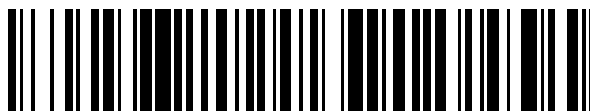


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 619 711**

51 Int. Cl.:

C07F 5/02 (2006.01)

C07F 5/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.04.2014 PCT/EP2014/058873**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.11.2014 WO2014180735**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2014 E 14720164 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2016 EP 2994473**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de ácidos y ésteres aminoaril- y aminoheteroarilborónicos**

30 Prioridad:

06.05.2013 EP 13425068

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

26.06.2017

73 Titular/es:

**EUTICALS S.P.A. (100.0%)
Viale Bianca Maria, 25
20122 Milan, IT**

72 Inventor/es:

**NONNENMACHER, MICHAEL y
BUSCH, TORSTEN**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

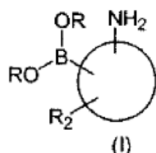
ES 2 619 711 T3

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).

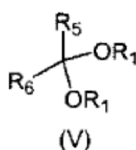
DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de ácidos y ésteres aminoaril- y aminoheteroarilborónicos

- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de ácidos aminoaril- y aminoheteroarilborónicos y ésteres de los mismos de fórmula (I) en altos rendimientos



- 10 empezando de un derivado dialquil cetal de fórmula (V)



Antecedentes de la invención

- 15 Los derivados de ácido borónico se usan mucho en síntesis orgánica para la formación de enlaces carbono-carbono. En el acoplamiento de Suzuki, un haluro de arilo y un éster borato de arilo o vinilo o ácido borónico se acoplan usando Pd(PPh₃)₄ (N. Miyaura, T. Yanagi y A. Suzuki Synth. Commun. 1981, 11, 513). Los triflatos de alquilo también son compañeros de acoplamiento eficaces (T. Ohe, N. Miyaura y A. Suzuki J. Org. Chem. 1993, 58, 2201).

- 20 Los derivados de ácido borónico se han usado durante la síntesis de productos naturales (P. Rocca et al. Tetrahedron Lett. 1993, 34, 7919), síntesis de materiales (J.P. Sauvage et al. Tetrahedron Lett. 1993, 34, 5125), polimerización de poli(arileno) (T.I. Wallow et al. J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 7411) y preparación de cristales líquidos de oligoareno (J.W. Goodby et al. J. Mater. Chem. 1993, 3, 821). Una característica importante de este tipo de química es que los ácidos borónicos, en general, son compuestos relativamente no tóxicos y estables al aire y la humedad.

- 25 Los ácidos aril, heteroarilborónicos orgánicos y sus derivados se pueden obtener por diferentes rutas sintéticas: acoplamiento cruzado de bis(pinacolato)diboro (B₂pin₂) con haluros de arilo y haluros de vinilo (reacción de borilación de Miyaura) o por conversión de compuestos de arillitio o arilmagnesio con un éster trialquílico de ácido borónico seguido por hidrólisis ácida (T. Leermann, F.R. Leroux, F. Colobert Org. Lett. 2011, 13, 4479-4481).

- 30 Sin embargo, los enfoques sintéticos descritos anteriormente para la preparación de ácidos aril y heteroarilborónicos orgánicos presenta algunas limitaciones, principalmente ligadas a la presencia de algunos grupos funcionales que no son compatibles con las condiciones de reacción empleadas. Por ejemplo, la presencia de un grupo amino puede interferir con la formación del compuesto organometálico. Por tanto, se aplicaron varias estrategias de síntesis para la preparación de ácidos y ésteres aminoaril- y aminoheteroarilborónicos usando diferentes grupos protectores de amino.

- 40 La solicitud de patente en EE UU 2008/269523A1 describe la posibilidad para proteger sustratos bromo aminoarilo y bromo aminoheteroarilo como derivados imino con benzofenona.

- 45 Alternativamente, el documento CN102367260A describe la posibilidad de usar derivados de t-butiloxicarbonilo (derivados de t-BOC) de compuestos bromo aminoheteroarilo.

- Además, el grupo amino también se puede proteger como derivado N,N-dibencilo, que es un grupo funcional que se puede eliminar por hidrogenación catalítica (véase el documento US7196219B2) o como derivado N,N-trimetilsililo, que es inestable a la humedad (Tetrahedron Lett. 2003, 44(42), 7719-7722).

- 50 Desafortunadamente, el aumento a escala de estos enfoques sintéticos anteriormente mencionados tiene algunas desventajas importantes, ya que, al trabajar en la escala de kilogramos, no ha sido nunca posible obtener los rendimientos globales descritos del documento US2008/269523A1 (es decir, el 38-66%), sino solo rendimientos considerablemente menores (aproximadamente el 2-10%) en tiempos de reacción muy largos (varios días) para obtener una conversión mayor del 90%.

55

El principal problema relacionado con la falta de reproducibilidad de lo que se describe en el documento US2008/269523A1 se debe a la formación de los derivados imino; de hecho, la reacción entre benzofenona y el derivado aminoarilo o aminoheteroarilo descritos en los ejemplos 1-10 de la solicitud de patente anterior se produce con rendimientos muy bajos.

