, toda formulación farmacéutica que comprenda un spinosad (por ej., una formulación farmacéutica que comprenda (a) un excipiente farmacéuticamente aceptable; (b) un compuesto de la invención y (c) un spinosad (por ej., spinosyn A o spinosyn D) es administrada por vía oral. En realizaciones ejemplares, toda formulación farmacéutica que comprenda un spinosad es administrada para destruir o inhibir el crecimiento de pulgas. En realizaciones ejemplares, toda formulación farmacéutica que comprenda un spinosad es administrada para destruir o inhibir el crecimiento de las garrapatas.

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

Las asociaciones referidas en la presente memoria se pueden presentar para uso como una formulación farmacéutica. Así, una realización ejemplar de la invención es una formulación farmacéutica que comprende: a) un compuesto de la invención; b) un agente terapéutico adicional y c) un excipiente farmacéuticamente aceptable. Así, una realización ejemplar de la invención es una formulación farmacéutica que comprende: a) un compuesto de la invención; b) un primer agente terapéutico adicional; c) un segundo agente terapéutico adicional y d) un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización ejemplar, la formulación farmacéutica es una forma farmacéutica unitaria. En una realización ejemplar, la formulación farmacéutica es una forma farmacéutica unitaria única. En una realización ejemplar, la formulación farmacéutica es una forma farmacéutica de dos unidades. En una realización ejemplar, la formulación farmacéutica es una forma farmacéutica de dos unidades que comprende una primera forma farmacéutica unitaria y una segunda forma farmacéutica unitaria, en la que la primera forma farmacéutica unitaria incluye: a) un compuesto de la invención y b) un primer excipiente farmacéuticamente aceptable y la segunda forma farmacéutica unitaria incluye c) un agente terapéutico adicional y d) un segundo excipiente farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto, la invención es una asociación que comprende: a) un compuesto de la invención y b) al menos un

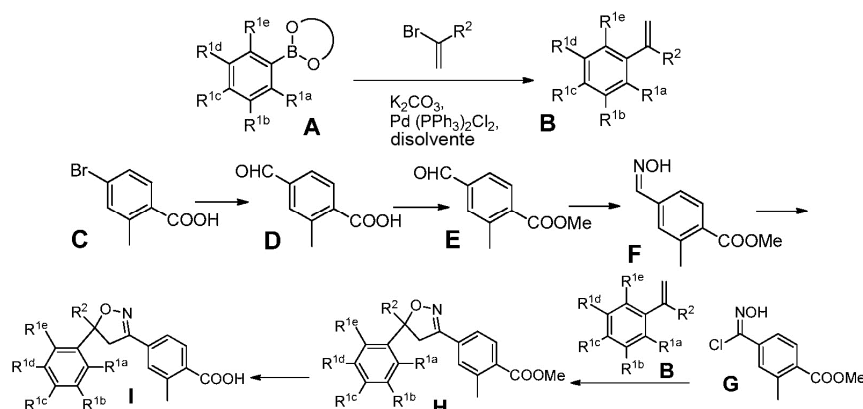


agente terapéutico adicional. En una realización ejemplar, la invención es una asociación que comprende: a) un compuesto de la invención y b) un agente terapéutico adicional. En otra realización ejemplar, la asociación comprende: a) un compuesto de la invención; b) un primer agente terapéutico adicional y c) un segundo agente terapéutico adicional. En otra realización ejemplar, la asociación comprende: a) un compuesto de la invención; b) un primer agente terapéutico adicional; c) un segundo agente terapéutico adicional y d) un tercer agente terapéutico adicional. El primer agente terapéutico adicional o el segundo agente terapéutico adicional o el tercer agente terapéutico adicional puede seleccionarse de los agentes terapéuticos adicionales descritos en este documento.

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

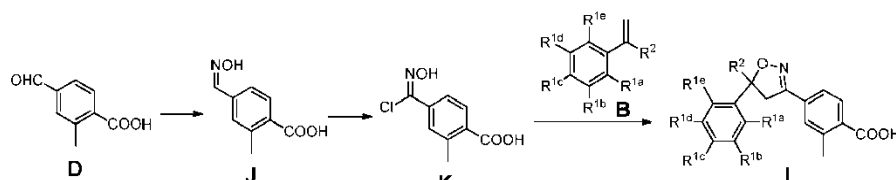
Los compuestos de uso en la invención se pueden preparar usando materias primas comercialmente disponibles, compuestos intermedios conocidos o usando los métodos sintéticos descritos en la presente memoria o publicados en referencias descritas e incorporadas como referencia en la presente memoria, tales como la patente internacional N°Pub. PCT WO 2008157726 y las Publs. de Pat. de EE.UU. 20060234981, 20070155699 y 20070293457.

En una realización, el compuesto intermedio **I** de ácido carboxílico usado para la preparación del compuesto de la invención se puede sintetizar según el siguiente esquema:



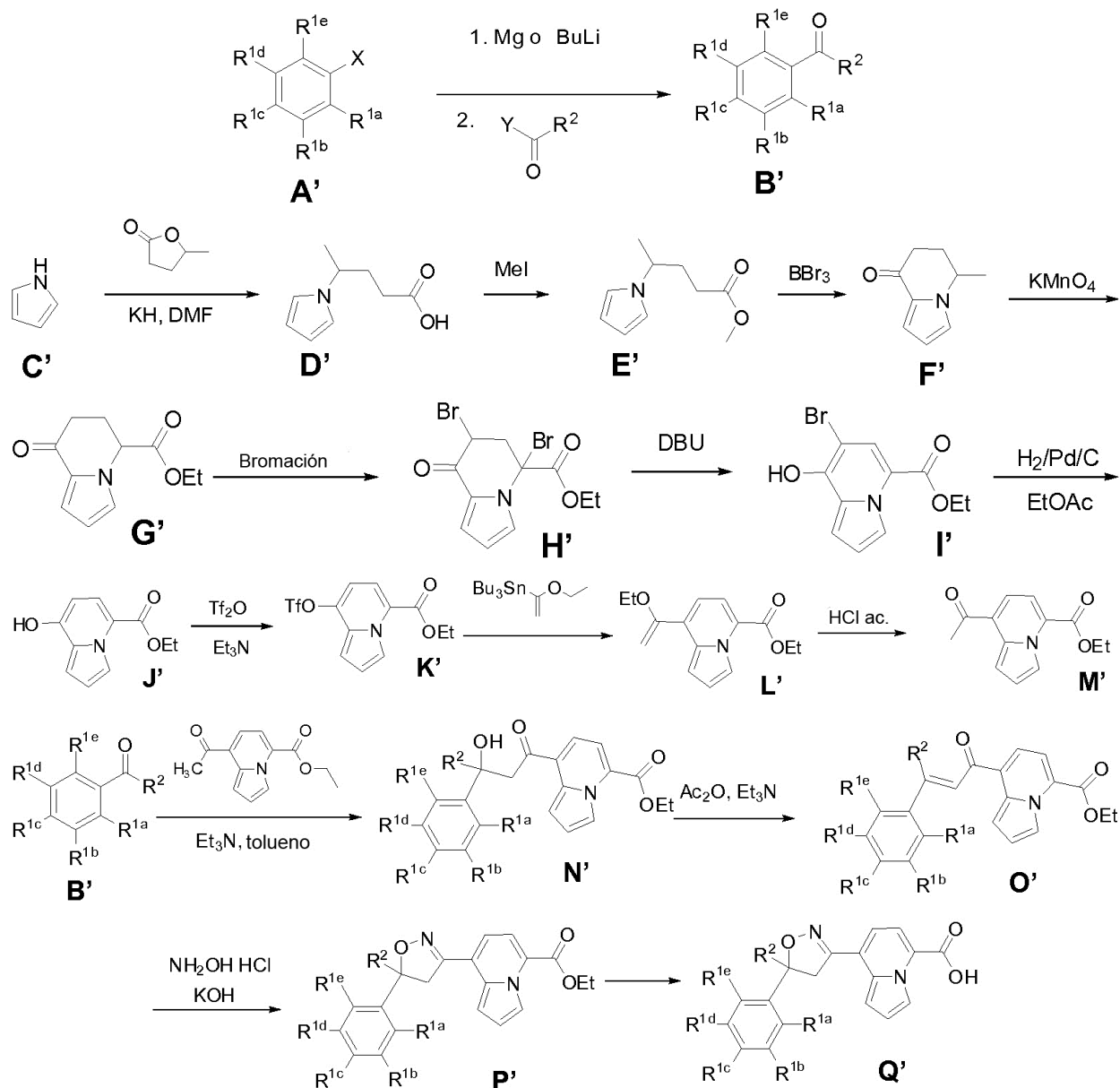
en el que **A** relacionado con ácido borónico está comercialmente disponible en, por ejemplo, Sigma-Aldrich. **A** también se puede sintetizar del correspondiente bromuro de arilo usando métodos convencionales conocidos disponibles en la bibliografía. **A** se puede convertir en **B** por reacción de acoplamiento de Suzuki. **C** está comercialmente disponible en, por ejemplo, Sigma-Aldrich. **C** se puede convertir en **D** sometándolo a condiciones de reacción de formilación, tales como las que implican BuLi y DMF. **D** se puede convertir en **E** sometándolo a condiciones de reacción de esterificación, tales como las que implican cloruro de tionilo y alcohol. **E** se puede convertir en **F** sometándolo a condiciones de formación de oxima, tales como las que implican  $\text{NH}_2\text{OH}$ . **F** se puede convertir en **G** sometándolo a condiciones de reacción de cloración, tales como las que implican NCS. **G** se puede convertir en **H** sometándolo a reacción de ciclación con **B**. **H** se puede convertir en **I** sometándolo a condiciones de reacción de hidrólisis, tales como las que implican LiOH acuoso.

En una realización, el compuesto intermedio **I** de ácido carboxílico usado para la preparación del compuesto de la invención se puede sintetizar según el siguiente esquema:



en el que **D** se puede preparar por el método descrito previamente. **D** se puede convertir en **J** sometándolo a condiciones de formación de oxima, tales como las que implican  $\text{NH}_2\text{OH}$ . **J** se puede convertir en **K** sometándolo a condiciones de reacción de cloración, tales como las que implican NCS. **K** se puede convertir en **I** sometándolo a reacción de ciclación con **B**.

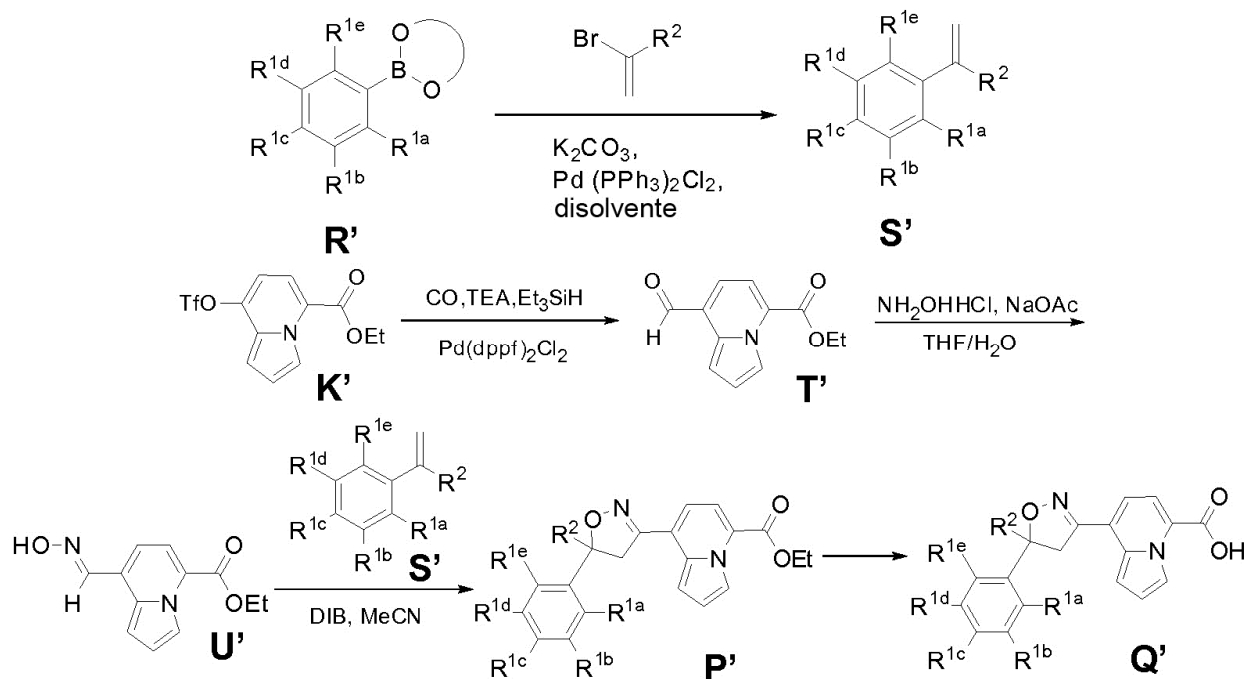
En una realización, el compuesto intermedio **Q'** de ácido carboxílico usado para la preparación del compuesto de la invención se puede sintetizar según el siguiente esquema:



- 5 en el que **A'** relacionado con ácido borónico está comercialmente disponible en, por ejemplo, Sigma-Aldrich. **A'** se puede convertir en **B'** por reacción de Grignard haciendo reaccionar **A'** con metal magnesio o BuLi y reaccionando después con cloruro de ácido alquilcarboxílico tal como cloruro de 2,2,2-trifluoroacetilo o con éster de ácido alquilcarboxílico tal como 2,2,2-trifluoroacetato de etilo o con amida de ácido alquilcarboxílico tal como 2,2,2-trifluoro-1-(piperidin-1-il)etanona y 2,2,2-trifluoro-N-metoxi-N-metilacetamida. **C'** está comercialmente disponible en, por ejemplo, Sigma-Aldrich. **C'** se puede convertir en **D'** sometiéndolo a reacción de sustitución con 5-metildihidrofuran-2(3H)-ona en condiciones básicas, tales como las que implican NaH. **D'** se puede convertir en **E'** sometiéndolo a condiciones de reacción de esterificación, tales como las que implican MeI. **E'** se puede convertir en **F'** sometiéndolo a condiciones de reacción de ciclación, tales como las que implican  $BBR_3$ . **F'** se puede convertir en **G'** sometiéndolo a condiciones de reacción de oxidación, tales como las que implican  $KMnO_4$ . **G'** se puede convertir en **H'** sometiéndolo a condiciones de reacción de bromación, tales como las que implican tribromuro de fenil trimetilamonio (PTT, por sus siglas en inglés). **H'** se puede convertir en **I'** sometiéndolo a condiciones de reacción básicas tales como 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido[1,2-a]azepina (DBU). **I'** se puede convertir en **J'** sometiéndolo a condiciones de reacción de desbromación reductora, tales como las que implican  $H_2$  y Pd/C en EtOAc. **J'** se puede convertir en **K'** sometiéndolo a condiciones de reacción de triflación, tales como las que implican  $Tf_2O$ . **K'** se puede convertir en **L'** sometiéndolo a condiciones de reacción de acoplamiento, tales como las que implican tributil(1-etoxivinil)estannano. **L'** se puede convertir en **M'** sometiéndolo a condiciones de reacción de desalquilación, tales como las que implican HCl acuoso. **M'** se puede convertir en **N'** sometiéndolo a condiciones de reacción de adición con **B'**, tales como las

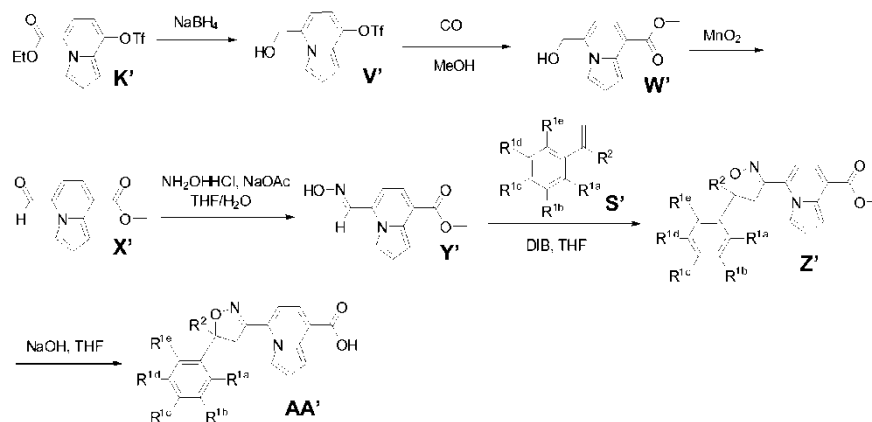
que implican trietilamina. **N'** se puede convertir en **O'** sometándolo a condiciones de reacción de deshidratación, tales como las que implican  $\text{Ac}_2\text{O}$ . **O'** se puede convertir en **P'** sometándolo a condiciones de reacción de ciclación, tales como las que implican  $\text{NH}_2\text{OH}$ . **P'** se puede convertir en **Q'** sometándolo a condiciones de reacción de hidrólisis, tales como las que implican  $\text{KOH}$ .

- 5 En una realización, el compuesto intermedio de ácido carboxílico usado para la preparación del compuesto de la invención se puede sintetizar según el siguiente esquema:



en el que **R'** relacionado con ácido borónico está comercialmente disponible en, por ejemplo, Sigma-Aldrich. **R'** también se puede sintetizar del correspondiente bromuro de arilo usando métodos convencionales conocidos disponibles en la bibliografía. **R'** se puede convertir en **S'** por reacción de acoplamiento de Suzuki. **K'** se puede convertir en **T'** sometándolo a condiciones de reacción de carbonilación catalítica, tales como las que implican monóxido de carbono. **T'** se puede convertir en **U'** sometándolo a condiciones de reacción de condensación, tales como las que implican  $\text{NH}_2\text{OH}$ . **U'** se puede convertir en **P'** sometándolo a reacción de ciclación con **S'** en presencia de diacetato de yodobenceno (**DIB**, por sus siglas en inglés). **P'** se puede convertir en **Q'** sometándolo a condiciones de reacción de hidrólisis, tales como las que implican  $\text{NaOH}$  o  $\text{KOH}$  o  $\text{LiOH}$ .

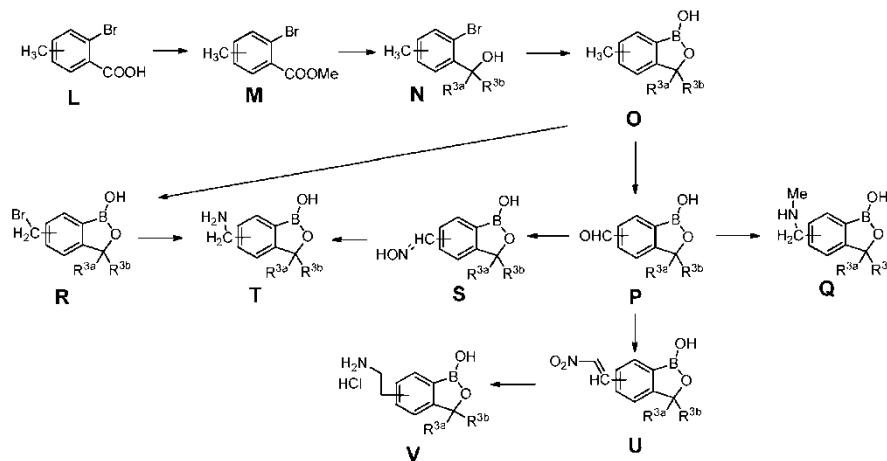
En una realización, el compuesto intermedio **AA'** de ácido carboxílico usado para la preparación del compuesto de la invención se puede sintetizar según el siguiente esquema:



en la que **K'** se puede convertir en **V'** por reacción de reducción, tal como las que implican  $\text{NaBH}_4$ . **V'** se puede convertir en **W'** sometándolo a condiciones de reacción de carbonilación catalítica, tales como las que implican monóxido de carbono. **W'** se puede convertir en **X'** sometándolo a condiciones de reacción de oxidación, tales como las que implican  $\text{MnO}_2$ . **X'** se puede convertir en **Y'** sometándolo a condiciones de reacción de condensación, tales como las que implican  $\text{NH}_2\text{OH}$ . **Y'** se puede convertir en **Z'** sometándolo a reacción de ciclación con **S** en presencia

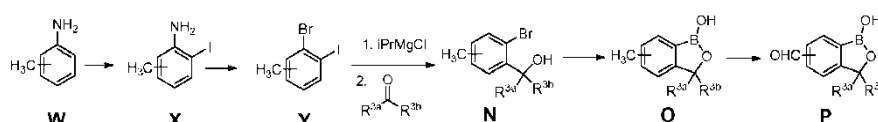
de diacetato de yodobenceno (DIB). **Z'** se puede convertir en **AA'** sometándolo a condiciones de reacción de hidrólisis, tales como las que implican NaOH.

En una realización, el aminocompuesto **V** intermedio para la preparación del compuesto de la invención se puede sintetizar según el siguiente esquema:



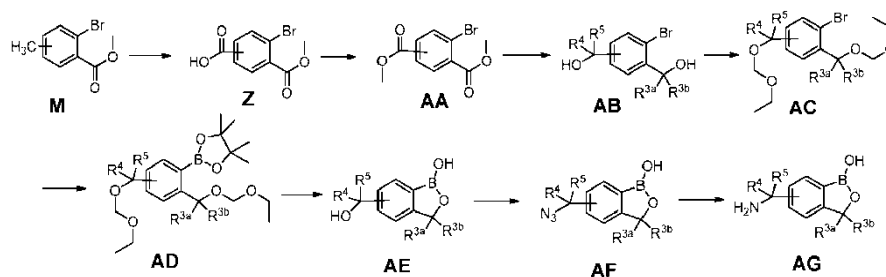
en el que **L** está comercialmente disponible en, por ejemplo, Sigma-Aldrich. **L** se puede convertir en **M** sometándolo a condiciones de reacción de esterificación, tales como las que implican cloruro de tionilo y alcohol. **M** se puede convertir en **N** sometándolo a condiciones de reacción de Grignard, tal como la que implica bromuro de alquilmagnesio ( $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  son iguales en este esquema). **N** se puede convertir en **O** sometándolo a condiciones de boronilación. **O** se puede convertir en **P** sometándolo a condiciones de dibromación e hidrólisis, tales como las que implican 2 eq de NBS y después carbonato de sodio acuoso. **P** se puede convertir en **Q** sometándolo a condiciones de reacción de aminación reductora, tales como las que implican metilamina y  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ . **O** se puede convertir en **R** sometándolo a condiciones de reacción de mono- bromación, tales como la que implica NBS. **R** se puede convertir en **T** sometándolo a condiciones de reacción de aminación, tales como la que implica  $\text{NH}_3$  en metanol. **P** se puede convertir en **S** sometándolo a condiciones de reacción de formación de oxima, tales como las que implican  $\text{NH}_2\text{OH}$ . **S** se puede convertir en **T** sometándolo a condiciones de reducción, tales como las que implican cinc y ácido acético. **P** se puede convertir en **U** sometándolo a condiciones de reacción de doble formación, tales como las que implican nitrometano,  $\text{AcOH}$  y  $\text{NH}_4\text{OAc}$ . **U** se puede convertir en **V** sometándolo a condiciones de reducción, tales como las que implican  $\text{H}_2$  y  $\text{Pd}(\text{OH})_2$ .

En una realización, el compuesto intermedio de aldehído clave usado para la preparación del aminocompuesto intermedio y el compuesto de la invención se puede sintetizar según el siguiente esquema:



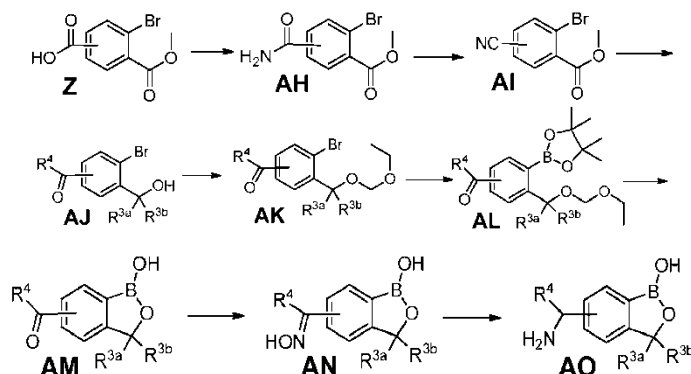
en el que **W** está comercialmente disponible en, por ejemplo, Sigma-Aldrich. **W** se puede convertir en **X** sometándolo a condiciones de reacción de yodación, tales como las que implican  $\text{I}_2$ . **X** se puede convertir en **Y** sometándolo a condiciones de reacción de Sandmeyer, tales como las que implican  $\text{HNO}_2$  y después  $\text{CuBr}$ . **Y** se puede convertir en **N** sometándolo a condición de formación de reactivo de Grignard y después reacción de adición a cetonas ( $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  pueden ser iguales o diferentes en este esquema). El resto de las condiciones de reacción en este esquema son igual que se describe en el esquema previo.

En una realización, el aminocompuesto **AG** intermedio para la preparación del compuesto de la invención se puede sintetizar según el siguiente esquema:

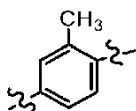


(donde  $R^4$  y  $R^5$  pueden ser hidrógeno o alquilo inferior) en el que **M** se puede preparar por el método descrito previamente. **M** se puede convertir en **Z** sometándolo a condiciones de reacción de oxidación, tales como las que implican  $\text{KMnO}_4$ . **Z** se puede convertir en **AA** sometándolo a condiciones de reacción de esterificación, tales como las que implican cloruro de tionilo y alcohol. **AA** se puede convertir en **AB** sometándolo a condiciones de reacción de Grignard, tales como las que implican bromuro de alquilmagnesio ( $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  son iguales en este esquema). **AB** se puede convertir en **AC** sometándolo a condiciones de reacción de protección, tales como las que implican cloruro de etoximetilo y DIPEA. **AC** se puede convertir en **AD** sometándolo a condiciones de reacción de boronilación, tales como las que implican bis(pinacolato)diboro. **AD** se puede convertir en **AE** sometándolo a condiciones de reacción de hidrólisis, tales como la que implica ácido clorhídrico acuoso. **AE** se puede convertir en **AF** sometándolo a condiciones de reacción de sustitución, tales como la que implica  $\text{NaN}_3$  en TFA. **AF** se puede convertir en **AG** sometándolo a condiciones de reacción de reducción, tales como las que implican  $\text{H}_2$  y  $\text{Pd/C}$ .

En una realización, el aminocompuesto **AO** intermedio para la preparación del compuesto de la invención se puede sintetizar según el siguiente esquema:

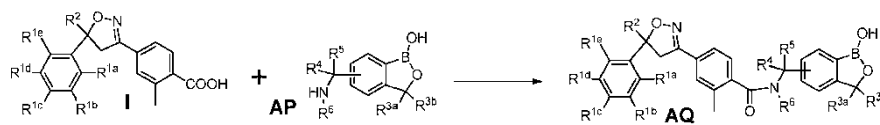


en el que **Z** se puede preparar por el método descrito previamente. **Z** se puede convertir en **AH** sometándolo a condiciones de reacción de formación de amida, tales como las que implican  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , HATU y DIPEA. **AH** se puede convertir en **AI** sometándolo a condiciones de reacción de deshidratación, tales como las que implican  $(\text{CNCl})_3$ . **AI** se puede convertir en **AJ** sometándolo a condiciones de reacción de Grignard, tales como las que implican bromuro de alquilmagnesio ( $R^4$ ,  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  son iguales en este esquema). **AJ** se puede convertir en **AK** sometándolo a condiciones de reacción de protección, tales como las que implican cloruro de etoximetilo y DIPEA. **AK** se puede convertir en **AL** sometándolo a condiciones de reacción de boronilación, tales como las que implican bis(pinacolato)diboro. **AL** se puede convertir en **AM** sometándolo a condiciones de reacción de hidrólisis, tales como la que implica ácido clorhídrico acuoso. **AM** se puede convertir en **AN** sometándolo a condiciones de reacción de formación de oxima, tales como la que implica  $\text{NH}_2\text{OH}$ . **AN** se puede convertir en **AO** sometándolo a condiciones de reacción de reducción, tales como las que implican cinc y ácido acético.



En una realización, donde A es

pero entendiendo que se pueden emplear también las otras definiciones para A, se puede sintetizar un compuesto de la invención según el siguiente esquema:



en el que **I** y **AP** ( $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  pueden ser iguales o diferentes en este esquema) se pueden preparar por los métodos descritos anteriormente. **AQ** se puede formar a partir de **I** y **AP** usando condiciones de reacción de formación de amida, tales como las que implican HATU y DIPEA.

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

Los compuestos de la invención presentan potencia frente a ectoparásitos y, por lo tanto, tienen potencial para destruir y/o inhibir el crecimiento de los ectoparásitos. Los compuestos de la invención presentan potencia frente a insectos y, así, tienen potencial para destruir y/o inhibir el crecimiento de los insectos.

En un aspecto más, la invención proporciona un compuesto o sal del mismo para uso en la destrucción y/o inhibición

- del crecimiento de un ectoparásito, según lo cual se pone en contacto dicho ectoparásito con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, destruyendo y/o inhibiendo de ese modo el crecimiento del ectoparásito. En una realización ejemplar, el ectoparásito es un acari. En una realización ejemplar, el ectoparásito es una garrapata. En una realización ejemplar, el ectoparásito es un ácaro. En una realización ejemplar, el compuesto se describe en la presente memoria o una sal, hidrato o solvato del mismo o una combinación de los mismos. En una realización ejemplar, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente memoria o una sal, hidrato o solvato del mismo. En una realización ejemplar, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente memoria o una sal del mismo. En otra realización ejemplar, el compuesto de la invención es un compuesto descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización ejemplar, el compuesto se describe por una fórmula enumerada en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización ejemplar, el compuesto es parte de una formulación farmacéutica descrita en la presente memoria. En otra realización ejemplar, la puesta en contacto tiene lugar en condiciones que permiten la entrada del compuesto en el organismo.
- En otro aspecto, el ectoparásito está en la superficie de un animal. En otro aspecto, el ectoparásito está en un animal. En una realización ejemplar, el animal se selecciona del grupo que consiste en: ser humano, bovinos, venado, reno, cabra, abeja melífera, cerdo, oveja, caballo, vaca, toro, perro, conejillo de Indias, jerbo, conejo, gato, camello, yak, elefante, avestruz, nutria, pollo, pato, ganso, pintada, paloma, cisne y pavo. En otra realización ejemplar, el animal es un ser humano. En una realización ejemplar, el animal es un animal de sangre caliente.
- En otro aspecto, el ectoparásito está en la superficie de una planta. En otro aspecto, el ectoparásito está en una planta.
- En una realización ejemplar, el ectoparásito es destruido o su crecimiento es inhibido por administración oral del compuesto de la invención. En una realización ejemplar, el ectoparásito es destruido o su crecimiento es inhibido por administración intravenosa del compuesto de la invención. En una realización ejemplar, el ectoparásito es destruido o su crecimiento es inhibido por administración subcutánea del compuesto de la invención.
- En una realización ejemplar, el ectoparásito es un insecto. En una realización ejemplar, el insecto se selecciona del grupo que consiste en: Lepidoptera, Coleoptera, Homoptera, Hemiptera, Heteroptera, Diptera, Dictyoptera, Thysanoptera, Orthoptera, Anoplura, Siphonaptera, Mallophaga, Thysanura, Isoptera, Psocoptera e Hymenoptera. Sin embargo, los ectoparásitos que se pueden mencionar en particular son aquéllos que molestan a los seres humanos o a los animales y portan patógenos, por ejemplo moscas tales como *Musca domestica*, *Musca vetustissima*, *Musca autumnalis*, *Fannia canicularis*, *Sarcophaga carnaria*, *Lucilia cuprina*, *Lucilia sericata*, *Hypoderma bovis*, *Hypoderma lineatum*, *Chrysomya chloropyga*, *Dermatobia hominis*, *Cochliomyia hominivorax*, *Gasterophilus intestinalis*, *Oestrus ovis*, moscas picadoras tales como *Haematobia irritans*, *Haematobia irritans exigua*, *Stomoxys calcitrans*, tábanos (Tabanids) con las subfamilias de Tabanidae tales como *Haematopota* spp. (por ej., *Haematopota pluvialis*) y *Tabanus* spp, por ej., *Tabanus nigrovittatus*) y *Chrysops* spp. (por ej., *Chrysops caecutiens*); Hippoboscids tales como *Melophagus ovinus* (garrapata de la oveja); moscas tsetse, tales como *Glossinia* spp.; otros insectos que muerden como jejenes, tales como *Ceratopogonidae* (jejenes penetrantes), *Simuliidae* (moscas negras), *Psychodidae* (flebotomos) pero también insectos que chupan sangre, por ejemplo mosquitos, tales como *Anopheles* spp, *Aedes* spp y *Culex* spp, pulgas, tales como *Ctenocephalides felis* y *Ctenocephalides canis* (pulgas de gatos y perros, respectivamente), *Xenopsylla cheopis*, *Pulex irritans*, *Ceratophyllus gallinae*, *Dermatophilus penetrans*, piojos que chupan sangre (Anoplura) tales como *Linognathus* spp, *Haematopinus* spp, *Olenopotes* spp, *Pediculus humans*; pero también piojos masticadores (Mallophaga) tales como *Bovicola* (Dermalinia) ovis, *Bovicola* (Dermalinia) bovis y otro *Bovicola* spp. Los ectoparásitos también incluyen miembros del orden Acarina, tales como ácaros (por ej., *Chorioptes bovis*, *Cheyletiella* spp., *Dermanyssus gallinae*, *Ornithonyssus* spp., *Demodex cants*, *Sarcoptes scabiei*, *Psoroptes ovis* y *Psorergates* spp. En una realización ejemplar, el insecto es una pulga.
- En una realización ejemplar, el ectoparásito es una mosca. En una realización ejemplar, el ectoparásito es un miembro de la familia Oestridae. En una realización ejemplar, el ectoparásito es una larva. En una realización ejemplar, el ectoparásito es una larva de la mosca del caballo. En una realización ejemplar, el insecto es un miembro del género *Gasterophilus*. En una realización ejemplar, el insecto es *Gasterophilus nasalis* o *Gasterophilus intestinalis* o *Gasterophilus haemorrhoidalis* o *Gasterophilus inermis* o *Gasterophilus nigricomis* o *Gasterophilus pecorum*. En una realización ejemplar, el insecto es *Gasterophilus nasalis* o *Gasterophilus intestinalis* o *Gasterophilus haemorrhoidalis*.
- En una realización ejemplar, la garrapata es una garrapata dura. En una realización ejemplar, la garrapata es una garrapata blanda. En una realización ejemplar, la garrapata es una garrapata *Nuttalliellidae*. En una realización ejemplar, la garrapata es una garrapata *Argasidae*. En una realización ejemplar, la garrapata es una garrapata *Antricola* o garrapata *Argas* o garrapata *Nothaspis* o garrapata *Ornithodoros* o garrapata *Otobius*. En una realización ejemplar, la garrapata es una garrapata *Ixodidae*. En una realización ejemplar, la garrapata es una garrapata *Amblyomma*. En una realización ejemplar, la garrapata es una garrapata *Dermacentor*. En una realización ejemplar, la garrapata es una garrapata *Rhipicephalus*. En una realización ejemplar, la garrapata es una garrapata *Anomalohimalaya* o garrapata *Bothriocroton* o garrapata *Cosmiomma* o garrapata *Cornupalpatus* o garrapata *Compluriscutula* o garrapata

*Haemaphysalis* o garrapata *Hyalomma* o garrapata *Ixodes* o garrapata *Margaropus* o garrapata *Nosomma* o garrapata *Rhipicentor*. En una realización ejemplar, la garrapata es una garrapata *Ornithodoros*. En una realización ejemplar, el ectoparásito es una garrapata *Boophilus* o una garrapata *Anocentor*. En una realización ejemplar, el ectoparásito es una garrapata que se selecciona del grupo que consiste en: *Ixodes scapularis*, *Ixodes holocyclus*, *Ixodes pacificus*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Dermacentor andersoni*, *Dermacentor variabilis*, *Amblyomma americanum*, *Amblyomma maculatum*, *Ornithodoros hermsi*, *Ornithodoros turicata*.

En una realización ejemplar, el ectoparásito es un ácaro que se selecciona del grupo que consiste en: Parasitiformes y Mesostigmata. En una realización ejemplar, el ectoparásito es un ácaro que es *Ornithonyssus bacoti* o *Dermanyssus gallinae*.

En una realización ejemplar, el ectoparásito es un ácaro. En una realización ejemplar, el ácaro es *Arcarina* o *Tetranychidae*. En una realización ejemplar, el ácaro es *Tetranychus spp.* o *Panonychus spp.* En una realización ejemplar, el ácaro es un ácaro trombicúlido. En una realización ejemplar, el ácaro es nigua.

En una realización ejemplar, el ectoparásito es una pulga. En una realización ejemplar, la pulga (Siphonaptera) es una pulga *Ctenocephalides* o pulga *Xenopsylla* o pulga *Pulex* o pulga *Tonga* o pulga *Dasypsyllus* o pulga *Nosopsyllus*. En una realización ejemplar, la pulga (Siphonaptera) es *Ctenocephalides felis* o *Ctenocephalides canis* o *Xenopsylla cheopis* o *Pulex irritans* o *Tonga penetrans* o *Dasypsyllus gallinulae* o *Nosopsyllus fasciatus*.

Los compuestos descritos en la presente memoria según la invención son también activos frente a todas las fases del desarrollo o a fases individuales del desarrollo de plagas de animales que presentan sensibilidad normal, así como los que presentan resistencia a parasiticidas ampliamente usados. Esto es especialmente verdad para insectos y miembros resistentes del orden Acarina. El efecto insecticida, ovicida y/o acaricida de las sustancias activas de la invención puede manifestarse por sí mismo directamente, es decir, destruyendo las plagas inmediatamente o después de que ha transcurrido algún tiempo, por ejemplo, cuando tiene lugar la muda o destruyendo sus huevos, o indirectamente, por ejemplo, reduciendo el número de puestas de huevos y/o la velocidad de incubación.

Los compuestos descritos en la presente memoria también pueden usarse frente a plagas de higiene, especialmente del orden Diptera de las familias Muscidae, Sarcophagidae, Anophelidae y Cuticidae; los órdenes Orthoptera, Dictyoptera (por ej., la familia Blattidae (cucarachas), tales como *Blattella germanica*, *Blatta orientalis*, *Periplaneta americana*) e Hymenoptera (por ej., las familias Formicidae (hormigas) y Vespidae (avispas)).

Presentan alta actividad contra insectos que chupan del orden Homoptera, especialmente contra plagas de las familias Aphididae, Delphacidae, Cicadellidae, Psyllidae, Diaspididae y Eriophyidae (por ej., sarna en los cítricos); los órdenes Hemiptera, Heteroptera y Thysanoptera y en los insectos que comen plantas de los órdenes Lepidoptera, Coleoptera, Diptera y Orthoptera. En una realización ejemplar, el insecto es Cimicidae. En una realización ejemplar, el insecto es *Cimex lectularius*. En una realización ejemplar, el insecto es una chinche.

En una realización ejemplar, el ectoparásito es piojo. En una realización ejemplar, el piojo (Phthiraptera), por ej., *Pediculus humanus capitis*, *Pediculus humanus corporis*, *Phthirus pubis*, *Haematopinus eurysternus*, *Haematopinus suis*, *Linognathus vituli*, *Bovicola bovis*, *Menopon gallinae*, *Menacanthus stramineus* y *Solenopotes capillatus*.

En una realización ejemplar, el ectoparásito es un ectoparásito de los peces. En una realización ejemplar, el ectoparásito es Copepoda (por ej. orden de Siphonostomatoidae) (piojos de mar).

Las enfermedades transmitidas por parásitos, en particular ectoparásitos que se alimentan de sangre tales como garrapatas, moscas que pican y muscoides, redúvidos, mosquitos y pulgas, incluyen, por ejemplo, enfermedades por bacterias, virus y protozoos. Las afecciones patológicas no transmitidas por vectores asociadas a infestaciones por ectoparásitos incluyen, por ejemplo, dermatitis alérgica por pulgas (DAPP) asociada a infestaciones por pulgas; infecciones dermatológicas secundarias asociadas a molestias pesadas por ectoparásitos (es decir, infestaciones por la mosca de la cara en manadas de ganado y otitis externa inducida por ácaros del oído en perros) y parálisis por garrapata asociada a varias especies de garrapata. Los ácaros están implicados en sarna y rosácea. Los compuestos de la invención son eficaces en el tratamiento y control de los ectoparásitos implicados o suspendidos en el desarrollo de enfermedades en animales, tales como mamíferos y pájaros y, por lo tanto, tienen el potencial para mejorar, reducir o prevenir indirectamente dichas enfermedades asociadas a infestaciones por ectoparásitos en los animales descritas en la presente memoria. Los compuestos de la invención son eficaces en el tratamiento y control de los ectoparásitos implicados o suspendidos en el desarrollo de enfermedades en plantas y, por lo tanto, tienen el potencial para mejorar, reducir o prevenir indirectamente dichas enfermedades asociadas a infestaciones por ectoparásitos en las plantas descritas en la presente memoria.