5 Se han considerado otros parámetros para resolver este problema, tal como la presencia de agua, el catalizador empleado y el solvente. En particular, se sabe que la presencia de agua es crítica para la preparación de derivados imino, ya que puede influir negativamente en el equilibrio de la reacción.

10 Los tiempos de reacción más largos a escala mayor también pueden explicar los rendimientos menores/variables porque la aplicación de condiciones de reacción rigurosas durante largos periodos de tiempo puede claramente producir degradación.

15 Aunque la razón para este comportamiento inesperado no está completamente clara, se requería mejorar el método descrito en el documento US2008/269523A1 para llegar a una velocidad de reacción razonable a mayor escala (kg o tm) sin sacrificar los beneficios del método descrito.

20 El documento DE1002007020401 A1 en la página 4 divulga un procedimiento de tres pasos para producir ácidos aminoaril/heteroarilborónicos a partir de arilaminas sustituidas con halo con protección intermedia del grupo amino como imina.

25 En Harry Heaney et al. (Synlett (1988) no. 6, páginas 640-642) se divulga la aplicabilidad general de diarilcarbonil-dimetil-cetales para formar en condiciones catalíticas moderadas, los correspondientes compuestos diarilmetilenimino.

El documento WO2010/100127 divulga procedimientos para hacer ácidos arilborónicos sustituidos con amino tratando arilbromuros sustituidos con amino con ésteres de ácido diborónico con catálisis con Pd.

30 Lee Bun Yeoul et al (Journal of the American Chemical Society, publicación ACS, EE UU (2005) vol. 127, no. 9, páginas 3031-3037 divulga un procedimiento de dos pasos para convertir orto, orto-dialquil-p-bromo-anilinas con Si(OR)₄ y benzofenona a p-difenilmetileniminobenzobromuros.

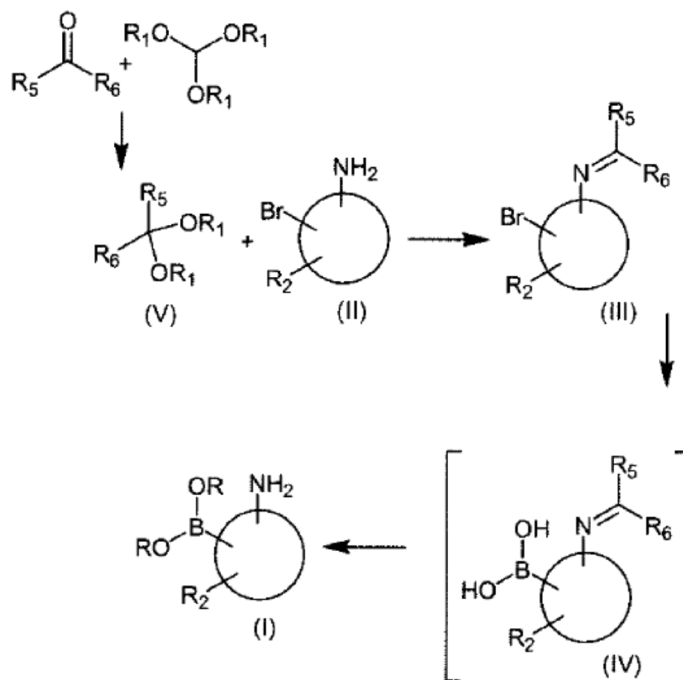
35 Por último, se sabe que carbonato de di-tert-butilo, el reactivo protector descrito en el documento CN102367260A, es muy tóxico (letal si se inhala), inflamable e inestable a la humedad, lo que lo hace particularmente inadecuado para uso industrial.

40 Por tanto, es deseable proporcionar un procedimiento mejorado para preparar ácidos aminoaril- y aminoheteroarilborónicos en rendimientos altos a gran escala, que haga uso de reactivos no tóxicos y fáciles de manejar.

Descripción

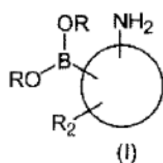
45 Se ha encontrado ahora sorprendentemente un nuevo enfoque sintético para la preparación de derivados imino de compuestos bromo aminoarilo o bromo aminoheteroarilo, que produce los correspondientes ácidos y ésteres borónicos en altos rendimientos.

El procedimiento de la presente invención se divulga en el siguiente esquema.




Un objeto de la presente invención es, por tanto, un procedimiento para la preparación de ácidos aminoaril- y aminoheteroarilborónicos y ésteres de los mismos de fórmula (I),

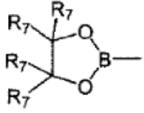
5



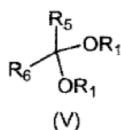
en donde

10  representa un grupo arilo o heteroarilo;

R_2 se selecciona de H, Cl, F, alquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3 ; preferiblemente R_2 es H.

15 R se selecciona de H, alquilo C_1-C_2 o, tomado junto con el otro R, forma un anillo de fórmula  en donde R_7 es H o alquilo C_1-C_3

Dicho procedimiento comprende una reacción condensación entre un derivado dialquil cetal de fórmula (V)

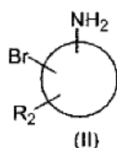



20

en donde R_1 es un alquilo C_1-C_2 ;

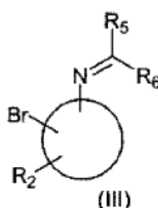
R_5 y R_6 son arilo;

25 y un compuesto bromo aminoarilo o bromo aminoheteroarilo de fórmula (II)



en donde  y R₂ son como se han definido anteriormente,

5 para dar el correspondiente derivado bromo imino de fórmula (III)



10 en donde , R₂, R₅ y R₆ son como se han definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo C₁-C₃" significa grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 3 átomos de carbono e incluye n- e isopropilo, etilo y metilo.

El término "alquilo C₁-C₂" significa grupos alquilo que tienen de 1 a 2 átomos de carbono e incluye etilo y metilo.

El término "arilo" según la presente invención se refiere a sistemas de anillos mono- y policarbocíclicos aromáticos, en donde los anillos carbocíclicos individuales en los sistemas de polianillo pueden estar fusionados o unidos entre sí a través de un enlace sencillo. Los grupos arilo adecuados incluyen, pero no están limitados a, fenilo, naftilo y bifenilo.

El término "heteroarilo" según la presente invención se refiere a un anillo monocíclico de 4 a 8 miembros, que consiste en átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S. Los grupos heteroarilo adecuados incluyen, pero no están limitados a, piridina, piracina, imidazol, pirazol, pirano, triazol.

El derivado dialquil cetal de fórmula (V) se puede obtener según métodos bien conocidos en la técnica, tal como, por ejemplo, el método descrito en Greene T.W. et al. Protecting groups in Organic synthesis, Wiley, Tercera Edición.

Típicamente, los derivados dialquil cetal se obtienen haciendo reaccionar una cetona de fórmula R₅R₆C=O con un ortoformiato de trialquilo de fórmula HC(OR₁)₃, opcionalmente en presencia de un catalizador ácido, en donde R₁, R₅ y R₆ son como se han definido anteriormente.

Según una forma de realización de la presente invención, una cetona, preferiblemente benzofenona en una concentración comprendida entre 1,5 mol/l y 3,5 mol/l, preferiblemente de aproximadamente 2,5 mol/l se hace reaccionar con un ortoformiato de trialquilo, preferiblemente ortoformiato de trimetilo u ortoformiato de trietilo en una proporción molar comprendida entre 1,0 y 2,0 con respecto a dicha cetona, preferiblemente en una proporción molar de 1,5 con respecto a dicha cetona, opcionalmente en presencia de un catalizador ácido. Se puede usar cualquier compuesto ácido que conozca el experto en la materia como catalizador ácido. Los ejemplos de catalizadores ácidos son ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácidos sulfónicos, tal como ácido para-toluenosulfónico monohidrato, sal férrica del ácido para-toluenosulfónico, o una resina de intercambio iónico ácida tal como Serolit Red H⁺.

Un catalizador ácido preferido según la presente invención es ácido para-toluenosulfónico monohidrato.

Según el procedimiento de la presente invención, esta reacción se puede realizar en un disolvente orgánico, preferiblemente un disolvente alcohólico de fórmula R₁-OH o en una mezcla de disolventes, a una temperatura comprendida entre 40°C y 150°C, preferiblemente a temperatura de reflujo, durante un periodo de tiempo comprendido entre 1 y 5 h.

La mezcla de disolventes usada en la reacción mencionada anteriormente es preferiblemente una mezcla de un disolvente alcohólico, más preferiblemente un alcohol de fórmula R₁-OH, en donde R₁ es como se ha definido

anteriormente, y un disolvente orgánico tal como hidrocarburos lineales, cíclicos o ramificados, (poli)éteres o ésteres lineales o cíclicos, preferiblemente tolueno, 1,4-dioxano, éter dimetilico de dietilenglicol o xilenos.

5 Según una forma de realización aún más preferida de la presente invención, esta reacción de protección tiene lugar en una mezcla de un disolvente alcohólico de fórmula R_1-OH y tolueno, en una proporción de volumen comprendida entre 3 y 2.

10 El derivado dialquil cetil de fórmula (V) de la presente invención se puede aislar o se puede usar directamente en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional. Preferiblemente, dicho derivado no se aísla y después de la eliminación por destilación de material de partida potencialmente sin reaccionar y dicho disolvente alcohólico, dicho derivado dialquil cetil se condensa directamente con el compuesto bromo aminoarilo o bromo aminoheteroarilo de fórmula (II).

15 Según la presente invención, la proporción molar entre dicha cetona y dicho compuesto bromo aminoarilo o bromo aminoheteroarilo de fórmula (II) está comprendida entre 0,75 y 2, preferiblemente entre 1 y 1,25.

20 Según una forma de realización de la presente invención, la reacción de condensación se realiza en un disolvente orgánico, preferiblemente un disolvente aprótico seleccionado de tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, tolueno, 1,4-dioxano, hexano, ciclohexano, heptano y/o mezclas de los mismos, a una temperatura comprendida entre 70°C y 140°C, preferiblemente a 100-120°C.

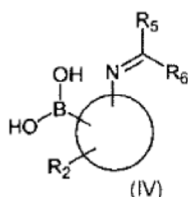
25 Según una forma de realización más preferida de la presente invención, dicha reacción de condensación se realiza en tolueno, aún más preferiblemente durante un periodo de tiempo comprendido entre 6 y 24 h, seguido por eliminación parcial mediante destilación de un volumen comprendido entre el 30% y el 40% del volumen total de la mezcla de reacción.