En una realización, las enfermedades por arbovirus (virus transmitidos por artrópodos) asociadas a un ectoparásito incluyen, por ejemplo, Fiebre hemorrágica congo-crimeana (FHCC), Enfermedad febril, Fiebre papataci, Encefalitis y Meningitis, que son producidas por Bunyaviridae tales como *Bunyavirus*, *Nairovirus* y *Phlebovirus*; la Lengua Azul, meningoencefalitis, enfermedad febril, fiebre hemorrágica, que son producidas por Reoviridae tales como Orbivirus y Coltivirus; Enfermedad febril, erupción, encefalitis, poliartritis, linfadenitis que son producidas por Togaviridae, tales como Sindbisvirus y Chikungunya Virus; meningoencefalitis transmitida por garrapatas, fiebre hemorrágica de

Dengue, encefalitis, Enfermedad febril o Fiebre del Nilo Occidental y Fiebre amarilla que son producidas por *Flaviviridae*, tales como *Flavivirus* (incluyendo diversos sub-grupos); Virus del Nilo Occidental. En otra realización, las enfermedades bacterianas transmitidas por ectoparásitos incluyen, por ejemplo, Fiebre de las Montañas Rocosas, tifus de garrapata producidas por infección por *Rickettsia spp.*; fiebre Q producida por *Coxiella burnetii*; Tularemia producida por infección por *Francisella tularensis*; *Borreliosis* o *Spirochaetosis*, tal como enfermedad de Lyme o fiebre recurrente, producida por infección por *Borrelia spp.*; Ehrlichiosis producida por infección por *Ehrlichia spp.*; Plaga, producida por infección por *Yersinia pestis*. En otra realización, las enfermedades por protozoos o rickettsias transmitidas por ectoparásitos incluyen, por ejemplo, Babesiosis, tales como fiebre de Texas, enfermedad de agua roja, producidas por infección por *Babesia spp.*; Theileriosis, tales como fiebre de la costa este, fiebre de la Costa mediterránea, producidas por infección por *Theileria spp.*; enfermedad de Nagana, enfermedad del sueño producidas por infección por *Trypanosoma spp.*, Anaplasmosis producida por infección por *Anaplasma spp.*; Malaria producida por infección por *Plasmodium spp.*; Leishmaniasis producida por infección por *Leishmania spp.*

En una realización ejemplar, la invención proporciona un compuesto o una sal del mismo para uso en la reducción del tamaño de una infestación por ectoparásitos en o sobre un animal con necesidad de tratamiento de la misma. Se administra una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención al animal, suficiente para reducir el tamaño de la infestación por ectoparásitos. En una realización ejemplar, la invención proporciona un método para reducir el tamaño de una infestación por ectoparásitos en o sobre una planta con necesidad de tratamiento de la misma. El método incluye administrar a la planta una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención, suficiente para reducir el tamaño de la infestación por ectoparásitos.

En una realización ejemplar, la invención proporciona un compuesto o una sal del mismo para uso en el control de una infestación por ectoparásitos en o sobre un animal con necesidad de tratamiento de la misma. Se administra una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención al animal, suficiente para controlar la infestación por ectoparásitos. En una realización ejemplar, controlar una infestación por ectoparásitos es reducir el número de ectoparásitos en o sobre un animal. En una realización ejemplar, la invención proporciona un método para controlar una infestación por ectoparásitos en o sobre una planta con necesidad de tratamiento de la misma. El método incluye administrar a la planta una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención, suficiente para controlar la infestación por ectoparásitos. En una realización ejemplar, controlar una infestación por ectoparásitos es reducir el número de ectoparásitos en o sobre una planta.

En una realización ejemplar, la invención proporciona un compuesto o una sal del mismo para uso en la prevención de una infestación por ectoparásitos en o sobre un animal con necesidad de tratamiento de la misma. Se administra una cantidad profilácticamente eficaz del compuesto de la invención al animal, suficiente para prevenir la infestación por ectoparásitos. En una realización ejemplar, la invención proporciona un método para prevenir una infestación por ectoparásitos en o sobre una planta con necesidad de tratamiento de la misma. El método incluye administrar a la planta una cantidad profilácticamente eficaz del compuesto de la invención, suficiente para prevenir la infestación por ectoparásitos.

En una realización ejemplar, la invención proporciona un compuesto o una sal del mismo para uso en la reducción de la transmisión, en un animal, de una enfermedad transmitida por un ectoparásito. Se administra una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención al animal, suficiente para reducir la propagación del agente que produce la enfermedad a partir del ectoparásito al animal. En una realización ejemplar, la invención proporciona un método para reducir la transmisión, en una planta, de una enfermedad transmitida por un ectoparásito. El método incluye administrar a la planta con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención, suficiente para reducir la propagación del agente que produce la enfermedad a partir del ectoparásito a la planta.

En una realización ejemplar, el compuesto se describe en la presente memoria o una sal, hidrato o solvato del mismo o una combinación de los mismos. En una realización ejemplar, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente memoria o una sal, hidrato o solvato. En una realización ejemplar, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente memoria o una sal del mismo. En otra realización ejemplar, el compuesto de la invención es un compuesto descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización ejemplar, el compuesto se describe por una fórmula enumerada en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización ejemplar, el compuesto es parte de una formulación farmacéutica descrita en la presente memoria. Dichas condiciones son conocidas para un experto en la materia y se explican condiciones específicas en los Ejemplos adjuntos a la presente.

En una realización ejemplar, el compuesto se describe en la presente memoria o una sal, hidrato o solvato del mismo o una combinación de los mismos. En una realización ejemplar, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente memoria o una sal, hidrato o solvato del mismo. En una realización ejemplar, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente memoria o una sal del mismo. En otra realización ejemplar, el compuesto de la invención es un compuesto descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización ejemplar, el compuesto se describe por una fórmula enumerada en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización ejemplar, el compuesto es parte de una formulación farmacéutica descrita en la presente memoria. Dichas condiciones son conocidas para un experto en la materia y se explican condiciones específicas en los Ejemplos adjuntos a la presente.



- En otra realización ejemplar, el animal es un miembro seleccionado de: ser humano, bovinos, venado, reno, cabra, abeja melífera, cerdo, oveja, caballo, vaca, toro, perro, conejillo de Indias, jerbo, conejo, gato, camello, yak, elefante, avestruz, nutria, pollo, pato, ganso, pintada, paloma, cisne y pavo. En otra realización ejemplar, el animal es un ser humano. En otra realización ejemplar, el animal es un mamífero distinto de ser humano. En otra realización ejemplar, el animal es un mamífero. En otra realización ejemplar, el animal es un animal doméstico. En otra realización ejemplar, el animal es un mamífero doméstico. En otra realización ejemplar, el animal es un animal de compañía. En otra realización ejemplar, el animal es un mamífero de compañía. En otra realización ejemplar, el animal es un perro. En otra realización ejemplar, el animal es un gato. En otra realización ejemplar, el animal es un roedor. En otra realización ejemplar, el animal es una rata. En otra realización ejemplar, el animal es un ratón.
- En otra realización ejemplar, el animal es un miembro seleccionado de: cabra, cerdo, oveja, caballo, vaca, toro, perro, conejillo de Indias, jerbo, conejo, gato, pollo y pavo. En otra realización ejemplar, el animal es un ungulado. En otra realización ejemplar, el ungulado se selecciona del grupo que consiste en: caballo, cebra, asno, bovinos/bisón, rinoceronte, camello, hipopótamo, cabra, cerdo, oveja, jirafa, okapi, alce, ciervo rojo, venado, tapir, antílope y gacela. En otra realización ejemplar, el ungulado es bovino. En otra realización ejemplar, el ungulado se selecciona del grupo que consiste en: cabra, cerdo y oveja. En otra realización ejemplar, el animal es un rumiante. En otra realización ejemplar, el rumiante se selecciona del grupo que consiste en: bovinos, cabras, ovejas, jirafas, bisón, yaks, búfalo acuático, venado, camellos, alpacas, llamas, ñu, antílope, antílope americano y nilgó. En otra realización ejemplar, el bovino es una vaca. En otra realización ejemplar, el bovino es un toro. En otra realización ejemplar, el bovino es una ternera. En otra realización ejemplar, el animal es un equino. En otra realización ejemplar, el animal se selecciona del grupo que consiste en: caballo, asno, caribú y reno. En otra realización ejemplar, el animal es un caballo. En otra realización ejemplar, el animal es un caracol. En otra realización ejemplar, el animal es un insecto. En otra realización ejemplar, el animal es un mosquito. En otra realización ejemplar, el animal es una mosca.
- En una realización ejemplar, la enfermedad se trata por administración oral del compuesto de la invención. En una realización ejemplar, la enfermedad se trata por administración intravenosa del compuesto de la invención. En una realización ejemplar, la enfermedad se trata por administración tópica del compuesto de la invención. En una realización ejemplar, la enfermedad se trata por administración intraperitoneal del compuesto de la invención. En una realización ejemplar, la enfermedad se trata por inyección subcutánea del compuesto de la invención. En una realización ejemplar, el compuesto se administra en una cantidad tópicamente eficaz. En una realización ejemplar, la formulación farmacéutica se administra en una cantidad eficaz por vía oral. En una realización ejemplar, el compuesto se administra en una cantidad eficaz vía inyección subcutánea.
- Dada su actividad, los compuestos de la invención son adecuados como insecticidas de suelos contra plagas del suelo, así como insecticidas para plantas, tales como cereales, algodón, arroz, maíz, soja, patatas, verduras, fruta, tabaco, lúpulo, cítricos y aguacates. Los compuestos según la invención son adecuados para proteger plantas y órganos de plantas, aumentando las producciones de la cosecha y mejorando la calidad del material cosechado que se encuentra en agricultura, en horticultura, en bosques, en jardines e instalaciones recreativas y en la protección de productos almacenados y de materiales. Se pueden emplear como agentes de protección de plantas. Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden usarse para tratar una enfermedad en una planta o destruir o inhibir el crecimiento de un gusano que afecta a una planta.
- Todas las plantas y las partes de las plantas se pueden tratar según la invención. Se tiene que entender que plantas significa en el presente contexto todas las plantas y poblaciones de plantas tales como plantas silvestres deseadas y no deseadas o plantas de cultivo (incluyendo plantas de cultivo que se encuentran en la naturaleza). Las plantas de cultivo pueden ser plantas que se pueden obtener por cultivo de plantas convencional y métodos de optimización o por métodos biotecnológicos y de ingeniería genética o por combinaciones de estos métodos, incluyendo las plantas transgénicas e incluyendo las variedades de plantas que se pueden proteger o no por derechos de los obtentores vegetales. Se tiene que entender que partes de las plantas significa todas las partes y órganos de las plantas por encima y por debajo del terreno, tales como brote, hoja, flor y raíz, siendo ejemplos que se pueden mencionar: hojas, acículas, tallos, pedúnculos, flores, cuerpos frutales, frutos, semillas, raíces, tubérculos y rizomas. Las partes de las plantas también incluyen material cosechado y material de propagación vegetativa y generativa, por ejemplo, cortes, tubérculos, rizomas, ramificaciones y semillas.
- El tratamiento según la invención de las plantas y las partes de las plantas con los compuestos activos se realiza por medios convencionales y conocidos, incluyendo actuación de manera directa sobre, o permitiendo que los compuestos actúen sobre, el entorno, el hábitat o el espacio de almacenamiento por los métodos de tratamiento habituales, por ejemplo por inmersión, pulverización, evaporación, nebulización, dispersión, pintura, inyección y, en el caso de material de propagación, en particular en el caso de semillas, también aplicando una o más capas.
- Los compuestos activos pueden convertirse en formulaciones tradicionales, tales como disoluciones, emulsiones, polvos humectables, suspensiones a base de agua y aceite, polvos, partículas, pastas, polvos solubles, gránulos solubles, gránulos para difusión, concentrados de suspensión-emulsión, materiales naturales impregnados con compuesto activo, materiales sintéticos impregnados con compuesto activo, fertilizantes y microencapsulaciones en sustancias poliméricas.
- En otro aspecto, la invención es una formulación farmacéutica que incluye: (a) un excipiente farmacéuticamente

- aceptable y (b) un compuesto de la invención. En otro aspecto, la formulación farmacéutica incluye: (a) un excipiente farmacéuticamente aceptable y (b) un compuesto según una fórmula descrita en la presente memoria. En otro aspecto, la formulación farmacéutica incluye: (a) un excipiente farmacéuticamente aceptable y (b) un compuesto descrito en la presente memoria o una sal, profármaco, hidrato o solvato del mismo o una combinación de los mismos. En otro aspecto, la formulación farmacéutica incluye: (a) un excipiente farmacéuticamente aceptable y (b) un compuesto descrito en la presente memoria o una sal, hidrato o solvato del mismo o una combinación de los mismos. En otro aspecto, la formulación farmacéutica incluye: (a) un excipiente farmacéuticamente aceptable y (b) un compuesto descrito en la presente memoria o una sal, hidrato o solvato del mismo. En otro aspecto, la formulación farmacéutica incluye: (a) un excipiente farmacéuticamente aceptable y (b) una sal de un compuesto descrito en la presente memoria. En una realización ejemplar, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable. En una realización ejemplar, el excipiente farmacéuticamente aceptable es un portador farmacéuticamente aceptable. En una realización ejemplar, el excipiente farmacéuticamente aceptable es un diluyente farmacéuticamente aceptable. En una realización ejemplar, el excipiente farmacéuticamente aceptable es un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto, la formulación farmacéutica incluye: (a) un excipiente farmacéuticamente aceptable y (b) un profármaco de un compuesto descrito en la presente memoria. En otro aspecto, la formulación farmacéutica incluye: (a) un excipiente farmacéuticamente aceptable y (b) un compuesto descrito en la presente memoria. En una realización ejemplar, la formulación farmacéutica es una forma farmacéutica unitaria. En una realización ejemplar, la formulación farmacéutica es una forma farmacéutica unitaria única. En una realización ejemplar, una formulación farmacéutica descrita en la presente memoria puede administrarse a un animal descrito en la presente memoria. En una realización ejemplar, una formulación farmacéutica descrita en la presente memoria puede administrarse a un ser humano. En una realización ejemplar, una formulación farmacéutica descrita en la presente memoria se administra a un mamífero distinto de ser humano descrito en la presente memoria. En una realización ejemplar, las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se pueden administrar a una planta descrita en la presente memoria.
- Las formulaciones farmacéuticas de la invención pueden tomar una variedad de formas adaptadas a la vía de administración elegida. Los expertos en la materia reconocerán varias metodologías sintéticas que se pueden emplear para preparar formulaciones farmacéuticas no tóxicas que incorporen los compuestos descritos en la presente memoria. Los expertos en la materia reconocerán una amplia variedad de disolventes farmacéuticamente aceptables, no tóxicos, que pueden usarse para preparar solvatos de los compuestos de la invención, tales como agua, etanol, propilenglicol, aceite de parafina, aceite vegetal y dimetilsulfóxido (DMSO).
- La formulación farmacéutica de la invención puede administrarse por vía oral, por vía tópica, por vía intraperitoneal, por vía parenteral, por inhalación o pulverización o por vía rectal en formas farmacéuticas unitarias que contienen portadores, adyuvantes y vehículos, farmacéuticamente aceptables, no tóxicos, convencionales. Se entiende además que el mejor método de administración puede ser una combinación de métodos. Se prefiere en particular la administración oral en la forma de una píldora, comprimido masticable, cápsula, elixir, jarabe, espray, tableta para chupar, comprimido medicinal o similar. El término parenteral como se usa en la presente memoria incluye inyecciones subcutáneas, inyección intradérmica, intravascular (por ej., intravenosa), intramuscular, espinal, intratecal o técnicas de inyección o de infusión similares. La administración tópica como se usa en la presente memoria incluye la aplicación de formulaciones líquidas y/o sólidas y/o semisólidas como productos de aplicación tópica dérmica, esprays, inmersiones, vertidos, partículas o polvos, pomadas y alimentadores. En una realización ejemplar, la formulación farmacéutica se administra por vía oral. En una realización ejemplar, la formulación farmacéutica se administra por vía intravenosa. En una realización ejemplar, la formulación farmacéutica se administra en una dosis tópicamente eficaz. En una realización ejemplar, la formulación farmacéutica se administra en una dosis efectiva por vía oral.
- Las formulaciones farmacéuticas que contienen compuestos de la invención puede estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, comprimidos medicinales, tabletas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersibles, emulsión, cápsulas duras o blandas o jarabes o elixires.
- Las composiciones destinadas a uso oral se pueden preparar según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de formulaciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en: edulcorantes, saborizantes, colorantes y conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables. Los comprimidos pueden contener el principio activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables, no tóxicos, que sean adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido alginico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden ser no recubiertos o pueden ser recubiertos por técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en el tubo digestivo y proporcionar de ese modo una acción prolongada durante un periodo mayor. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.
- Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en las que se mezcla el principio activo con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín o como cápsulas de gelatina blandas en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo,

aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga y agentes dispersantes o humectantes, que pueden ser una fosfatida que se encuentre en la naturaleza, por ejemplo, lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileño con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxietanol o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales procedentes de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno-sorbitol o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales procedentes de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietileno-sorbitán. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más colorantes, uno o más saborizantes y uno o más edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Se pueden formular suspensiones oleosas por suspensión de los principios activos en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de nuez de coco o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Los edulcorantes tales como los explicados anteriormente y los agentes saborizantes pueden añadirse para proporcionar preparaciones orales agradables. Estas composiciones se pueden conservar por la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersibles adecuados para preparación de una suspensión acuosa por la adición de agua proporcionan el principio activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes de dispersión o humectantes y los agentes de suspensión, adecuados, se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales, por ejemplo, edulcorantes, saborizantes y colorantes.

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

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

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

Alternativamente, las composiciones se pueden administrar por vía parenteral en un medio estéril. El fármaco, dependiendo del vehículo y la concentración usada, puede ser suspendido o disuelto en el vehículo.

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

Los niveles de dosificación del orden de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 3.500 mg por kilogramo de peso corporal al día, aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1.000 mg por kilogramo de peso corporal al día

o de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal al día o de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 250 mg por kilogramo de peso corporal al día o de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 150 mg por kilogramo de peso corporal al día, son útiles en el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente. La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales portadores para producir una forma farmacéutica unitaria variará dependiendo de la afección que se esté tratando y el modo de administración particular. Las formas farmacéuticas unitarias contendrán generalmente entre desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3.500 mg de un principio activo. En una realización ejemplar, se puede seleccionar una cantidad eficaz de un intervalo de dosificación proporcionado en este documento. En una realización ejemplar, se puede seleccionar una cantidad terapéuticamente eficaz de un intervalo de dosificación proporcionado de este documento. En una realización ejemplar, se puede seleccionar una cantidad profilácticamente eficaz de un intervalo de dosificación proporcionado en este documento. En una realización ejemplar, se puede seleccionar una cantidad oralmente eficaz de un intervalo de dosificación proporcionado en este documento. En una realización ejemplar, se puede seleccionar una cantidad tópicamente eficaz de un intervalo de dosificación proporcionado en este documento.

La frecuencia de la dosificación puede variar también dependiendo del compuesto usado y la enfermedad particular tratada. En una realización particular, la composición de la invención se administra una vez al día o dos veces al día o tres veces al día o cuatro veces al día. En una realización ejemplar, la composición de la invención se administra una vez a la semana o dos veces a la semana o tres veces a la semana o cuatro veces a la semana. En una realización ejemplar, la composición de la invención se administra una vez al mes o dos veces al mes o tres veces al mes o cuatro veces al mes. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosificación específico para cualquier animal o planta particular dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, vía de administración y velocidad de excreción, asociación de fármacos y la importancia de la enfermedad particular que se esté tratando.

En una realización ejemplar, la forma farmacéutica unitaria contiene de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 800 mg de un compuesto de la invención. En una realización ejemplar, la forma farmacéutica unitaria contiene de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de un principio activo. En una realización ejemplar, la forma farmacéutica unitaria contiene de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 800 mg de un compuesto de la invención. En una realización ejemplar, la forma farmacéutica unitaria contiene de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg de un compuesto de la invención. En una realización ejemplar, la forma farmacéutica unitaria contiene de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 800 mg de un compuesto de la invención. En una realización ejemplar, la forma farmacéutica unitaria contiene de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg de un compuesto de la invención. En una realización ejemplar, la forma farmacéutica unitaria contiene de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg de un compuesto de la invención. En una realización ejemplar, la forma farmacéutica unitaria contiene de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg de un compuesto de la invención. En una realización ejemplar, la forma farmacéutica unitaria contiene de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 200 mg de un compuesto de la invención. En una realización ejemplar, la forma farmacéutica unitaria contiene de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5 mg de un compuesto de la invención. En una realización ejemplar, la forma farmacéutica unitaria contiene de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 25 mg de un compuesto de la invención. En una realización ejemplar, la forma farmacéutica unitaria contiene de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 350 mg de un compuesto de la invención. En una realización ejemplar, la forma farmacéutica unitaria contiene de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 400 mg de un compuesto de la invención. En una realización ejemplar, la forma farmacéutica unitaria contiene de aproximadamente 800 mg a aproximadamente 3.500 mg de un compuesto de la invención. En una realización ejemplar, la forma farmacéutica unitaria contiene de aproximadamente 800 mg a aproximadamente 3.000 mg de un compuesto de la invención. En una realización ejemplar, la forma farmacéutica unitaria contiene de aproximadamente 2.000 mg a aproximadamente 3.000 mg de un compuesto de la invención. En una realización ejemplar, la forma farmacéutica unitaria contiene de aproximadamente 950 mg a aproximadamente 1.450 mg de un compuesto de la invención. En una realización ejemplar, la forma farmacéutica unitaria contiene de aproximadamente 1.450 mg a aproximadamente 1.950 mg de un compuesto de la invención. En una realización ejemplar, la forma farmacéutica unitaria contiene de aproximadamente 1.950 mg a aproximadamente 2.450 mg de un compuesto de la invención. En una realización ejemplar, la forma farmacéutica unitaria contiene de aproximadamente 2.450 mg a aproximadamente 2.950 mg de un compuesto de la invención.

En una realización ejemplar, la dosis diaria contiene de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 800 mg de un compuesto de la invención. En una realización ejemplar, la dosis diaria contiene de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de un principio activo. En una realización ejemplar, la dosis diaria contiene de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 800 mg de un compuesto de la invención. En una realización ejemplar, la dosis diaria contiene de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg de un compuesto de la invención. En una realización ejemplar, la dosis diaria contiene de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 800 mg de un compuesto de la invención. En una realización ejemplar, la dosis diaria contiene de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg de un compuesto de la invención. En una realización ejemplar, la dosis diaria contiene de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg de un compuesto de la invención. En una realización ejemplar, la dosis diaria contiene de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg de un compuesto de la invención. En una realización ejemplar, la dosis diaria contiene de aproximadamente 75 mg a

aproximadamente 200 mg de un compuesto de la invención. En una realización ejemplar, la dosis diaria contiene de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5 mg de un compuesto de la invención. En una realización ejemplar, la dosis diaria contiene de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 25 mg de un compuesto de la invención. En una realización ejemplar, la dosis diaria contiene de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 350 mg de un compuesto de la invención. En una realización ejemplar, la dosis diaria contiene de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 400 mg de un compuesto de la invención. En una realización ejemplar, la dosis diaria contiene de aproximadamente 800 mg a aproximadamente 3.500 mg de un compuesto de la invención. En una realización ejemplar, la dosis diaria contiene de aproximadamente 800 mg a aproximadamente 3.000 mg de un compuesto de la invención. En una realización ejemplar, la dosis diaria contiene de aproximadamente 2.000 mg a aproximadamente 3.000 mg de un compuesto de la invención. En una realización ejemplar, la dosis diaria contiene de aproximadamente 950 mg a aproximadamente 1.450 mg de un compuesto de la invención. En una realización ejemplar, la dosis diaria contiene de aproximadamente 1.450 mg a aproximadamente 1.950 mg de un compuesto de la invención. En una realización ejemplar, la dosis diaria contiene de aproximadamente 1.950 mg a aproximadamente 2.450 mg de un compuesto de la invención. En una realización ejemplar, la dosis diaria contiene de aproximadamente 2.450 mg a aproximadamente 2.950 mg de un compuesto de la invención.

Los compuestos de la invención preferidos presentarán propiedades farmacológicas deseables que incluyen, pero no se limitan a, biodisponibilidad oral, baja toxicidad, baja unión de proteínas de suero y semividas *in vitro* e *in vivo* deseables. Es necesaria la penetración de la barrera hematoencefálica para los compuestos usados para tratar trastornos del SNC, mientras se prefieren con frecuencia bajos niveles en el cerebro de compuestos usados para tratar trastornos periféricos.

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

Se puede predecir la unión de proteína de suero a partir de pruebas de unión de albúmina. Dichas pruebas se describen en una revisión por Oravcova, et al. (Journal of Chromatography B (1.996) volumen 677, páginas 1-27).

Se pueden predecir las semividas *in vitro* de compuestos a partir de pruebas de semivida microsomal como se describe por Kuhn y Gieschen (Drug Metabolism and Disposition, (1.998) volumen 26, páginas 1.120-1.127).

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

Los compuestos preferidos para uso en las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente memoria presentarán ciertas propiedades farmacológicas. Tales propiedades incluyen, pero no se limitan a, baja toxicidad, poca unión de proteína de suero y semividas *in vitro* e *in vivo* deseables. Se pueden usar pruebas para predecir estas propiedades farmacológicas deseables. Las pruebas usadas para predecir la biodisponibilidad incluyen el transporte por monocapas celulares intestinales humanas, incluyendo monocapas de células Caco-2. Se puede predecir la unión de proteína de suero a partir de pruebas de unión de albúmina. Tales ensayos se describen en una revisión por Oravcova et al. (1.996, J. Chromat. B677: 1-27). La semivida del compuesto es inversamente proporcional a la frecuencia de dosis de un compuesto. Se pueden predecir las semividas *in vitro* de compuestos a partir de pruebas de semivida microsomal como se describe por Kuhn y Gieschen (Drug Metabolism and Disposition, (1.998) volumen 26, páginas 1.120-1.127).

Se pueden determinar la toxicidad y la eficacia terapéutica de tales compuestos por procedimientos farmacéuticos clásicos en cultivos celulares o animales experimentales, por ej., para determinar el LD<sub>50</sub> (la dosis letal para 50% de la población) y el ED<sub>50</sub> (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población). La relación de dosis entre efectos tóxico y terapéutico es el índice terapéutico y se puede expresar como la relación entre LD<sub>50</sub> y ED<sub>50</sub>. Se prefieren los compuestos que presentan índices terapéuticos altos. Los datos obtenidos de estas pruebas de cultivos de células y estudios en animales se pueden usar en la formulación de un intervalo de dosificación para uso en animales (tales como seres humanos) o plantas. La dosis de dichos compuestos puede encontrarse dentro de un intervalo de concentraciones de circulación que incluyen el ED<sub>50</sub> con poca o ninguna toxicidad. La dosis puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma farmacéutica unitaria empleada y la vía de administración utilizada. La formulación exacta, la vía de administración y la dosis pueden ser elegidos por el médico individual a la vista de la afección del paciente. (Véase, por ej., Fingl et al., 1.975, en "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Cap. 1, pág. 1).

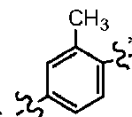
Para un compuesto o una composición utilizada para un método descrito en la presente memoria, la dosis terapéuticamente eficaz puede estimarse inicialmente a partir de varias pruebas *in vitro*, como se describe en la presente memoria. Por ejemplo, se puede formular una dosis en modelos animales para conseguir un intervalo de concentración de circulación que incluya el EC<sub>50</sub> (dosis eficaz para aumento de 50%) cuando se determina *in vitro*, es decir, la concentración del compuesto de ensayo que consigue una letalidad semimáxima hacia un parásito,

plaga u otro organismo de interés. Tal información se puede usar para determinar con más precisión dosis útiles.

En general, los compuestos preparados por los métodos, y a partir de los compuestos intermedios, descritos en la presente memoria se administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz por cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes que sirven utilidades similares. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosificación específico para cualquier animal o planta particular dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, vía de administración y velocidad de excreción, asociación de fármacos, la gravedad de la enfermedad particular que se esté tratando y el juicio de la entidad que lo prescribe. El fármaco puede ser administrado una vez al día o dos veces al día o tres veces al día o cuatro veces al día o una vez a la semana o dos veces a la semana o tres veces a la semana o cuatro veces a la semana o una vez al mes o dos veces al mes o tres veces al mes o cuatro veces al mes.

La cantidad y el intervalo de dosificación se puede ajustar de manera individual para proporcionar niveles en plasma del resto activo que sean suficientes para mantener efectos terapéuticos.

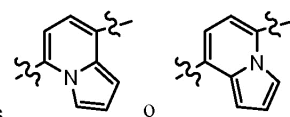
La cantidad del compuesto en una formulación puede variar dentro de un intervalo total empleado por los expertos en la materia. Típicamente, la formulación contendrá, en una base de porcentaje en peso (% en peso), de aproximadamente 0,01-60% en peso del fármaco basado en la formulación total, siendo el equilibrio uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, adecuados.



En una realización ejemplar, según cualquiera de los párrafos anteriores, donde A es

el compuesto o sal del mismo, es N-((1-Hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-5-il)metil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida o 4-(5-(3,5-Diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-5-il)metil)-2-metilbenzamida o 4-(5-(3,5-Dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-5-il)metil)-2-metilbenzamida o 4-(5-(3,5-Diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metilbenzamida o 4-(5-(3,5-Diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metilbenzamida o 4-(5-(3,5-Diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metilbenzamida o N-((1-Hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida o 4-(5-(3,5-Dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metilbenzamida o (S)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida o (R)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida o (S)-4-(5-(3,5-Dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metilbenzamida o (R)-4-(5-(3,5-Dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metilbenzamida o 4-(5-(3,5-Diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((3,3-dietil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metilbenzamida o 4-(5-(3,4,5-Triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((3,3-dietil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metilbenzamida o N-((3,3-Bis(fluorometil)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilbenzamida o N-((3,3-Bis(fluorometil)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida o (S)-N-((3,3-Bis(fluorometil)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida o N-((1-Hidroxi-1H-espiro[benzo[c][1,2]oxaborol-3,1'-ciclopentan]-6-il)metil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida o N-((2-(1-Hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)etil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida o 4-(5-(3,5-Dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((2-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)etil)-2-metilbenzamida o N-((1-(1-Hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)etil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida o (S)-N-((1-(1-Hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)etil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida o N-((2-(1-Hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)propan-2-il)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida o N-((4-fluoro-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida o N-((5-cloro-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-

il)benzamida o (S)-N-((5-cloro-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida.



En una realización ejemplar, según cualquiera de los párrafos anteriores, donde A es

[illegible]

- (5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)etil)indolizin-8-carboxamida u 8-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)etil)indolizin-5-carboxamida o N-(1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)etil)-5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxamida o N-(1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)etil)-8-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-5-carboxamida o N-(2-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)propan-2-il)-5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxamida o N-(2-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)propan-2-il)-8-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-5-carboxamida o N-(4-fluoro-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxamida o N-(4-fluoro-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-8-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-5-carboxamida o N-(5-cloro-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxamida o N-(5-cloro-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-8-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-5-carboxamida.

En una realización ejemplar, la invención es una combinación que comprende un compuesto según cualquiera de los párrafos anteriores o una sal del mismo, junto con al menos un agente terapéutico adicional.

En una realización ejemplar, la invención es una formulación farmacéutica que comprende: a) el compuesto según cualquiera de los párrafos anteriores o una sal del mismo y b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

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

En una realización ejemplar, según cualquiera de los párrafos anteriores, la sal del compuesto según cualquiera de los párrafos anteriores es una sal farmacéuticamente aceptable.

En una realización ejemplar, según cualquiera de los párrafos anteriores, el ectoparásito está en o sobre un animal.

- 25 En una realización ejemplar, según cualquiera de los párrafos anteriores, el animal es un perro o un gato.

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

### Ejemplos

- 30 Todos los disolventes usados estaban comercialmente disponibles y se usaron sin más purificación. Las reacciones se realizaron típicamente usando disolventes anhidros en una atmósfera inerte de N<sub>2</sub>.

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

- 35 Los compuestos se nombran usando ChemDraw 7.0 o su nombre de catálogo si está comercialmente disponible.

Se registraron espectros de masas en un Waters MS que constaba de un detector Alliance 2795 (LC) y Waters Micromass ZQ a 120°C. El espectrómetro de masa estaba provisto de una fuente de iones de electropulverización (ESI, por sus siglas en inglés) operando en un modo positivo o negativo. El espectrómetro de masas efectuó un barrido entre *m/z* = 100-1.000 con un tiempo de barrido de 0,3 s.

- 40 Se realizó análisis elemental para composición de C, H y N usando un Sistema de Combustión Elemental Costech Instrument ECS4010 con un flujo de helio de 100 ml/min (96 kPa (14 psi)), oxígeno 20 ml/min (69 kPa (10 psi)), aire (172 kPa (25 psi)) y purga de 50 ml/min. Los análisis registrados fueron un promedio de dos barridos.

- 45 Se realizaron análisis HPLC en un sistema Waters 600 Controller con un Automuestreador Waters 717 Plus y un Detector de Red de Fotodiodos Waters 2996. La columna usada fue una ACE C<sub>18</sub>, 5 µm, 4,6 × 150 mm. Se aplicó un gradiente lineal, empezando a 95% de A (A: 0,1% de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> en agua) y acabando a 90% de B (B: MeCN) durante 6 min y se mantuvo después a 90% de B hasta la marca de 10 min. Después se reequilibró la columna durante 3 min a 95:5 con un tiempo de barrido total de 20 min. La temperatura de la columna estuvo a *ta* con el caudal de 1,0 ml/min. El Detector de Red de Diodos realizó un barrido de 200-400 nm. Para muestras de alta pureza que requirieran sustracción de la referencia, se aplicó un gradiente lineal, empezando a 99% de A (A: 0,1% de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> en agua) y acabando a 90% de B (B: MeCN) durante 15 min. Después se reequilibró la columna durante 3 min a 99% de A con un tiempo de barrido total de 23 min. La temperatura de la columna estuvo a *ta* con el caudal de 1,0 ml/min. El Detector de Red de Diodos realizó un barrido de 200-400 nm. Se barrió una muestra de MeOH de blanco inmediatamente antes de la muestra cuya pureza se iba a determinar: esto se sustrajo después para obtener el cromatograma con la referencia sustraída.
- 50



Se realizó cromatografía de capa fina (TLC, por sus siglas en inglés) en Alugram® (Gel de sílice 60 F<sub>254</sub>) de Mancherey-Nagel y se usó típicamente UV para visualizar las manchas. También se emplearon métodos de visualización adicionales en algunos casos. En estos casos, se desarrolló la placa de TLC con yodo (generado por adición de aproximadamente 1 g de I<sub>2</sub> a 10 g de gel de sílice y mezclamiento cuidadoso), vainillina (generada disolviendo aproximadamente 1 g de vainillina en 100 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 10%), permanganato de potasio (generado disolviendo 1,5 g de KMnO<sub>4</sub> y 10 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en 1,25 ml de NaOH y 200 ml de H<sub>2</sub>O), ninhidrina (comercialmente disponible de Aldrich) o Tinte Mágico (generado por mezcla cuidadosa de 25 g de (NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub>Mo<sub>7</sub>O<sub>24</sub>•4H<sub>2</sub>O, 5 g de (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Ce(IV)(NO<sub>3</sub>)<sub>6</sub> en 450 ml de H<sub>2</sub>O y 50 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc) para visualizar el compuesto. Se realizó cromatografía súbita usando típicamente gel de sílice de 40-63 µm (malla de 230-400) de Silicycle siguiendo técnicas análogas a las descritas por Still et al. Los disolventes típicos usados para cromatografía súbita o cromatografía de capa fina (TLC) fueron mezclas de CHCl<sub>3</sub>/MeOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, EtOAc/MeOH y hexano/EtOAc. Se realizó cromatografía súbita de fase inversa en un Biotage® usando cartuchos Biotage C<sub>18</sub> y un gradiente de H<sub>2</sub>O/MeOH (eluyendo típicamente de 5% de MeOH/H<sub>2</sub>O a 90% de MeOH/H<sub>2</sub>O).

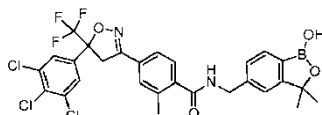
Se realizó cromatografía preparativa en un Sistema Waters Prep LC 4000 usando una Matriz de Diodos Waters 2487 o una Waters LC Módulo 1 plus. La columna usada fue una C<sub>18</sub> Waters × Terra Prep, 5 µm, 30 × 100 mm, Phenomenex Luna C<sub>18</sub>, 5 µm, 21,6 × 250 mm o una C<sub>18</sub> Phenomenex Gemini, 5 µm, 100 × 30 mm. Se usaron gradientes estrechos con MeCN/H<sub>2</sub>O (agua conteniendo TFA al 0,1%, AcOH al 0,1%, HCO<sub>2</sub>H al 0,1% o NH<sub>4</sub>OAc al 0,1%) para eluir el compuesto a un caudal de aproximadamente 20 ml/min y un tiempo de barrido total entre 20-30 min.

Para determinación de exceso enantiomérico, se realizó análisis HPLC quiral en un Controlador Waters 600 y Sistema de Suministro Multidisolvente usando un Automuestreador Waters 717+ y un Detector de Red de Fotodiodos Waters 996 con una columna Crownpak CR(+), eluyendo con ácido perclórico 85:15 pH 1 en fase móvil de H<sub>2</sub>O/MeOH. Se generó el ácido perclórico de pH 1 añadiendo 16,3 g de ácido perclórico al 70% a 1 l de H<sub>2</sub>O destilada.

Los materiales de partida usados estuvieron disponibles en fuentes comerciales o fueron preparados de acuerdo con procedimientos de la bibliografía y presentaron datos experimentales de acuerdo con los indicados. Se pueden sintetizar 6-aminobenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol, por ejemplo, según los métodos descritos en la Solicitud de Patente de EE.UU. 12/142.692, así como las Publicaciones de Patente de EE.UU. 20060234981 y 20070155699.

#### Ejemplo 1

1. N-((1-Hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-5-il)metil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida.



Etapas 1: Preparación de 5-(bromometil)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol.

A una disolución de 3,3,5-trimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (5,0 g, 28,4 mmoles) en CCl<sub>4</sub> (50 ml) a ta se añadió peróxido de benzoilo (0,7 g, 2,8 mmoles) seguido por NBS (5,0 g, 28,4 mmoles). Se calentó para hacer hervir a reflujo la mezcla de reacción durante la noche, se enfrió a ta y se trató con agua. Se extrajo la capa acuosa con AE (20 ml × 3). Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna para proporcionar el producto (4,5 g, rendimiento 62%) como aceite amarillo. MS: 255 y 257 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapas 2: Preparación de hidrocloreto de 5-(aminometil)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol.

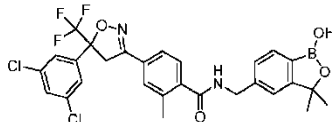
Se agitó la mezcla de 5-(bromometil)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (4,5 g, 1,73 mmoles) en una disolución de NH<sub>3</sub> en MeOH (7 N, 10 ml) a ta durante la noche. Se evaporó la reacción, se diluyó por agua y se lavó con AE. Se concentró la fase acuosa para proporcionar el compuesto bruto deseado (2,5 g, rendimiento 62%) como sólido amarillo: MS: 192 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapas 3: Preparación de N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2] oxaborol-5-il)metil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida.

Se agitó la disolución de ácido 2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-isoxazol-3-il)benzoico (300 mg, 0,665 mmoles) y HATU (505,4 mg, 1,33 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (15 ml) a ta durante 5 min. Se añadió la mezcla a una disolución de hidrocloreto de 5-(aminometil)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (181,1 mg, 0,798 mmoles) y TEA (268,7 mg, 2,66 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (15 ml). Después se agitó la mezcla a ta durante 2 h. Se acidificó la disolución con HCl (1 N) y se extrajo con AE. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por TLC-prep (EP:AE = 2:1) para proporcionar el compuesto del título final (105 mg, rendimiento 25%): RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,0 (s,

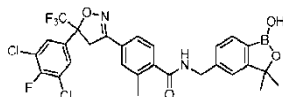
1H), 8,95 (t, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,64-7,59 (m, 3 H), 7,47 (d, 1H), 7,34-7,29 (m, 2H), 4,52-4,50 (d, 2H), 4,37-4,34 (m, 2 H), 2,38 (s, 3H), 1,44 (s, 6H); pureza HPLC: 98,1% a 220 nm y 98,8% a 254 nm; MS: m/z = 625 y 627 [M+H]<sup>+</sup>.

2. 4-(5-(3,5-Diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-5-il)metil)-2-metilbenzamida.