30 El residuo así obtenido se puede aislar usando técnicas de purificación que conocen bien los expertos en la materia, tal como precipitación, cristalización y similares. Preferiblemente, el derivado imino de fórmula (III) se aísla por cristalización en un disolvente alcohólico o un disolvente hidrocarbonado alifático, más preferiblemente en un alcohol C_1-C_4 o heptanos, hexano o metilciclohexano, aún más preferiblemente metanol o heptano.

35 Estas nuevas condiciones experimentales permiten obtener el derivado imino de fórmula (III) en alto rendimiento, haciendo posible de esta manera superar los problemas de aumento a escala del procedimiento y baja velocidad de conversión previamente discutidos.

Otro objeto de la presente invención es el uso de un derivado dialquil cetil de fórmula (V) como intermedio en el procedimiento de preparación de ácidos y ésteres aminoaril- y aminoheteroarilborónicos.

40 Aún otro objeto de la presente invención es el procedimiento para la preparación de ácidos aminoaril- y aminoheteroarilborónicos y ésteres de los mismos de fórmula (I), que comprende además la metalación del derivado bromo imino de fórmula (III) y la conversión con un compuesto de fórmula $B(OR')_3$, en donde R' es un alquilo C_1-C_3 para dar el derivado de ácido borónico correspondiente de fórmula (IV)



45

en donde , R_2 , R_5 y R_6 son como se han definido anteriormente.

50 Los derivados bromo imino de fórmula (III) se pueden convertir en los correspondientes ácidos aminoaril y aminoheteroarilborónicos y ésteres de los mismos usando métodos convencionales descritos en la bibliografía (véase, por ejemplo, documento US2008/2369523; documento US7196219B2; Brown H.C., Cole T.E. Organometallics 1983, 2, 1316-1319; Seaman W. et al. J.Am.Chem.Soc. 1931, 53, 711-723).

55 Según el procedimiento de la presente invención, el derivado bromo imino de fórmula (III) se disuelve en un disolvente orgánico aprótico seleccionado de hidrocarburos saturados o insaturados, tal como hexano, heptano, ciclohexano, tolueno, éteres lineales o cíclicos tal como tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dietílico, éter diisopropílico y/o mezclas de los mismos.

Un disolvente preferido es un éter lineal o cíclico, más preferiblemente es tetrahidrofurano o metiltetrahidrofurano opcionalmente en mezcla con un hidrocarburo saturado o insaturado.

5 Se pueden obtener condiciones adecuadas para el intercambio halógeno-metal usando compuestos de organolitio, preferiblemente compuesto de alquil litio, más preferiblemente n-butil litio o n-hexil litio a una temperatura comprendida entre -50°C y -100°C.

10 Dicho compuesto de alquil litio preferiblemente se usa en una concentración comprendida entre 1,5 mol/l y 3,5 mol/l, preferiblemente en una concentración de aproximadamente 2,5 mol/l.


La mezcla de reacción se deja reaccionar a dicha temperatura durante un tiempo comprendido entre 15 minutos y 4 horas, preferiblemente entre 30 minutos y 1 hora.

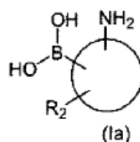
15 Cuando se alcanza la conversión completa, se añade un compuesto de fórmula $B(OR')_3$, en donde R' es un alquilo C_1-C_6 , preferiblemente metilo, etilo o isopropilo, más preferiblemente isopropilo, a la mezcla de reacción en una proporción molar comprendida entre 1,0 y 1,5, con respecto al derivado bromo imino de fórmula (III).

20 Según una forma de realización preferida de la presente invención, durante dicha adición, la temperatura se mantiene entre -50°C y -100°C durante un periodo de tiempo comprendido entre 0,5 y 1,5 horas, dando el correspondiente ácido borónico de fórmula (IV).

25 En una forma de realización alternativa la mezcla de reacción que contiene el compuesto III se puede mezclar con un compuesto de fórmula $B(OR')_3$ antes de la adición del reactivo de litio. Tras la adición del reactivo de litio de -50°C a -100°C el ácido borónico de fórmula IV se genera directamente en la mezcla de reacción.

Preferiblemente dicho compuesto de fórmula (IV) no se aísla y se somete posteriormente a tratamiento ácido, para desproteger el grupo imino y para obtener el correspondiente ácido aminoaril o aminoheteroariloborónico de fórmula

(Ia), en el que R_3 y R_4 son ambos hidrógeno, y  y R_2 , son como se han definido anteriormente.



30 Según una forma de realización preferida, dicho tratamiento ácido tiene lugar a una temperatura comprendida entre -50°C y 30°C, usando un ácido mineral tal como ácido clorhídrico o sulfúrico.

35 El compuesto (Ia) se puede aislar como base libre o en una forma salificada dependiendo del pH de la mezcla de reacción, preferiblemente en una forma salificada, más preferiblemente en forma de una sal de sulfato de hidrógeno o cloruro de hidrógeno.