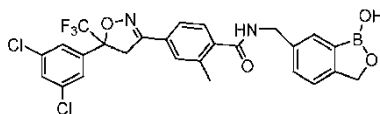
A una disolución de ácido 4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilbenzoico (300 mg, 0,72 mmoles) en acetonitrilo (5 ml) a 0°C se añadió Et<sub>3</sub>N (291,1 mg, 2,88 mmoles), HATU (546,76 mg, 1,44 mmoles) e hidrocloreto de 5-(aminometil)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (194,2 mg, 0,86 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a ta. Se vertió la mezcla en disolución de HCl 1 N y se extrajo con AE (20 ml × 3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por TLC -prep eluido con EP:AE (1:1 con 2 gotas de HOAc) y HPLC-prep para proporcionar el compuesto del título final (80 mg, rendimiento 18,8%) como sólido blanco: RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,99 (s, 1H), 8,95 (m, 1H), 7,81-7,82 (m, 1H), 7,62-7,64 (m, 5H), 7,49-7,60 (m, 1H), 7,29-7,46 (m, 2H) 4,50-4,52 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,33-4,36 (m, J = 9 Hz, 2H), 2,42 (s, 3 H), 1,20 (s, 6 H); pureza HPLC: 97,1% a 214 nm y 98,3% a 254 nm; MS: 591 [M+H]<sup>+</sup>.

3. 4-(5-(3,5-Dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-5-il)metil)-2-metilbenzamida.



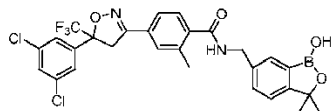
Se añadió HATU (350 mg, 0,92 mmoles) a CH<sub>3</sub>CN (5 ml) a 0°C. Después de agitar durante 5 min, se añadió la mezcla a una disolución de ácido 4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilbenzoico (200 mg, 0,46 mmoles), hidrocloreto de 5-(aminometil)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (157 mg, 0,69 mmoles) y TEA (186 mg, 1,83 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (8 ml). Después se agitó la disolución a ta durante 2 h. Se acidificó la disolución con HCl (1 N) y se extrajo con AE. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por TLC-prep (EP:AE= 2:1) para proporcionar el compuesto del título final (150 mg, rendimiento 54%). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,98 (s, 1H), 8,92 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,62-7,58 (m, 3H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 4,49 (d, 2H), 4,39-4,25 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,42 (s, 6H); pureza HPLC: 97,6% a 254 nm; MS: m/z = 609 [M+H]<sup>+</sup>.

4. 4-(5-(3,5-Diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metilbenzamida.



Se preparó el compuesto del título de ácido 4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilbenzoico y 6-(aminometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol por el mismo método que se describe para 4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)-2-metilbenzamida. Se obtuvo como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,21 (s, 1 H), 8,94 (m, 1 H), 7,37-7,82 (m, 9 H), 4,95 (s, 2 H), 4,49 (m, 2 H), 4,34 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H) ppm; MS: m/z = 563 (M+1, ESI<sup>+</sup>).

5. 4-(5-(3,5-Diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metilbenzamida.



Etapla 1: Preparación de 2-(2-bromo-4-metilfenil)propan-2-ol.

A una disolución de 2-bromo-4-metilbenzoato de metilo (4 g, 18 mmoles) enfriada a 0°C se añadió bromuro de metilmagnesio (17,5 ml, 52,6 mmoles) gota a gota. Se dejó calentar la mezcla a ta y se agitó durante la noche. Después se enfrió rápidamente con NH<sub>4</sub>Cl ac. y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para proporcionar el producto (3,5 g, rendimiento 85%). Análisis TLC (placa de gel de sílice,

AE: EP = 10 %):  $R_f$  = 0,5.

Etapas 2: Preparación de 3,3,6-trimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol.

A una disolución de 2-(2-bromo-4-metilfenil)propan-2-ol (3,5 g, 15,35 mmoles) en THF (100 ml) a  $-78^{\circ}\text{C}$  se añadió n-BuLi (15,35 ml, 38,38 mmoles) gota a gota. Se agitó la mezcla a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora adicional y después se añadió borato de trimetilo (3,19 g, 30,70 mmoles) en 10 ml de THF por debajo de  $-70^{\circ}\text{C}$ . Se mantuvo la mezcla resultante con agitación a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 30 min y se dejó calentar a ta y se agitó durante la noche. Después se enfrió rápidamente con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ac. y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna para proporcionar el producto (1,4 g, rendimiento 52%). Análisis TLC (placa de gel de sílice, AE: EP = 10 %):  $R_f$  = 0,2.

Etapas 3: Preparación de 6-(bromometil)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol.

A una disolución de 3,3,6-trimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (1,4 g, 7,95 mmoles) en  $\text{CCl}_4$  (10 ml) en nitrógeno se añadió NBS (1,27 g, 7,16 mmoles) y BPO (192,5 mg, 0,8 mmoles). Se calentó la mezcla para hacerla hervir a reflujo durante 2,5 h y después se enfrió a ta, se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  sat. y después salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía de columna para proporcionar el producto (1,4 g, rendimiento 77%). Análisis TLC (placa de gel de sílice, AE: EP = 10 %):  $R_f$  = 0,1.

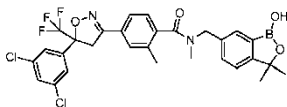
Etapas 4: Preparación de hidrocloreto de 6-(aminometil)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol.

Una disolución de 6-(bromometil)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (254 mg, 1 mmol) en metanol (15 ml) pre-disuelto en gas  $\text{NH}_3$  se agitó a ta durante 3 h. Después se concentró la mezcla a vacío y se ajustó el residuo a pH=5 con HCl 2 N seguido por extracción con acetato de etilo. Se concentró la capa acuosa a vacío para proporcionar el producto (174 mg, rendimiento 76%).

Etapas 5: Preparación de 4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2] oxaborol-6-il)-metil)-2-metilbenzamida.

Se agitó una disolución de ácido 4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilbenzoico (1,65 g, 3,95 mmoles) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,6 g, 15,8 mmoles) en MeCN (35 ml) a ta durante 5 min y después se añadió HATU (3 g, 7,9 mmoles). Se agitó la mezcla durante 10 min previamente a la adición de hidrocloreto de 6-(aminometil)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (906 mg, 4,74 mmoles). Y se agitó la mezcla resultante a ta durante la noche. Después se concentró a vacío y se repartió el residuo entre HCl 1 N y acetato de etilo. Se concentró la capa orgánica separada a vacío y se purificó el residuo por cromatografía de columna y HPLC preparativa para proporcionar el producto (500 mg, rendimiento 21%). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9,05 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,61 (m, 5H), 7,40 (m, 3H), 4,49 (d, 2H), 4,37 (d, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,44 (s, 6H) ppm; pureza HPLC: 97,4% a 220 nm y 98,1% a 254 nm; MS:  $m/z$  = 591,3 (M+H, ESI+).

6. 4-(5-(3,5-Diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-N,2-dimetilbenzamida.



Etapas 1: Preparación de 3,3-dimetil-6-((metilamino)metil)benzo[c][1,2]oxaborol-1 (3H)-ol.

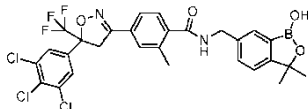
A una disolución de 1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2] oxaborol-6-carbaldehído (370 mg, 1,95 mmoles) en THF (15 ml) a ta se añadió  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (827 mg, 3,9 mmoles) seguido por disolución alcohólica de metilamina (30%, 1,0 ml). Se añadieron varias gotas de ácido acético a la mezcla de reacción a pH de 6. Se continuó agitando la mezcla a ta durante la noche. Se añadió agua (20 ml) y se extrajo la mezcla tres veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-prep para proporcionar 3,3-dimetil-6-((metilamino)metil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (300 mg; rendimiento 75%) como un aceite incoloro. MS:  $m/z$  = 206,1 (M+1, ESI+).

Etapas 2: Preparación de 4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-N,2-dimetilbenzamida.

A una disolución fría de 3,3-dimetil-6-((metilamino)metil)benzo[c][1,2]-oxaborol-1 (3H)-ol (246 mg, 1,2 mmoles), ácido 4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilbenzoico (502 mg, 1,2 mmoles) y tetrafluoroborato de 2-bromo-1-etilpiridinio (BEP) (292 mg, 1,32 mmoles) en DCM (10 ml) se añadió DIPEA (464 mg, 3,6 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante la noche. Se añadió agua (20 ml) y se extrajo la mezcla tres veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-prep para proporcionar 4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-

il)metil)-N,2-di-etilbenzamida (84 mg; rendimiento 11,6%) como un sólido blanco. Pureza HPLC: 98,30% a 220 nm y 98,87% a 254 nm; MS:  $m/z$  = 604,9 (M+1, ESI+).

7. N((1-Hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida.



Etapa 1: Preparación de 6-(aminometil)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol.

A una disolución de oxima del (E)-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]-oxaborol-6-carbaldehído (2,7 g, 13,15 mmoles) en AcOH (30 ml) a ta se añadió polvo de cinc (2,56 g, 39,45 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a 40°C durante 4 h en argón. Se añadió metanol y se filtró la mezcla por Celite. Se concentró el líquido filtrado y se

Etapa 2: Preparación de ((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)carbamato de *tert*-butilo.

A una disolución de compuesto 6-(aminometil)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]-oxaborol-1(3H)-ol (13,15 mmoles) bruto y (Boc)<sub>2</sub>O (5,26 g, 26,3 mmoles) en DCM (50 ml) a ta se añadió Et<sub>3</sub>N (5,6 ml, 39,45 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 3 h. Se vertió la mezcla en agua y se extrajo con DCM. Se lavó la capa orgánica con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar ((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)carbamato de *tert*-butilo. Se usó en la siguiente etapa sin más purificación. MS:  $m/z$ =314,0 (M+23, ESI+)

Etapa 3: Preparación de hidrocloruro de 6-(aminometil)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol.

A una disolución de ((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (13,15 mmoles) en metanol (100 ml) se añadió HCl (20 ml, 65,75 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante 16 h a ta. Se eliminó el disolvente para proporcionar hidrocloruro de 6-(aminometil)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (1,5 g; rendimiento 50% por 4 etapas). MS:  $m/z$ =192,1 (M+1, ESI+).

Etapa 4: Preparación de 4-(cloro(hidroxiimino)metil)-2-metilbenzoato de metilo.

A una disolución de 4-(hidroxiimino)metil)-2-metilbenzoato de metilo (2,43 g, 12,6 mmoles) en DMF (30 ml) a ta se añadió NCS (2,52 g, 18,9 mmoles). Se calentó la mezcla a 40°C durante 2 h. Se usó la disolución en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 5: Preparación de 4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilbenzoato de metilo.

A una disolución de 4-(cloro(hidroxiimino)metil)-2-metilbenzoato de metilo (12,6 mmoles) en DMF (30 ml) a 0°C se añadió 1,2,3-tricloro-5-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benzeno (4,2 g, 15,1 mmoles) seguido por Et<sub>3</sub>N (2,55 g, 25,2 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 18 h, se vertió en hielo-agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con EP:AE (10:1) para proporcionar 4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilbenzoato de metilo (4,1 g; rendimiento 70% por 3 etapas) como un aceite amarillo pálido. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,98 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,55 (s, 2H), 4,13 (d, J=17,5 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,73 (d, J=17,5 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H) ppm; MS:  $m/z$  = 465,9 (M+1, ESI+).

Etapa 6: Preparación de ácido 4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilbenzoico.

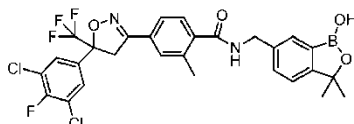
Se agitó una mezcla de 4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilbenzoato de metilo (4,1 g, 8,8 mmoles) y NaOH (3,5 g, 88 mmoles) en THF-H<sub>2</sub>O-MeOH (1:1:1, 90 ml) a ta durante 18 h. Se acidificó la mezcla con HCl 2 N y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilbenzoico (3,8 g; rendimiento 95%) como un sólido blanco. MS:  $m/z$  = 451,7 (M+1, ESI+).

Etapa 7: Preparación de N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida.

A una disolución de ácido 4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilbenzoico (3,39 g, 7,51 mmoles) y HATU (4,18 g, 11 mmoles) en DMF (50 ml) se añadió DIPEA (2,84 g, 22 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 10 min y después se añadió hidrocloruro de 6-(aminometil)-3,3-

dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (1,4 g, 6,15 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se añadió agua y se extrajo la mezcla tres veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con EP:AE (2:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título final *N*-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida (2,02 g; rendimiento 56,9%) como un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,06 (s, 1H), 8,94 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,65-7,60 (m, 3H), 7,50-7,40 (m, 3H), 4,49 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 4,38 (d,  $J = 18,5$  Hz, 1H), 4,35 (d,  $J = 18,5$  Hz, 1H), 2,39 (s, 3 H), 1,44 (s, 6H) ppm; pureza HPLC: 99,09% a 220 nm y 99,01% a 254 nm; MS:  $m/z = 624,8$  ( $M+1$ , ESI+).

- 10 8. 4-(5-(3,5-Dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metilbenzamida.



Etapas 1: Preparación de ácido 4-formil-2-metilbenzoico.

- 15 A una disolución de ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (10,7 g, 50 mmoles) en THF (250 ml) a  $-78^\circ\text{C}$  se añadió *n*-BuLi (60 ml, 2,5 M en hexano). Se agitó la mezcla durante 3 h y se le añadió DMF (9,6 ml, 125 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante 1,5 h, se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con AE (200 ml). Se secó la disolución orgánica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. Se lavó el sólido amarillo bruto con EP para proporcionar ácido 4-formil-2-metilbenzoico (3,4 g; rendimiento 41%) como un sólido blanco.

Etapas 2: Preparación de ácido 4-(hidroxiimino)metil)-2-metilbenzoico.

- 20 A una mezcla de ácido 4-formil-2-metilbenzoico (3,9 g, 23,8 mmoles) en THF (40 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (30 ml) a  $ta$  se añadió  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (2,48 g, 35,7 mmoles) seguido por KOAc (4,66 g, 47,6 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a  $ta$  durante 2 h. Se extrajo la mezcla con AE (30 ml x 2). Se secó la disolución orgánica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. Se usó el residuo en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapas 3: Preparación de ácido 4-(cloro(hidroxiimino)metil)-2-metilbenzoico.

- 25 A una disolución de ácido 4-(hidroxiimino)metil)-2-metilbenzoico (4,26 g, 23,8 mmoles) en DMF (30 ml) a  $ta$  se añadió NCS (4,76 g, 35,7 mmoles). Se calentó la mezcla a  $40^\circ\text{C}$  durante 2 h. Se usó la disolución en la siguiente etapa sin más purificación.

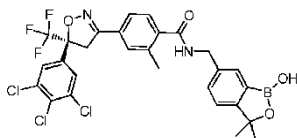
Etapas 4: Preparación de ácido 4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilbenzoico.

- 30 A una disolución de ácido 4-(cloro(hidroxiimino)metil)-2-metilbenzoico (5,1 g, 23,8 mmoles) en DMF (30 ml) a  $0^\circ\text{C}$  se añadió 1,3-dicloro-2-fluoro-5-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benceno (7,4 g, 28,6 mmoles) seguido por  $\text{Et}_3\text{N}$  (4,8 g, 47,6 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a  $ta$  durante 18 h, se vertió en hielo-agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (60 ml x 3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con EP:AE (1:1) a AE: MeOH (10:1) para proporcionar ácido 4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilbenzoico (6 g; rendimiento 58% por 3 etapas) como un sólido blanco. MS:  $m/z = 435,8$  ( $M+1$ , ESI+).

Etapas 5: Preparación de 4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metilbenzamida.

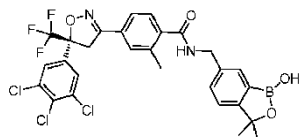
- 40 A una disolución de ácido 4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilbenzoico (3,6 g, 8,3 mmoles) y HATU (5,24 g, 13,8 mmoles) en DMF (25 ml) se añadió DIPEA (3,3 ml, 18,4 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a  $ta$  durante 10 min y se añadió hidrocloreto de 6-(aminometil)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (2,1 g, 9,2 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se añadió agua y se extrajo la mezcla tres veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con EP:AE (3:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título final 4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metilbenzamida (3,1 g; rendimiento 61%) como un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,08 (s, 1H), 8,94 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 7,84 (d,  $J = 6,5$  Hz, 2H), 7,66-7,62 (m, 3H), 7,53-7,43 (m, 3H), 4,49 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 4,39 (d,  $J = 18,5$  Hz, 1H), 4,36 (d,  $J = 18,5$  Hz, 1 H), 2,42 (s, 3 H), 1,47 (s, 6 H) ppm; pureza HPLC: 100% a 220 nm y 99,75% a 254 nm; MS:  $m/z = 608,8$  ( $M+1$ , ESI+).

9. (S)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida.



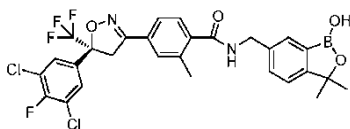
Se obtuvo el compuesto del título por separación de la mezcla racémica de *N*-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida con cromatografía de columna quiral. Se disolvió la mezcla racémica en el disolvente de fase móvil y se separó por cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC, por sus siglas en inglés). Las condiciones cromatográficas usadas fueron: columna CHIRALCEL OJ-H (tamaño de columna: 0,46 cm de D. I. × 15 cm de longitud), fase móvil CO<sub>2</sub>/MeOH = 70/30 (p/p), caudal 2,0 ml/min, longitud de onda del detector UV 220 nm y temperatura 35°C.

10. (R)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida.



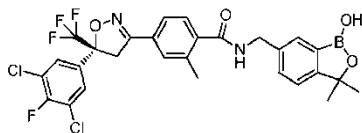
Se obtuvo el compuesto del título por separación de la mezcla racémica de *N*-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida con cromatografía de columna quiral. Se disolvió la mezcla racémica en el disolvente de fase móvil y se separó por cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC). Las condiciones cromatográficas usadas fueron: columna CHIRALCEL OJ-H (tamaño de columna: 0,46 cm de D. I. × 15 cm de longitud), fase móvil CO<sub>2</sub>/MeOH = 70/30 (p/p), caudal 2,0 ml/min, longitud de onda del detector UV 220 nm y temperatura 35°C.

11. (S)-4-(5-(3,5-Dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metilbenzamida.



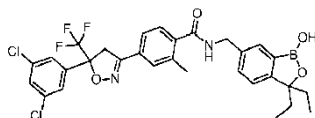
Se obtuvo el compuesto del título por separación de la mezcla racémica de 4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metilbenzamida con cromatografía de columna quiral. Se disolvió la mezcla racémica en el disolvente de fase móvil y se separó por cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC). Las condiciones cromatográficas usadas fueron: columna CHIRALCEL OJ-H (tamaño de columna: 0,46 cm de D. I. × 15 cm de longitud), fase móvil CO<sub>2</sub>/MeOH = 70/30 (p/p), caudal 2,0 ml/min, longitud de onda del detector UV 220 nm y temperatura 35°C.

12. (R)-4-(5-(3,5-Dicloro-4-fluorometil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metilbenzamida.



Se obtuvo el compuesto del título por separación de la mezcla racémica de 4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metilbenzamida con cromatografía de columna quiral. Se disolvió la mezcla racémica en el disolvente de fase móvil y se separó por cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC). Las condiciones cromatográficas usadas fueron: columna CHIRALCEL OJ-H (tamaño de columna: 0,46 cm de D. I. × 15 cm de longitud), fase móvil CO<sub>2</sub>/MeOH = 70/30 (p/p), caudal 2,0 ml/min, longitud de onda del detector UV 220 nm y temperatura 35°C.

13. 4-(5-(3,5-Diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-((3,3-dietil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metilbenzamida.



Etapas 1: Preparación de 3-(2-bromo-4-metilfenil)pentan-3-ol.

- 5 A una disolución de 2-bromo-4-metilbenzoato de metilo (10 g, 43,7 mmoles) en THF (10 ml) se añadió gota a gota EtMgBr (88 ml, 262 mmoles) a 0°C en nitrógeno y después se agitó a ta durante 12 h. Se enfrió rápidamente la mezcla de reacción con agua saturada con NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con AE. Se lavó la capa orgánica combinada con disolución de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se concentró la disolución y se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con EP-AE (10:1~2:1) para proporcionar 3-(2-bromo-4-metilfenil)pentan-3-ol (8,09 g; rendimiento 71,2%) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,67 (d, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,23 (d, 1 H), 2,35 (s, 3 H), 1,83 (m, 4 H), 0,77 (t, 6 H) ppm.

Etapas 2: Preparación de 2-bromo-1-(3-(metoximetoxi)pentan-3-il)-4-metilbenceno.

- 15 A una disolución con agitación de 3-(2-bromo-4-metilfenil)pentan-3-ol (6,0 g, 23,3 mmoles) en DCM (20 ml) a ta se añadió sucesivamente DIPEA (8,1 ml, 47,4 mmoles) y MOMCl (2,7 ml, 35,5 mmoles) durante un periodo de 10 min. Se agitó la disolución 11 h a ta seguido por adición de disolución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl (100 ml). Se segregó la fase acuosa y se lavó la orgánica con agua (100 ml), salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 2-bromo-1-(3-(metoximetoxi)pentan-3-il)-4-metilbenceno puro (4,0 g, rendimiento 57%).

Etapas 3: Preparación de 3,3-dietil-6-metilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol.

- 20 A una disolución de 2-bromo-1-(3-(metoximetoxi)pentan-3-il)-4-metilbenceno (3,0 g, 10 mmoles) en THF (80 ml) enfriada a -78°C se añadió n-BuLi (12 ml, 30 mmoles) gota a gota. Se agitó la mezcla a -78°C durante 1 h adicional y después se añadió borato de triisopropilo (3,76 g, 20 mmoles) en 5 ml de THF por debajo de -70°C. Se mantuvo la mezcla resultante con agitación a -78°C durante 30 min y se dejó calentar a ta y se agitó durante la noche. Después se enfrió rápidamente con NH<sub>4</sub>Cl acuoso y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna para proporcionar el producto (0,8 g, 39,2 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,92 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 2,3 (s, 3 H), 1,83-1,63 (m, 4 H), 0,50 (t, 6 H) ppm.

Etapas 4: Preparación de 6-(bromometil)-3,3-dietilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol.

- 30 A una disolución de 3,3-dietil-6-metilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (0,8 g, 3,92 mmoles) en CCl<sub>4</sub> (10 ml) en nitrógeno se añadió NBS (698 mg, 3,92 mmoles) y BPO (94 mg, 0,39 mmoles). Se calentó la mezcla para hacerla hervir a reflujo durante 2 h en la luz de una lámpara solar y después se enfrió a ta, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía de columna para proporcionar el producto (0,8 g, 72%).

Etapas 5 y 6: Preparación de hidrocloreto de 6-(aminometil)-3,3-dietilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol.

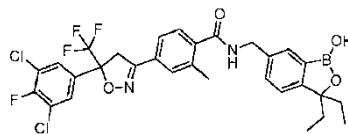
- 35 Una disolución de 6-(bromometil)-3,3-dietilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (800 mg, 2,83 mmoles) en metanol (10 ml) pre-disuelto en gas amoníaco se agitó a ta durante 1 h. Después se concentró la mezcla a vacío y se ajustó el residuo a pH=5 con HCl 2 N seguido por extracción con acetato de etilo. Se concentró la capa acuosa a vacío para proporcionar el producto (500 mg, 69%).

Etapas 7: Preparación de 4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((3,3-dietil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metilbenzamida.

- 40 Se agitó una disolución de ácido 4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilbenzoico (100 mg, 0,24 mmoles) y DIPEA (151 mg, 1,17 mmoles) en DMF (5,0 ml) a ta durante 5 min y después se añadió HATU (180 mg, 0,47 mmoles). Se agitó la mezcla durante 10 min previamente a la adición de hidrocloreto de 6-(aminometil)-3,3-dietilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (63 mg, 0,25 mmoles). Y se agitó la mezcla resultante a ta durante la noche. Después se concentró a vacío y se repartió el residuo entre HCl 1 N y acetato de etilo. Se concentró la capa orgánica separada a vacío y se purificó el residuo por cromatografía de columna y HPLC-prep para proporcionar el compuesto del título final (118 mg, rendimiento 79%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,00 (s, 1H), 8,88 (t, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,60 (m, 5H), 7,42 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 4,47 (d, 2H), 4,36 (d, 2H), 4,27 (d, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,78 (m, 4H), 0,52 (t, 6H) ppm; pureza HPLC: 92,43% a 220 nm y 93,69% a 254 nm; MS: m/z = 620; 661 [M+CH<sub>3</sub>CN].

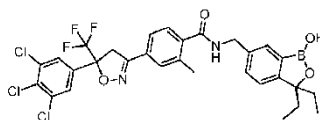
50

14. 4-(5-(3,5-Dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((3,3-dietil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metilbenzamida.



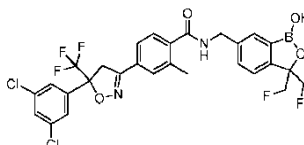
Se agitó una disolución de ácido 4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilbenzoico (0,1 g, 0,23 mmoles) y se añadió DIPEA (118 mg, 0,92 mmoles) en DMF (5 ml) a ta durante 5 min y después HATU (175 mg, 0,46 mmoles). Se agitó la mezcla durante 10 min previamente a la adición de hidrocloreuro de 6-(aminometil)-3,3-dietilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (118 mg, 0,46 mmoles). Y se agitó la mezcla resultante a ta durante la noche. Después se concentró a vacío y se repartió el residuo entre HCl 1 N y acetato de etilo. Se concentró la capa orgánica separada a vacío y se purificó el residuo en cromatografía de columna y HPLC-prep para proporcionar el producto (60 mg, 41%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,01 (s, 1H), 8,89 (t, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,59 (t, 3H), 7,47 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 4,47 (d, 2H), 4,37 (d, 1H), 4,30 (d, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,79 (m, 4H), 0,52 (t, 6H) ppm; pureza HPLC: 95,58% a 220 nm y 96,03% a 254 nm; MS:  $m/z$  = 637 (M+1) y 678 [M+CH<sub>3</sub>CN].

15. 4-(5-(3,4,5-Triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((3,3-dietil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metilbenzamida.



Se agitó una disolución de ácido 4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilbenzoico (100 mg, 0,22 mmoles) y DIPEA (114 mg, 0,88 mmoles) en DMF (5,0 ml) a ta durante 5 min y después se añadió HATU (169 mg, 0,44 mmoles). Se agitó la mezcla durante 10 min previamente a la adición de hidrocloreuro de 6-(aminometil)-3,3-dietilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (113 mg, 0,44 mmoles). Y se agitó la mezcla resultante a ta durante la noche. Después se concentró a vacío y se repartió el residuo entre HCl 1 N y acetato de etilo. Se concentró la capa orgánica separada a vacío y se purificó el residuo en cromatografía de columna y HPLC-prep para proporcionar el producto (70 mg, 48,6%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,00 (s, 1H), 8,89 (t, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,59 (t, 3H), 7,47 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,47 (d, 2H), 4,36 (d, 1H), 4,29 (d, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,77 (m, 4H), 0,52 (t, 6H) ppm; pureza HPLC: 97,4% a 220 nm y 98,1% a 254 nm; MS:  $m/z$  = 654; 695 [M+CH<sub>3</sub>CN].

16. N-((3,3-Bis(fluorometil)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilbenzamida.



Etapas 1: Preparación de 2-(2-bromo-4-metilfenil)-1,3-difluoropropan-2-ol.

A una disolución de 2-bromo-1-yodo-4-metilbenceno (18,5 g, 62,3 mmoles) en THF (25 ml) a 0°C se añadió lentamente *i*-PrMgCl (24 ml, 24 mmoles). Después de agitarse durante 1 h a 0°C, se enfrió la mezcla de reacción a -78°C. Después se añadió una disolución de 1,3-difluoropropan-2-ona (0,85 g, 9,04 mmoles) en THF seco (25 ml). Se agitó la mezcla a -70°C durante 1 h y después se retiró el baño de nieve carbónica. Se acidificó la disolución con HCl (2 N) y se extrajo con AE (60 ml  $\times$  2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo con EP:AE (5:1) para proporcionar 2-(2-bromo-4-metilfenil)-1,3-difluoropropan-2-ol (1,3 g, rendimiento 55 %) como aceite incoloro. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,60 (d, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,21 (d, 1 H), 6,21 (s, 1 H), 4,97-4,94 (m, 1 H), 4,85-4,82 (m, 2 H), 4,74-4,71 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H) ppm.

Etapas 2: Preparación de 2-bromo-1-(1,3-difluoro-2-(metoximetoxi)propan-2-il)-4-metil-benceno.

A una disolución con agitación de 2-(2-bromo-4-metilfenil)-1,3-difluoropropan-2-ol (1,3 g, 4,9 mmoles) en DCM (10 ml) a ta se añadió sucesivamente DIPEA (3,4 ml, 19,6 moles) y MOMCl (0,6 ml, 7,4 mmoles) durante un periodo de 10 min. Se agitó la disolución 11 h a ta seguido por adición de una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (20 ml). Se segregó la fase acuosa y se lavó la orgánica con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 2-bromo-1-(1,3-difluoro-2-(metoximetoxi)propan-2-il)-4-metilbenceno puro (1,2 g, rendimiento 80%) RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,50 (s, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 5,15-5,12 (m, 1 H), 5,03-5,00 (m, 2 H), 4,91-4,88 (m, 1 H), 4,62 (s, 2 H), 3,43 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H) ppm.



Etapa 3: Preparación de 3,3-bis(fluorometil)-6-metilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol.

A una disolución de 2-bromo-1-(1,3-difluoro-2-(metoximetoxi)propan-2-il)-4-metilbenceno (1,2 g, 3,9 mmoles) en THF (20 ml) a -78°C se añadió *n*-BuLi (4 ml, 9,75 mmoles) gota a gota. Se agitó la mezcla a -78°C durante 1 h adicional y después se añadió borato de triisopropilo (1,5 g, 7,9 mmoles) en 10 ml de THF por debajo de -70°C. Se mantuvo la mezcla resultante con agitación a -78°C durante 30 min y se dejó calentar a ta y se agitó durante la noche. Después se enfrió rápidamente con NH<sub>4</sub>Cl acuoso y se extrajo con AE. Se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo en cromatografía de columna para proporcionar el producto (0,5 g, rendimiento 60%).

Etapa 4: Preparación de 6-(bromometil)-3,3-bis(fluorometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol.

A una disolución de 3,3-bis(fluorometil)-6-metilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (0,5 g, 2,36 mmoles) en CCl<sub>4</sub> (10 ml) en nitrógeno se añadió NBS (420 mg, 2,36 mmoles) y BPO (57 mg, 0,236 mmoles). Se calentó la mezcla para hacerla hervir a reflujo durante 2 h en la luz de una lámpara solar y después se enfrió a ta, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía de columna para proporcionar el producto (0,6 g, rendimiento 87,4 %).

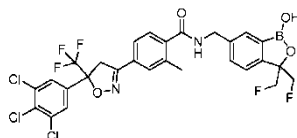
Etapa 5 y Etapa 6: Preparación de hidrocloreto de 6-(aminometil)-3,3-bis(fluorometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol.

Se agitó una disolución de 6-(bromometil)-3,3-bis(fluorometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (600 mg, 2,06 mmoles) en metanol (10 ml) pre-disuelto en gas amoníaco, a ta, durante 1 h. Después se concentró la mezcla a vacío y se ajustó el residuo a pH=5 con HCl 2 N seguido por extracción con acetato de etilo. Se concentró la capa acuosa a vacío para proporcionar el producto (300 mg, rendimiento 55%).

Etapa 7: Preparación de N-((3,3-bis(fluorometil)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-benzamida.

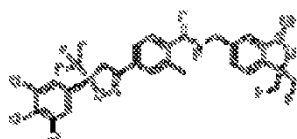
Se agitó una disolución de ácido 4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-benzoico (100 mg, 0,24 mmoles) y DIPEA (124 mg, 0,88 mmoles) en DMF (5 ml) a ta durante 5 min y después se añadió HATU (183 mg, 0,48 mmoles). Se agitó la mezcla durante 10 min previamente a la adición de hidrocloreto de 6-(aminometil)-3,3-bis(fluorometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (126 mg, 0,44 mmoles). Y se agitó la mezcla resultante a ta durante la noche. Después se concentró a vacío y se repartió el residuo entre HCl 1 N y acetato de etilo. Se concentró la capa orgánica separada a vacío y se purificó el residuo por TLC -prep para proporcionar el producto del título final (50 mg, 33%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,47 (m, 9H), 4,61 (m, 6H), 4,07 (d, 1H), 3,78 (d, 1H), 2,41 (s, 3H) ppm; pureza HPLC: 100% a 220 nm y 100% a 254 nm.

17a. N-((3,3-Bis(fluorometil)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida.



Se agitó una disolución de ácido 4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilbenzoico (100 mg, 0,22 mmoles) y DIPEA (114 mg, 0,88 mmoles) en DMF (5 ml) a ta durante 5 min y después se añadió HATU (169 mg, 0,44 mmoles). Se agitó la mezcla durante 10 min previamente a la adición de hidrocloreto de 6-(aminometil)-3,3-bis(fluorometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (116 mg, 0,44 mmoles). Y se agitó la mezcla resultante a ta durante la noche. Después se concentró a vacío y se repartió el residuo entre HCl 1 N y acetato de etilo. Se concentró la capa orgánica separada a vacío y se purificó el residuo por TLC -prep para proporcionar el producto (48 mg, 33%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,89 (s, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,59-7,57 (m, 2H), 7,49-7,44 (m, 3H), 7,33-7,31 (m, 2H), 4,61-4,31 (m, 8H), 2,36 (s, 3H) ppm; pureza HPLC: 97,63% a 220 nm y 97,48% a 254 nm.

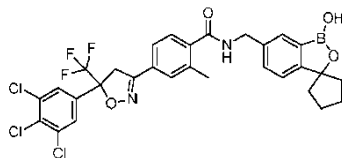
17b. (S)-N-((3,3-Bis(fluorometil)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida.



Se obtiene el compuesto del título por separación de la mezcla racémica de N-((3,3-bis(fluorometil)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida con cromatografía de columna quiral. Se disuelve la mezcla racémica en el disolvente de fase móvil y

se separa por cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC). Las condiciones cromatográficas son: columna CHIRALCEL OJ-H (tamaño de columna: 0,46 cm de D. I. × 15 cm de longitud), fase móvil CO<sub>2</sub>/MeOH = 70/30 (p/p), caudal 2,0 ml/min, longitud de onda del detector UV 220 nm y temperatura 35°C.

18. N-((1-Hidroxi-1H-espiro[c][1,2]oxaborol-3,1'-ciclopentan]-6-il)metil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida.



Etapa 1: Preparación de 1-(2-bromo-4-metilfenil)ciclopentanol.

- 10 A una disolución de 2-bromo-4-metilbenzoato de metilo (5,0 g, 21,3 mmoles) en THF (20 ml) se añadió gota a gota BrMg(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>MgBr (50 ml, 25,5 mmoles) a 0°C en nitrógeno y después se agitó a ta durante la noche. Se enfrió rápidamente la mezcla de reacción con NH<sub>4</sub>Cl acuoso y se extrajo con AE. Se lavó la capa orgánica combinada con disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se concentró la disolución y se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con EP-AE (20:1~10:1) para proporcionar 1-(2-bromo-4-metilfenil)-ciclopentanol (4,2 g; rendimiento 78%) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,65 (d, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 4,84 (s, 1 H), 2, 33 (s, 3 H), 1,89-1,74 (m, 8 H) ppm.

- 15 Etapa 2: Preparación de 2-bromo-1-(1-(metoximetoxi)ciclopentil)-4-metilbenceno.

- 20 A una disolución con agitación de 1-(2-bromo-4-metilfenil)ciclopentanol (4,2 g, 16,5 mmoles) en DCM (40 ml) a ta se añadió sucesivamente DIPEA (11 ml, 66 mmoles) y MOMCl (2,5 ml, 33 mmoles) durante un periodo de 10 min. Se agitó la disolución durante 11 h a ta y después se añadió una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (40 ml). Se segregó la fase acuosa y se lavó la orgánica con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 2-bromo-1-(1-(metoximetoxi)ciclopentil)-4-metilbenceno puro (4,0 g, rendimiento 81%).

Etapa 3: Preparación de 6-metil-1H-espiro[benzo[c][1,2]oxaborol-3,1'-ciclopentan]-1-ol.

- 25 A una disolución de 2-bromo-1-(1-(metoximetoxi)ciclopentil)-4-metilbenceno (2,2 g, 714 mmoles) en THF (40 ml) a -78°C se añadió n-BuLi (7,5 ml, 18,5 mmoles) gota a gota. Se agitó la mezcla a -78°C durante 1 h adicional y después se añadió borato de triisopropilo (2,8 g, 14,8 mmoles) en 10 ml de THF por debajo de -70°C. Se mantuvo la mezcla resultante con agitación a -78°C durante 30 min y se dejó calentar a ta y se agitó durante la noche. Después se enfrió rápidamente con NH<sub>4</sub>Cl acuoso y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo en cromatografía de columna para proporcionar el producto (1,2 g, rendimiento 81%).

- 30 Etapa 4: Preparación de 6-(bromometil)-1H-espiro[benzo[c][1,2]oxaborol-3,1'-ciclopentan]-1-ol.

- 35 A una disolución de 6-metil-1H-espiro[benzo[c][1,2]oxaborol-3,1'-ciclopentan]-1-ol (1,2 g, 6,0 mmoles) en CCl<sub>4</sub> (10 ml) en nitrógeno se añadió NBS (1,07 g, 6,0 mmoles) y BPO (145 mg, 0,6 mmoles). Se calentó la mezcla para hacerla hervir a reflujo durante 2 h en la luz de una lámpara solar y después se enfrió a ta, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a vacío. Se purificó el residuo en cromatografía de columna para proporcionar el producto (1,2 g, rendimiento 71,7 %).

Etapa 5 y Etapa 6: Preparación de hidrocloreto de 6-(aminometil)-1H-espiro[benzo[c][1,2]oxaborol-3,1'-ciclopentan]-1-ol.

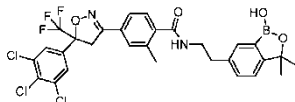
- 40 Se agitó una disolución de 6-(bromometil)-1H-espiro[benzo[c][1,2]oxaborol-3,1'-ciclopentan]-1-ol (1,2 g, 4,3 mmoles) en metanol (20 ml) pre-disuelto en gas amoníaco a ta durante 1 h. Después se concentró la mezcla a vacío y se ajustó el residuo a pH=5 con HCl 2 N seguido por extracción con acetato de etilo. Se concentró la capa acuosa a vacío para proporcionar el producto (450 mg, rendimiento 41,3%).

Etapa 7: Preparación de N-((1-hidroxi-1H-espiro[benzo[c][1,2]oxaborol-3,1'-ciclopentan]-6-il)metil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida.

- 45 Se agitó una disolución de ácido 4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilbenzoico (0,3 g, 0,67 mmoles) y DIPEA (346 mg, 2,68 mmoles) en DMF (10 ml) a ta durante 5 min y después se añadió HATU (510 mg, 1,34 mmoles). Se agitó la mezcla durante 10 min previamente a la adición de hidrocloreto de 6-(aminometil)-1H-espiro[benzo[c][1,2]oxaborol-3,1'-ciclo-pentan]-1-ol (202 mg, 0,80 mmoles). Y se agitó la mezcla resultante a ta durante la noche. Después se concentró a vacío y se repartió el residuo entre HCl 1 N y acetato de etilo. Se concentró la capa orgánica separada a vacío y se purificó el residuo en cromatografía de columna y HPLC-prep para proporcionar el producto (150 mg; rendimiento 34%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,03 (s, 1H),

8,89 (t, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,59 (t, 3H), 7,44 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 4,45 (d, 2H), 4,36 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,99 (m, 8H) ppm; pureza HPLC: 98,37% a 220 nm y 98,66% a 254 nm; MS: m/z = 652.

19. N(2-(1-Hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)etil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida.



Etapla 1: Preparación de (E)-3,3-dimetil-6-(2-nitrovinil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol.

A una disolución de 1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2] oxaborol-6-carbaldehído (1,14 g, 6 mmoles) y NH<sub>4</sub>OAc (47 mg, 0,6 mmoles) en AcOH (10 ml) a ta se añadió CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 100°C durante 3 h y se diluyó con H<sub>2</sub>O. Se extrajo la mezcla con AE y se separó la capa orgánica. Se lavó la disolución orgánica con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice por elución con EP:AE (2:1 a 1:1) para proporcionar (E)-3,3-dimetil-6-(2-nitrovinil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol como un sólido amarillo (750 mg, rendimiento 53%). RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,18 (s, 1H), 8,18 (s, 2H), 8,01 (s, 1 H), 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 1,46 (s, 6H) ppm; MS: m/z = 234,1 (M+1, ESI+).

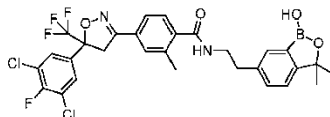
Etapla 2: Preparación de hidrocloreto de 6-(2-aminoetil)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol.