40 Se tiene que señalar que cuando se aísla en compuesto (Ia) o las correspondientes sales de adición del mismo también es posible recuperar la cetona de partida de fórmula $R_5R_6C=O$, como subproducto de la reacción descrita anteriormente, lo que representa una ventaja adicional del procedimiento de la presente invención.

45 Si se desea, el derivado de ácido borónico de fórmula (Ia) se puede convertir directamente de la mezcla de reacción en el correspondiente éster de fórmula (I), por esterificación con un alcohol de fórmula $R-OH$, en donde R es como se ha definido anteriormente.

Típicamente, el éster borónico de fórmula (I) se prepara por reacción del ácido borónico de fórmula (Ia), con un alcohol de fórmula $R-OH$, preferiblemente pinacol, 1,2-etanodiol, y 1,4-butanodiol a un pH comprendido entre 7,0 y 8,5.

50 Dicho alcohol preferiblemente se usa en una proporción molar comprendida entre 0,8 y 1,5, con respecto al derivado bromo imino de fórmula (III).

55 Según una forma de realización preferida de la presente invención, dicho ácido borónico de fórmula (Ia) se disuelve en un sistema acuoso/orgánico bifásico, en el que dicho disolvente orgánico se selecciona de tolueno, xilenos, hidrocarburos C_5-C_{10} lineales o ramificados, éteres y/o mezclas de los mismos, preferiblemente es tolueno.

La proporción de volumen entre dicho disolvente acuoso y dicho disolvente orgánico preferiblemente está comprendida entre 0,5 y 1,5, más preferiblemente aproximadamente 1.

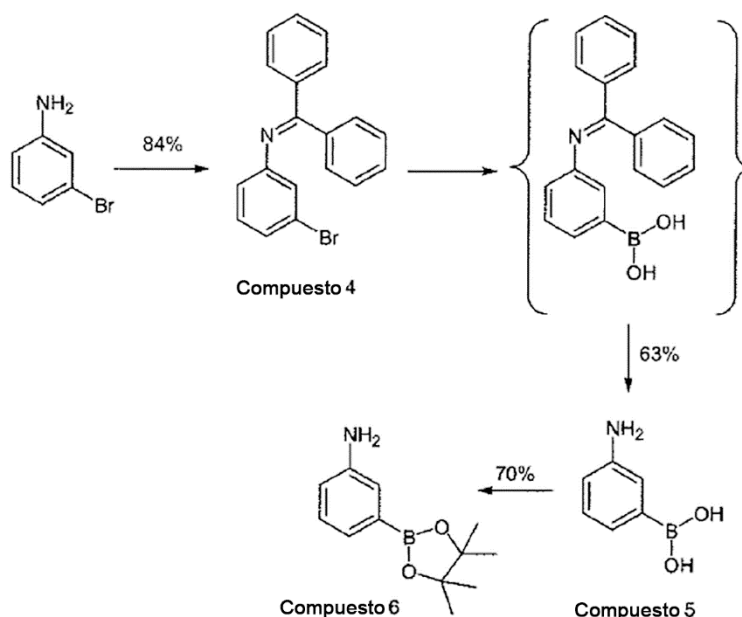
El éster del ácido aminoaril- o aminoheteroarilborónico se puede aislar por técnicas de purificación convencionales, tal como precipitación, cristalización y similares, preferiblemente se aísla por cristalización en un disolvente apolar.

- 5 Los ejemplos de disolventes apolares adecuados son hidrocarburos saturados o insaturados, tal como hexano, heptano, ciclohexano, tolueno, preferiblemente heptano.

Los siguientes ejemplos se pretenden para ilustrar, pero en modo alguno limitar el ámbito de la invención.

10 Ejemplos

Ejemplo A



- 15 Preparación del éster pinacol del ácido 3-aminofenilborónico
- Paso 1 – Preparación de 3-bromo-N-(difenilmetileno)-bencenamina (compuesto 4) por reacción con bezofenona dimetil cetal preparado "in situ" a partir de benzofenona y ortoformiato de trimetilo

20 Formación del cetal:

100 kg de benzofenona (550 moles) se convierten al respectivo dimetil cetal por tratamiento con 1,5 equivalentes molares de ortoformiato de trimetilo en una mezcla a reflujo de tolueno y metanol (1:3, 5 l/kg de benzofenona) con catálisis ácida (ácido p-toluenosulfónico monohidrato al 5% molar). Cuando se completa la reacción, los disolventes y el reactivo de acceso se eliminan por destilación y se sustituyen por tolueno. A la mezcla resultante, se añade 1 equivalente molar de bromoanilina. La mezcla se somete a reflujo y se concentra parcialmente hasta que la conversión es completa (de 12 a 18 horas). Los sólidos formados se eliminan por filtración y posteriormente se sigue la destilación hasta que la mayor parte de los volátiles se elimina. A la solución/fusión concentrada resultante se añade un volumen igual de metanol y se inicia la cristalización del producto por enfriamiento. La suspensión resultante se agita durante 30 min a 10°C y posteriormente el sólido formado se recoge por filtración. El sólido se lava con metanol (0,5 l/kg de benzofenona) y se seca al vacío a un peso constante a 25°C. Se obtienen 158 kg del compuesto 4 (470 moles; rendimiento del 86% molar sobre benzofenona).