A una disolución de (E)-3,3-dimetil-6-(2-nitrovinil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (117 mg, 0,5 mmoles) en MeOH (15 ml) a ta se añadió polvo de Pd(OH)<sub>2</sub> (20%) (48 mg, 0,078 mmoles) y HCl (3 N, 0,3 ml). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 8 h en atmósfera de H<sub>2</sub>. Se añadió metanol y se filtró la mezcla por Celite. Se concentró la capa orgánica a presión reducida para proporcionar el compuesto hidrocloreto de 6-(2-aminoetil)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol bruto como un aceite amarillo claro. Se usó en la siguiente etapa sin más purificación. MS: m/z = 206,1 (M+1, ESI+).

Etapla 3: Preparación de N-(2-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)etil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida.

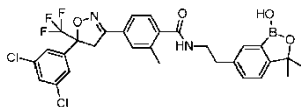
A una disolución de ácido 4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilbenzoico (167 mg, 0,37 mmoles) y HATU (207 mg, 0,6 mmoles) en DMF (5 ml), se añadió DIPEA (142 mg, 1,1 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 10 min y se añadió compuesto hidrocloreto de 6-(2-aminoetil)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (0,5 mmoles) bruto. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se añadió agua y se extrajo la mezcla tres veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-prep para proporcionar el compuesto del título final N-(2-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2] oxaborol-6-il)etil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluoro-metil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida (138 mg; rendimiento 56,9% por 2 etapas) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,97 (s, 1H), 8,42 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,54-7,57 (m, 3H), 7,34-7,36 (m, 3H), 4,40 (d, J = 18,5 Hz, 1 H), 4,33 (d, J = 18,5 Hz, 1 H), 3,50 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,24 (s, 3 H), 1,44 (s, 6H) ppm; pureza HPLC: 100% 220 nm y 99,82% 254 nm; MS: m/z = 638,8 (M+1, ESI+).

20. 4-(5-(3,5-Dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)etil)-2-metilbenzamida.



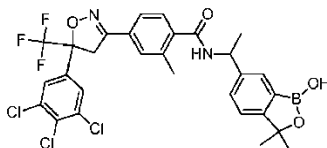
A una disolución de ácido 4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilbenzoico (390 mg, 0,9 mmoles) y HATU (513 mg, 1,35 mmoles) en DMF (18 ml), se añadió DIPEA (350 mg, 2,7 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 10 min y se añadió hidrocloreto de 6-(2-aminoetil)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (1 mmol) bruto. Se continuó con agitación la mezcla de reacción durante la noche. Se añadió agua y se extrajo la mezcla tres veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-prep para proporcionar el compuesto del título final 4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidro- benzo[c] [1,2]-oxaborol-6-il)etil)-2-metilbenzamida (280 mg; rendimiento 50,2%) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,99 (s, 1H), 8,44 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 7,55-7,59 (m, 3H), 7,36-7,37 (m, 3H), 4,36 (d, J = 18,5 Hz, 1 H), 4,34 (d, J = 18,5 Hz, 1 H), 3,51 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,23 (s, 3 H), 1,45 (s, 6H) ppm; pureza HPLC: 100% 220 nm y 100% 254 nm; MS: m/z = 622,8 (M+1, ESI+).

21. 4-(5-(3,5-Diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-(1-hidroxi-3,3-dimetil-3,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)etil)-2-metilbenzamida.



A una disolución de ácido 4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilbenzoico (320 mg, 0,76 mmoles) y HATU (456 mg, 1,2 mmoles) en DMF (18 ml), se añadió DIPEA (310 mg, 2,4 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 10 min y se añadió hidrocloreto de 6-(2-aminoetil)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (1 mmol) bruto. Se continuó con agitación la mezcla de reacción durante la noche. Se añadió agua y se extrajo la mezcla tres veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-prep para proporcionar el compuesto del título final 4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)etil)-2-metilbenzamida (276 mg; rendimiento 54,4%) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,99 (s, 1H), 8,42 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,53-7,63 (m, 5H), 7,33-7,35 (m, 3H), 4,35 (d, J = 18,5 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 18,5 Hz, 1H), 3,50 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,43 (s, 6H) ppm; pureza HPLC: 96,21% 220 nm y 97,17% 254 nm; MS: m/z = 604,8 (M+1, ESI+).

22a. N-(1-(1-Hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)etil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida.



Etapas 1: Preparación de 2-bromo-4-carbamoilbenzoato de metilo.

Se agitó una mezcla de ácido 3-bromo-4-(metoxicarbonil)benzoico (2,5 g, 9,69 mmoles), NH<sub>4</sub>Cl (1,04 g, 19,38 mmoles), HATU (5,5 g, 14,5 mmoles) y DIPEA (5,2 ml, 29,1 mmoles) en DCM (50 ml) durante 3 h a ta. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con EP-AE (3:1) para proporcionar 2-bromo-4-carbamoilbenzoato de metilo (1,3 g; rendimiento 52%) como un sólido blanco. MS: m/z=257,9 (M+1, ESI+).

Etapas 2: Preparación de 2-bromo-4-cianobenzoato de metilo.

A una disolución de 2-bromo-4-carbamoilbenzoato de metilo (1,3 g, 5,06 mmoles) en DMF seco (20 ml) se añadió (CNCl)<sub>3</sub> (1,85 g, 10,12 mmoles) a ta y después se agitó a ta durante 3 h. Se enfrió rápidamente la mezcla de reacción con agua y se extrajo con AE (100 ml x 2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-bromo-4-cianobenzoato de metilo bruto como un sólido blanco (1,1 g). Se usó sin más purificación. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,36 (s, 1H), 8,01 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,91 (d, J=8,0 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H) ppm.

Etapas 3: Preparación de 1-(3-bromo-4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)etanona.

A una disolución de 2-bromo-4-cianobenzoato de metilo (1,1 g, 4,58 mmoles) en THF seco (50 ml) se añadió MeMgBr (6,1 ml, 18,32 mmoles) gota a gota a 0°C y después se agitó la mezcla a ta durante la noche. Se enfrió rápidamente la mezcla de reacción con NH<sub>4</sub>Cl saturado y se extrajo con AE. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con EP-AE (5:1) para proporcionar 1-(3-bromo-4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)etanona [0,9 g; rendimiento 70% (2 etapas, etapa 2 y 3)] como aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,07 (s, 1H), 8,00 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J=8,0 Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,63 (s, 6H) ppm.

Etapas 4: Preparación de 1-(3-bromo-4-(2-(etoximetoxi)propan-2-il)fenil)etanona.

Se agitó una mezcla de 1-(3-bromo-4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)etanona (0,9 g, 3,51 mmoles), (cloro-metoxi)etano (660 mg, 7,02 mmoles) y DIPEA (2,5 ml, 14,04 mmoles) en DCM (20 ml) a 40°C durante la noche en argón. Se añadió agua (50 ml) y se extrajo la mezcla con DCM (50 ml x 2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con EP-AE (10:1) para proporcionar 1-(3-bromo-4-(2-(etoximetoxi)propan-2-il)fenil)etanona (990 mg; rendimiento 90%) como un sólido blanco.

Etapa 5: Preparación de 1-(4-(2-(etoximetoxi)propan-2-il)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etanona.

Se agitó una mezcla de compuesto 1-(3-bromo-4-(2-(etoximetoxi)propan-2-il)fenil)etanona (990 mg, 3,15 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,4 g, 9,46 mmoles), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (691 mg, 0,945 mmoles) y KOAc (926 mg, 9,46 mmoles) en 1,4-dioxano (20 ml) a 80°C durante la noche en atmósfera de argón. Se extrajo la mezcla de reacción con DCM (100 ml x 2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con EP-AE (10:1) para proporcionar 1-(4-(2-(etoximetoxi)propan-2-il)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etanona (684 mg) como un sólido blanco.

Etapa 6: Preparación de 1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)etanona.

A una disolución de 1-(4-(2-(etoximetoxi)propan-2-il)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etanona (684 mg, 1,89 mmoles) en THF (15 ml) se añadió HCl 6 N (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante la noche. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con AE. Se lavaron las capas orgánicas con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con EP-AE (5:1) para proporcionar 1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2] oxaborol-6-il)etanona (324 mg; rendimiento 50% por 2 etapas) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,26 (b, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,07 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J=8,0 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,44 (s, 6H) ppm; MS: m/z=205,1 (M+1, ESI+).

Etapa 7: Preparación de oxima de (E)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]-oxaborol-6-il)etanona.

Se calentó una mezcla de 1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]-oxaborol-6-il) etanona (190 mg, 0,93 mmoles), NH<sub>2</sub>OH·HCl (77 mg, 1,12 mmoles) y NaOAc (114 mg, 1,4 mmoles) en MeOH (15 ml) a 65°C y se agitó durante 3 h. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se lavaron las capas orgánicas con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar oxima de (E)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)etanona como un sólido blanco. Se usó en la siguiente etapa sin más purificación. MS: m/z=220,1 (M+1, ESI+).

Etapa 8: Preparación de 6-(1-aminoetil)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol.

Se calentó una mezcla de compuesto oxima de (E)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo [c][1,2]oxaborol -6-il)etanona (0,93 mmoles) bruto y polvo de cinc (260 mg, 4,0 mmoles) en AcOH (8 ml) a 40°C y se agitó durante 0,5 h. LC-MS mostró que desaparecía SM. Se usó la mezcla de reacción para la siguiente reacción directamente sin ser purificada.

Etapa 9: Preparación de 1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo [c][1,2]oxaborol-6-il)etilcarbamato de terc-butilo.

A un matraz que contiene 6-(1-aminoetil)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol se añadió DCM (20 ml), Et<sub>3</sub>N (0,7 ml, 5,0 mmoles) y (Boc)<sub>2</sub>O (0,65 ml, 3,0 mmoles). Se agitó la mezcla durante 3 h a ta. Después se vertió la mezcla en agua, se extrajo con DCM, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo [c][1,2]oxaborol-6-il)etilcarbamato de *terc*-butilo bruto. Se usó en la siguiente etapa sin más purificación. MS: m/z=328,1 (M+23, ESI+).

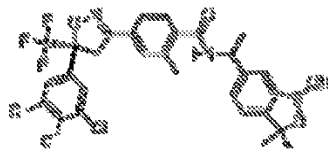
Etapa 10: Preparación de hidrocloreuro de 6-(1-aminoetil)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol.

A una mezcla de 1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)etil-carbamato de *terc*-butilo (0,93 mmoles) en MeOH (10 ml) se añadió HCl 6 N (10 ml). Se agitó la mezcla a ta durante la noche. Se vertió la mezcla en agua y se lavó con AE (50 ml x 2). Se liofilizó la capa acuosa para proporcionar hidrocloreuro de 6-(1-aminoetil)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol bruto. Se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 11: Preparación de N-(1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2] oxaborol-6-il)etil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida.

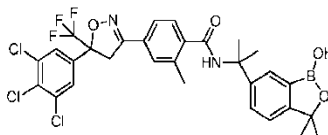
A una disolución de ácido 2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-isoxazol-3-il)benzoico (150 mg, 0,33 mmoles), HATU (188 mg, 0,495 mmoles) y Et<sub>3</sub>N (0,15 ml, 0,99 mmoles) en DMF (10 ml) se añadió hidrocloreuro de 6-(1-aminoetil)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (0,93 mmoles). Se agitó la mezcla a ta durante la noche y se añadió AE (50 ml). Se lavó la mezcla con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-prep para proporcionar el compuesto del título N-(1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo [c][1,2]oxaborol-6-il)etil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-tri-clorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida (103 mg; rendimiento 18% por 5 etapas) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,00 (s, 1H), 8,82 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,37-7,67 (m, 6H), 5,16 (m, 1H), 4,40 (d, J=18,0 Hz, 1H), 4,33 (d, J=18,0 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,47-1,44 (m, 9H) ppm; pureza HPLC: 99,88% a 220 nm y 99,77% a 254 nm; MS: m/z = 639,8 (M+1, ESI+).

22b. (S)-N-(1-(1-Hidroxi-3,3-dimetil-3,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)etil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida.



Se obtiene el compuesto del título por separación de la mezcla racémica de N-(1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)etil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida con cromatografía de columna quiral. Se disuelve la mezcla racémica en el disolvente de fase móvil y se separa por cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC). Las condiciones cromatográficas son: columna CHIRALCEL OJ-H (tamaño de columna: 0,46 cm de D. I. × 15 cm de longitud), fase móvil CO<sub>2</sub>/MeOH = 70/30 (p/p), caudal 2,0 ml/min, longitud de onda del detector UV 220 nm y temperatura 35°C.

23. N-(2-(1-Hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)propan-2-il)-2-metil-4-(5(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida.



Etapas 1: Preparación de ácido 3-bromo-4-(metoxicarbonil)benzoico.

Se agitó una mezcla de 2-bromo-4-metilbenzoato de metilo (4,58 g, 20 mmoles), KMnO<sub>4</sub> (12,64 g, 80 mmoles) y 18-corona-6 (1,06 g, 4,0 mmoles) en *t*-BuOH:H<sub>2</sub>O (1:1, 60 ml) durante 20 min a 75°C. Después se enfrió la mezcla a *ta* y se añadió KMnO<sub>4</sub> (3,16 g, 20 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h adicional a 75°C. Después de eso, se enfrió la mezcla a *ta* y se añadió de nuevo KMnO<sub>4</sub> (1,58 g, 10 mmoles). Se agitó la mezcla durante 1 h más a 75°C, se enfrió a *ta* y se filtró. Se acidificó el líquido filtrado por ácido cítrico y se precipitó el sólido blanco. Se filtró y se lavó con agua para proporcionar el producto (2,5 g, rendimiento 48,5%) como un sólido blanco. MS: *m/z*==258,9 (M+1, ESI+).

Etapas 2: Preparación de 2-bromotereftalato de dimetilo.

A una disolución de ácido 3-bromo-4-(metoxicarbonil)benzoico (3,0 g, 11,6 mmoles) en MeOH (50 ml) se añadió lentamente SOCl<sub>2</sub> (2,76 g, 23,2 mmoles) gota a gota. Después de que acabara la adición, se calentó para hacer hervir a reflujo la mezcla de reacción durante 5 h. Después se retiró MeOH y se añadió agua. Se extrajo con AE y se lavó la capa orgánica con disolución acuosa de bicarbonato de sodio, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-bromotereftalato de dimetilo (3,1 g, rendimiento 98%) como un sólido blanco. Se usó sin más purificación en la siguiente etapa.

Etapas 3: Preparación de 2,2'-(2-bromo-1,4 fenileno)dipropán-2-ol.

A una disolución de 2-bromotereftalato de dimetilo (3,1 g, 11,4 mmoles) en THF seco (100 ml) se añadió gota a gota MeMgBr (22,8 ml, 68,4 mmoles) a 0°C en argón y después se agitó a *ta* durante la noche. Se enfrió rápidamente la mezcla de reacción con NH<sub>4</sub>Cl saturado y se extrajo con AE (200 ml x 2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 2,2'-(2-bromo-1,4-fenileno)dipropán-2-ol (3,2 g) bruto como sólido blanco. Se usó sin más purificación en la siguiente etapa.

Etapas 4: Preparación de 2-bromo-1,4-bis(2-(etoximetoxi)propan-2-il)benceno.

A una disolución de 2,2'-(2-bromo-1,4-fenileno)dipropán-2-ol (3,2 g) en DCM (50 ml) se añadió DIPEA (11 ml, 57 mmoles) y (clorometoxi)etano (3,2 g, 34,2 mmoles). Se calentó la mezcla de reacción a 40°C durante la noche. Se añadió agua (200 ml) y se extrajo la mezcla con DCM (100 ml x 2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con EP-AE (15:1) para proporcionar 2-bromo-1,4-bis(2-(etoxi-metoxi)propan-2-il)benceno [3,3 g, rendimiento 75% (por 2 etapas, etapa 3 y 4)] como aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,68 (s, 1H), 7,46 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,67 (c, J=7,2 Hz, 2H), 3,63 (c, J=7,2 Hz, 2H), 1,76 (s, 6H), 1,60 (s, 6H), 1,18 (m, 6H) ppm.

Etapas 5: Preparación de 2-(2,5-bis(2-(etoximetoxi)propan-2-il)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2- dioxaborolano.

Se agitó una mezcla de 2-bromo-1,4-bis(2-(etoximetoxi)propan-2-il)benceno (440 mg, 1,13 mmoles), bis(pinacolato)diboro (860 mg, 3,4 mmoles), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (25 mg, 0,034 mmoles) y KOAc (330 mg, 3,4 mmoles) en

1,4-dioxano (60 ml) a 80°C durante la noche en argón. Se añadió agua (100 ml) y se extrajo la mezcla con DCM (200 ml x 2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por combiflash para proporcionar 2-(2,5-bis(2-(etoximetoxi)propan-2-il)-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (510 mg) como un sólido blanco. Se usó sin más purificación en la siguiente etapa.

Etapas 6: Preparación de 6-(2-hidroxiopropan-2-il)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol.

A una disolución de 2-(2,5-bis(2-(etoximetoxi)propan-2-il)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (510 mg) en THF (15 ml) se añadió HCl 6 N (3,8 ml). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 5 h y se extrajo con DCM (200 ml x 2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por Combiflash para proporcionar 6-(2-hidroxiopropan-2-il)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol [112 mg, rendimiento 45% (2 etapas, etapa 5 y 6)] como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,93 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,57 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 1,43 (s, 12H) ppm; pureza HPLC: 94,6% a 220 nm y 100% a 254 nm; MS: m/z = 203,1 (M-17, ESI+).

Etapas 7: Preparación de 6-(2-azidopropan-2-il)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol.

Se añadió una disolución de TFA (200 µl, 2 mmoles) en cloroformo (3 ml) lentamente a una mezcla de 6-(2-hidroxiopropan-2-il)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (88 mg, 0,4 mmoles) y azida de sodio (80 mg, 1,2 mmoles) en cloroformo (7 ml) a -5°C a 0°C. Se retiró el baño de refrigeración y se agitó la mezcla a ta durante la noche. Se añadió hidróxido de amonio concentrado hasta que el pH fue básico (papel de pH húmedo). Se añadió DCM (50 ml) y se lavó la capa orgánica con salmuera:agua (1:1), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar el producto 6-(2-azidopropan-2-il)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol bruto (100 mg) como aceite incoloro. Se usó sin más purificación en la siguiente etapa.

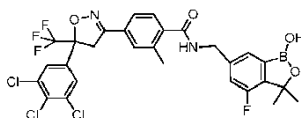
Etapas 8: Preparación de 6-(2-aminopropan-2-il)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol.

Se hidrogenó la disolución de 6-(2-azidopropan-2-il)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (100 mg) en MeOH (6 ml) en H<sub>2</sub> usando Pd/C al 10% (15 mg) como catalizador a presión atmosférica durante 5 h. Se retiró el catalizador por filtración y se evaporó el disolvente a presión reducida para proporcionar producto 6-(2-aminopropan-2-il)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (100 mg) bruto como aceite incoloro. Se usó sin más purificación en la siguiente etapa.

Etapas 9: Preparación de N(2-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)propan-2-il)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida.

A una disolución de 6-(2-aminopropan-2-il)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (100 mg), HATU (277 mg, 0,73 mmoles) y DIPEA (0,2 ml, 1,1 mmoles) en THF (5 ml) se añadió ácido 2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzoico (80 mg, 0,37 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante la noche. Se añadió AE y se lavó la mezcla con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-prep para proporcionar el compuesto del título final N(2-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)propan-2-il)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida (100 mg; rendimiento 38% por 3 etapas) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,99 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,47-7,55 (m, 4H), 7,36 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,41 (d, J=18,4 Hz, 1H), 4,34 (d, J=18,4 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,66 (s, 6H), 1,44 (s, 6H) ppm; pureza HPLC: 99,29% a 220 nm y 99,63% a 254 nm; MS: m/z = 653,8 (M+1, ESI+).

24. N((4-fluoro-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida.



Etapas 1: Preparación de 2-(2-bromo-6-fluoro-4-metilfenil)propan-2-ol.

A un matraz de 3 bocas de 1.000 ml se añadieron 40,7 g (0,402 moles) de diisopropilamina (101,19; 0,7178) y 400 ml de THF anhidro a ta en N<sub>2</sub>. Se enfrió la disolución de mezcla a -78°C y después se añadió n-BuLi (134 ml, 0,402 moles) gota a gota durante 30 min. Después de terminación de la adición, se agitó la mezcla a -78°C durante 1,5 h y después se añadió acetona (46,7 g, 0,804 moles) gota a gota. Se agitó la mezcla de manera continua a -78°C durante 2 h y después a ta durante la noche. Se controló la reacción por LC-MS. Se enfrió rápidamente con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. Se concentró el líquido filtrado por evaporación rotatoria. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con EP-AE (10:1) para proporcionar 2-(2-bromo-6-fluoro-4-metilfenil)propan-2-ol (20 g; rendimiento 40,26%) como aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,30 (s, 1H), 6,97 (d, J= 13,6 Hz, 1H), 5,05 (s, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,59 (d, J= 3,6 Hz, 6H) ppm.

Etapa 2: Preparación de 1-bromo-3-fluoro-2-(2-(metoximetoxi)propan-2-il)-5-metilbenceno.

A una disolución de 2-(2-bromo-6-fluoro-4-metilfenil)propan-2-ol (12 g, 48,56 mmoles) en DCM (120 ml) y diisopropiletilamina (6,9 g, 53,42 mmoles) en DCM (120 ml) se añadió gota a gota clorometil metil éter (4,3 g; 53,42 mmoles) a 0°C en argón y se agitó después la mezcla a ta durante 15 h. Se enfrió rápidamente la mezcla de reacción con agua y se extrajo con AE. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con EP-AE (20:1) para proporcionar 1-bromo-3-fluoro-2-(2-(metoximetoxi)propan-2-il)-5-metilbenceno (10 g, rendimiento del 70,73%) como aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,22 (s, 1H), 6,71-6,75 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,72 (d, J = 5,2 Hz, 6H) ppm.

Etapa 3: Preparación de 2-(3-fluoro-2-(2-(metoximetoxi)propan-2-il)-5-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano.

A una disolución de 1-bromo-3-fluoro-2-(2-(metoximetoxi)propan-2-il)-5-metilbenceno (10 g; 34,34 mmoles) en 1,4-dioxano (100 ml) a ta en N<sub>2</sub> se añadió (Pina)<sub>2</sub>B<sub>2</sub> (13,1 g; 51,51), KOAc (10,1 g; 103,02 mmoles) y Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>·Cl<sub>2</sub> (1,4 g; 1,717 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a 70-80°C durante la noche. Se controló la reacción por LC-MS. Se enfrió la mezcla de reacción a ta y se filtró. Se lavó el líquido filtrado con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se usó el residuo directamente en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 4: Preparación de 4-fluoro-3,3,6-trimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol.

Se mezcló el 2-(3-fluoro-2-(2-(metoximetoxi)propan-2-il)-5-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano bruto con 25 ml de HCl 6 N y se agitó la mezcla de reacción a ta durante la noche. Se controló la reacción por LC-MS. Se extrajo la disolución de reacción con EtOAc, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con EP-AE (5:1 a 2:1) para proporcionar 4-fluoro-3,3,6-trimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (3,5 g, rendimiento del 52,5%) como un sólido amarillo pálido. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,17 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,08 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,49 (s, 6H) ppm.

Etapa 5: Preparación de 4-fluoro-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2] oxaborol-6-carbaldehído.

A una disolución de 4-fluoro-3,3,6-trimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (1,94 g, 10 mmoles) en CCl<sub>4</sub> (19,4 ml) a ta se añadió peróxido de benzoilo (0,24 g; 1,0 mmol) y NBS (3,56 g, 20 mmoles). Se calentó para hacer hervir a reflujo la mezcla de reacción durante 16 h, se enfrió a ta y se trató con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Se acidificó la capa acuosa con HCl 3 N a pH de 3 y se extrajo con AE. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con EP-AE (2:1) para proporcionar 4-fluoro-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-carbaldehído (1,86 g, 89,4% de rendimiento) como un sólido pardo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,04 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 1,55 (d, J = 5,6 Hz, 6H) ppm.

Etapa 6: Preparación de oxima de (E)-4-fluoro-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2] oxaborol-6-carbaldehído.

A una disolución de 4-fluoro-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2] oxaborol-6-carbaldehído (1,86 g; 8,94 mmoles) y NH<sub>2</sub>OH·HCl (0,69 g; 9,84 mmoles) en THF (16 ml) y H<sub>2</sub>O (4 ml) a ta se añadió NaOAc (0,92 g; 11,18 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante 3 h y se diluyó con H<sub>2</sub>O. Se extrajo la mezcla con AE y se separó la capa orgánica. Se lavó la disolución orgánica con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con EP-AE (5:1 a 2:1) para proporcionar oxima de (E)-4-fluoro-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-carbaldehído (1,8 g, rendimiento del 95,8%) como un sólido amarillo claro. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,38 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,46 (dd, J = 1,2 Hz, J = 11,2 Hz, 1H), 1,524 (s, 6H) ppm.

Etapa 7: Preparación de 6-(aminometil)-4-fluoro-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol.

A una disolución de oxima de (E)-4-fluoro-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2] oxaborol-6-carbaldehído (1,8 g; 8,57 mmoles) en ácido acético (18 ml) a ta se añadió polvo de Zn (2,8 g; 42,85 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a 40 a 45°C durante 3 h. Se enfrió la mezcla a ta, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 6-(aminometil)-4-fluoro-3,3-dimetilbenzo[c][1,2] oxaborol-1(3H)-ol bruto como sólido blanco. Se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

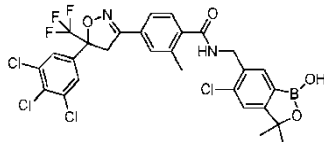
Etapa 8: Preparación de N-((4-fluoro-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2] oxaborol-6-il)metil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida.

A una disolución de ácido 2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzoico bruto (0,45 g, 1 mmol) en DMF (5 ml) a ta en N<sub>2</sub> se añadió HBTU (0,76 g, 2 mmoles), seguido por DIPEA (0,39 g, 3 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante la noche. Se purificó la mezcla de reacción por cromatografía sobre gel de sílice eluido con EP-DCM (1:1) para proporcionar un compuesto intermedio activado de ácido, que se usó directamente para mezclar con 6-(aminometil)-4-fluoro-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (0,3 g, 1,44



mmoles) en 5 ml de DMF. Se agitó la mezcla de reacción a ta durante la noche. Se controló la reacción por LC-MS. Se purificó la disolución de reacción por HPLC -prep para proporcionar el compuesto del título final (260 mg, rendimiento del 40,4%) como un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,31 (s, 1H), 8,97 (t, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,63-7,62 (m, 2H), 7,53-7,51 (m, 2H), 7,24 (d, 1H), 4,50 (d,  $J$  = 5,6 Hz, 2H), 4,43-4,31 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,53 (s, 6H) ppm; pureza HPLC: 97,9% a 220 nm y 99,6 a 254 nm; MS (ESI+):  $m/z$  = 643 (M+1).

25a. N-((5-cloro-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida.



Etapla 1: Preparación de ácido 5-amino-2-bromo-4-metilbenzoico.

- 10 A una disolución enfriada (5°C) de ácido 3-amino-4-metilbenzoico (3,02 g, 20 mmoles) en DMF (20 ml) se añadió NBS (3,38 g, 19 mmoles) en pequeñas porciones en tal proporción que la temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo por debajo de 15°C. Después de agitarse durante una hora, se vertió la mezcla de reacción sobre agua de hielo (100 ml) con agitación. Se recogió el sólido formado por filtración y se lavó la torta de masa filtrante con agua de hielo (3 x 100 ml) y después se secó a 60°C a alto vacío para proporcionar ácido 5-amino-2-bromo-4-metilbenzoico (3,55 g, rendimiento del 77,5%) como un sólido rosa. MS:  $m/z$  = 230,0 (M+1, ESI+).

Etapla 2: Preparación de 5-amino-2-bromo-4-metilbenzoato de metilo.

- 20 A una disolución de ácido 5-amino-2-bromo-4-metilbenzoico (3,55 g, 15,5 mmoles) en metanol (60 ml) a ta se añadió lentamente  $\text{SOCl}_2$  (1,69 ml). Se calentó para hacer hervir a reflujo la mezcla de reacción durante 2 h, se enfrió a ta, se enfrió rápidamente con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró. Se lavó el residuo con éter de petróleo (EP) para proporcionar 5-amino-2-bromo-4-metilbenzoato de metilo (3,6 g, rendimiento del 95,5%) como un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,90 (a s, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,30 (s, 3H) ppm; MS:  $m/z$  = 244,0 (M+1, ESI+).

Etapla 3: Preparación de 2-bromo-5-cloro-4-metilbenzoato de metilo.

- 25 A una disolución de 5-amino-2-bromo-4-metilbenzoato de metilo (4,86 g, 20 mmoles) en ácido clorhídrico (6 N, 50 ml) se añadió nitrito de sodio (1,38 g, 20 mmoles) cuidadosamente a -5°C. Después de una hora, se añadió la mezcla obtenida a una disolución en ebullición del cloruro de cobre (I) (3,96 g, 40 mmoles) en agua (50 ml) gota a gota y se calentó para hacer hervir a reflujo la mezcla resultante con agitación durante 2 h. Se enfrió la mezcla a ta y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con EP para proporcionar 2-bromo-5-cloro-4-metilbenzoato de metilo (3,4 g, rendimiento del 64,4%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,82 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,51 (s, 3H) ppm; MS:  $m/z$  = 265,0 (M+1, ESI+).

Etapla 4: Preparación de 2-(2-bromo-5-cloro-4-metilfenil)propan-2-ol.

- 35 A una disolución de 2-bromo-5-cloro-4-metilbenzoato de metilo (4,0 g, 15,2 mmoles) en THF seco (100 ml) se añadió MeMgI (20,3 ml, 60,8 mmoles) gota a gota a 0°C y después se agitó la mezcla a ta durante la noche. Se enfrió rápidamente la mezcla de reacción con agua saturada con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo con AE. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con EP-AE (20:1) para proporcionar 2-(2-bromo-5-cloro-4-metilfenil)propan-2-ol (2,96 g; rendimiento del 74%) como aceite incoloro. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,66 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,72 (s, 6H) ppm.

- 40 Etapla 5: Preparación de 1-bromo-4-cloro-2-(2-(etoximetoxi)propan-2-il)-5-metilbenceno.

- 45 Se agitó una mezcla de 2-(2-bromo-5-cloro-4-metilfenil)propan-2-ol (4,5 g; 17,1 mmoles), (clorometoxi)etano (3,2 g, 34,2 mmoles) y DIPEA (6,6 g, 51,3 mmoles) en DCM (50 ml) a 40°C durante la noche en argón. Se añadió agua (50 ml) y se extrajo la mezcla con DCM (2 x 50 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con EP-AE (10:1) para proporcionar 1-bromo-4-cloro-2-(2-(etoximetoxi)propan-2-il)-5-metilbenceno (4,27 g, rendimiento del 77,5%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,67 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,55 (c, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,65 (s, 6H), 1,08 (t, 3H) ppm; MS:  $m/z$  = 344,8 (M+ $\text{Na}^+$ , ESI+).

Etapla 6: Preparación de 2-(4-cloro-2-(2-(etoximetoxi)propan-2-il)-5-etilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano.

- 50 Se agitó una mezcla de 1-bromo-4-cloro-2-(2-(etoximetoxi)propan-2-il)-5-metilbenceno (1,54 g, 4,8 mmoles), bis(pinacolato)diboro (3,05 g, 12 mmoles),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$  (105 mg, 0,144 mmoles) y KOAc (1,18 g, 12 mmoles) en 1,4-

dioxano (100 ml) a 80°C durante la noche en atmósfera de argón. Se extrajo la mezcla de reacción con DCM (100 ml x 2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con EP-AE (10:1) para proporcionar 2-(4-cloro-2-(2-(etoximetoxi)propan-2-il)-5-etilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano.

5 Etapa 7: Preparación de 5-cloro-3,3,6-trimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol.

A una disolución de 2-(4-cloro-2-(2-(etoximetoxi)propan-2-il)-5-etilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,77 g, 4,8 mmoles) en THF (24 ml) se añadió HCl 6 N (24 ml). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante la noche. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con AE. Se lavaron las capas orgánicas con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con EP-AE (20:1) para proporcionar 5-cloro-3,3,6-trimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (540 mg; rendimiento 53,6% por 2 etapas) como un aceite amarillo claro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,13 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,46 (s, 6H) ppm; MS: m/z = 210,9 (M+1, ESI+).

Etapa 8: Preparación de 5-cloro-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2] oxaborol-6-carbaldehído.

A una disolución de 5-cloro-3,3,6-trimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (540 mg, 2,57 mmoles) en CCl<sub>4</sub> (30 ml) a ta se añadió peróxido de benzoílo (62 mg, 0,26 mmoles) seguido por NBS (915 mg, 5,14 mmoles). Se calentó para hacer hervir a reflujo la mezcla de reacción durante 16 h, se enfrió a ta y se trató con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Se acidificó la capa acuosa con HCl 3 N a pH de 3 y se extrajo con AE. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con DCM-MeOH (20:1) para proporcionar 5-cloro-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-carbaldehído (310 mg; rendimiento 53,8%) como un sólido amarillo pálido. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,38 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 1,50 (s, 6H) ppm; MS: m/z = 224,9 (M+1, ESI+).

Etapa 9: Preparación de oxima de 5-cloro-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2] oxaborol-6-carbaldehído.

A una disolución de 5-cloro-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2] oxaborol-6-carbaldehído (200 mg, 0,89 mmoles) y NH<sub>2</sub>OH·HCl (74 mg, 1,07 mmoles) en THF (12 ml) y H<sub>2</sub>O (3 ml) a ta se añadió NaOAc (110 mg, 1,34 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h y se diluyó con H<sub>2</sub>O. Se extrajo la mezcla con AE y se separó la capa orgánica. Se lavó la disolución orgánica con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar compuesto oxima de 5-cloro-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2] oxaborol-6-carbaldehído bruto como un sólido amarillo claro. Se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

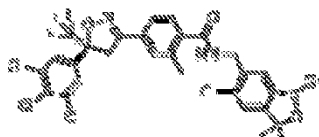
Etapa 10: Preparación de 6-(aminometil)-5-cloro-3,3-dimetilbenzo[c][1,2] oxaborol-1(3H)-ol.

A una disolución de oxima del 5-cloro-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2] oxaborol-6-carbaldehído (213 mg, 0,89 mmoles) en AcOH (5 ml) a ta se añadió polvo de cinc (228 mg, 3,56 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a 40°C durante 4 h en atmósfera de argón. Se añadió metanol y se filtró la mezcla por Celite. Se concentró el líquido filtrado y se purificó el residuo por HPLC-prep [H<sub>2</sub>O-MeCN(TFA al 0,01%)] para proporcionar 6-(aminometil)-5-cloro-3,3-dimetilbenzo[c][1,2] oxaborol-1(3H)-ol como una sal de TFA (183 mg; rendimiento del 60% por 2 etapas). MS: m/z = 226,0 (M+1, ESI+).

Etapa 11: Preparación de N-((5-cloro-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida.

A una disolución de ácido 4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-isoxazol-3-il)-2-metilbenzoico (138 mg, 0,31 mmoles), se añadió una sal de TFA de 6-(aminometil)-5-cloro-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (103 mg, 0,31 mmoles) y BEP (127 mg, 0,46 mmoles) en DMF (10 ml), DIPEA (160 mg, 1,24 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante la noche. Se añadió agua y se extrajo la mezcla tres veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-prep para proporcionar N-((5-cloro-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida (78 mg, rendimiento del 38%) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,21 (s, 1H), 8,93 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,55-7,64 (m, 4H), 4,53 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 4,38 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,31 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 2,41 (s, 3 H), 1,46 (s, 6H) ppm; pureza HPLC: 100% a tanto 220 nm como 254 nm. MS (ESI+): m/z = 661 (M+1).

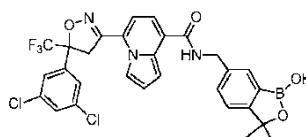
25b. (S)-N-((5-cloro-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida.



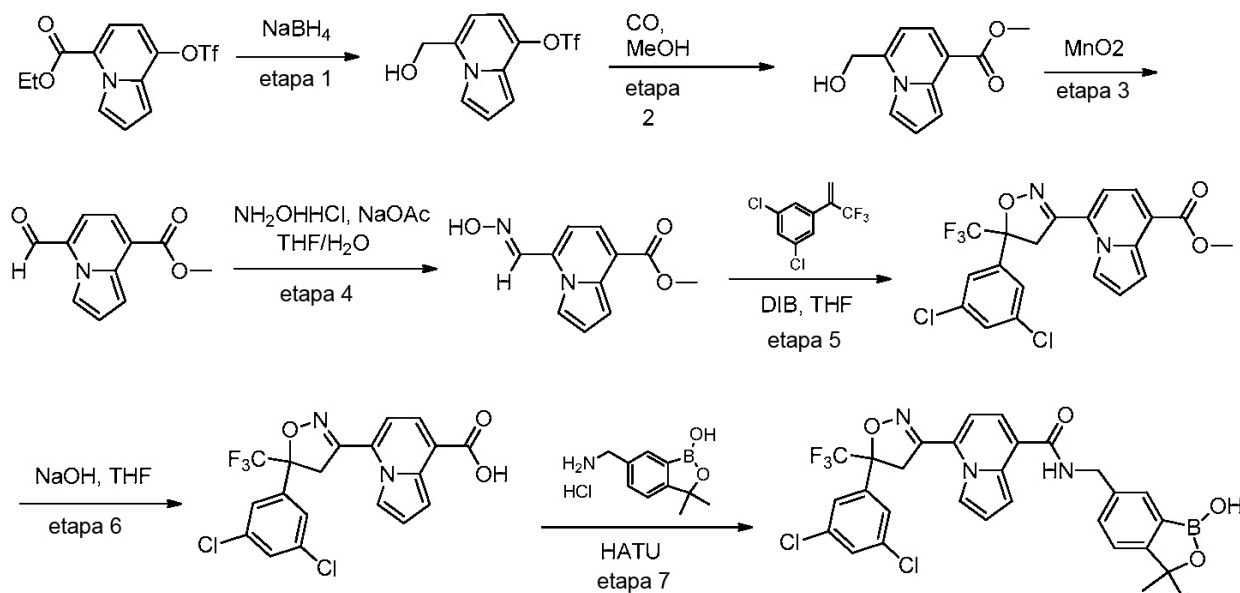
Se obtiene el compuesto del título por separación de la mezcla racémica de N-((5-cloro-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida con cromatografía de columna quiral. Se disuelve la mezcla racémica en el disolvente de fase móvil y se separa por cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC). Las condiciones cromatográficas son: columna CHIRALCEL OJ-H (tamaño de columna: 0,46 cm de D. I. x 15 cm de longitud), fase móvil CO<sub>2</sub>/MeOH = 70/30 (p/p), caudal 2,0 ml/min, longitud de onda del detector UV 220 nm y temperatura 35°C.

## Ejemplo 2

26a. 5-(5-(3,5-Diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)indolizin-8-carboxamida.



Se preparó el compuesto del título por el siguiente esquema:



Etapas 1: Preparación de trifluorometanosulfonato de 5-(hidroximetil)indolizin-8-ilo.

A una disolución de 8-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)indolizin-5-carboxilato de etilo (30 g, 89 mmoles) en MeOH (300 ml) se añadió NaBH<sub>4</sub> (13,5 g, 0,356 moles) a 0°C en N<sub>2</sub>. Se agitó la mezcla de reacción a ta durante la noche. Después de terminación, se añadió a la reacción agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar el producto deseado trifluorometanosulfonato de 5-(hidroximetil)indolizin-8-ilo (50 g, bruto).

Etapas 2: Preparación de 5-(hidroximetil)indolizin-8-carboxilato de metilo.

A una disolución de trifluorometanosulfonato de 5-(hidroximetil)indolizin-8-ilo (25 g, 0,085 moles) en MeOH (600 ml) se añadió Et<sub>3</sub>N (25,7 g, 0,254 moles) y Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,5 g, 10%). Se agitó la mezcla de reacción en CO (345 kPa (50 psi)) a 50°C durante 2 h. Se concentró la mezcla. Se purificó el producto bruto por columna (EP: EtOAc=50:1) para proporcionar el producto deseado 5-(hidroximetil)indolizin-8-carboxilato de metilo (10 g, rendimiento 57%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,62 (d, 1H, J=8,0 Hz), 7,55 (s, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,81 (d, 1H, J=8,0 Hz), 5,76 (m, 1H), 4,76 (d, 1H, J=5,6 Hz), 3,89 (s, 3H) ppm.

Etapas 3: Preparación de 5-formilindolizin-8-carboxilato de metilo.

A una disolución de 5-(hidroximetil)indolizin-8-carboxilato de metilo (13 g, 63,41 mmoles) en DCM (300 ml) se añadió MnO<sub>2</sub> (55 g, 0,634 moles) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a ta durante la noche. Después de la terminación, se filtró la reacción y se concentró. Se purificó el producto bruto por columna (EP: EtOAc=300:1) para proporcionar el producto deseado 5-formilindolizin-8-carboxilato de metilo (5,8 g, rendimiento 45%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 10,01 (s, 1H), 8,90-8,91 (m, 1H), 7,31-7,35 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,68-7,70 (d, 1H, J=1 Hz), 7,29-7,31 (m, 1H), 7,14-7,16 (m, 1H), 3,97 (s, 3H) ppm.