35 Paso 2 – Preparación de ácido 3-aminofenilborónico (compuesto 5) a partir de 3-bromo-N-(difenilmetileno)-bencenamina (compuesto 3)

Se carga 3-bromo-N-(difenilmetileno)-bencenamina (80,0 g; 0,24 moles) en un reactor criogénico junto con 1,4 eq de borato de triisopropilo y se disuelve en tetrahidrofurano. La solución resultante se enfría a -80°C en una atmósfera inerte y se añaden 1,35 eq de n-butilitio como una solución en n-hexano manteniendo la temperatura interna. Cuando se alcanza la conversión completa, la mezcla de reacción se añade a una mezcla de ácido sulfúrico diluido (1 M) y tolueno. Las fases se separan para obtener una solución acuosa de sal de sulfato de hidrógeno de ácido 3-aminofenilborónico (rendimiento del ensayo: 85%) (*punto 1). El ácido 3-aminofenilborónico (compuesto 5) se puede obtener por precipitación a la temperatura de 0-5°C a partir de soluciones acuosas 0,5 M a pH 7,2 (corrección del pH

con NaOH acuoso al 33%). Después de la filtración y secado al vacío a 40°C durante 8 horas se obtuvieron 21,7 g del compuesto 5 (0,16 moles; rendimiento del 66% molar).

5 Paso 3 – Preparación de éster pinacolato del ácido 3-aminofenilborónico (2-(3-bromofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano; compuesto 6) a partir de la solución de la sal de sulfato de hidrógeno del ácido 3-aminofenilborónico del ejemplo 2

10 Se añadió 1 V de tolueno a 300 g de solución de la sal de sulfato de hidrógeno del ácido 3-aminofenilborónico (obtenida en el *punto 1 del ejemplo previo y que contiene aproximadamente 202 mmoles de producto) y, con agitación, el valor de pH de esta mezcla se corrigió a un valor de pH final de 8,0 con NaOH al 33%. Se añadió 1 eq de pinacol y la mezcla de reacción obtenida se mantuvo con agitación a temperatura ambiente hasta que la conversión se completó. La fase orgánica se separó y evaporó al vacío hasta un residuo. Se añadió 1 V de heptano y la papilla obtenida se mantuvo con agitación a 20-25°C durante 1 hora para dar un precipitado que se recuperó por filtración y se secó al vacío (200 mmHg) a 40°C durante 8 horas para dar 36,5 g del compuesto 6 (169 mmoles; 15 rendimiento del 84%).

Rendimiento molar global a partir de benzofenona (sin aislamiento del compuesto intermedio 5): 61%.

20 Ejemplos B-G

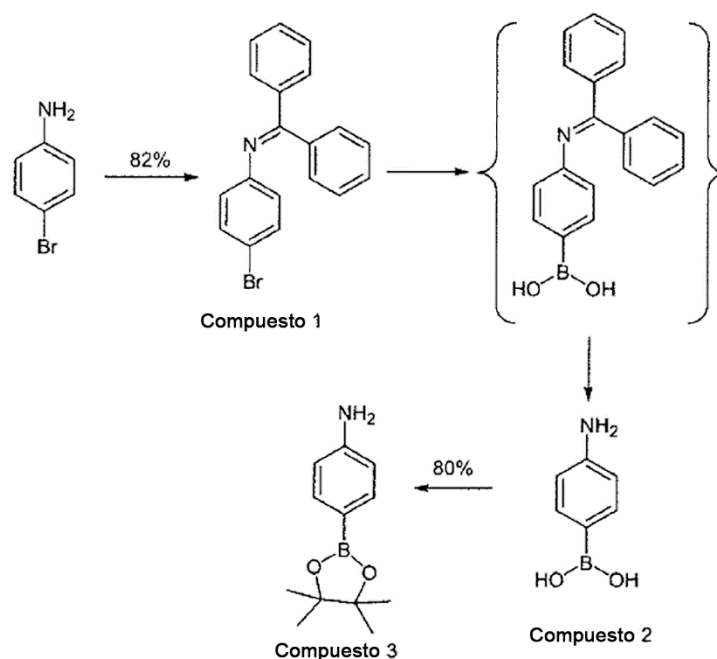
Usando las mismas condiciones experimentales detalladas en el ejemplo A (pasos 1-3) se prepararon también los compuestos detallados en los ejemplos B-H. Los rendimientos obtenidos se recogen en la tabla 1.

Tabla 1. Rendimiento en % molar de los ejemplos A-G

Ejemplo	Paso 1	Paso 2*	Paso 3
A	86	66	84
B	82	60	80
C	80	59	78
D	89	65	75
E	75	62	50
F	85	65	73
G	78	62	75

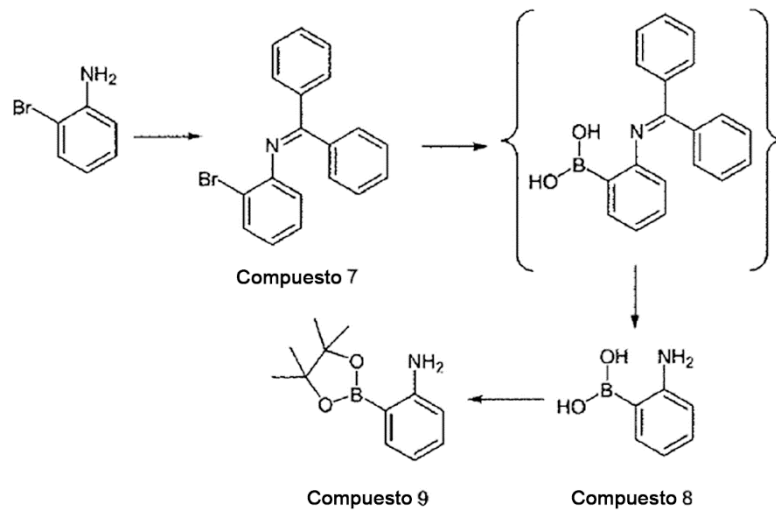
25 * Nota: rendimiento sobre el compuesto aislado

Ejemplo B



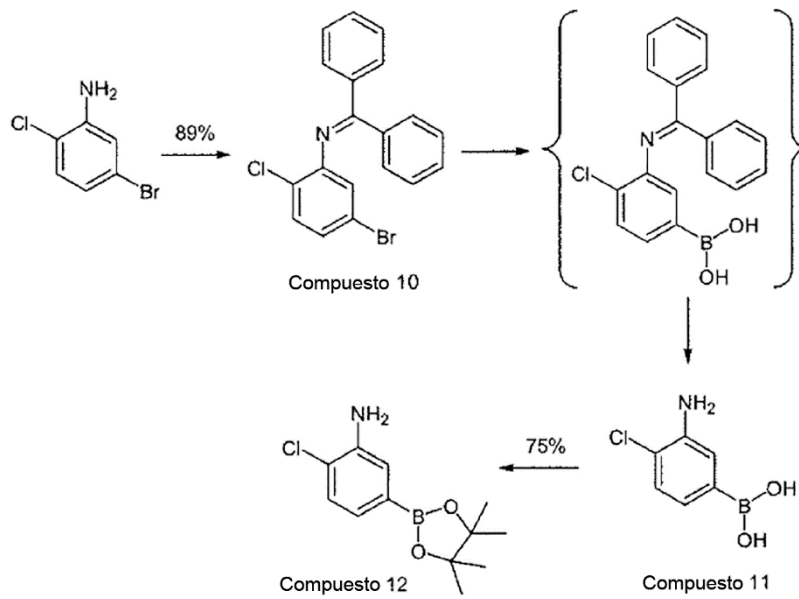
30 Preparación del éster pinacol del ácido 4-aminofenilborónico

Ejemplo C



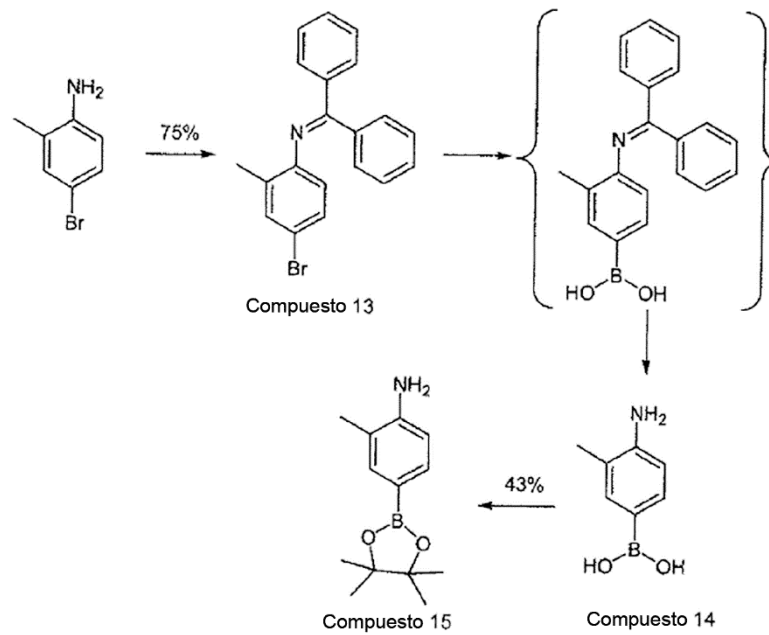
Preparación del éster pinacol del ácido 2-aminofenilborónico

5 Ejemplo D



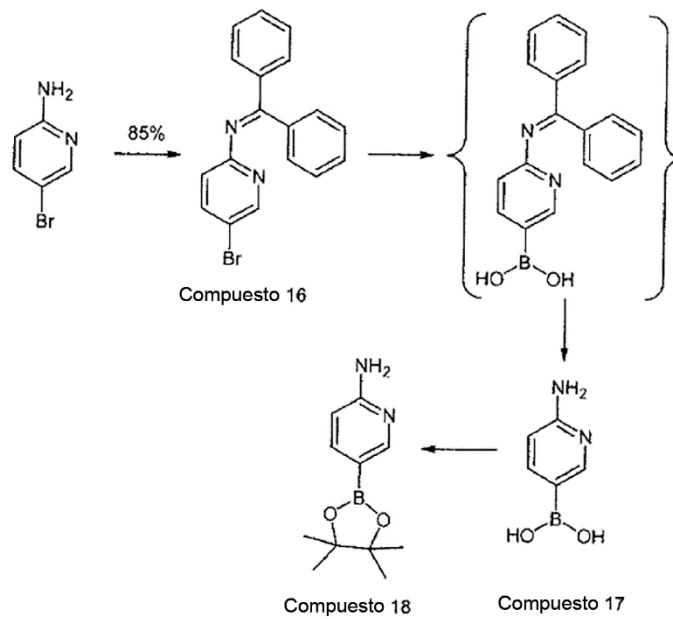
Preparación del éster pinacol del ácido 3-amino, 4-clorofenilborónico