Etapa 4: Preparación de (E)-5-((hidroxiimino)metil)indolizin-8-carboxilato de metilo.

A una disolución de 5-formilindolizin-8-carboxilato de metilo (203 mg, 1,0 mmol) y  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (105 mg, 1,5 mmoles) en THF (30 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (8 ml) a ta se añadió NaOAc (164 mg, 2,0 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 2 h. Se extrajo la mezcla con AE (2×40 ml). Se secaron las capas orgánicas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. Se usó el residuo en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 5: Preparación de 5-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxilato de metilo.

Se añadió una disolución de (E)-5-((hidroxiimino)metil)indolizin-8-carboxilato de metilo (1,0 mmol) bruto en THF (10 ml) a una disolución agitada de DIB (644 mg, 2,0 mmoles) y 1,3-dicloro-5-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benceno (480 mg, 2,0 mmoles) en THF (15 ml) a ta. Después se calentó la mezcla a 68°C durante 2 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el producto bruto por TLC -prep y Combiflash para proporcionar 5-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxilato de metilo (30 mg; rendimiento 7% por 2 etapas). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8,52 (d,  $J=2,0$  Hz, 1H), 7,77 (t,  $J=1,6$  Hz, 1H), 7,57-7,62 (m, 3H), 7,23-7,27 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 4,57 (d,  $J=18,0$  Hz, 1H), 4,46 (d,  $J=18,0$  Hz, 1H), 3,87 (s, 3H) ppm; MS:  $m/z$  = 456,7 (M+1, ESI+).

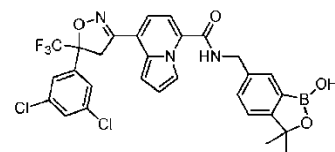
Etapa 6: Preparación de ácido 5-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxílico.

Se agitó una disolución de 5-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxilato de metilo (30 mg, 0,066 mmoles) y NaOH (14 mg, 0,33 mmoles) en  $\text{H}_2\text{O}$ -THF (1:1, 10 ml) a ta durante 3 h. Se acidificó la mezcla con HCl 2 N y se extrajo con acetato de etilo (3×20 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por TLC -prep para proporcionar ácido 5-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxílico (10 mg; rendimiento 34%) como un sólido amarillo. MS:  $m/z$  = 442,7 (M+1, ESI+).

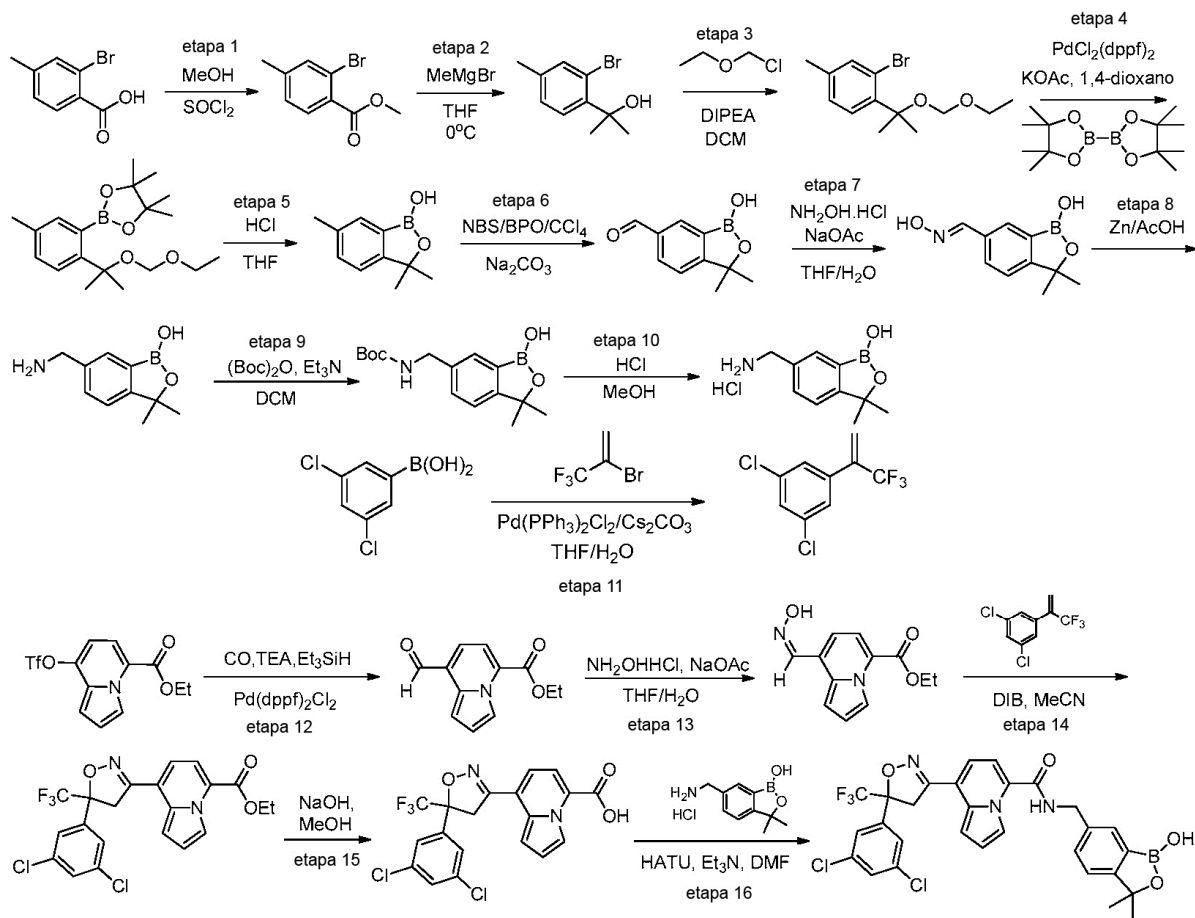
Etapa 7: Preparación de 5-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-fenil)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-fenil)metil)indolizin-8-carboxamida.

A una disolución de ácido 5-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxílico (10 mg, 0,023 mmoles), HATU (13 mg, 0,035 mmoles) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,02 ml, 0,11 mmoles) en DMF (5 ml) se añadió hidrocloreuro de 6-(aminometil)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (10 mg, 0,046 mmoles). Se agitó la mezcla a ta durante la noche. Se añadió AE (40 ml) y se lavó la mezcla con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-prep para proporcionar el compuesto del título 5-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-il)metil)indolizin-8-carboxamida (4,8 mg; rendimiento 34%) como un sólido amarillo. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9,16 (t,  $J=6,0$  Hz, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,66-7,68 (m, 3H), 7,46 (d,  $J=7,6$  Hz, 1H), 7,39 (d,  $J=7,6$  Hz, 1H), 7,28-7,30 (m, 2H), 7,05-7,12 (m, 2H), 4,54-4,63 (m, 4H), 1,44 (s, 6H) ppm; pureza HPLC: 100,0% a 220 nm y 100,0% a 254 nm; MS:  $m/z$  = 615,7 (M+1, ESI+).

26b. 8-(5-(3,5-Diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-il)metil)indolizin-5-carboxamida.



Se preparó el compuesto del título por el siguiente esquema:



Etapla 1: Preparación de 2-bromo-4-metilbenzoato de metilo.

A una disolución de ácido 2-bromo-4-metilbenzoico (21,5 g, 100 mmoles) en MeOH (250 ml) se añadió cloruro de tionilo (10,9 ml, 150 mmoles) gota a gota y después se calentó para hacer hervir a reflujo la mezcla de reacción durante 4 h. Se destiló MeOH y se añadió agua. Se extrajo con AE y se lavó la capa orgánica con disolución saturada de bicarbonato de sodio, salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con EP-AE (20:1) para proporcionar 2-bromo-4-metilbenzoato de metilo (22,3 g, rendimiento 97%) como aceite incoloro.

Etapla 2: Preparación de 2-(2-bromo-4-metilfenil)propan-2-ol.

A una disolución de 2-bromo-4-metilbenzoato de metilo (22,3 g, 97,4 mmoles) en THF (100 ml) se añadió MeMgBr (130 ml, 3 M, 0,39 moles) gota a gota a 0°C en argón y se agitó después la mezcla a ta durante 16 h. Se enfrió rápidamente la mezcla de reacción con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado y se extrajo con AE. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con EP-AE (20:1) para proporcionar 2-(2-bromo-4-metilfenil)propan-2-ol (19,2 g, rendimiento 86%) como un sólido blanco.

Etapla 3: Preparación de 2-bromo-1-(2-(etoximetoxi)propan-2-il)-4-metilbenceno.

A una disolución de 2-(2-bromo-4-metilfenil)propan-2-ol (19,2 g, 83,8 mmoles) en DCM (100 ml) se añadió (clorometoxi)etano (15,85 g, 168 mmoles) seguido por adición de DIPEA (32,44 g, 251 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a 40°C durante 14 h. Se añadió agua (200 ml) y se extrajo la mezcla tres veces con DCM. Se lavaron los extractos combinados con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con EP-AE (20:1) para proporcionar compuesto 2-bromo-2-(2-(etoximetoxi)propan-2-il)-4-metilbenceno (21,8 g, rendimiento 91%) como aceite amarillo. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,38 (s, 1 H), 7,28 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1 H), 7,00 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 3,58 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 2,22 (s, 3H), 1,67 (s, 6H), 1,11 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3 H) ppm.

Etapas 4: Preparación de 2-(2-(2-(etoximetoxi)propan-2-il)-5-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano.

- 5 Se agitó una mezcla de compuesto 2-bromo-1-(2-(etoximetoxi)propan-2-il)-4-metil- benceno (21,8 g, 76,2 mmoles), bis(pinacolato)diboro (38,72 g, 152 mmoles),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$  (1,67 g, 2,29 mmoles) y KOAc (14,94 g, 152 mmoles) en 1,4-dioxano (250 ml) a 80°C durante la noche en argón. Se añadió agua (200 ml) y se extrajo la mezcla tres veces con acetato de etilo. Se lavaron los extractos combinados con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con EP-AE (20:1) para proporcionar compuesto 2-(2-(2-(etoximetoxi)propan-2-il)-5-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como un sólido blanco.

Etapas 5: Preparación de 3,3,6-trimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol.

- 10 A una disolución de compuesto 2-(2-(2-(etoximetoxi)propan-2-il)-5-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (76,2 mmoles) en THF (100 ml) se añadió HCl 6 N (381 ml). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante la noche y se extrajo la mezcla obtenida tres veces con acetato de etilo. Se lavaron los extractos combinados con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con EP-AE (20:1) para proporcionar 3,3,6-trimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (6,87 g; rendimiento 51,2% por 2 etapas) como un sólido blanco. MS:  $m/z$  = 177,1 (M+1, ESI+).

Etapas 6: Preparación de 1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-carbaldehído.

- 20 A una disolución de 3,3,6-trimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (6,87 g, 39 mmoles) en  $\text{CCl}_4$  (100 ml) a ta se añadió peróxido de benzoilo (0,944 g, 3,9 mmoles) seguido por NBS (13,9 g, 78 mmoles). Se calentó para hacer hervir a reflujo la mezcla de reacción durante 16 h, se enfrió a ta y se trató con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Se acidificó la capa acuosa con HCl 3 N a pH de 3 y se extrajo con AE. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con DCM-MeOH (20:1) para proporcionar 1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-carbaldehído (4,85 g; rendimiento 65,4%) como un sólido amarillo pálido. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,06 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 1,58 (s, 6H) ppm. MS:  $m/z$  = 191,1 (M+1, ESI+).

- 25 Etapas 7: Preparación de oxima de (E)-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]-oxaborol-6-carbaldehído.

- 30 A una disolución de 1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6- carbaldehído (9,0 g, 47,4 mmoles) y  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (3,92 g, 56,9 mmoles) en THF (100 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (25 ml) a ta se añadió NaOAc (5,83 g, 71,1 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h y se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$ . Se extrajo la mezcla con AE y se separó la capa orgánica. Se lavó la disolución orgánica con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar compuesto oxima de (E)-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-carbaldehído bruto como un sólido amarillo claro. Se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapas 8: Preparación de 6-(aminometil)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol.

- 35 A una disolución de compuesto oxima de (E)-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-carbaldehído (47,4 mmoles) bruto en AcOH (60 ml) a ta se añadió polvo de cinc (12,3 g, 190 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a 40°C durante 4 h en atmósfera de argón. Se añadió metanol y se filtró la mezcla por Celite. Se concentró el líquido filtrado y se disolvió en acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua. Se liofilizó la capa acuosa para proporcionar el compuesto 6-(aminometil)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol bruto como un sólido amarillo claro. Se usó en la siguiente etapa sin más purificación. MS:  $m/z$  = 192,0 (M+1, ESI+).

Etapas 9: Preparación de (1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]-oxaborol-6-il)metilcarbamato de terc-butilo.

- 40 A una disolución de compuesto 6-(aminometil)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]-oxaborol-1(3H)-ol (47,4 mmoles) bruto y  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (20,5 g, 94,8 mmoles) en DCM (150 ml) a ta se añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  (20 ml, 142,2 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante 3 h a ta. Se vertió la mezcla en agua y se extrajo con DCM. Se lavó la capa orgánica con agua, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar compuesto (1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil-carbamato de terc-butilo bruto. Se usó en la siguiente etapa sin más purificación. MS:  $m/z$  = 314,0 (M+23, ESI+).

Etapas 10: Preparación de hidrocloreto de 6-(aminometil)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol.

- 50 A una disolución de compuesto (1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metilcarbamato de terc-butilo (47,4 mmoles) bruto en metanol (150 ml) se añadió HCl (50 ml, 94,8 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante 16 h a ta. Se eliminó el disolvente para proporcionar compuesto hidrocloreto de 6-(aminometil)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (7,3 g; rendimiento 67% por 4 etapas). MS:  $m/z$  = 192,1 (M+1, ESI+).

Etapas 11: Preparación de 1,3-dicloro-5-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benceno.

Se calentó una mezcla de ácido 3,5-diclorofenilborónico (3,8 g, 20,0 mmoles), 2-bromo-3,3,3-trifluoro- prop-1-eno (4,9 g, 28 mmoles),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (20 ml, 2 M, 40 mmoles) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (421 mg) en THF (30 ml) a 70°C en un tubo sellado durante 4 h. Se enfrió la mezcla a ta y se repartió entre éter y  $\text{H}_2\text{O}$ . Se extrajo la capa acuosa con AE y se

secaron las capas orgánicas combinadas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el producto bruto por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con hexanos para proporcionar 1,3-dicloro-5-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benceno (3,85 g; rendimiento 80%). RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,41 (s, 1H), 7,35 (s, 2H), 6,06 (s, 1H), 5,83 (s, 1H) ppm.

5 Etapa 12: Preparación de 8-formilindolizin-5-carboxilato de etilo.

A una disolución de 8-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)indolizin-5-carboxilato de etilo (4 g, 11,87 mmoles) en DMF (1.200 ml) se añadió TEA (3,6 g, 35,61 mmoles),  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (4,14 g, 35,61 mmoles) y  $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2$  (0,9 g, 10% en moles) en  $\text{N}_2$ . Se agitó la mezcla de reacción a  $60^\circ\text{C}$  en CO (345 kPa (50 psi)) durante la noche. Se concentró la mezcla y al residuo se añadió AE y agua, se lavó con salmuera, se secó y se concentró y se purificó por columna para proporcionar producto 8-formilindolizin-5-carboxilato de etilo (1 g, rendimiento 39%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,15 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 4,46 (c, 2H), 1,39 (t, 3H) ppm.

Etapa 13: Preparación de (E)-8-((hidroxiimino)metil)indolizin-5-carboxilato de etilo.

A una disolución de 8-formilindolizin-5-carboxilato de etilo (100 mg, 0,46 mmoles) y  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (48 mg, 0,69 mmoles) en THF (10 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (3 ml) a ta se añadió NaOAc (75 mg, 0,92 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 2 h. Se extrajo la mezcla con AE (2  $\times$  20 ml). Se secaron las capas orgánicas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. Se usó el residuo en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 14: Preparación de 8-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-5-carboxilato de etilo.

Se añadió una disolución de (E)-8-((hidroxiimino)metil)indolizin-5-carboxilato de etilo (0,46 mmoles) bruto en THF (5 ml) lentamente a una disolución agitada de diacetato de yodobenceno,  $\text{PhI(OAc)}_2$ , DIB, 296 mg, 0,92 mmoles) y 1,3-dicloro-5-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benceno (222 mg, 0,92 mmoles) en THF (10 ml) a ta. Se agitó la mezcla durante 1 h a ta. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el producto bruto por TLC -prep y después combiflash para proporcionar 8-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-5-carboxilato de etilo (50 mg, rendimiento 23% por 2 etapas). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,66 (t,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,84 (t,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,68-7,71 (m, 3H), 7,25-7,27 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 4,43-4,56 (m, 4H), 1,41 (t,  $J = 2,0$  Hz, 3H) ppm; MS:  $m/z = 471,7$  ( $M+1$ , ESI+).

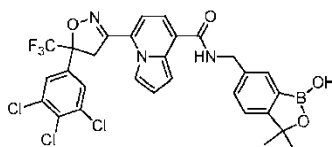
Etapa 15: Preparación de ácido 8-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-5-carboxílico.

Se agitó una disolución de 8-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-5-carboxilato de etilo (50 mg, 0,11 mmoles) y NaOH (21 mg, 0,55 mmoles) en  $\text{H}_2\text{O-MeOH}$  (1:1, 20 ml) a ta durante 3 h. Se acidificó la mezcla con HCl 2 N y se extrajo con acetato de etilo (3  $\times$  20 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por TLC -prep para proporcionar ácido 8-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-5-carboxílico (23 mg, rendimiento 47%) como un sólido amarillo. MS:  $m/z = 443,7$  ( $M+1$ , ESI+).

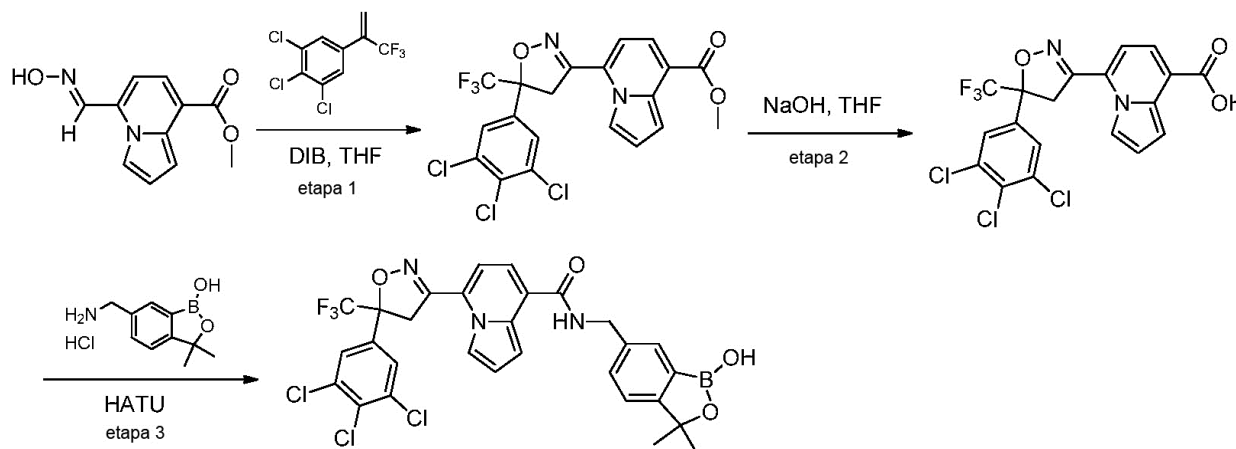
Etapa 16: Preparación de 8-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-il)metil)indolizin-5-carboxamida.

A una disolución de ácido 8-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-5-carboxílico (23 mg, 0,052 mmoles), HATU (30 mg, 0,078 mmoles) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,02 ml, 0,104 mmoles) en DMF (10 ml) se añadió hidrocloreuro de 6-(aminometil)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (24 mg, 0,104 mmoles). Se agitó la mezcla a ta durante la noche. Se añadió AE (50 ml) y se lavó la mezcla con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-prep para proporcionar el compuesto del título 8-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-il)metil)indolizin-5-carboxamida (13 mg, rendimiento 40%) como un sólido amarillo. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9,50 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,67 (s, 3H), 7,47 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,40 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,21 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,17 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,57 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 4,48 (d,  $J = 18,0$  Hz, 1H), 4,38 (d,  $J = 18,0$  Hz, 1H), 1,44 (s, 6H) ppm; pureza HPLC: 100,0% a 220 nm y 100,0% a 254 nm; MS:  $m/z = 616,0$  ( $M+1$ , ESI+).

27a. N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-il)metil)-5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxamida.



Se preparó el compuesto del título por el siguiente esquema:



Etapa 1: Preparación de 5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxilato de metilo.

- 5 Se añadió una disolución de (E)-5-((hidroxiimino)metil)indolizin-8-carboxilato de metilo (300 mg, 1,37 mmoles) bruto en THF (20 ml) a una disolución agitada de DIB (882 mg, 2,74 mmoles) y 1,2,3-tricloro-5-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benceno (750 mg, 2,74 mmoles) en THF (15 ml) a ta. Se calentó la mezcla a 68°C durante 2 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el producto bruto por TLC -prep y después Combiflash para proporcionar 5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxilato de metilo (70 mg, rendimiento 10%).

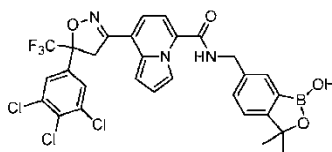
Etapa 2: Preparación de ácido 5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxílico.

- 15 Se agitó una disolución de 5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro- isoxazol-3-il)indolizin-8-carboxilato de metilo (70 mg, 0,14 mmoles) y NaOH (30 mg, 0,75 mmoles) en H<sub>2</sub>O-THF (1:1, 10 ml) a ta durante 3 h. Se acidificó la mezcla con HCl 2 N y se extrajo con acetato de etilo (3×20 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por TLC -prep para proporcionar ácido 5-(5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxílico (24 mg, rendimiento 35%) como un sólido amarillo. MS: m/z = 477,0 (M+1, ESI+).

Etapa 3: Preparación de N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxamida.

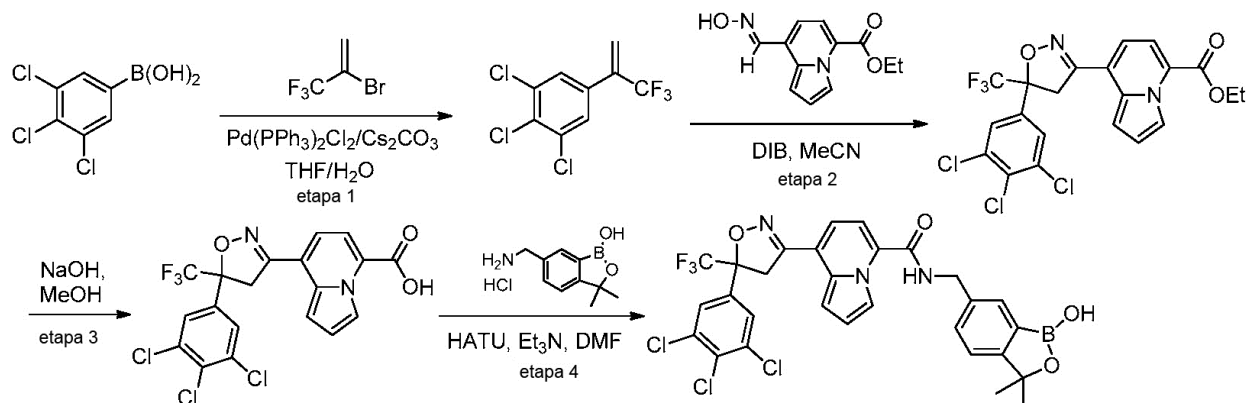
- 20 A una disolución de ácido 5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-isoxazol-3-il)indolizin-8-carboxílico (24 mg, 0,05 mmoles), HATU (29 mg, 0,075 mmoles) y Et<sub>3</sub>N (0,03 ml, 0,15 mmoles) en DMF (10 ml) se añadió hidrocloruro de 6-(aminometil)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (23 mg, 0,1 mmol). Se agitó la mezcla a ta durante la noche. Se añadió AE (30 ml) y se lavó la mezcla con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-prep para proporcionar el compuesto del título N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxamida (8 mg; rendimiento 25%) como un sólido amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,16 (t, J=6,0 Hz, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,90 (s, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,47 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,29 (s, 2H), 7,06-7,12 (m, 2H), 4,54-4,68 (m, 4H), 1,44 (s, 6H) ppm; pureza HPLC: 100,0% a 220 nm y 100,0% a 254 nm; MS: m/z = 649,7 (M+1, ESI+).

- 30 27b. N-((1-Hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-8-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-5-carboxamida.





Se preparó el compuesto del título por el siguiente esquema:



Etapas 1: Preparación de 1,2,3-tricloro-5-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benceno.

Se calentó una mezcla de ácido 3,4,5-triclorofenilborónico (4,5 g, 20 mmoles), 2-bromo-3,3,3-trifluoro-prop-1-eno (4,9 g, 28 mmoles),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (20 ml, 2 M, 40 mmoles) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (421 mg) en THF (30 ml) a 70°C en un tubo sellado durante 4 h. Se enfrió la mezcla a ta y se repartió entre éter y  $\text{H}_2\text{O}$ . Se extrajo la capa acuosa con AE y se secaron las capas orgánicas combinadas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el producto bruto por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con hexanos para proporcionar 1,2,3-tricloro-5-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benceno (4,3 g; rendimiento 80%). RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,40 (s, 2 H), 5,99 (s, 1 H), 5,76 (s, 1 H) ppm.

Etapas 2: Preparación de 8-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-5-carboxilato de etilo.

Se añadió una disolución de (E)-8-((hidroxiimino)metil)indolizin-5-carboxilato de etilo (1,15 mmoles) bruto en THF (20 ml) lentamente a una disolución agitada de DIB (528 mg, 1,64 mmoles) y 1,2,3-tricloro-5-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benceno (452 mg, 1,64 mmoles) en THF (10 ml) a ta. Se agitó la mezcla durante 1 h a ta. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el producto bruto por TLC -prep y después Combiflash para proporcionar 8-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-5-carboxilato de etilo (130 mg; rendimiento 22% por 2 etapas). MS:  $m/z$  = 506,7 ( $M+1$ , ESI+).

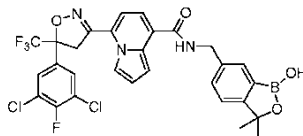
Etapas 3: Preparación de ácido 8-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-5-carboxílico.

Se agitó una disolución de 8-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-5-carboxilato de etilo (130 mg, 0,26 mmoles) y NaOH (52 mg, 1,29 mmoles) en  $\text{H}_2\text{O}$ -MeOH (1:1, 20 ml) a ta durante 3 h. Se acidificó la mezcla con HCl 2 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por TLC -prep para proporcionar ácido 8-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-5-carboxílico (80 mg; rendimiento 65%) como un sólido amarillo. MS:  $m/z$  = 477,0 ( $M+1$ , ESI+).

Etapas 4: Preparación de N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-il)metil)-8-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-5-carboxamida.

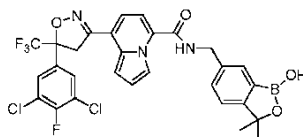
A una disolución de compuesto ácido 8-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-5-carboxílico (80 mg, 0,168 mmoles), HATU (96 mg, 0,252 mmoles) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,08 ml, 0,504 mmoles) en DMF (15 ml) se añadió hidrocloreuro de 6-(aminometil)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (40 mg, 0,168 mmoles). Se agitó la mezcla a ta durante la noche. Se añadió AE (50 ml) y se lavó la mezcla con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-prep para proporcionar el compuesto del título N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-il)metil)-8-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-5-carboxamida (54 mg, rendimiento 61%) como un sólido amarillo. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9,50 (t,  $J=6,0$  Hz, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,49 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,11 (d,  $J=2,8$  Hz, 1H), 6,94 (t,  $J=2,8$  Hz, 1H), 4,57 (d,  $J=5,6$  Hz, 2H), 4,48 (d,  $J=18,0$  Hz, 1H), 4,41 (d,  $J=18,0$  Hz, 1H), 1,44 (s, 6H) ppm; pureza HPLC: 99,64% a 220 nm y 100,0% a 254 nm; MS:  $m/z$  = 649,7 ( $M+1$ , ESI+).

28a. 5-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)indolizin-8-carboxamida.



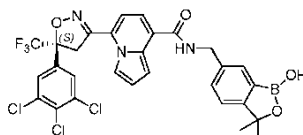
Se puede preparar el compuesto del título siguiendo los métodos descritos anteriormente y usando un material de partida diferente, ácido (3,5-dicloro-4-fluorofenil)borónico.

28b. 8-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)indolizin-5-carboxamida.



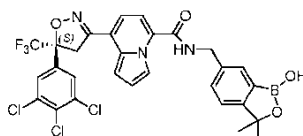
Se puede preparar el compuesto del título siguiendo los métodos descritos anteriormente y usando un material de partida diferente, ácido (3,5-dicloro-4-fluorofenil)borónico.

29a. (S)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxamida.



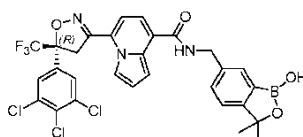
El compuesto del título se puede obtener por separación de la mezcla racémica de 5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)indolizin-8-carboxamida con cromatografía de columna quiral. Se puede disolver la mezcla racémica en el disolvente de fase móvil y se puede separar por cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC). Se pueden usar las condiciones cromatográficas siguientes: columna CHIRALCEL OJ-H (tamaño de columna: 0,46 cm de D. l. × 15 cm de longitud), fase móvil CO<sub>2</sub>/MeOH = 70/30 (p/p), caudal 2,0 ml/min, longitud de onda del detector UV 220 nm y temperatura 35°C.

29b. (S)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-8-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-5-carboxamida.



El compuesto del título se puede obtener por separación de la mezcla racémica de 8-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)indolizin-5-carboxamida con cromatografía de columna quiral. Se puede disolver la mezcla racémica en el disolvente de fase móvil y se puede separar por cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC). Se pueden usar las condiciones cromatográficas siguientes: columna CHIRALCEL OJ-H (tamaño de columna: 0,46 cm de D. l. × 15 cm de longitud), fase móvil CO<sub>2</sub>/MeOH = 70/30 (p/p), caudal 2,0 ml/min, longitud de onda del detector UV 220 nm y temperatura 35°C.

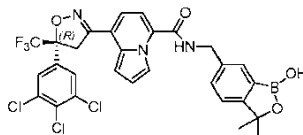
30a. (R)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxamida.



El compuesto del título se puede obtener por separación de la mezcla racémica de 5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)indolizin-8-

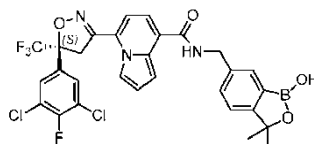
carboxamida con cromatografía de columna quiral. Se puede disolver la mezcla racémica en el disolvente de fase móvil y se puede separar por cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC). Se pueden usar las condiciones cromatográficas siguientes: columna CHIRALCEL OJ-H (tamaño de columna: 0,46 cm de D. l. × 15 cm de longitud), fase móvil CO<sub>2</sub>/MeOH = 70/30 (p/p), caudal 2,0 ml/min, longitud de onda del detector UV 220 nm y temperatura 35°C.

30b. (R)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-8-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-5-carboxamida.



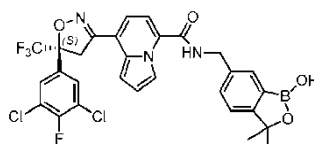
El compuesto del título se puede obtener por separación de la mezcla racémica de 8-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)indolizin-5-carboxamida con cromatografía de columna quiral. Se puede disolver la mezcla racémica en el disolvente de fase móvil y se puede separar por cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC). Se pueden usar las condiciones cromatográficas siguientes: columna CHIRALCEL OJ-H (tamaño de columna: 0,46 cm de D. l. × 15 cm de longitud), fase móvil CO<sub>2</sub>/MeOH = 70/30 (p/p), caudal 2,0 ml/min, longitud de onda del detector UV 220 nm y temperatura 35°C.

31a. (S)-5-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)indolizin-8-carboxamida.



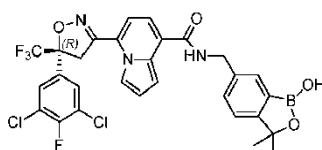
El compuesto del título se puede obtener por separación de la mezcla racémica de 5-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)indolizin-8-carboxamida con cromatografía de columna quiral. Se puede disolver la mezcla racémica en el disolvente de fase móvil y se puede separar por cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC). Se pueden usar las condiciones cromatográficas siguientes: columna CHIRALCEL OJ-H (tamaño de columna: 0,46 cm de D. l. × 15 cm de longitud), fase móvil CO<sub>2</sub>/MeOH = 70/30 (p/p), caudal 2,0 ml/min, longitud de onda del detector UV 220 nm y temperatura 35°C.

31b. (S)-8-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)indolizin-5-carboxamida.



El compuesto del título se puede obtener por separación de la mezcla racémica de 8-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)indolizin-5-carboxamida con cromatografía de columna quiral. Se puede disolver la mezcla racémica en el disolvente de fase móvil y se puede separar por cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC). Se pueden usar las condiciones cromatográficas siguientes: columna CHIRALCEL OJ-H (tamaño de columna: 0,46 cm de D. l. × 15 cm de longitud), fase móvil CO<sub>2</sub>/MeOH = 70/30 (p/p), caudal 2,0 ml/min, longitud de onda del detector UV 220 nm y temperatura 35°C.

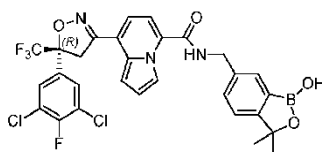
32a. (R)-5-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)indolizin-8-carboxamida.



El compuesto del título se puede obtener por separación de la mezcla racémica de 5-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-

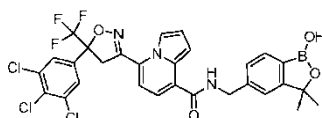
(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)indolizin-8-carboxamida con cromatografía de columna quiral. Se puede disolver la mezcla racémica en el disolvente de fase móvil y se puede separar por cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC). Se pueden usar las condiciones cromatográficas siguientes: columna CHIRALCEL OJ-H (tamaño de columna: 0,46 cm de D. l. × 15 cm de longitud), fase móvil CO<sub>2</sub>/MeOH = 70/30 (p/p), caudal 2,0 ml/min, longitud de onda del detector UV 220 nm y temperatura 35°C.

32b. (R)-8-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)indolizin-5-carboxamida.



El compuesto del título se puede obtener por separación de la mezcla racémica de 8-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)indolizin-5-carboxamida con cromatografía de columna quiral. Se puede disolver la mezcla racémica en el disolvente de fase móvil y se puede separar por cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC). Se pueden usar las condiciones cromatográficas siguientes: columna CHIRALCEL OJ-H (tamaño de columna: 0,46 cm de D. l. × 15 cm de longitud), fase móvil CO<sub>2</sub>/MeOH = 70/30 (p/p), caudal 2,0 ml/min, longitud de onda del detector UV 220 nm y temperatura 35°C.

33a. N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-5-il)metil)-5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxamida.



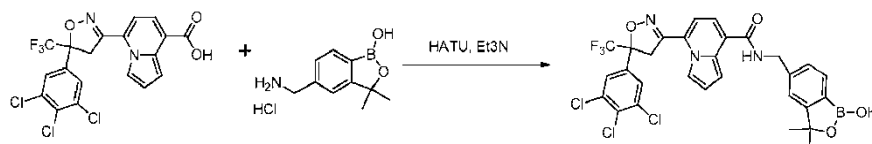
Etapla 1: Preparación de 5-(bromometil)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol.

A una disolución de 3,3,5-trimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (5,0 g, 28,4 mmoles) en CCl<sub>4</sub> (50 ml) a ta se añadió peróxido de benzoilo (0,7 g, 2,8 mmoles) seguido por NBS (5,0 g, 28,4 mmoles). Se calentó para hacer hervir a reflujo la mezcla de reacción durante la noche, se enfrió a ta y se trató con agua. Se extrajo la capa acuosa con AE (20 ml × 3). Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna para proporcionar el producto (4,5 g, rendimiento 62%) como aceite amarillo. MS: 255 y 257 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapla 2: Preparación de hidrocloreto de 5-(aminometil)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol.

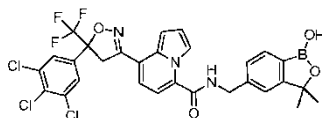
Se agitó la mezcla de 5-(bromometil)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (4,5 g, 1,73 mmoles) en una disolución de NH<sub>3</sub> en MeOH (7 N, 10 ml) a ta durante la noche. Se evaporó la reacción, se diluyó por agua y se lavó con AE. Se concentró la fase acuosa para proporcionar el compuesto bruto deseado (2,5 g, rendimiento 62%) como sólido amarillo: MS: 192 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapla 3: Preparación de N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-5-il)metil)-5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxamida.

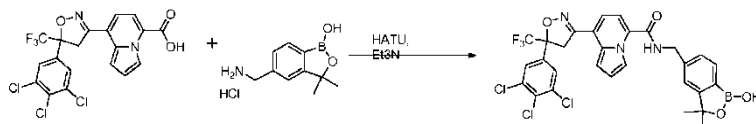


Se puede agitar la disolución de ácido 5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxílico (0,665 mmoles) y HATU (505,4 mg, 1,33 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (15 ml) a ta durante 5 min. Se puede añadir la mezcla a una disolución de hidrocloreto de 5-(aminometil)-3,3-dimetil-benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (181,1 mg, 0,798 mmoles) y TEA (268,7 mg, 2,66 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (15 ml). Se puede agitar después la mezcla a ta durante 2 h. Se puede acidificar la disolución con HCl (1 N) y extraer con AE. Se pueden lavar las capas orgánicas combinadas con salmuera, secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentrar a presión reducida. Se puede purificar el residuo por TLC -prep para proporcionar el compuesto del título final.

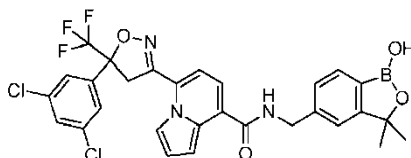
33b. N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-5-il)metil)-8-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-5-carboxamida.



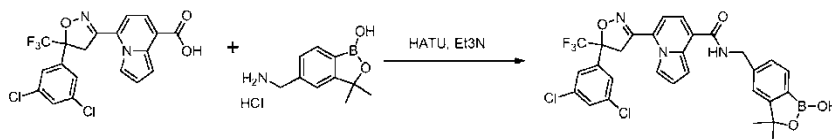
Se puede preparar el compuesto del título siguiendo los métodos descritos anteriormente y la reacción final se muestra a continuación:



34a. 5-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-5-il)metil)indolizin-8-carboxamida.

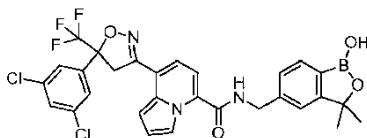


El compuesto del título se puede sintetizar por el siguiente esquema:

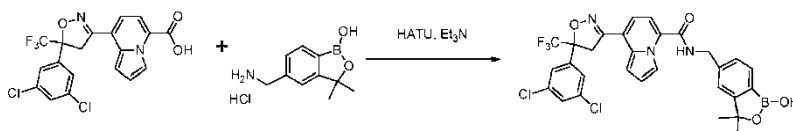


A una disolución de ácido 5-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxílico (0,72 mmoles) en acetonitrilo (5 ml) a 0°C se puede añadir Et<sub>3</sub>N (291,1 mg, 2,88 mmoles), HATU (546,76 mg, 1,44 mmoles) e hidrocioruro de 5-(aminometil)-3,3-dimetil-benczo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (194,2 mg, 0,86 mmoles). Se puede agitar la mezcla de reacción durante la noche a ta. Se vertió la mezcla en disolución de HCl 1 N y se extrajo con AE (20 ml × 3). Se pueden lavar las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se puede purificar el residuo por TLC -prep y HPLC-prep para proporcionar el compuesto del título final.

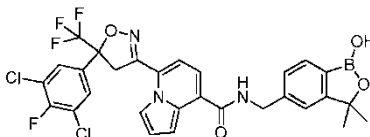
34b. 8-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-5-il)metil)indolizin-5-carboxamida.



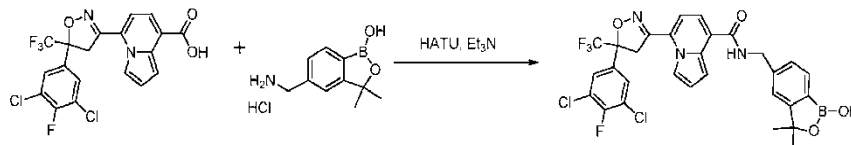
Se puede preparar el compuesto del título siguiendo los métodos descritos anteriormente y la reacción final se muestra a continuación:



35a. 5-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-5-il)metil)indolizin-8-carboxamida.

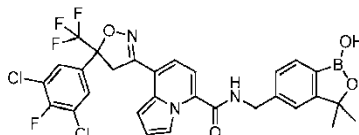


El compuesto del título se puede sintetizar por el siguiente esquema:

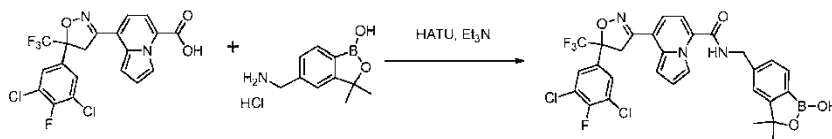


Se puede añadir HATU (350 mg, 0,92 mmoles) a CH<sub>3</sub>CN (5 ml) a 0°C. Después de agitar durante 5 min, se puede añadir la mezcla a una disolución de ácido 5-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxílico (0,46 mmoles), hidrocloreto de 5-(aminometil)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (157 mg, 0,69 mmoles) y TEA (186 mg, 1,83 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (8 ml). Después se puede agitar la disolución a ta durante 2 h. Se puede acidificar la disolución con HCl (1 N) y extraer con AE. Se pueden lavar las capas orgánicas combinadas con salmuera, secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentrar a presión reducida. Se puede purificar el residuo por TLC -prep para proporcionar el compuesto del título final.

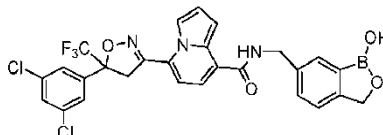
- 10 35b. 8-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-5-il)metil)indolizin-5-carboxamida.



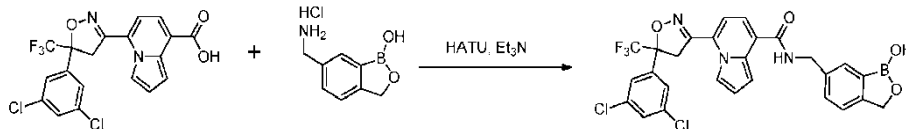
Se puede preparar el compuesto del título siguiendo los métodos descritos anteriormente y la reacción final se muestra a continuación:



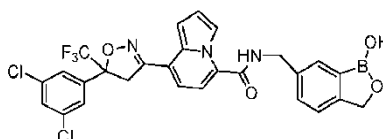
- 15 36a. 5-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N ((1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)indolizin-8-carboxamida.



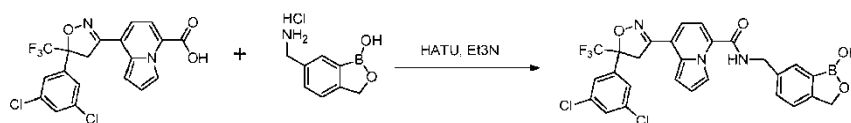
- 20 El compuesto del título se puede preparar a partir de ácido 5-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluoro-metil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxílico y 6-(aminometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol como se muestra por el siguiente esquema:



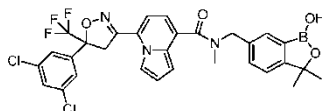
- 25 36b. 8-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N ((1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)indolizin-5-carboxamida.



El compuesto del título se puede preparar a partir de ácido 8-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-5-carboxílico y 6-(aminometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol como se muestra por el siguiente esquema:



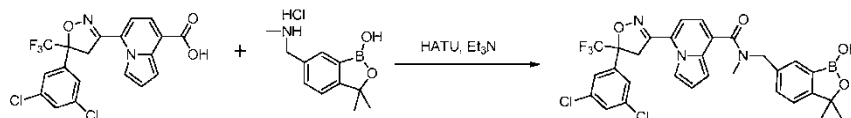
37a. 5-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-N metilindolizin-8-carboxamida.



Etapa 1: Preparación de 3,3-dimetil-6-((metilamino)metil)benzo[c][1,2]oxaborol-1 (3H)-ol.

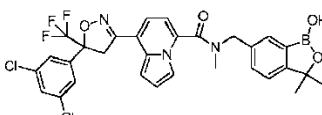
A una disolución de 1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-carbaldehído (370 mg, 1,95 mmoles) en THF (15 ml) a ta se añadió  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (827 mg, 3,9 mmoles) seguido por disolución alcohólica de metilamina (30%, 1,0 ml). Se añadieron varias gotas de ácido acético a la mezcla de reacción a pH de 6. Se continuó agitando la mezcla a ta durante la noche. Se añadió agua (20 ml) y se extrajo la mezcla tres veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-prep para proporcionar 3,3-dimetil-6-((metilamino)metil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (300 mg; rendimiento 75%) como un aceite incoloro. MS:  $m/z$  = 206,1 ( $M+1$ ,  $\text{ESI}^+$ ).

Etapa 2: Preparación de 5-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-N-metilindolizin-8-carboxamida.

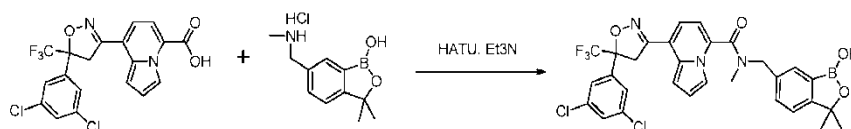


Se puede preparar el compuesto del título por una reacción de formación de amida como se muestra en el esquema anterior.

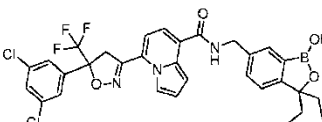
37b. 8-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-N-metilindolizin-5-carboxamida.



Se puede preparar el compuesto del título siguiendo los métodos descritos anteriormente y la reacción final se muestra a continuación:



38a. 5-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((3,3-dietil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)indolizin-8-carboxamida.



Etapa 1: Preparación de 3-(2-bromo-4-metilfenil)pentan-3-ol.

A una disolución de 2-bromo-4-metilbenzoato de metilo (10 g, 43,7 mmoles) en THF (10 ml) se añadió gota a gota  $\text{EtMgBr}$  (88 ml, 262 mmoles) a  $0^\circ\text{C}$  en nitrógeno y después se agitó a ta durante 12 h. Se enfrió rápidamente la mezcla de reacción con agua saturada con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo con AE. Se lavó la capa orgánica combinada con

disolución de  $\text{NaHCO}_3$  y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Se concentró la disolución y se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con EP-AE (10:1~2:1) para proporcionar 3-(2-bromo-4-metilfenil)pentan-3-ol (8,09 g; rendimiento 71,2%) como un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,67 (d, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,23 (d, 1 H), 2,35 (s, 3 H), 1,83 (m, 4 H), 0,77 (t, 6 H) ppm.

5 Etapa 2: Preparación de 2-bromo-1-(3-(metoximetoxi)pentan-3-il)-4-metilbenceno.

A una disolución con agitación de 3-(2-bromo-4-metilfenil)pentan-3-ol (6,0 g, 23,3 mmoles) en DCM (20 ml) a ta se añadió sucesivamente DIPEA (8,1 ml, 47,4 mmoles) y MOMCl (2,7 ml, 35,5 mmoles) durante un periodo de 10 min. Se agitó la disolución 11 h a ta seguido por adición de disolución acuosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 ml). Se segregó la fase acuosa y se lavó la orgánica con agua (100 ml), salmuera, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 2-bromo-1-(3-(metoximetoxi)pentan-3-il)-4-metilbenceno puro (4,0 g, rendimiento 57%).

10 Etapa 3: Preparación de 3,3-dietil-6-metilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol.

A una disolución de 2-bromo-1-(3-(metoximetoxi)pentan-3-il)-4-metilbenceno (3,0 g, 10 mmoles) en THF (80 ml) enfriada a  $-78^\circ\text{C}$  se añadió n-BuLi (12 ml, 30 mmoles) gota a gota. Se agitó la mezcla a  $-78^\circ\text{C}$  durante 1 h adicional y después se añadió borato de triisopropilo (3,76 g, 20 mmoles) en 5 ml de THF por debajo de  $-70^\circ\text{C}$ . Se mantuvo la mezcla resultante con agitación a  $-78^\circ\text{C}$  durante 30 min y se dejó calentar a ta y se agitó durante la noche. Después se enfrió rápidamente con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna para proporcionar el producto (0,8 g, 39,2 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8,92 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 2,3 (s, 1 H), 1,83-1,63 (m, 4 H), 0,50 (t, 6 H) ppm.

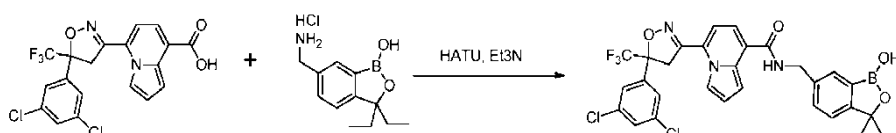
20 Etapa 4: Preparación de 6-(bromometil)-3,3-dietilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol.

A una disolución de 3,3-dietil-6-metilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (0,8 g, 3,92 mmoles) en  $\text{CCl}_4$  (10 ml) en nitrógeno se añadió NBS (698 mg, 3,92 mmoles) y BPO (94 mg, 0,39 mmoles). Se calentó la mezcla para hacerla hervir a reflujo durante 2 h en la luz de una lámpara solar y después se enfrió a ta, se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  acuosa y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía de columna para proporcionar el producto (0,8 g, 72%).

25 Etapa 5 y 6: Preparación de hidrocloreto de 6-(aminometil)-3,3-dietilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol.

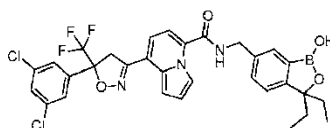
Se agitó una disolución de 6-(bromometil)-3,3-dietilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (800 mg, 2,83 mmoles) en metanol (10 ml) pre-disuelto en gas amoníaco, a ta durante 1 h. Después se concentró la mezcla a vacío y se ajustó el residuo a pH=5 con HCl 2 N seguido por extracción con acetato de etilo. Se concentró la capa acuosa a vacío para proporcionar el producto (500 mg, 69%).

30 Etapa 7: Preparación de 5-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N((3,3-dietil-1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-il)metil)indolizin-8-carboxamida.



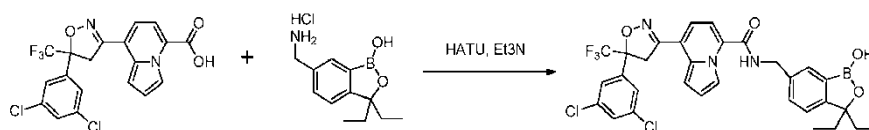
Se puede agitar una disolución de ácido 5-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxílico (0,24 mmoles) y DIPEA (151 mg, 1,17 mmoles) en DMF (5,0 ml) a ta durante 5 min y después se añadió HATU (180 mg, 0,47 mmoles). Se puede agitar la mezcla durante 10 min previamente a la adición de hidrocloreto de 6-(aminometil)-3,3-dietilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (63 mg, 0,25 mmoles). Y se puede agitar la mezcla resultante a ta durante la noche. Se puede concentrar después a vacío y se puede repartir el residuo entre HCl 1 N y acetato de etilo. Se puede concentrar la capa orgánica separada a vacío y se puede purificar el residuo por cromatografía de columna y HPLC-prep para proporcionar el compuesto del título final.

38b. 8-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N((3,3-dietil-1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-il)metil)indolizin-5-carboxamida.

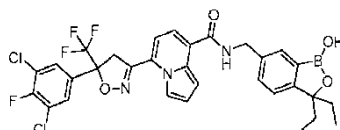




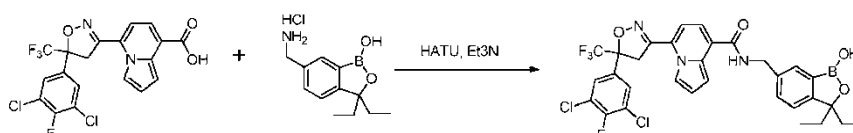
Se puede preparar el compuesto del título siguiendo los métodos descritos anteriormente y la reacción final se muestra a continuación:



39a. 5-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((3,3-dietil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)indolizin-8-carboxamida.

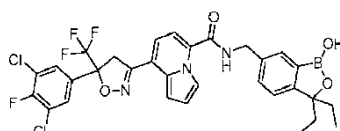


El compuesto del título se puede sintetizar por el siguiente esquema:

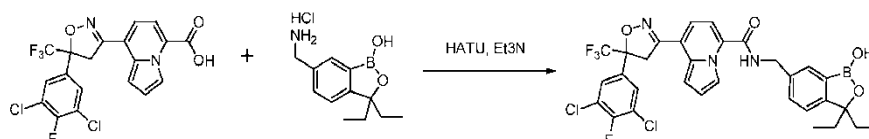


Se puede agitar una disolución de ácido 5-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxílico (0,23 mmoles) y DIPEA (118 mg, 0,92 mmoles) en DMF (5 ml) a ta durante 5 min y después se puede añadir HATU (175 mg, 0,46 mmoles). Se puede agitar la mezcla durante 10 min previamente a la adición de hidroccloruro de 6-(aminometil)-3,3-dietilbenzo[c][1,2]-oxaborol-1(3H)-ol (118 mg, 0,46 mmoles). Y se puede agitar la mezcla resultante a ta durante la noche. Se puede concentrar después a vacío y se puede repartir el residuo entre HCl 1 N y acetato de etilo. Se puede concentrar la capa orgánica separada a vacío y se puede purificar el residuo en cromatografía de columna y HPLC-prep para proporcionar el compuesto del título.

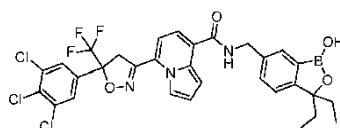
39b. 8-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((3,3-dietil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)indolizin-5-carboxamida.



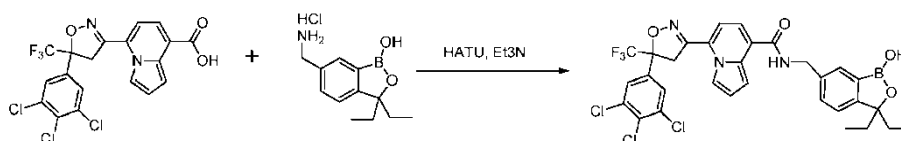
Se puede preparar el compuesto del título siguiendo los métodos descritos anteriormente y la reacción final se muestra a continuación:



40a. N-((3,3-dietil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxamida.



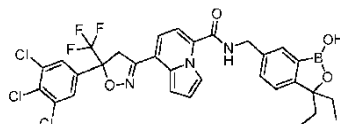
El compuesto del título se puede sintetizar por el siguiente esquema:



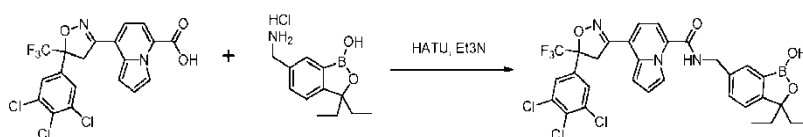
Se puede agitar una disolución de ácido 5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxílico (0,22 mmoles) y DIPEA (114 mg, 0,88 mmoles) en DMF (5,0 ml) a ta durante 5 min y después se puede

añadir HATU (169 mg, 0,44 mmoles). Se puede agitar la mezcla durante 10 min previamente a la adición de hidrocloreuro de 6-(aminometil)-3,3-dietilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (113 mg, 0,44 mmoles). Y se puede agitar la mezcla resultante a ta durante la noche. Se puede concentrar después a vacío y se puede repartir el residuo entre HCl 1 N y acetato de etilo. Se puede concentrar la capa orgánica separada a vacío y se puede purificar el residuo en cromatografía de columna y HPLC-prep para proporcionar el compuesto del título.

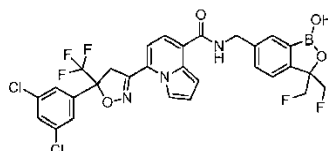
40b. N-((3,3-dietil-1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-il)metil)-8-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-5-carboxamida.



Se puede preparar el compuesto del título siguiendo los métodos descritos anteriormente y la reacción final se muestra a continuación:



41a. N-((3,3-bis(fluorometil)-1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-il)metil)-5-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxamida.



Etapa 1: Preparación de 2-(2-bromo-4-metilfenil)-1,3-difluoropropan-2-ol.

A una disolución de 2-bromo-1-yodo-4-metilbenceno (18,5 g, 62,3 mmoles) en THF (25 ml) a 0°C se añadió lentamente *i*-PrMgCl (24 ml, 24 mmoles). Después de agitarse durante 1 h a 0°C, se enfrió la mezcla de reacción a -78°C. Después se añadió una disolución de 1,3-difluoropropan-2-ona (0,85 g, 9,04 mmoles) en THF seco (25 ml). Se agitó la mezcla a -70°C durante 1 h y Después se retiró el baño de nieve carbónica. Se acidificó la disolución con HCl (2 N) y se extrajo con AE (60 ml x 2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo con PE:AE (5:1) para proporcionar 2-(2-bromo-4-metilfenil)-1,3-difluoropropan-2-ol (1,3 g, rendimiento 55 %) como aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,60 (d, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,21 (d, 1 H), 6,21 (s, 1 H), 4,97-4,94 (m, 1 H), 4,85-4,82 (m, 2 H), 4,74-4,71 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H) ppm.

Etapa 2: Preparación de 2-bromo-1-(1,3-difluoro-2-(metoximetoxi)propan-2-il)-4-metil-benceno.

A una disolución con agitación de 2-(2-bromo-4-metilfenil)-1,3-difluoropropan-2-ol (1,3 g, 4,9 mmoles) en DCM (10 ml) a ta se añadió sucesivamente DIPEA (3,4 ml, 19,6 moles) y MOMCl (0,6 ml, 7,4 mmoles) durante un periodo de 10 min. Se agitó la disolución 11 h a ta seguido por adición de una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl de (20 ml). Se segregó la fase acuosa y se lavó la orgánica con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 2-bromo-1-(1,3-difluoro-2-(metoximetoxi)propan-2-il)-4-metilbenceno puro (1,2 g, rendimiento 80%) RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,50 (s, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 5,15-5,12 (m, 1 H), 5,03-5,00 (m, 2 H), 4,91-4,88 (m, 1 H), 4,62 (s, 2 H), 3,43 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H) ppm.

Etapa 3: Preparación de 3,3-bis(fluorometil)-6-metilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol.

A una disolución de 2-bromo-1-(1,3-difluoro-2-(metoximetoxi)propan-2-il)-4-metilbenceno (1,2 g, 3,9 mmoles) en THF (20 ml) a -78°C se añadió *n*-BuLi (4 ml, 9,75 mmoles) gota a gota. Se agitó la mezcla a -78 °C durante 1 h adicional y después borato de triisopropilo (1.5 g, 7.9 mmoles) en 10 ml de THF se añadió a continuación -70 °C. Se mantuvo la mezcla resultante con agitación a -78°C durante 30 min y se dejó calentar a ta y se agitó durante la noche. Después se enfrió rápidamente con acuosa NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con AE. Se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo en cromatografía de columna para proporcionar el producto (0,5 g, rendimiento 60%).

Etapa 4: Preparación de 6-(bromometil)-3,3-bis(fluorometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol.

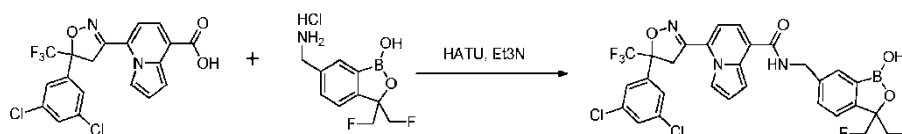
A una disolución de 3,3-bis(fluorometil)-6-metilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (0,5 g, 2,36 mmoles) en CCl<sub>4</sub> (10 ml) en nitrógeno se añadió NBS (420 mg, 2,36 mmoles) y BPO (57 mg, 0,236 mmoles). Se calentó la mezcla para

hacerla hervir a reflujo durante 2 h en la luz de una lámpara solar y después se enfrió a ta, se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía de columna para proporcionar el producto (0,6 g, rendimiento 87,4 %).

Etapa 5 y Etapa 6: Preparación de hidrocloreto de 6-(aminometil)-3,3-bis(fluorometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol.

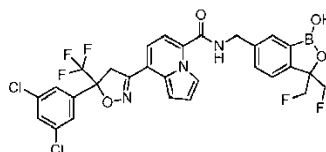
- 5 Se agitó una disolución de 6-(bromometil)-3,3-bis(fluorometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (600 mg, 2,06 mmoles) en metanol (10 ml) pre-disuelto en gas amoníaco a ta durante 1 h. Después se concentró la mezcla a vacío y se ajustó el residuo a pH=5 con HCl 2 N seguido por extracción con acetato de etilo. Se concentró la capa acuosa a vacío para proporcionar el producto (300 mg, rendimiento 55%).

- 10 Etapa 7: Preparación de N-((3,3-bis(fluorometil)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-5-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxamida.

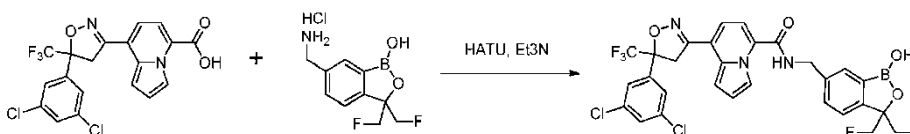


- 15 Se puede agitar una disolución de ácido 5-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxílico (0,24 mmoles) y DIPEA (124 mg, 0,88 mmoles) en DMF (5 ml) a ta durante 5 min y después se puede añadir HATU (183 mg, 0,48 mmoles). Se puede agitar la mezcla durante 10 min previamente a la adición de hidrocloreto de 6-(aminometil)-3,3-bis(fluorometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (126 mg, 0,44 mmoles). Y se puede agitar la mezcla resultante a ta durante la noche. Se puede concentrar después a vacío y se puede repartir el residuo entre HCl 1 N y acetato de etilo. Se puede concentrar la capa orgánica separada a vacío y se puede purificar el residuo por TLC -prep para proporcionar el producto del título final.

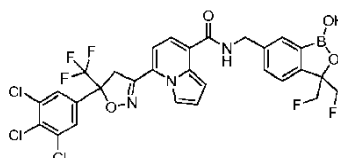
- 20 41b. N-((3,3-bis(fluorometil)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-8-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-5-carboxamida.



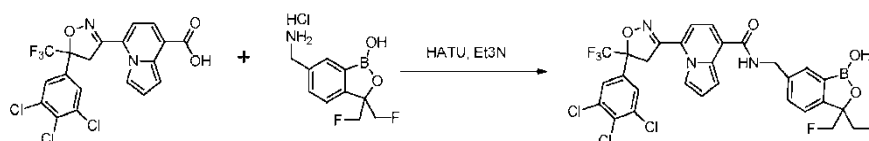
Se puede preparar el compuesto del título siguiendo los métodos descritos anteriormente y la reacción final se muestra a continuación:



- 25 42a. N-((3,3-bis(fluorometil)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxamida.



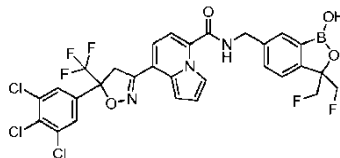
El compuesto del título se puede sintetizar por el siguiente esquema:



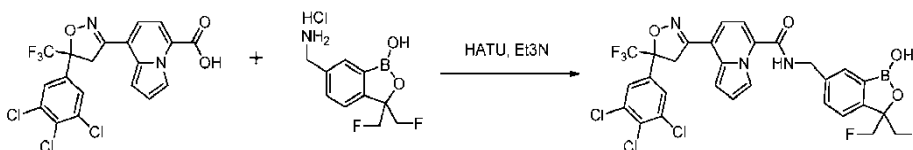
- 30 Se puede agitar una disolución de ácido 5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxílico (0,22 mmoles) y DIPEA (114 mg, 0,88 mmoles) en DMF (5 ml) a ta durante 5 min y después se puede añadir HATU (169 mg, 0,44 mmoles). Se puede agitar la mezcla durante 10 min previamente a la adición de hidrocloreto de 6-(aminometil)-3,3-bis(fluorometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (116 mg, 0,44 mmoles). Y se puede agitar la mezcla resultante a ta durante la noche. Se puede concentrar después a vacío y se puede repartir el

residuo entre HCl 1 N y acetato de etilo. Se puede concentrar la capa orgánica separada a vacío y se puede purificar el residuo por TLC -prep para proporcionar el producto del título.

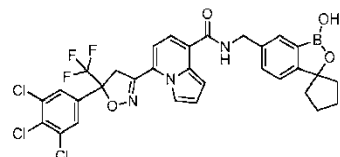
42b. N-((3,3-bis(fluorometil)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-8-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-5-carboxamida.



5 Se puede preparar el compuesto del título siguiendo los métodos descritos anteriormente y la reacción final se muestra a continuación:



10 43a. N-((1-hidroxi-1H-espiro[benzo[c][1,2]oxaborol-3,1'-ciclopentan]-6-il)metil)-5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxamida.



Etapla 1: Preparación de 1-(2-bromo-4-metilfenil)ciclopentanol.

15 A una disolución de 2-bromo-4-metilbenzoato de metilo (5,0 g, 21,3 mmoles) en THF (20 ml) se añadió gota a gota BrMg(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>MgBr (50 ml, 25,5 mmoles) a 0°C en nitrógeno y después se agitó a ta durante la noche. Se enfrió rápidamente la mezcla de reacción con NH<sub>4</sub>Cl acuoso y se extrajo con AE. Se lavó la capa orgánica combinada con disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se concentró la disolución y se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con EP-AE (20:1~10:1) para proporcionar 1-(2-bromo-4-metilfenil)-ciclopentanol (4,2 g; rendimiento 78 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,65 (d, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 4,84 (s, 1 H), 2,33 (s, 3 H), 1,89-1,74 (m, 8 H) ppm.

20 Etapla 2: Preparación de 2-bromo-1-(1-(metoximetoxi)ciclopentil)-4-metilbenceno.

25 A una disolución con agitación de 1-(2-bromo-4-metilfenil)ciclopentanol (4,2 g, 16,5 mmoles) en DCM (40 ml) a ta se añadió sucesivamente DIPEA (11 ml, 66 mmoles) y MOMCl (2,5 ml, 33 mmoles) durante un periodo de 10 min. Se agitó la disolución durante 11 h a ta y Después se añadió una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (40 ml). Se segregó la fase acuosa y se lavó la orgánica con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 2-bromo-1-(1-(metoximetoxi)ciclopentil)-4-metilbenceno puro (4,0 g, rendimiento 81%).

Etapla 3: Preparación de 6-metil-1H-espiro[benzo[c][1,2]oxaborol-3,1'-ciclopentan]-1-ol.

30 A una disolución de 2-bromo-1-(1-(metoximetoxi)ciclopentil)-4-metilbenceno (2,2 g, 714 mmoles) en THF (40 ml) a -78°C se añadió n-BuLi (7,5 ml, 18,5 mmoles) gota a gota. Se agitó la mezcla a -78 °C durante 1 h adicional y después se añadió borato de triisopropilo (2,8 g, 14,8 mmoles) en 10 ml de THF por debajo de -70°C. Se mantuvo la mezcla resultante con agitación a -78 °C durante 30 min y se dejó calentar a ta y se agitó durante la noche. Después se enfrió rápidamente con NH<sub>4</sub>Cl acuoso y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo en cromatografía de columna para proporcionar el producto (1,2 g, rendimiento 81%).

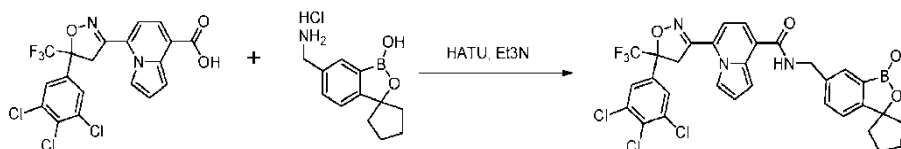
35 Etapla 4: Preparación de 6-(bromometil)-1H-espiro[benzo[c][1,2]oxaborol-3,1'-ciclopentan]-1-ol.

40 A una disolución de 6-metil-1H-espiro[benzo[c][1,2]oxaborol-3,1'-ciclopentan]-1-ol (1,2 g, 6,0 mmoles) en CCl<sub>4</sub> (10 ml) en nitrógeno se añadió NBS (1,07 g, 6,0 mmoles) y BPO (145 mg, 0,6 mmoles). Se calentó la mezcla para hacerla hervir a reflujo durante 2 h en la luz de una lámpara solar y después se enfrió a ta, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a vacío. Se purificó el residuo en cromatografía de columna para proporcionar el producto (1,2 g, rendimiento 71,7 %).

Etapa 5 y Etapa 6: Preparación de hidrocloreto de 6-(aminometil)-1H-espiro[benzo[c][1,2]oxaborol-3,1'-ciclopentan]-1-ol.

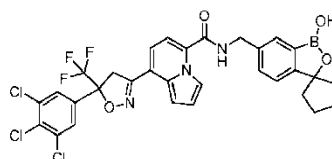
Se agitó una disolución de 6-(bromometil)-1H-espiro[benzo[c][1,2]oxaborol-3,1'-ciclopentan]-1-ol (1,2 g, 4,3 mmoles) en metanol pre-disuelto en gas amoníaco (20 ml) a ta durante 1 h. Después se concentró la mezcla a vacío y se ajustó el residuo a pH=5 con HCl 2 N seguido por extracción con acetato de etilo. Se concentró la capa acuosa a vacío para proporcionar el producto (450 mg, rendimiento 41,3 %).

Etapa 7: Preparación de N-((1-hidroxi-1H-espiro[benzo[c][1,2]oxaborol-3,1'-ciclopentan]-6-il)metil)-5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxamida.

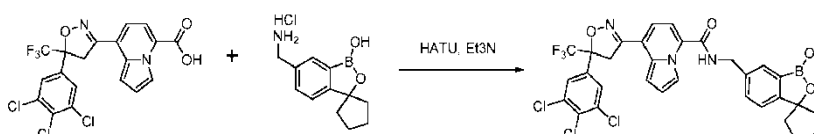


Se puede agitar una disolución de ácido 5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxílico (0,67 mmoles) y DIPEA (346 mg, 2,68 mmoles) en DMF (10 ml) a ta durante 5 min y después se puede añadir HATU (510 mg, 1,34 mmoles). Se puede agitar la mezcla durante 10 min previamente a la adición de hidrocloreto de 6-(aminometil)-1 H-espiro [benzo [c][1,2]oxa-borol-3,1'-ciclo-pentan]-1-ol (202 mg, 0,80 mmoles). Y se puede agitar la mezcla resultante a ta durante la noche. Se puede concentrar después a vacío y se puede repartir el residuo entre HCl 1 N y acetato de etilo. Se puede concentrar la capa orgánica separada a vacío y se puede purificar el residuo en cromatografía de columna y HPLC-prep para proporcionar el producto del título.

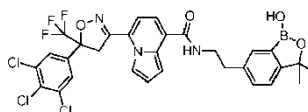
43b. N-((1-hidroxi-1H-espiro[benzo[c][1,2]oxaborol-3,1'-ciclopentan]-6-il)metil)-8-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-5-carboxamida.



Se puede preparar el compuesto del título siguiendo los métodos descritos anteriormente y la reacción final se muestra a continuación:



44a. N-(2-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)etil)-5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxamida.



Etapa 1: Preparación de (E)-3,3-dimetil-6-(2-nitrovinil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol.

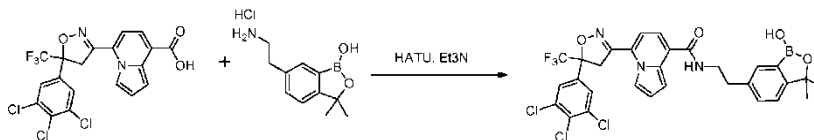
A una disolución de 1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbaldehído (1,14 g, 6 mmoles) y  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (47 mg, 0,6 mmoles) en  $\text{AcOH}$  (10 ml) a ta se añadió  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a  $100^\circ\text{C}$  durante 3 h y se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$ . Se extrajo la mezcla con AE y se separó la capa orgánica. Se lavó la disolución orgánica con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice por elución con EP:AE (2:1 a 1:1) para proporcionar (E)-3,3-dimetil-6-(2-nitrovinil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol como un sólido amarillo (750 mg, rendimiento 53%). RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,18 (s, 1H), 8,18 (s, 2H), 8,01 (s, 1 H), 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 1,46 (s, 6H) ppm; MS: m/z = 234,1 (M+1, ESI+).

Etapa 2: Preparación de hidrocloreto de 6-(2-aminoetil)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol.

A una disolución de (E)-3,3-dimetil-6-(2-nitrovinil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (117 mg, 0,5 mmoles) en MeOH (15 ml) a ta se añadió polvo de  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (20%) (48 mg, 0,078 mmoles) y HCl (3 N, 0,3 ml). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 8 h en atmósfera de  $\text{H}_2$ . Se añadió metanol y se filtró la mezcla por Celite. Se concentró la capa orgánica a presión reducida para proporcionar el compuesto hidrocloreto de 6-(2-aminoetil)-3,3-

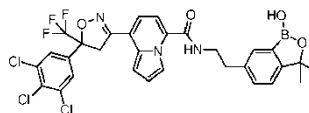
dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol bruto como un aceite amarillo claro. Se usó en la siguiente etapa sin más purificación. MS:  $m/z$  = 206,1 (M+1, ESI+).

Etapa 3: Preparación de N-(2-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)etil)-5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxamida.

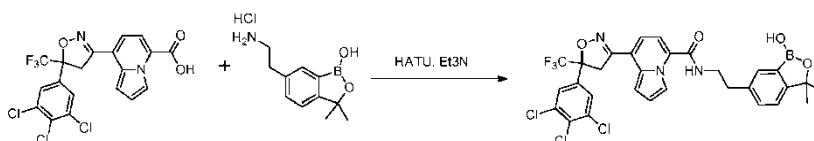


A una disolución de ácido 5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxílico (0,37 mmoles) y se puede añadir HATU (207 mg, 0,6 mmoles) en DMF (5 ml), DIPEA (142 mg, 1,1 mmol). Se puede agitar la mezcla de reacción a ta durante 10 min y se puede añadir compuesto hidrocloreto de 6-(2-aminoetil)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol bruto (0,5 mmoles). Se puede agitar la mezcla de reacción durante la noche. Se puede añadir agua y se puede extraer la mezcla tres veces con acetato de etilo. Se pueden lavar las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. Se puede purificar el residuo por HPLC-prep para proporcionar el compuesto del título final.

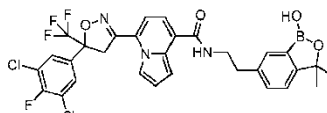
44b. N-(2-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)etil)-8-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-5-carboxamida.



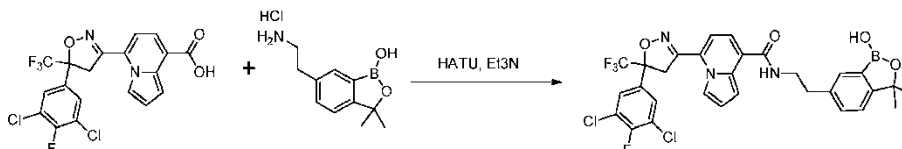
Se puede preparar el compuesto del título siguiendo los métodos descritos anteriormente y la reacción final se muestra a continuación:



45a. 5-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)etil)indolizin-8-carboxamida.

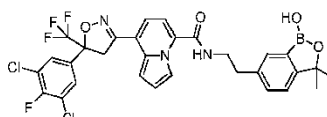


El compuesto del título se puede sintetizar por el siguiente esquema:

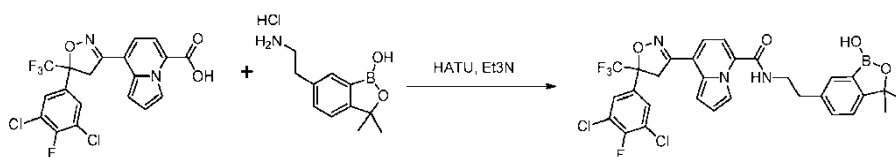


A una disolución de ácido 5-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxílico (0,9 mmoles) y se puede añadir HATU (513 mg, 1,35 mmoles) en DMF (18 ml), DIPEA (350 mg, 2,7 mmoles). Se puede agitar la mezcla de reacción a ta durante 10 min y se puede añadir hidrocloreto de 6-(2-aminoetil)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (1 mmol) bruto. Se puede continuar agitando la mezcla de reacción durante la noche. Se puede añadir agua y se puede extraer la mezcla tres veces con acetato de etilo. Se pueden lavar las capas orgánicas combinadas con salmuera, secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrar y concentrar a presión reducida. Se puede purificar el residuo por HPLC-prep para proporcionar el compuesto del título final.

45b. 8-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)etil)indolizin-5-carboxamida.

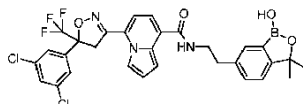


Se puede preparar el compuesto del título siguiendo los métodos descritos anteriormente y la reacción final se muestra a continuación:

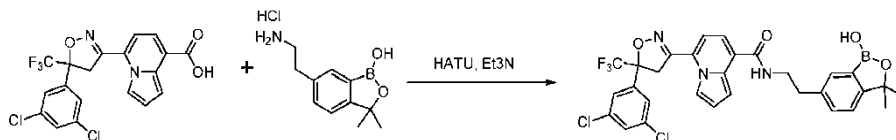


46a. 5-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)etil)indolizin-8-carboxamida.

(2-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-



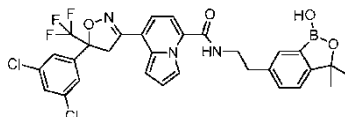
El compuesto del título se puede sintetizar por el siguiente esquema:



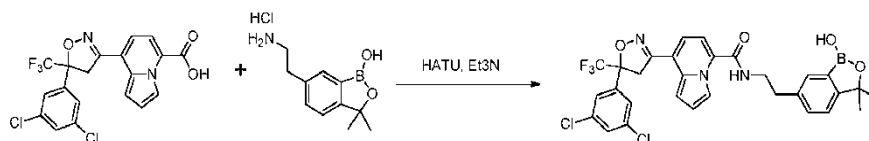
A una disolución de ácido 5-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxílico (0,76 mmoles) y HATU (456 mg, 1,2 mmoles) en DMF (18 ml), se puede añadir DIPEA (310 mg, 2,4 mmoles). Se puede agitar la mezcla de reacción a ta durante 10 min y se puede añadir hidrócloruro de 6-(2-aminoetil)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol bruto (1 mmol). Se puede continuar agitando la mezcla de reacción durante la noche. Se puede añadir agua y se puede extraer la mezcla tres veces con acetato de etilo. Se pueden lavar las capas orgánicas combinadas con salmuera, secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrar y concentrar a presión reducida. Se puede purificar el residuo por HPLC-prep para proporcionar el compuesto del título final.

46b. 8-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)etil)indolizin-5-carboxamida.

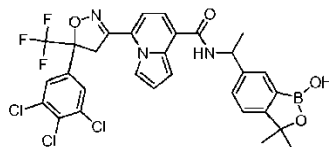
(2-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-



Se puede preparar el compuesto del título siguiendo los métodos descritos anteriormente y la reacción final se muestra a continuación:



47a. N-(1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)etil)-5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxamida.



Etapa 1: Preparación de 2-bromo-4-carbamoilbenzoato de metilo.

Se agitó una mezcla de ácido 3-bromo-4-(metoxycarbonil)benzoico (2,5 g, 9,69 mmoles), NH<sub>4</sub>Cl (1,04 g, 19,38 mmoles), HATU (5,5 g, 14,5 mmoles) y DIPEA (5,2 ml, 29,1 mmoles) en DCM (50 ml) durante 3 h a ta. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con EP-AE (3:1) para proporcionar 2-bromo-4-carbamoilbenzoato de metilo (1,3 g; rendimiento 52%) como un sólido blanco. MS: m/z=257,9 (M+1, ESI+).

## Etapa 2: Preparación de 2-bromo-4-cianobenzoato de metilo.

A una disolución de 2-bromo-4-carbamoylbenzoato de metilo (1,3 g, 5,06 mmoles) en DMF seco (20 ml) se añadió (CNCl)<sub>3</sub> (1,85 g, 10,12 mmoles) a ta y después se agitó a ta durante 3 h. Se enfrió rápidamente la mezcla de reacción con agua y se extrajo con AE (100 ml x 2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-bromo-4-cianobenzoato de metilo bruto como un sólido blanco (1,1 g). Se usó sin más purificación. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,36 (s, 1H), 8,01 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,91 (d, J=8,0 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H) ppm.

## Etapa 3: Preparación de 1-(3-bromo-4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)etanona.

A una disolución de 2-bromo-4-cianobenzoato de metilo (1,1 g, 4,58 mmoles) en THF seco (50 ml) se añadió MeMgBr (6,1 ml, 18,32 mmoles) gota a gota a 0°C y después se agitó la mezcla a ta durante la noche. Se enfrió rápidamente la mezcla de reacción con NH<sub>4</sub>Cl saturado y se extrajo con AE. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con EP-AE (5:1) para proporcionar 1-(3-bromo-4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)etanona [0,9 g; rendimiento 70% (2 etapas, etapa 2 y 3)] como aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,07 (s, 1H), 8,00 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J=8,0 Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,63 (s, 6H) ppm.

## Etapa 4: Preparación de 1-(3-bromo-4-(2-(etoximetoxi)propan-2-il)fenil)etanona.

Se agitó una mezcla de 1-(3-bromo-4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)etanona (0,9 g, 3,51 mmoles), (cloro-metoxi)etano (660 mg, 7,02 mmoles) y DIPEA (2,5 ml, 14,04 mmoles) en DCM (20 ml) a 40°C durante la noche en argón. Se añadió agua (50 ml) y se extrajo la mezcla con DCM (50 ml x 2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con EP-AE (10:1) para proporcionar 1-(3-bromo-4-(2-(etoximetoxi)propan-2-il)fenil)etanona (990 mg; rendimiento 90%) como un sólido blanco.

## Etapa 5: Preparación de 1-(4-(2-(etoximetoxi)propan-2-il)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etanona.

Se agitó una mezcla de compuesto 1-(3-bromo-4-(2-(etoximetoxi)propan-2-il)fenil)etanona (990 mg, 3,15 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,4 g, 9,46 mmoles), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (691 mg, 0,945 mmoles) y KOAc (926 mg, 9,46 mmoles) en 1,4-dioxano (20 ml) a 80°C durante la noche en atmósfera de argón. Se extrajo la mezcla de reacción con DCM (100 ml x 2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con EP-AE (10:1) para proporcionar 1-(4-(2-(etoximetoxi)propan-2-il)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etanona (684 mg) como un sólido blanco.

## Etapa 6: Preparación de 1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)etanona.

A una disolución de 1-(4-(2-(etoximetoxi)propan-2-il)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etanona (684 mg, 1,89 mmoles) en THF (15 ml) se añadió HCl 6 N (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante la noche. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con AE. Se lavaron las capas orgánicas con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con EP-AE (5:1) para proporcionar 1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)etanona (324 mg; rendimiento 50% por 2 etapas) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,26 (b, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,07 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J=8,0 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,44 (s, 6H) ppm; MS: m/z=205,1 (M+1, ESI+).

## Etapa 7: Preparación de oxima de (E)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)etanona.

Se calentó una mezcla de 1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)etanona (190 mg, 0,93 mmoles), NH<sub>4</sub>OH·HCl (77 mg, 1,12 mmoles) y NaOAc (114 mg, 1,4 mmoles) en MeOH (15 ml) a 65°C y se agitó durante 3 h. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se lavaron las capas orgánicas con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar oxima de (E)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)etanona como un sólido blanco. Se usó sin más purificación en la siguiente etapa. MS: m/z=220,1 (M+1, ESI+).

## Etapa 8: Preparación de 6-(1-aminoetil)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol.

Se calentó una mezcla de compuesto oxima de (E)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)etanona (0,93 mmoles) bruto y polvo de cinc (260 mg, 4,0 mmoles) en AcOH (8 ml) a 40°C y se agitó durante 0,5 h. LC-MS mostró que desaparecía SM. Se usó la mezcla de reacción para la siguiente reacción directamente sin ser purificada.

## Etapa 9: Preparación de 1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)etilcarbamato de terc-butilo.

A un matraz que contiene 6-(1-aminoetil)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol se añadió DCM (20 ml), Et<sub>3</sub>N (0,7 ml, 5,0 mmoles) y (Boc)<sub>2</sub>O (0,65 ml, 3,0 mmoles). Se agitó la mezcla durante 3 h a ta. Después se vertió la mezcla

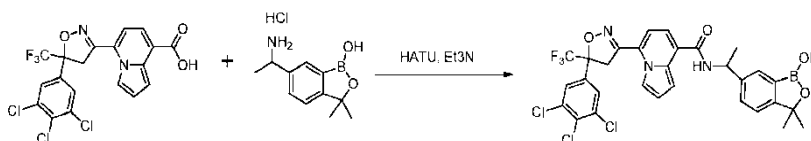


en agua, se extrajo con DCM, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)etilcarbamato de *tert*-butilo bruto. Se usó sin más purificación en la siguiente etapa. MS:  $m/z=328,1$  ( $M+23$ , ESI+).

Etapla 10: Preparación de hidrocloreto de 6-(1-aminoetil)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol.

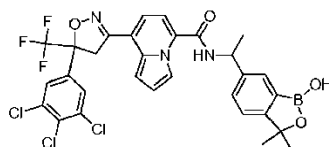
- 5 A una mezcla de 1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)etil-carbamato de *tert*-butilo (0,93 mmoles) en MeOH (10 ml) se añadió HCl 6 N (10 ml). Se agitó la mezcla a ta durante la noche. Se vertió la mezcla en agua y se lavó con AE (50 ml  $\times$  2). Se liofilizó la capa acuosa para proporcionar hidrocloreto de 6-(1-aminoetil)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol bruto. Se usó sin más purificación en la siguiente etapa.

- 10 Etapa 11: Preparación de N-(1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[e][1,2]oxaborol-6-il)etil)-5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxamida.

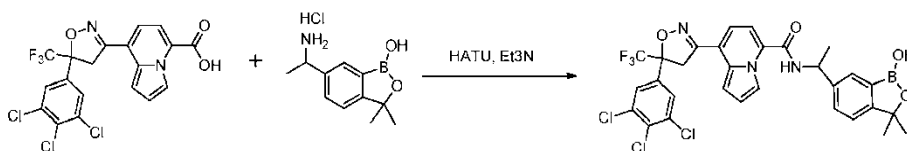


- 15 A una disolución de ácido 5-(5-(3,4,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxílico (0,33 mmoles), HATU (188 mg, 0,495 mmoles) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,15 ml, 0,99 mmoles) en DMF (10 ml) se puede añadir hidrocloreto de 6-(1-aminoetil)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (0,93 mmoles). Se puede agitar la mezcla a ta durante la noche y se puede añadir AE (50 ml). Se puede lavar la mezcla con salmuera, secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrar y concentrar a presión reducida. Se puede purificar el residuo por HPLC-prep para proporcionar el compuesto del título.

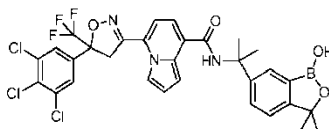
47b. N-(1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)etil)-8-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-5-carboxamida.



- 20 Se puede preparar el compuesto del título siguiendo los métodos descritos anteriormente y la reacción final se muestra a continuación:



- 25 48a. N-(2-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)propan-2-il)-5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxamida.



Etapla 1: Preparación de ácido 3-bromo-4-(metoxicarbonil)benzoico.

- 30 Se agitó una mezcla de 2-bromo-4-metilbenzoato de metilo (4,58 g, 20 mmoles),  $\text{KMnO}_4$  (12,64 g, 80 mmoles) y 18-corona-6 (1,06 g, 4,0 mmoles) en *t*-BuOH: $\text{H}_2\text{O}$  (1:1, 60 ml) durante 20 min a 75°C. Después se enfrió la mezcla a ta y se añadió  $\text{KMnO}_4$  (3,16 g, 20 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h adicional a 75°C. Después de eso, se enfrió la mezcla a ta y se añadió de nuevo  $\text{KMnO}_4$  (1,58 g, 10 mmoles). Se agitó la mezcla durante 1 h más a 75°C, se enfrió a ta y se filtró. Se acidificó el líquido filtrado por ácido cítrico y se precipitó el sólido blanco. Se filtró y se lavó con agua para proporcionar el producto (2,5 g, rendimiento 48,5%) como un sólido blanco. MS:  $m/z=258,9$  ( $M+1$ , ESI+).

- 35 Etapla 2: Preparación de 2-bromotereftalato de dimetilo.

A una disolución de ácido 3-bromo-4-(metoxicarbonil)benzoico (3,0 g, 11,6 mmoles) en MeOH (50 ml) se añadió lentamente  $\text{SOCl}_2$  (2,76 g, 23,2 mmoles) gota a gota. Después de que acabara la adición, se calentó para hacer

hervir a reflujo la mezcla de reacción durante 5 h. Después se retiró MeOH y se añadió agua. Se extrajo con AE y se lavó la capa orgánica con disolución acuosa de bicarbonato de sodio, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-bromotereftalato de dimetilo (3,1 g, rendimiento 98%) como un sólido blanco. Se usó sin más purificación en la siguiente etapa.

5 Etapa 3: Preparación de 2,2'-(2-bromo-1,4-fenileno)dipropán-2-ol.

A una disolución de 2-bromotereftalato de dimetilo (3,1 g, 11,4 mmoles) en THF seco (100 ml) se añadió gota a gota MeMgBr (22,8 ml, 68,4 mmoles) a 0°C en argón y después se agitó a ta durante la noche. Se enfrió rápidamente la mezcla de reacción con NH<sub>4</sub>Cl saturado y se extrajo con AE (200 ml x 2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 2,2'-(2-bromo-1,4-fenileno)dipropán-2-ol (3,2 g) bruto como sólido blanco. Se usó sin más purificación en la siguiente etapa.

Etapa 4: Preparación de 2-bromo-1,4-bis(2-(etoximetoxi)propan-2-il)benceno.

A una disolución de 2,2'-(2-bromo-1,4-fenileno)dipropán-2-ol (3,2 g) en DCM (50 ml) se añadió DIPEA (11 ml, 57 mmoles) y (clorometoxi)etano (3,2 g, 34,2 mmoles). Se calentó la mezcla de reacción a 40°C durante la noche. Se añadió agua (200 ml) y se extrajo la mezcla con DCM (100 ml x 2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con EP-AE (15:1) para proporcionar 2-bromo-1,4-bis(2-(etoxi-metoxi)propan-2-il)benceno [3,3 g, rendimiento 75% (por 2 etapas, etapa 3 y 4)] como aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,68 (s, 1H), 7,46 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,67 (c, J=7,2 Hz, 2H), 3,63 (c, J=7,2 Hz, 2H), 1,76 (s, 6H), 1,60 (s, 6H), 1,18 (m, 6H) ppm.

Etapa 5: Preparación de 2-(2,5-bis(2-(etoximetoxi)propan-2-il)-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano.

Se agitó una mezcla de 2-bromo-1,4-bis(2-(etoximetoxi)propan-2-il)benceno (440 mg, 1,13 mmoles), bis(pinacolato)diboro (860 mg, 3,4 mmoles), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (25 mg, 0,034 mmoles) y KOAc (330 mg, 3,4 mmoles) en 1,4-dioxano (60 ml) a 80°C durante la noche en argón. Se añadió agua (100 ml) y se extrajo la mezcla con DCM (200 ml x 2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por combiflash para proporcionar 2-(2,5-bis(2-(etoximetoxi)propan-2-il)-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (510 mg) como un sólido blanco. Se usó sin más purificación en la siguiente etapa.

Etapa 6: Preparación de 6-(2-hidroxipropan-2-il)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol.

A una disolución de 2-(2,5-bis(2-(etoximetoxi)propan-2-il)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (510 mg) en THF (15 ml) se añadió HCl 6 N (3,8 ml). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 5 h y se extrajo con DCM (200 ml x 2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por Combiflash para proporcionar 6-(2-hidroxipropan-2-il)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol [112 mg, rendimiento 45% (2 etapas, etapa 5 y 6)] como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,93 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,57 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 1,43 (s, 12H) ppm; pureza HPLC: 94,6% a 220 nm y 100% a 254 nm; MS: m/z = 203,1 (M-17, ESI+).

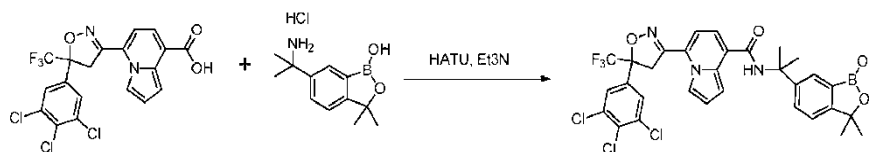
Etapa 7: Preparación de 6-(2-azidopropan-2-il)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol.

Se añadió una disolución de TFA (200 µl, 2 mmoles) en cloroformo (3 ml) lentamente a una mezcla de 6-(2-hidroxipropan-2-il)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (88 mg, 0,4 mmoles) y azida de sodio (80 mg, 1,2 mmoles) en cloroformo (7 ml) a -5°C a 0°C. Se retiró el baño de refrigeración y se agitó la mezcla a ta durante la noche. Se añadió hidróxido de amonio concentrado hasta que el pH fue básico (papel de pH húmedo). Se añadió DCM (50 ml) y se lavó la capa orgánica con salmuera:agua (1:1), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar el producto 6-(2-azidopropan-2-il)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol bruto (100 mg) como aceite incoloro. Se usó sin más purificación en la siguiente etapa.

45 Etapa 8: Preparación de 6-(2-aminopropan-2-il)-3,3-dimetilbenzo[e][1,2]oxaborol-1(3H)-ol.

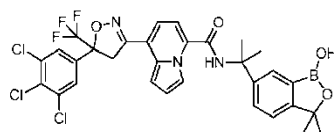
Se hidrogenó la disolución de 6-(2-azidopropan-2-il)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (100 mg) en MeOH (6 ml) en H<sub>2</sub> usando Pd/C al 10% (15 mg) como catalizador a presión atmosférica durante 5 h. Se retiró el catalizador por filtración y se evaporó el disolvente a presión reducida para proporcionar producto 6-(2-aminopropan-2-il)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxa-borol-1(3H)-ol (100 mg) bruto como aceite incoloro. Se usó sin más purificación en la siguiente etapa.

Etapa 9: Preparación de N-(2-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2] oxaborol-6-il)propan-2-il)-5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxamida.

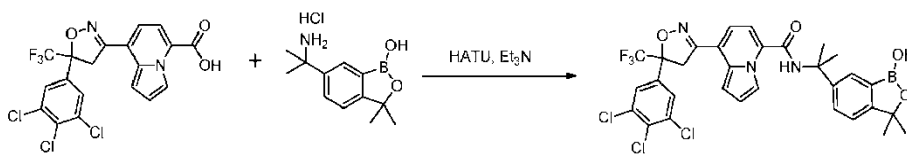


A una disolución de 6-(2-aminopropan-2-il)-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]-oxaborol-1(3H)-ol (100 mg), HATU (277 mg, 0,73 mmoles) y DIPEA (0,2 ml, 1,1 mmol) en THF (5 ml) se puede añadir ácido 5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxílico (0,37 mmoles). Se puede agitar la mezcla de reacción a ta durante la noche. Se puede añadir AE y se puede lavar la mezcla con salmuera, secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrar y concentrar a presión reducida. Se puede purificar el residuo por HPLC-prep para proporcionar el compuesto del título final.

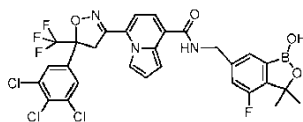
48b. N-(2-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)propan-2-il)-8-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-5-carboxamida.



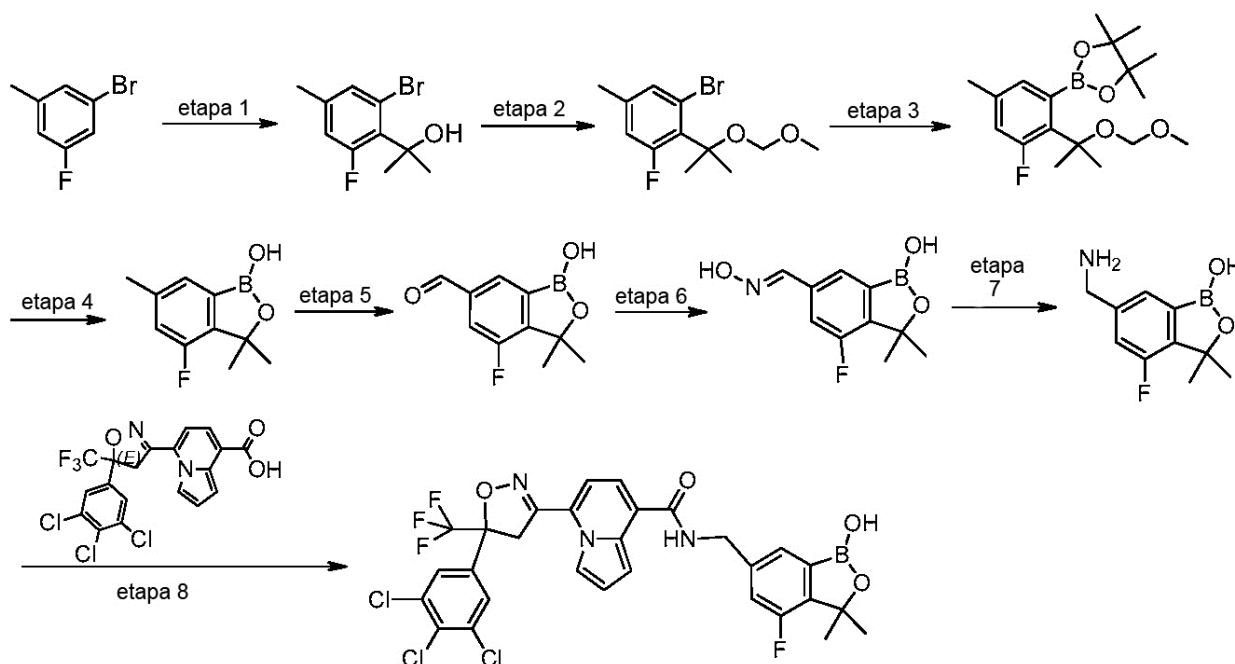
Se puede preparar el compuesto del título siguiendo los métodos descritos anteriormente y la reacción final se muestra a continuación:



49a. N-((4-fluoro-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxamida.



El compuesto del título se puede preparar por el siguiente esquema:



## Etapa 1: Preparación de 2-(2-bromo-6-fluoro-4-metilfenil)propan-2-ol.

A un matraz de 3 bocas de 1.000 ml se añadieron 40,7 g (0,402 moles) de diisopropilamina (101,19; 0,7178) y 400 ml de THF anhidro a ta en N<sub>2</sub>. Se enfrió la disolución de mezcla a -78°C y después se añadió n-BuLi (134 ml, 0,402 moles) gota a gota durante 30 min. Después de terminación de la adición, se agitó la mezcla a -78°C durante 1,5 h y después se añadió acetona (46,7 g, 0,804 moles) gota a gota. Se agitó la mezcla de manera continua a -78°C durante 2 h y después a ta durante la noche. Se controló la reacción por LC-MS. Se enfrió rápidamente con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. Se concentró el líquido filtrado por evaporación rotatoria. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con EP-AE (10:1) para proporcionar 2-(2-bromo-6-fluoro-4-metilfenil)propan-2-ol (20 g; rendimiento 40,26%) como aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,30 (s, 1H), 6,97 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,05 (s, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,59 (d, J = 3,6 Hz, 6H) ppm.

## Etapa 2: Preparación de 1-bromo-3-fluoro-2-(2-(metoximetoxi)propan-2-il)-5-metilbenceno.

A una disolución de 2-(2-bromo-6-fluoro-4-metilfenil)propan-2-ol (12 g, 48,56 mmoles) en DCM (120 ml) y diisopropilamina (6,9 g, 53,42 mmoles) en DCM (120 ml) se añadió gota a gota clorometil metil éter (4,3 g; 53,42 mmoles) a 0°C en argón y se agitó después la mezcla a ta durante 15 h. Se enfrió rápidamente la mezcla de reacción con agua y se extrajo con AE. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con EP-AE (20:1) para proporcionar 1-bromo-3-fluoro-2-(2-(metoximetoxi)propan-2-il)-5-metilbenceno (10 g, rendimiento del 70,73%) como aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,22 (s, 1H), 6,71-6,75 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,72 (d, J = 5,2 Hz, 6H) ppm.

## Etapa 3: Preparación de 2-(3-fluoro-2-(2-(metoximetoxi)propan-2-il)-5-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano.

A una disolución de 1-bromo-3-fluoro-2-(2-(metoximetoxi)propan-2-il)-5-metilbenceno (10 g; 34,34 mmoles) en 1,4-dioxano (100 ml) a ta en N<sub>2</sub> se añadió (Pina)<sub>2</sub>B<sub>2</sub> (13,1 g; 51,51), KOAc (10,1 g; 103,02 mmoles) y Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,4 g; 1,717 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a 70-80°C durante la noche. Se controló la reacción por LC-MS. Se enfrió la mezcla de reacción a ta y se filtró. Se lavó el líquido filtrado con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se usó el residuo directamente en la siguiente etapa sin más purificación.

## Etapa 4: Preparación de 4-fluoro-3,3,6-trimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol.

Se mezcló el 2-(3-fluoro-2-(2-(metoximetoxi)propan-2-il)-5-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano bruto con 25 ml de HCl 6 N y se agitó la mezcla de reacción a ta durante la noche. Se controló la reacción por LC-MS. Se extrajo la disolución de reacción con EtOAc, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con EP-AE (5:1 a 2:1) para proporcionar 4-fluoro-3,3,6-trimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (3,5 g, rendimiento del 52,5%) como un sólido amarillo pálido. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,17 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,08 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,49 (s, 6H) ppm.

## Etapa 5: Preparación de 4-fluoro-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2] oxaborol-6-carbaldehído.

A una disolución de 4-fluoro-3,3,6-trimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (1,94 g, 10 mmoles) en CCl<sub>4</sub> (19,4 ml) a ta se añadió peróxido de benzoílo (0,24 g; 1,0 mmol) y NBS (3,56 g, 20 mmoles). Se calentó para hacer hervir a reflujo la mezcla de reacción durante 16 h, se enfrió a ta y se trató con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Se acidificó la capa acuosa con HCl 3 N a pH de 3 y se extrajo con AE. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con EP-AE (2:1) para proporcionar 4-fluoro-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-carbaldehído (1,86 g, 89,4% de rendimiento) como un sólido pardo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,04 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 1,55 (d, J = 5,6 Hz, 6H) ppm.

## Etapa 6: Preparación de oxima de (E)-4-fluoro-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2] oxaborol-6-carbaldehído.

A una disolución de 4-fluoro-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2] oxaborol-6-carbaldehído (1,86 g; 8,94 mmoles) y NH<sub>2</sub>OH·HCl (0,69 g; 9,84 mmoles) en THF (16 ml) y H<sub>2</sub>O (4 ml) a ta se añadió NaOAc (0,92 g; 11,18 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante 3 h y se diluyó con H<sub>2</sub>O. Se extrajo la mezcla con AE y se separó la capa orgánica. Se lavó la disolución orgánica con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con EP-AE (5:1 a 2:1) para proporcionar oxima de (E)-4-fluoro-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2] oxaborol-6-carbaldehído (1,8 g, rendimiento del 95,8%) como un sólido amarillo claro. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,38 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,46 (dd, J = 1,2 Hz, J = 11,2 Hz, 1H), 1,524 (s, 6H) ppm.

## Etapa 7: Preparación de 6-(aminometil)-4-fluoro-3,3-dimetilbenzo[e][1,2]oxaborol-1(3H)-ol.

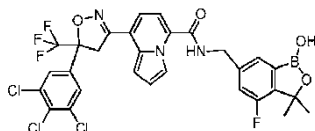
A una disolución de oxima de (E)-4-fluoro-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2] oxaborol-6-carbaldehído (1,8

g; 8,57 mmoles) en ácido acético (18 ml) a ta se añadió polvo de Zn (2,8 g; 42,85 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a 40 a 45°C durante 3 h. Se enfrió la mezcla a ta, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 6-(aminometil)-4-fluoro-3,3-dimetilbenzo[c][1,2] oxaborol-1(3H)-ol bruto como sólido blanco. Se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

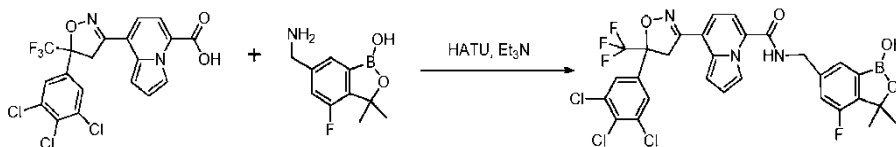
- 5 Etapa 8: Preparación de N-((4-fluoro-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxamida.

A una disolución de ácido 5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxílico bruto (aproximadamente 1 equivalente) en DMF a ta en N<sub>2</sub> se puede añadir HBTU (aproximadamente 2 equivalentes), seguido por DIPEA (aproximadamente 3 equivalentes). Se puede agitar la mezcla de reacción a ta durante la noche. Se puede purificar la mezcla de reacción por cromatografía sobre gel de sílice eluido con EP-DCM (1:1) para proporcionar un compuesto intermedio activado de ácido, que se puede usar directamente para mezclar con 6-(aminometil)-4-fluoro-3,3-dimetilbenzo[c][1,2] oxaborol-1(3H)-ol (aproximadamente 1,5 equivalentes) en DMF. Se puede agitar la mezcla de reacción a ta durante la noche. Se puede controlar la reacción por LC-MS. Se puede purificar la disolución de reacción por HPLC -prep para proporcionar el compuesto del título final como un sólido blanco.

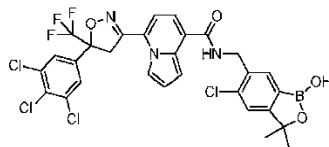
49b. N-((4-fluoro-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-8-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-5-carboxamida.



20 Se puede preparar el compuesto del título siguiendo los métodos descritos anteriormente y la reacción final se muestra a continuación:



50a. N-((5-cloro-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxamida.



- 25 Etapa 1: Preparación de ácido 5-amino-2-bromo-4-metilbenzoico.

A una disolución enfriada (5°C) de ácido 3-amino-4-metilbenzoico (3,02 g, 20 mmoles) en DMF (20 ml) se añadió NBS (3,38 g, 19 mmoles) en pequeñas porciones en tal proporción que la temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo por debajo de 15°C. Después de agitarse durante una hora, se vertió la mezcla de reacción sobre agua de hielo (100 ml) con agitación. Se recogió el sólido formado por filtración y se lavó la torta de masa filtrante con agua de hielo (3 x 100 ml) y después se secó a 60°C a alto vacío para proporcionar ácido 5-amino-2-bromo-4-metilbenzoico (3,55 g, rendimiento del 77,5%) como un sólido rosa. MS: m/z = 230,0 (M+1, ESI+).

Etapa 2: Preparación de 5-amino-2-bromo-4-metilbenzoato de metilo.

A una disolución de ácido 5-amino-2-bromo-4-metilbenzoico (3,55 g, 15,5 mmoles) en metanol (60 ml) a ta se añadió lentamente SOCl<sub>2</sub> (1,69 ml). Se calentó para hacer hervir a reflujo la mezcla de reacción durante 2 h, se enfrió a ta, se enfrió rápidamente con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. Se lavó el residuo con éter de petróleo (EP) para proporcionar 5-amino-2-bromo-4-metilbenzoato de metilo (3,6 g, rendimiento del 95,5%) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,90 (a s, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,30 (s, 3H) ppm; MS: m/z = 244,0 (M+1, ESI+).

Etapa 3: Preparación de 2-bromo-5-cloro-4-metilbenzoato de metilo.

40 A una disolución de 5-amino-2-bromo-4-metilbenzoato de metilo (4,86 g, 20 mmoles) en ácido clorhídrico (6 N, 50 ml) se añadió nitrito de sodio (1,38 g, 20 mmoles) cuidadosamente a -5°C. Después de una hora, se añadió la mezcla obtenida a una disolución en ebullición del cloruro de cobre (I) (3,96 g, 40 mmoles) en agua (50 ml) gota a

gota y se calentó para hacer hervir a reflujo la mezcla resultante con agitación durante 2 h. Se enfrió la mezcla a ta y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con EP para proporcionar 2-bromo-5-cloro-4-metilbenzoato de metilo (3,4 g, rendimiento del 64,4%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,82 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,51 (s, 3H) ppm; MS: m/z = 265,0 (M+1, ESI+).

Etapa 4: Preparación de 2-(2-bromo-5-cloro-4-metilfenil)propan-2-ol.

A una disolución de 2-bromo-5-cloro-4-metilbenzoato de metilo (4,0 g, 15,2 mmoles) en THF seco (100 ml) se añadió MeMgI (20,3 ml, 60,8 mmoles) gota a gota a 0°C y después se agitó la mezcla a ta durante la noche. Se enfrió rápidamente la mezcla de reacción con agua saturada con NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con AE. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con EP-AE (20:1) para proporcionar 2-(2-bromo-5-cloro-4-metilfenil)propan-2-ol (2,96 g; rendimiento del 74%) como aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,66 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,72 (s, 6H) ppm.

Etapa 5: Preparación de 1-bromo-4-cloro-2-(2-(etoximetoxi)propan-2-il)-5-metilbenceno.

Se agitó una mezcla de 2-(2-bromo-5-cloro-4-metilfenil)propan-2-ol (4,5 g 17,1 mmoles), (clorometoxi)etano (3,2 g, 34,2 mmoles) y DIPEA (6,6 g, 51,3 mmoles) en DCM (50 ml) a 40°C durante la noche en argón. Se añadió agua (50 ml) y se extrajo la mezcla con DCM (2 x 50 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con EP-AE (10:1) para proporcionar 1-bromo-4-cloro-2-(2-(etoximetoxi)propan-2-il)-5-metilbenceno (4,27 g, rendimiento del 77,5%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,67 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,55 (c, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,65 (s, 6H), 1,08 (t, 3H) ppm; MS: m/z = 344,8 (M+Na<sup>+</sup>, ESI+).

Etapa 6: Preparación de 2-(4-cloro-2-(2-(etoximetoxi)propan-2-il)-5-etilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano.

Se agitó una mezcla de 1-bromo-4-cloro-2-(2-(etoximetoxi)propan-2-il)-5-metilbenceno (1,54 g, 4,8 mmoles), bis(pinacolato)diboro (3,05 g, 12 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> (105 mg, 0,144 mmoles) y KOAc (1,18 g, 12 mmoles) en 1,4-dioxano (100 ml) a 80°C durante la noche en atmósfera de argón. Se extrajo la mezcla de reacción con DCM (100 ml x 2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con EP-AE (10:1) para proporcionar 2-(4-cloro-2-(2-(etoximetoxi)propan-2-il)-5-etilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano.

Etapa 7: Preparación de 5-cloro-3,3,6-trimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol.

A una disolución de 2-(4-cloro-2-(2-(etoximetoxi)propan-2-il)-5-etilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,77 g, 4,8 mmoles) en THF (24 ml) se añadió HCl 6 N (24 ml). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante la noche. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con AE. Se lavaron las capas orgánicas con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con EP-AE (20:1) para proporcionar 5-cloro-3,3,6-trimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (540 mg; rendimiento 53,6% por 2 etapas) como un aceite amarillo claro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,13 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,46 (s, 6H) ppm; MS: m/z = 210,9 (M+1, ESI+).

Etapa 8: Preparación de 5-cloro-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobencoc[1,2] oxaborol-6-carbaldehído.

A una disolución de 5-cloro-3,3,6-trimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (540 mg, 2,57 mmoles) en CCl<sub>4</sub> (30 ml) a ta se añadió peróxido de benzoílo (62 mg, 0,26 mmoles) seguido por NBS (915 mg, 5,14 mmoles). Se calentó para hacer hervir a reflujo la mezcla de reacción durante 16 h, se enfrió a ta y se trató con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Se acidificó la capa acuosa con HCl 3 N a pH de 3 y se extrajo con AE. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con DCM-MeOH (20:1) para proporcionar 5-cloro-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-carbaldehído (310 mg; rendimiento 53,8%) como un sólido amarillo pálido. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,38 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 1,50 (s, 6H) ppm; MS: m/z = 224,9 (M+1, ESI+).

Etapa 9: Preparación de oxima del 5-cloro-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobencoc[e][1,2] oxaborol-6-carbaldehído.

A una disolución de 5-cloro-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobencoc[1,2] oxaborol-6-carbaldehído (200 mg, 0,89 mmoles) y NH<sub>2</sub>OH·HCl (74 mg, 1,07 mmoles) en THF (12 ml) y H<sub>2</sub>O (3 ml) a ta se añadió NaOAc (110 mg, 1,34 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h y se diluyó con H<sub>2</sub>O. Se extrajo la mezcla con AE y se separó la capa orgánica. Se lavó la disolución orgánica con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar compuesto oxima de 5-cloro-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobencoc[1,2] oxaborol-6-carbaldehído bruto como un sólido amarillo claro. Se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 10: Preparación de 6-(aminometil)-5-cloro-3,3-dimetilbenzo[c][1,2] oxaborol-1(3H)-ol.

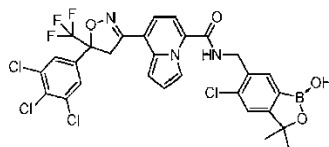
A una disolución de oxima del 5-cloro-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobencoc[1,2] oxaborol-6-carbaldehído (213 mg,

0,89 mmoles) en AcOH (5 ml) a la que se añadió polvo de cinc (228 mg, 3,56 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a 40°C durante 4 h en atmósfera de argón. Se añadió metanol y se filtró la mezcla por Celite. Se concentró el líquido filtrado y se purificó el residuo por HPLC-prep [H<sub>2</sub>O-MeCN(TFA al 0,01%)] para proporcionar 6-(aminometil)-5-cloro-3,3-dimetilbenzo[c][1,2] oxaborol-1(3H)-ol como sal de TFA (183 mg; rendimiento del 60% por 2 etapas). MS: m/z = 226,0 (M+1, ESI+).

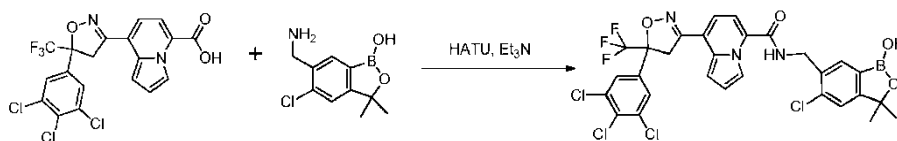
Etapa 8: Preparación de N-((5-cloro-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxamida.

A una disolución de ácido 5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxílico bruto (aproximadamente 1 equivalente) en DMF a la que en N<sub>2</sub> se puede añadir HBTU (aproximadamente 2 equivalentes), seguido por DIPEA (aproximadamente 3 equivalentes). Se puede agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se puede purificar la mezcla de reacción por cromatografía sobre gel de sílice eluido con EP-DCM (1:1) para proporcionar un compuesto intermedio activado a partir de ácido, que se puede usar directamente para mezclar con 6-(aminometil)-5-cloro-3,3-dimetilbenzo[c][1,2] oxaborol-1(3H)-ol (aproximadamente 1,5 equivalentes) en DMF. Se puede agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se puede controlar la reacción por LC-MS. Se puede purificar la disolución de reacción por HPLC -prep para proporcionar el compuesto del título final como un sólido blanco.

50b. N-((5-cloro-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-8-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-5-carboxamida.



Se puede preparar el compuesto del título siguiendo los métodos descritos anteriormente y la reacción final se muestra a continuación:



### Ejemplo 3

Actividad de varios compuestos contra garrapatas Lone star (*Amblyomma americanum*) de fase lava en un microensayo de inmersión de larvas.

El microensayo de inmersión de larvas se realizó como se describe con detalle en White, et al., J. Med. Entomol. 41: 1.034-1.042 (2.004). Los compuestos de la invención se formularon en dimetilsulfóxido (DMSO) para preparar una disolución patrón de una concentración de al menos 10 mM. Usando placas de microtítulo de 96 pozos, se diluyó con posterioridad una alícuota de la muestra de 10 mM en una disolución a base de agua que contenía etanol al 1% y Tritón X-100 al 0,2%, para obtener la concentración deseada (típicamente 0,3 mM o menor) de compuesto en un volumen de 0,1 ml (mínimo n=3 replicados por compuesto o concentración). Se sumergieron aproximadamente 30-50 larvas de garrapata Lone star (*Amblyomma americanum*) en cada pozo que contenía compuestos. Después de un periodo de inmersión de 30 minutos, se retiraron las larvas con una punta de pipeta de calibre ancho en 0,05 ml de fluido, dispensado en una bolsa de biopsia de tejidos de papel comercial que se selló en la parte de arriba con una pinza de plástico para diálisis, se invirtió y se dejó secar al aire durante 60 minutos. Las bolsas que contenían se incubaron después a aproximadamente 27 grados Celsius y >90% de humedad relativa. Después de 24 horas, se abrieron las bolsas, se contaron las larvas vivas y muertas y se calculó el porcentaje de mortalidad de larvas.

Los siguientes compuestos presentaron  $\geq 80\%$  de actividad cuando se ensayaron en esta prueba a una concentración no mayor que 0,3 mM: **1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 11, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 22 y 24.**

### Ejemplo 4

Eficacia de varios compuestos contra garrapatas de perro americano de fase ninfa (*Dermacentor variabilis*) en ratas.

Se realizaron evaluaciones usando una versión modificada de la prueba como se describe en Gutierrez et al., J. Med. Entomol. 43 (3): 526-532 (2.006). Esta prueba se puede modificar usando simplemente diferentes especies de garrapata (la referencia describe garrapatas *Amblyomma americanum*), tales como garrapatas *Dermacentor variabilis* o *Rhipicephalus sanguineus*, así como diferentes fases de la vida (larva, ninfa o adulta). Además, la referencia describe usar métodos de aplicación tópicos, pero se pueden usar vías de administración oral, transdérmica e inyección subcutánea.

En estos estudios, las ratas macho o hembra adultas, aproximadamente 300 gramos de tamaño, se asignaron de manera aleatoria a un grupo de tratamiento o un grupo de control (control negativo no tratado o control positivo de fipronilo). Cada grupo consistió en tres (3) a cinco (5) ratas. Un día antes de tratamiento (Día -1), se infestaron las ratas con aproximadamente diez (10) ninfas de garrapata *D. variabilis*, a las que se les permitió atacar y empezaron a alimentarse durante 24 horas. El Día 0, se administraron por vía oral a las ratas en grupos tratados compuestos disueltos en polietilenglicol-300, propilenglicol y agua, en dosis puntuales de 5 - 25 mg/kg de peso corporal. Se preparó fipronilo de manera similar y se administró por vía oral a 10 mg/kg de peso corporal. El Día 2, aproximadamente cuarenta y ocho (48) horas después de tratamiento, se retiraron las garrapatas vivas y muertas de los animales y se contaron.

Los recuentos de garrapatas vivas se transformaron usando la transformación logarítmica natural más uno (recuento  $\ln + 1$ ); la adición de uno a cada recuento sirvió para ajustar los recuentos que eran cero. Se obtuvieron recuentos de garrapatas del grupo de media geométrica (MG) por retrotransformación de recuentos transformados promedio de grupo y sustrayendo uno. Se usó el grupo de control negativo contemporáneo para comparación con los grupos de tratamiento del compuesto para el cálculo de la eficacia en porcentaje (% de reducción en recuentos de garrapatas vivas). Se calculó la eficacia en porcentaje de MG de los tratamientos usando la siguiente fórmula:

$$\% \text{Eficacia} = \frac{A - B}{A} \times 100$$

A = N° MG Control de garrapatas vivas; B = N° MG Garrapatas vivas tratadas

Los resultados de la eficacia se ilustran en la Tabla 1. Fipronilo proporcionó eficacia >95% en todos los estudios. No se observaron signos clínicos anormales o efectos adversos atribuibles a los compuestos de ensayo durante ninguno de los estudios.

Tabla 1. Eficacia *in vivo* máxima obtenida contra garrapatas *Dermacentor variabilis* en ratas para compuestos a los que se administró por vía oral una dosis puntual de entre 5 - 25 mg/kg de peso corporal.

| Compuestos que presentan eficacia < 40%                | Compuestos que presentan 40% ≤ eficacia < 80% | Compuestos que presentan eficacia ≥ 80%                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10</b> (0,0%), <b>12</b> (0,0%),                    | <b>14</b> (74,3%)                             | <b>1</b> (100%), <b>2</b> (96,0%),                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>18</b> (32,7%), <b>21</b> (0,0%), <b>23</b> (22,9%) |                                               | <b>3</b> (100%), <b>4</b> (93,0%), <b>5</b> (100%), <b>6</b> (100%), <b>7</b> (100%), <b>8</b> (100%), <b>9</b> (100%), <b>11</b> (100%), <b>13</b> (97,3%), <b>15</b> (89,4%), <b>17</b> (100%), <b>19</b> (97,3%), <b>20</b> (100%), <b>22</b> (100%), <b>24</b> (100%), <b>25</b> (100%) |

#### Ejemplo 5

Eficacia de 5 contra infestaciones con garrapata de perro americano adulta (*Dermacentor variabilis*) en perros.

La eficacia terapéutica (destrucción) y residual de **5**, administrado por vía oral a una dosis puntual de 25 mg/kg de peso corporal, se evaluó contra infestaciones con garrapata de perro americano adulta (*D. variabilis*) en perros. Se asignaron seis perros beagle a uno de dos grupos de tratamiento, un grupo de control no tratado ( $n=4$  perros) o grupo **5** ( $n=2$  perros). El Día 0, se trataron dos perros con **5** vía alimentación forzada oral (25 mg/ml de **5**, disuelto en una disolución de 55% de polietilenglicol-300, 35% de propilenglicol y 10% de agua) a una dosis puntual de aproximadamente 25 mg/kg. Veinticuatro (24) horas antes de tratamiento (Día -1), se infestaron todos los perros con aproximadamente 50 garrapatas de perro americano de fase adulta, no alimentadas (*D. variabilis*; aproximadamente 50% machos y 50% hembras). El Día 1, aproximadamente 24 horas después de tratamiento, se realizaron recuentos empíricos para determinar el número y la clasificación de estatus de vida de las garrapatas presentes en todos los perros (normal, moribunda o muerta; unida o separada). No se retiraron garrapatas durante los recuentos empíricos. El Día 2, aproximadamente 48 horas después de tratamiento, se clasificaron todas las garrapatas y se retiraron de los perros. Se volvieron a infestar los perros con aproximadamente 50 garrapatas *D. variabilis* adultas, no alimentadas, los Días 5 y 12, con clasificación, recuentos y eliminación de garrapatas los Días 7 y 14 (aproximadamente 48 horas después de cada infestación).

**5** presentó una eficacia terapéutica de 100% a las 24 horas y 48 horas postratamiento. La eficacia residual de **5** fue 82,6% el Día 7 y 82,7% el Día 14. El tratamiento con **5** fue bien tolerado por ambos perros.

#### Ejemplo 6

La eficacia de 7 y 8, administrados por vía oral a 25 mg/kg, contra infestaciones con garrapata de perro americano



adulta (*Dermacentor variabilis*), garrapata parda del perro (*Rhipicephalus sanguineus*) y pulga del gato (*Ctenocephalides felis*) en perros.

La eficacia terapéutica (destrucción) y residual de **7** y **8**, administrados cada uno por vía oral a una dosis puntual de 25 mg/kg de peso corporal, se evaluó contra infestaciones con garrapata adulta (*Dermacentor variabilis* y *Rhipicephalus sanguineus*) y pulga adulta del gato (*Ctenocephalides felis*) en perros. Se designaron de manera aleatoria doce (12) perros beagle machos y hembras a uno de tres grupos de tratamiento, cuatro (4) perros por grupo: Control no tratado; **7**, 25 mg/kg y **8**, 25 mg/kg. El Día -1, se infestaron todos los perros con aproximadamente 50 garrapatas *D. variabilis* adultas, no alimentadas. El Día 0, se administró por vía oral a los perros cápsulas de gelatina que contenían **7** u **8** (50% de principio activo técnico, 47% de celulosa microcristalina y 3% de croscarmelosa de sodio, p/p). El Día 1, aproximadamente 24 horas después de tratamiento, se contaron y se clasificaron las garrapatas, pero no se retiraron, de todos los perros. El Día 2, aproximadamente 48 horas después de tratamiento, se contaron, se clasificaron y se retiraron las garrapatas. Se volvieron a infestar los perros con el mismo número de garrapatas *D. variabilis* los Días 5, 12, 19 y 28 y se realizaron recuentos de garrapatas los Días 7, 14, 21 y 30.

Inmediatamente después de la retirada de las garrapatas *D. variabilis* el Día 30, se coinfestaron los perros con aproximadamente 50 garrapatas pardas del perro no alimentadas, adultas (*R. sanguineus*, aproximadamente 50% machos y 50% hembras) y aproximadamente 100 pulgas de gato no alimentadas, adultas (*C. felis*, aproximadamente 50% machos y 50% hembras). El Día 32, (aproximadamente 48 horas después de infestación), se contaron y se retiraron las garrapatas y las pulgas. Se calculó la eficacia en porcentaje de MG de tratamientos contra tanto especies de garrapata como pulgas usando la siguiente fórmula:

$$\% \text{Eficacia} = \frac{A - B}{A} \times 100$$

A = Nº MG Control garrapatas o pulgas vivas; B = Nº MG Garrapatas o pulgas vivas tratadas

Los resultados de la eficacia se ilustran en la Tabla 2. Contra *D. variabilis*, **7** y **8** demostraron 100% de destrucción en 24 horas de tratamiento, eficacia residual continuada de 100% por al menos 14 días y >95% por al menos 21 días. La eficacia de **7** y **8** fue ≥90% contra infestación con *R. sanguineus* el Día 32. **7** fue muy activo contra pulgas de gato, suministrando una eficacia del 99% el día 32. **8** fue algo menos activo contra las pulgas de gato, pero sin embargo eficacia del 90% el día 32. **7** y **8** fueron bien tolerados por todos los perros.

Tabla 2. Recuentos de parásitos vivos del grupo de media geométrica (% de eficacia) de **7** y **8**, administrados por vía oral a 25 mg/kg de peso corporal, contra infestaciones con garrapata (*Dermacentor variabilis* y *Rhipicephalus sanguineus*) y pulga del gato (*Ctenocephalides felis*) en perros.

| Grupo de tratamiento | <i>D. variabilis</i> |             |             |             |             |             | <i>R. sanguineus</i> | <i>C. felis</i> |
|----------------------|----------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|----------------------|-----------------|
|                      | Día 1                | Día 2       | Día 7       | Día 14      | Día 21      | Día 30      | Día 32               | Día 32          |
| Control negativo     | 26,8 (----)          | 36,9 (----) | 28,2 (----) | 35,7 (----) | 42,7 (----) | 35,4 (----) | 45,1 (----)          | 68,0 (----)     |
| <b>7</b> 25 mg/kg    | 0,0 (100)            | 0,0 (100)   | 0,0 (100)   | 0,0 (100)   | 0,3 (99,3)  | 9,5 (73,2)  | 4,8 (89,7)           | 0,9 (98,7)      |
| <b>8</b> 25 mg/kg    | 0,0 (100)            | 0,0 (100)   | 0,0 (100)   | 0,0 (100)   | 0,7 (98,4)  | 6,7 (81,0)  | 4,1 (91,0)           | 7,1 (89,5)      |

#### Ejemplo 7

Eficacia de **7**, administrado por vía oral a 35 mg/kg, contra infestaciones con garrapata de perro americano adulta (*Dermacentor variabilis*), garrapata parda del perro (*Rhipicephalus sanguineus*) y pulga del gato (*Ctenocephalides felis*) en perros.

Eficacia terapéutica (destrucción) y residual de **7**, administrado por vía oral a una dosis puntual de 35 mg/kg de peso corporal, se evaluó contra infestaciones con garrapata adulta (*Dermacentor variabilis* y *Rhipicephalus sanguineus*) y pulga adulta del gato (*Ctenocephalides felis*) en perros. Se asignaron doce (12) perros beagle machos y hembras a un grupo de control negativo, no tratado, o grupo **7** (*n*=6 perros por grupo). Se infestaron los perros con aproximadamente 50 garrapatas *D. variabilis* adultas, no alimentadas, los Días -1, 5, 12, 19, 28, 35 y 42. El Día 0, se administró por vía oral a los perros cápsulas de gelatina que contenían Compuesto 8194 (50% de principio activo técnico, 47% de celulosa microcristalina y 3% de croscarmelosa de sodio, p/p) a una dosis puntual de 35 mg/kg. Los recuentos y clasificación de garrapatas *D. variabilis* se realizaron el Día 1 (recuento empírico, aproximadamente 24 horas después de tratamiento) y los Días 2, 7, 14, 21, 30, 37 y 44 (aproximadamente 48 horas después de tratamiento). Después de eliminación de las garrapatas *D. variabilis* el Día 30, se coinfestaron todos los perros con

aproximadamente 50 garrapatas (*R. sanguineus*) pardas del perro adultas, no alimentadas y aproximadamente 100 pulgas (*C. felis*) del gato adultas, no alimentadas. Se realizaron recuentos de garrapatas pardas del perro y pulgas del gato o el Día 32 (aproximadamente 48 horas después de infestación). Se calculó la eficacia en porcentaje de MG de tratamientos contra tanto especies de garrapata como de pulgas usando la siguiente fórmula:

$$\% \text{Eficacia} = \frac{A - B}{A} \times 100$$

A = N° MG Control garrapatas o pulgas vivas; B = N° MG Garrapatas o pulgas vivas tratadas.

Los resultados de eficacia contra garrapatas *D. variabilis* se ilustran en la Tabla 3. La actividad terapéutica (destrucción) de **7**, cuando se administró por vía oral a 35 mg/kg, fue >99% en 24 horas de tratamiento. La eficacia residual fue >99% por Día 14 y >95% por Día 37. La eficacia residual contra garrapatas *R. sanguineus* y pulgas *C. felis* el Día 32 fue 98,7% y 100%, respectivamente. **7** fue bien tolerado por todos los perros.

Tabla 3. Recuentos de parásitos vivos del grupo de media geométrica (% de eficacia) de **7**, administrado por vía oral a 35 mg/kg de peso corporal, contra infestaciones con garrapata de perro americano (*Dermacentor variabilis*) en perros.

| Grupo de tratamiento | <i>D. variabilis</i> |             |             |             |             |             |             |             |
|----------------------|----------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                      | Día 1                | Día 2       | Día 7       | Día 14      | Día 21      | Día 30      | Día 37      | Día 44      |
| Control negativo     | 23,5 (----)          | 29,5 (----) | 29,3 (----) | 18,6 (----) | 12,6 (----) | 27,7 (----) | 28,5 (----) | 28,3 (----) |
| <b>7</b> 35 mg/kg    | 0,1 (99,5)           | 0,0 (100)   | 0,3 (99,1)  | 0,0 (100)   | 0,2 (98,4)  | 0,4 (98,7)  | 1,2 (95,7)  | 9,3 (67,2)  |

#### Ejemplo 8

Eficacia terapéutica y velocidad de destrucción para **7**, administrado por vía oral a 20 mg/kg, contra infestaciones con pulga del gato adulta (*Ctenocephalides felis*) en perros.

Se evaluó la eficacia terapéutica y velocidad de destrucción de **7**, administrado por vía oral a una dosis puntual de 20 mg/kg de peso corporal, contra infestaciones con pulga del gato adulta (*Ctenocephalides felis*) en perros. Se asignaron dieciocho (18) perros beagle machos y hembras a uno de seis grupos de tratamiento ( $n=3$  perros por grupo). Los grupos 1, 2 y 3 fueron no tratados, controles negativos y los grupos 4, 5 y 6 recibieron **7**. El Día-1, se infestaron todos los perros con aproximadamente 100 pulgas adultas no alimentadas (aproximadamente 50% machos y 50% hembras). El Día 0, se administró a los perros en los grupos 4, 5 y 6 por vía oral cápsulas de gelatina que contenían **7**, a una dosis puntual de 20 mg/kg (50% de principio activo técnico, 47% de celulosa microcristalina y 3% de croscarmelosa de sodio, p/p). A las ocho (8) horas postratamiento, se contaron y se retiraron las pulgas de los perros en los grupos 1 y 4; a las doce (12) horas postratamiento, se contaron y se eliminaron las pulgas de los perros en los grupos 2 y 5 y a las veinticuatro (24) horas postratamiento, y se retiraron las pulgas de los perros en los grupos 3 y 6. La eficacia en porcentaje de MG de los tratamientos contra pulgas se calculó usando la siguiente fórmula:

$$\% \text{Eficacia} = \frac{A - B}{A} \times 100$$

A = N° MG Control pulgas vivas; B = N° MG Pulgas vivas tratadas

Los resultados de la eficacia se ilustran en la Tabla 4. **7** proporcionó destrucción rápida contra una infestación con pulgas existente en perros con ocho (8) horas de tratamiento y 100% de eficacia en doce (12) horas de tratamiento. Los tratamientos fueron bien tolerados por los perros.

Tabla 4. Recuentos de pulgas vivas del grupo de media geométrica (% de eficacia) de **7**, administrado por vía oral a 20 mg/kg de peso corporal, contra infestaciones con pulga del gato (*C. felis*) en perros en los intervalos postratamiento indicados.

| Grupo de tratamiento | Intervalo postratamiento |             |             |
|----------------------|--------------------------|-------------|-------------|
|                      | 8 horas                  | 12 horas    | 24 horas    |
| Control negativo     | 81,8 (----)              | 78,5 (----) | 79,8 (----) |
| <b>7 20 mg/kg</b>    | 7,9 (90,4)               | 0,0 (100)   | 0,0 (100)   |

## 5 Ejemplo 9

Caracterización biológica y comparación de los enantiómeros R y S de **7** y **8**.

**7** y **8** contienen un centro quiral cada uno y son mezclas racémicas constituidas por aproximadamente 50% de enantiómero R y 50% de S. Se realizaron estudios *in vitro* y en animal portador (rata) para evaluar la actividad biológica de los enantiómeros R y S de **7** y **8**. Para el estudio *in vitro*, se expusieron larvas de la garrapata Lone star (*Amblyomma americanum*) a **9**, **10**, **11** y **12** usando El microensayo de inmersión de larvas a una concentración no mayor que 0,3 mM. Después de exposición, se retiraron las larvas, se transfirieron a una bolsa de biopsia de tejidos y se incubaron a aproximadamente 27 grados Celsius y >90% de humedad relativa. Después de 24 horas, se abrieron las bolsas de biopsia y se determinaron los números de larvas vivas y muertas.

Se evaluó en los enantiómeros la actividad contra ninfas de garrapata de perro americano (*Dermacentor variabilis*) en ratas. El día antes de tratamiento (Día -1), se infestaron ratas tratadas y de control negativo ( $n=3$  a 5 ratas por grupo) con aproximadamente diez (10) ninfas de garrapata *D. variabilis*, a las que se les permitió atacar y empezaron a alimentarse durante 24 horas. El Día 0, se administraron por vía oral a las ratas en grupos tratados compuestos disueltos en polietilenglicol-300, propilenglicol y agua, en dosis puntuales de 5 - 25 mg/kg de peso corporal. Se preparó fipronilo de manera similar y se administró por vía oral a 10 mg/kg de peso corporal. El Día 2, aproximadamente cuarenta y ocho (48) horas después de tratamiento, se retiraron las garrapatas vivas y muertas de los animales y se contaron. Se calculó la eficacia en porcentaje de MG de los tratamientos usando la siguiente fórmula:

$$\% \text{Eficacia} = \frac{A - B}{A} \times 100$$

A = N° MG Control de garrapatas vivas; B = N° MG Garrapatas vivas tratadas

Los perfiles de actividad de los enantiómeros se ilustran en la Tabla 5. **10** y **12** fueron inactivos (0,0%) contra larvas *Amblyomma americanum* en el microensayo de inmersión de larvas *in vitro* a una concentración de 0,3 mM, mientras **9** y **11** produjeron una actividad  $\geq 80\%$  a una concentración de 0,3 mM. Cuando se administró por vía oral a ratas infestadas con ninfas *D. variabilis* en dosis puntuales de entre 5 - 25 mg/kg, **10** y **12** fueron inactivos ( $\leq 10\%$  reducción de garrapatas) mientras **9** y **11** fueron activos ( $\geq 80\%$  reducción de garrapatas). Los tratamientos fueron bien tolerados por todas las ratas.

Tabla 5. Actividad comparativa *in vitro* e *in vivo* de los enantiómeros R y S contra larvas y ninfas de garrapata.

| Compuesto ID                      | Enantiómero | Actividad <i>in vitro</i> a 0,3 mM | % Eficacia a Dosis de 5 - 25 mg/kg |
|-----------------------------------|-------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Compuesto 7 precursor de racemato |             |                                    |                                    |
| <b>9</b>                          | S           | 100%                               | $\geq 80\%$                        |
| <b>10</b>                         | R           | 0,0 ----                           | $\leq 10\%$                        |
| Compuesto 8 precursor de racemato |             |                                    |                                    |
| <b>11</b>                         | S           | 100%                               | $\geq 80\%$                        |

| Compuesto ID                      | Enantiómero | Actividad in vitro a 0,3 mM | % Eficacia a Dosis de 5 - 25 mg/kg |
|-----------------------------------|-------------|-----------------------------|------------------------------------|
| Compuesto 7 precursor de racemato |             |                             |                                    |
| <b>12</b>                         | R           | 0,0 ----                    | ≤ 10%                              |

## Ejemplo 10

La eficacia de **9**, administrado por vía oral a 25 mg/kg, contra infestaciones con garrapata de perro americano adulta (*Dermacentor variabilis*), garrapata parda del perro (*Rhipicephalus sanguineus*) y pulga del gato (*Ctenocephalides felis*) en perros.

La eficacia terapéutica (destrucción) y residual de enantiómero S, **9**, administrado por vía oral a una dosis puntual de 25 mg/kg de peso corporal, se evaluó contra infestaciones con garrapata adulta (*Dermacentor variabilis* y *Rhipicephalus sanguineus*) y pulga adulta del gato (*Ctenocephalides felis*) en perros. Se asignaron doce (12) perros beagle machos y hembras a un grupo de control negativo, no tratado, o grupo **9** ( $n=6$  perros por grupo). Se infestaron los perros con aproximadamente 50 garrapatas *D. variabilis* adultas, no alimentadas, los Días -1, 5, 12, 19 y 28. El Día 0, se administró por vía oral a los perros cápsulas de gelatina que contenían **9** (50% de principio activo técnico, 47% de celulosa microcristalina y 3% de croscarmelosa de sodio, p/p) a una dosis puntual de 25 mg/kg. Los recuentos y clasificación de garrapatas *D. variabilis* se realizaron el Día 1 (recuento empírico, aproximadamente 24 horas después de tratamiento) y los Días 2, 7, 14, 21 y 30 (aproximadamente 48 horas después de tratamiento). Después de eliminación de las garrapatas *D. variabilis* el Día 30, se coinfestaron todos los perros con aproximadamente 50 garrapatas (*R. sanguineus*) pardas del perro adultas, no alimentadas y aproximadamente 100 pulgas (*C. felis*) del gato adultas, no alimentadas. Se realizaron recuentos de garrapatas pardas del perro y pulgas del gato o el Día 32 (aproximadamente 48 horas después de infestación). Se calculó la eficacia en porcentaje de MG de tratamientos contra tanto especies de garrapata como de pulgas usando la siguiente fórmula:

$$\% \text{Eficacia} = \frac{A - B}{A} \times 100$$

A = N° MG Control garrapatas o pulgas vivas; B = N° MG Garrapatas o pulgas vivas tratadas.

Los resultados de eficacia se ilustran en la Tabla 6. Contra *D. variabilis*, **9** demostró 100% de destrucción en 24 horas de tratamiento, eficacia residual continuada de 100% por Día 21 y 97% de eficacia residual el Día 30. El Día 32, **9** produjo 97% de eficacia contra garrapatas *R. sanguineus* y 98% de eficacia contra pulgas. El tratamiento con **9** fue bien tolerado por todos los perros.

Tabla 6. Recuentos de parásitos vivos del grupo de media geométrica (% eficacia) de **9** se administró por vía oral a 25 mg/kg de peso corporal, contra infestaciones con garrapata (*Dermacentor variabilis* y *Rhipicephalus sanguineus*) y pulga del gato (*Ctenocephalides felis*) en perros.

| Grupo de tratamiento | <i>D. variabilis</i> |             |             |             |             |             | <i>R. sanguineus</i> | <i>C. felis</i> |
|----------------------|----------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|----------------------|-----------------|
|                      | Día 1                | Día 2       | Día 7       | Día 14      | Día 21      | Día 30      | Día 32               | Día 32          |
| Control negativo     | 31,6 (----)          | 39,1 (----) | 43,3 (----) | 39,1 (----) | 31,8 (----) | 34,2 (----) | 16,0 (----)          | 49,1 (----)     |
| <b>9</b> 25 mg/kg    | 0,0 (100)            | 0,0 (100)   | 0,0 (100)   | 0,0 (100)   | 0,0 (100)   | 1,1 (96,8)  | 0,5 (96,7)           | 0,9 (98,2)      |

## Ejemplo 11

La eficacia de **3** y **11**, administrados por vía oral a 25 mg/kg, contra infestaciones con garrapata de perro americano adulta (*Dermacentor variabilis*), garrapata parda del perro (*Rhipicephalus sanguineus*) y pulga del gato (*Ctenocephalides felis*) en perros.

La eficacia terapéutica (destrucción) y residual de **3** y **11**, administrados por vía oral a una dosis puntual de 25 mg/kg de peso corporal, se evaluó contra infestaciones con garrapata (*D. variabilis*) adulta en perros. Se designaron de manera aleatoria doce (12) perros beagle machos y hembras a uno de tres grupos de tratamiento, cuatro (4) perros por grupo: Control no tratado; **3** a 25 mg/kg; y **11** a 25 mg/kg. El Día-1, se infestaron todos los perros con aproximadamente 50 garrapatas *D. variabilis*; aproximadamente 50% machos y 50% hembras) adultas, no alimentadas. El Día 0, se administró por vía oral a los perros cápsulas de gelatina que contenían **3** u **11** (50% de

- principio activo técnico, 47% de celulosa microcristalina y 3% de croscarmelosa de sodio, p/p). Se infestaron los perros con aproximadamente 50 garrapatas *D. variabilis* adultas, no alimentadas, los Días -1, 5 y 12 (ambos compuestos) así como los Días 19 y 28 (**11** sólo). Los recuentos y la clasificación de garrapatas *D. variabilis* se realizaron el Día 1 (recuento empírico, aproximadamente 24 horas después de tratamiento) y el Día 2 (aproximadamente 48 horas después de tratamiento) y después de eso a aproximadamente 48 horas posinfestación. Se calculó la eficacia en porcentaje de MG de tratamientos contra tanto especies de garrapata como de pulgas usando la siguiente fórmula:

$$\% \text{Eficacia} = \frac{A - B}{A} \times 100$$

A = N° MG Control garrapatas o pulgas vivas; B = N° MG Garrapatas o pulgas vivas tratadas.

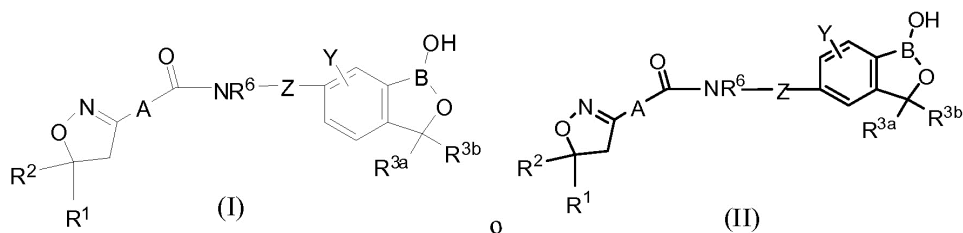
- 10 Los resultados de la eficacia se ilustran en la Tabla 7. Contra *D. variabilis*, **3** demostró 100% de destrucción en 24 horas de tratamiento. La eficacia residual fue 96% el Día 7, pero decayó a 63% el Día 14. **11** fue 100% eficaz contra infestaciones con *D. variabilis* en 24 horas de tratamiento y ≥99% de eficacia por el Día 21. **11** fue ≥90% eficaz por el Día 32 contra infestaciones con *R. sanguineus* (garrapata parda del perro). **11** fue ≥97% eficaz por el Día 32 contra infestaciones con *C. felis* (pulga del gato). Los tratamientos fueron bien tolerados por todos los perros.
- 15 Tabla 7. Recuentos de parásitos vivos del grupo de media geométrica (% de eficacia) de **3** y **11**, administrados por vía oral a 25 mg/kg de peso corporal, contra infestaciones con garrapata (*Dermacentor variabilis* y *Rhipicephalus sanguineus*) y pulga del gato (*Ctenocephalides felis*) en perros.

|                             | <i>D. variabilis</i> |             |             |             |                 |             | <i>R. sanguineus</i> | <i>C. felis</i> |
|-----------------------------|----------------------|-------------|-------------|-------------|-----------------|-------------|----------------------|-----------------|
| Grupo de tratamiento        | Día 1                | Día 2       | Día 7       | Día 14      | Día 21          | Día 30      | Día 32               | Día 32          |
| Control negativo            | 25,0 (----)          | 41,0 (----) | 26,8 (----) | 36,0 (----) | 18,1 (----)     | 25,6 (----) | 33,9 (----)          | 90,4 (----)     |
| <b>3 25 mg/kg</b>           | 0,0 (100)            | 0,0 (100)   | 1,2 (95,5)  | 13,3 (63,1) | nd <sup>*</sup> | nd          | nd                   | nd              |
| <b>11 25 mg/kg</b>          | 0,0 (100)            | 0,0 (100)   | 0,3 (98,8)  | 0,3 (99,1)  | 0,2 (99,0)      | 1,1 (95,6)  | 2,8 (91,8)           | 2,5 (97,2)      |
| *nd, indica no determinado. |                      |             |             |             |                 |             |                      |                 |

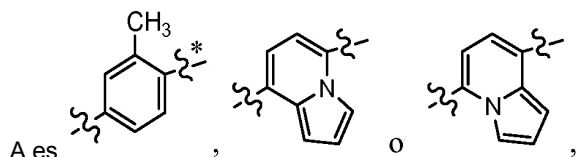
- 20 Se tiene que entender que la invención cubre todas las combinaciones de los aspectos con todos los demás aspectos adecuados y/o realizaciones ejemplares descritas en la presente memoria. Se tiene que entender que la invención también cubre todas las combinaciones de las realizaciones ejemplares con todos los demás aspectos adecuados y/o realizaciones ejemplares, descritos en la presente memoria.

# REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene una estructura de fórmula I o II:



5 en la que



donde \* está unido al carbonilo;

Y es hidrógeno, flúor, cloro o bromo;

10 R<sup>1</sup> es fenilo sustituido 2-4 veces, comprendiendo dichas sustituciones i) 1-4 sustituciones con el mismo o diferente de halo y 0-1 sustituciones con grupos metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi o trifluoroetoxi o ii) 2 trifluorometilo;

R<sup>2</sup> es metilo, fluorometilo, trifluorometilo o perfluoroetilo;

R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se seleccionan independientemente de: hidrógeno, metilo, etilo, fluorometilo o R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> junto con el carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopentilo o un anillo de ciclohexilo;

15 Z es -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)- o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>- y

R<sup>6</sup> es hidrógeno o metilo

o una sal del mismo.

2. El compuesto según la reivindicación 1, o una sal del mismo, en el que:

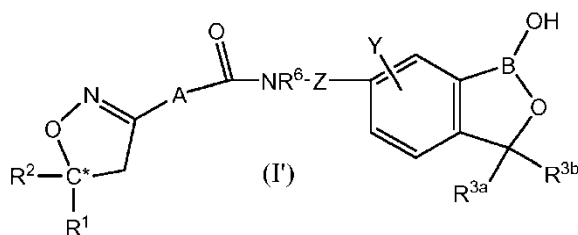
Y es hidrógeno, flúor o cloro;

20 R<sup>1</sup> es fenilo sustituido 2-3 veces con el mismo o diferente de cloro o flúor;

R<sup>2</sup> es trifluorometilo y

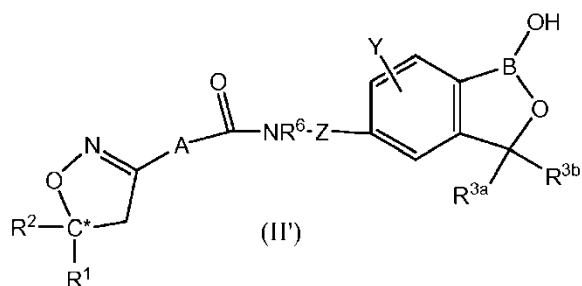
R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son iguales y se seleccionan de: hidrógeno, metilo, etilo, fluorometilo o R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> junto con el carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopentilo.

3. El compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 o una sal del mismo, con una estructura que es:



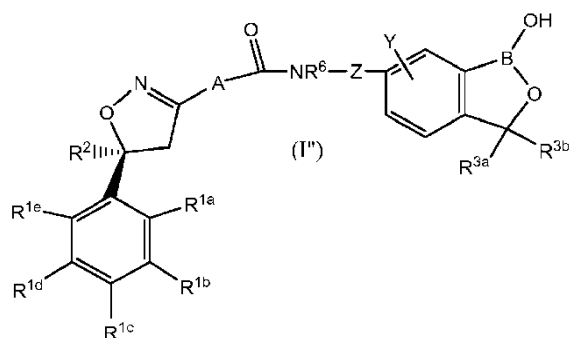
25

o

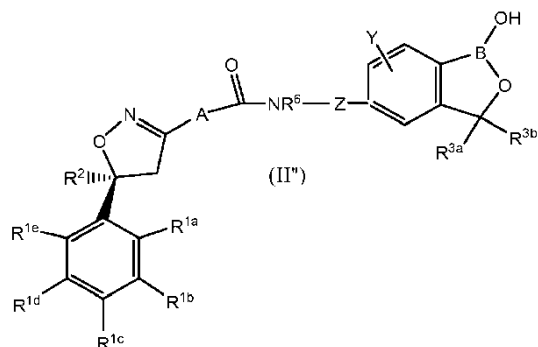


en la que C\* es un átomo de carbono que es un estereocentro con una configuración (S).

4. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal del mismo, con una estructura que es:



5 o



en la que

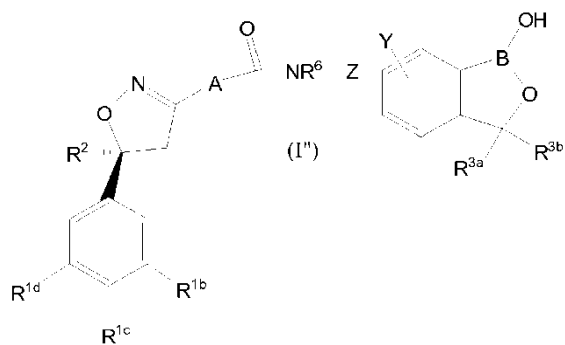
Y es hidrógeno, flúor o cloro;

R<sup>2</sup> es trifluorometilo;

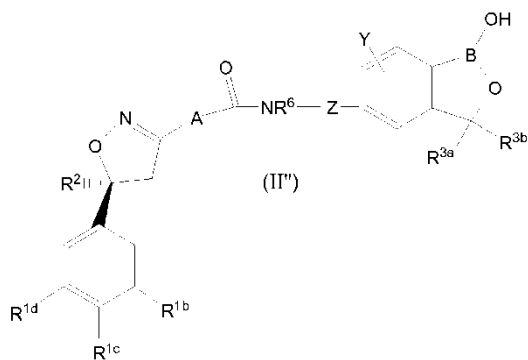
10 R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son cada uno hidrógeno, metilo o fluorometilo y

R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, R<sup>1d</sup> y R<sup>1e</sup> se seleccionan cada uno independientemente de: hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi o trifluoroetoxi.

5. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal del mismo, con una estructura que es:



o



5 en la que

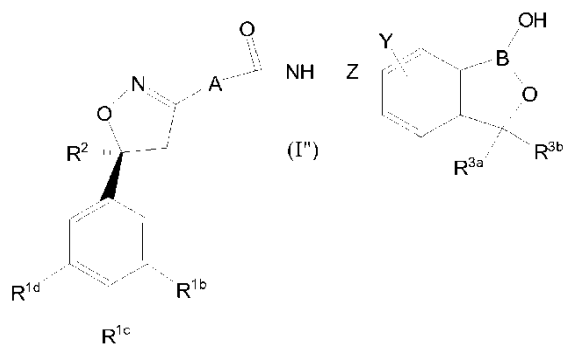
Y es hidrógeno, flúor o cloro;

R<sup>2</sup> es trifluorometilo;

R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son cada uno hidrógeno, metilo o fluorometilo y

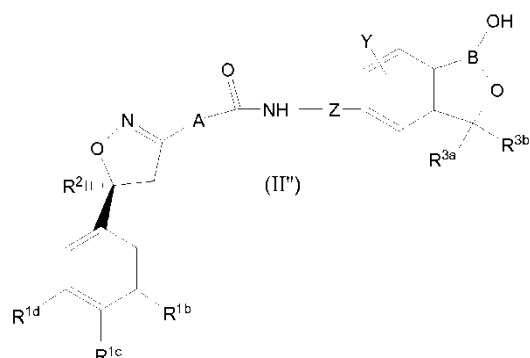
10 R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup> y R<sup>1d</sup> se seleccionan cada uno independientemente de: hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi o trifluoroetoxi.

6. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal del mismo, con una estructura que es:



o





en la que

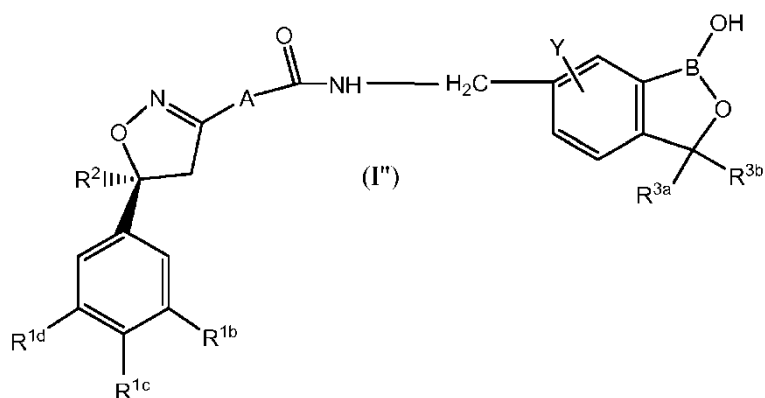
Y es hidrógeno, flúor o cloro;

R<sup>2</sup> es trifluorometilo;

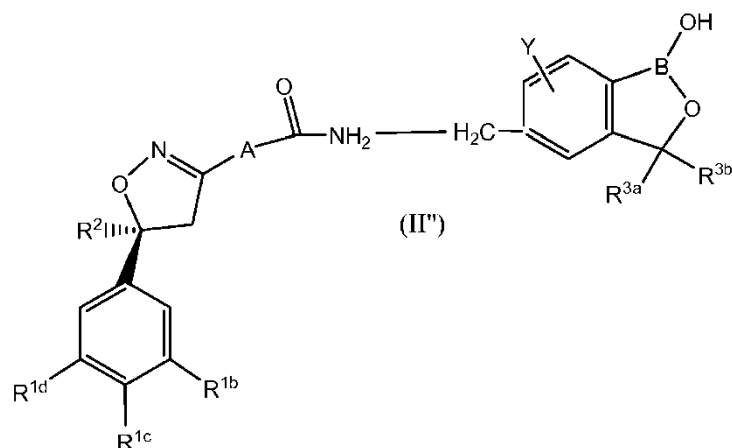
5 R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son cada uno hidrógeno, metilo o fluorometilo y

R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup> y R<sup>1d</sup> se seleccionan cada uno independientemente de: hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi o trifluoroetoxi.

7. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal del mismo, con una estructura que es:



10 o



en la que

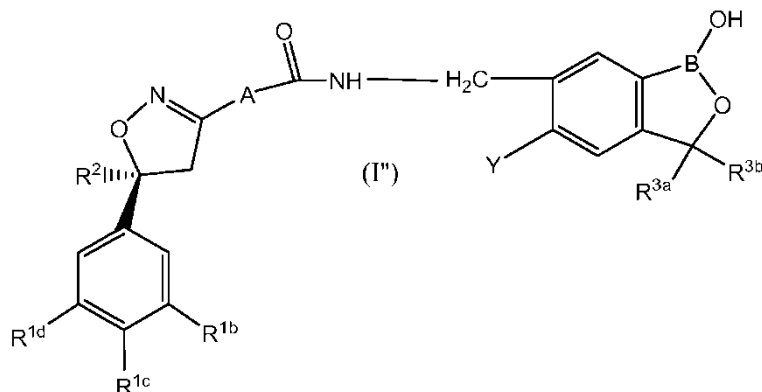
Y es hidrógeno, flúor o cloro;

R<sup>2</sup> es trifluorometilo;

15 R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son cada uno hidrógeno, metilo o fluorometilo y

$R^{1b}$ ,  $R^{1c}$  y  $R^{1d}$  se seleccionan cada uno independientemente de: hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi o trifluoroetoxi.

8. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal del mismo, con una estructura que es:



5 en la que

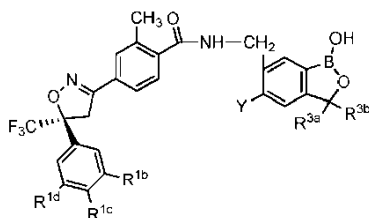
Y es hidrógeno, flúor o cloro;

$R^2$  es trifluorometilo;

$R^{3a}$  y  $R^{3b}$  son cada uno hidrógeno, metilo o fluorometilo y

10  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$  y  $R^{1d}$  se seleccionan cada uno independientemente de: hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi o trifluoroetoxi.

9. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal del mismo, con una estructura que es:



en la que

Y es hidrógeno, flúor o cloro;

15  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  son cada uno metilo o fluorometilo y

$R^{1b}$ ,  $R^{1c}$  y  $R^{1d}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, cloro o flúor.

10. El compuesto según la reivindicación 9 o una sal del mismo, en el que Y es hidrógeno,  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  son cada uno metilo,  $R^{1b}$  es cloro,  $R^{1c}$  es cloro o flúor y  $R^{1d}$  es cloro.

11. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal del mismo, en el que el compuesto es:

20 N-((1-Hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-il)metil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida;

4-(5-(3,5-Diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-il)metil)-2-metilbenzamida;

25 4-(5-(3,5-Dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-il)metil)-2-metilbenzamida;

4-(5-(3,5-Diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metilbenzamida;

4-(5-(3,5-Diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-((1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metilamino)-2-oxoetil)-2-metilbenzamida;

- 4-(5-(3,5-Diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metilo benzamida;
- 4-(5-(3,5-Diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-N,2-dimetilbenzamida;
- 5 N-((1-Hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida;
- 4-(5-(3,5-Dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metilbenzamida;
- 10 (S)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida;
- (R)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida;
- (S)-4-(5-(3,5-Dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metilbenzamida;
- 15 (R)-4-(5-(3,5-Dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metilbenzamida;
- 4-(5-(3,5-Diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((3,3-dietil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metilbenzamida;
- 20 4-(5-(3,5-Dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((3,3-dietil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metilbenzamida;
- 4-(5-(3,4,5-Triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((3,3-dietil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metilbenzamida;
- N-((3,3-Bis(fluorometil)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilbenzamida;
- 25 N-((3,3-Bis(fluorometil)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida;
- (S)-N-((3,3-Bis(fluorometil)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida;
- 30 N-((1-Hidroxi-1H-espiro[benzo[c][1,2]oxaborol-3,1'-ciclopentan]-6-il)metil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida;
- N-(2-(1-Hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)etil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida;
- 4-(5-(3,5-Dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)etil)-2-metilbenzamida;
- 35 4-(5-(3,5-Diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)etil)-2-metilbenzamida;
- N-(1-(1-Hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)etil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida;
- 40 (S)-N-(1-(1-Hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)etil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida;
- N-(2-(1-Hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)propan-2-il)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida;
- N-((4-fluoro-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida;
- 45 N-((5-cloro-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida;
- (S)-N-((5-cloro-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-

- [illegible]

- 8-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-N-metilindolizin-5-carboxamida;
- 5-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((3,3-dietil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)indolizin-8-carboxamida;
- 5 8-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((3,3-dietil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)indolizin-5-carboxamida;
- 5-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((3,3-dietil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)indolizin-8-carboxamida;
- 10 8-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((3,3-dietil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)indolizin-5-carboxamida;
- N-((3,3-dietil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxamida;
- N-((3,3-dietil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-8-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-5-carboxamida;
- 15 N-((3,3-bis(fluorometil)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-5-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxamida;
- N-((3,3-bis(fluorometil)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-8-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-5-carboxamida;
- 20 N-((3,3-bis(fluorometil)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxamida;
- N-((3,3-bis(fluorometil)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-8-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-5-carboxamida;
- N-((1-hidroxi-1H-espiro[benzo[c][1,2]oxaborol-3,1'-ciclopentan]-6-il)metil)-5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxamida;
- 25 N-((1-hidroxi-1H-espiro[benzo[c][1,2]oxaborol-3,1'-ciclopentan]-6-il)metil)-8-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-5-carboxamida;
- N-(2-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)etil)-5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxamida;
- 30 N-(2-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)etil)-8-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-5-carboxamida;
- 5-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)etil)indolizin-8-carboxamida;
- 8-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)etil)indolizin-5-carboxamida;
- 35 5-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)etil)indolizin-8-carboxamida;
- 8-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)etil)indolizin-5-carboxamida;
- 40 N-(1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)etil)-5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxamida;
- N-(1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)etil)-8-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-5-carboxamida;
- N-(2-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)propan-2-il)-5-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxamida;
- 45 N-(2-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)propan-2-il)-8-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-5-carboxamida;
- N-((4-fluoro-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-

(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxamida;

N-((4-fluoro-1-hidroxi-3)-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-8-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-5-carboxamida;

5 N-((5-cloro-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-8-carboxamida o

N-((5-cloro-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-8-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)indolizin-5-carboxamida.

12. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal del mismo, en la que es:

10 N-(1-(1-Hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)etil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida.

13. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal del mismo, en la que es

(S)-N-(1-(1-Hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)etil)-2-metil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzamida.

15 14. Una formulación que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal del mismo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15. La formulación según la reivindicación 14, en la que dicha formulación comprende además al menos un ingrediente activo adicional.

16. La formulación según la reivindicación 14 o la reivindicación 15, en la que dicha formulación es una formulación farmacéutica humana o en la que dicha formulación es una formulación farmacéutica veterinaria.

20 17. La formulación según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, en la que dicha formulación es una formulación oral y/o en la que dicha formulación está en una forma farmacéutica unitaria.

18. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal del mismo, para uso en el tratamiento y/o la profilaxis de una infestación ectoparasitaria.

19. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal del mismo, para uso en tratamiento.

25