Ejemplo E



Preparación del éster pinacol del ácido 4-amino, 3-metilfenilborónico

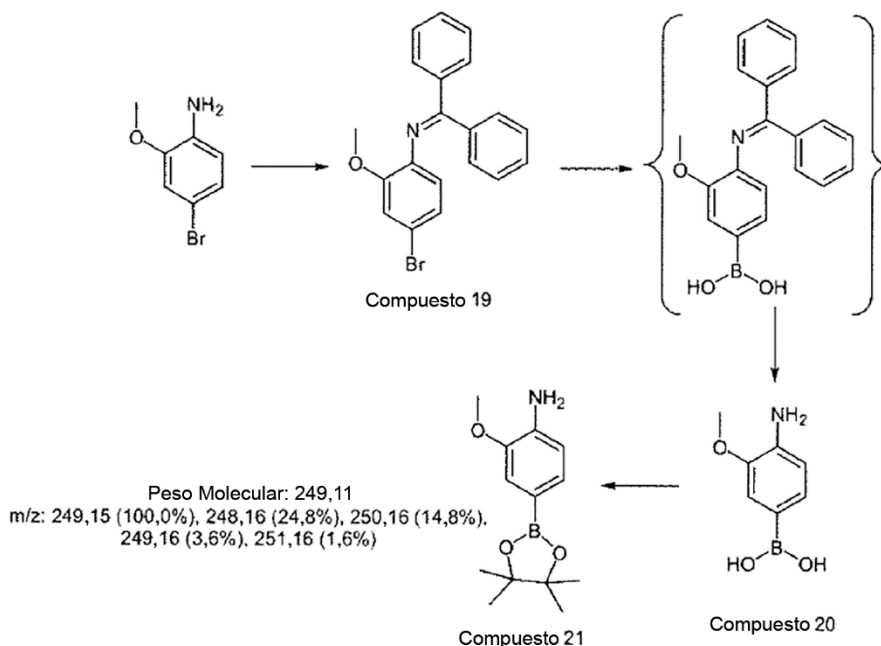
5 Ejemplo F



Preparación del éster pinacol del ácido 6-amino, 3-piridinilborónico

10

Ejemplo G



Preparación del éster pinacol del ácido 4-amino, 3-metoxifenilborónico

5 Tabla 2. Propiedades químico-físicas de los compuestos 1-6

Número de compuesto	Peso molecular/espectro de masa	DSC (pico) o Tf	RMN/IR
1	Peso molecular: 336,23 Espectro de masa (m/z): 335, 337	na	na
2	Peso molecular: 136,94 Espectro de masa técnica ESI/DPI de ionización positiva (m/z): 138 (100%), 137 (23%), 139 (7%)	na	na
3	Peso molecular: 219,09 Espectro de masa (m/z): 219, 218	na	na
4	Peso molecular: 336,23 Espectro de masa (m/z): 335, 337	70°C	1H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 6,60 (dq, 1H, 3JHH = 7,8 Hz, 4JHH = 1,7 Hz), 6,91 (t, 1H, 3JHH = 1,7 Hz), 6,97 (t, 1H, 3JHH = 7,6 Hz), 7,04 (dq, 3JHH = 7,8 Hz, 4JHH = 1,7 Hz), 7,09-7,11 (m, 2H), 7,26-7,30 (m, 3H), 7,38-7,41 (m, 2H), 7,45-7,49 (m, 1H), 7,72-7,74 (m, 2H). IR (cm ⁻¹): 3466 (w), 3370 (w), 3060 (w), 1656 (m), 1613 (m), 1587 (s), 1561 (s), 1490 (m), 1480 (m), 1465 (s), 1412 (w), 1316 (s), 1294 (s), 1279 (s), 1220 (m), 1143 (m), 1066 (m), 1026 (w), 960 (m), 942 (w), 920 (m), 887 (w), 856 (s), 847 (m), 810 (w), 781 (s), 768 (s), 723 (m), 704 (a), 691 (s), 677 (s), 651 (s), 638 (m), 613 (w)
5	Peso molecular: 136,94 Espectro de masa técnica ESI/DPI de ionización positiva (m/z): 138 (100%), 137 (23%), 139 (7%)	131+163°C	1H-RMN (400 MHz, dmsó-d ₆ + D ₂ O); δ = 6,63 (m, 1H), 6,98 (m, 3H), NH ₂ , B(OH) ₂ no observado debido a intercambio to H-D; IR (cm ⁻¹): 3332 (w), 3220 (w), 3033 (w), 1615 (m), 1602 (m), 1580 (s), 1498 (w), 1443 (m), 1390 (s), 1327 (s), 1295 (s), 1243 (s), 1220 (m), 1143 (m), 1066 (m), 1164 (s), 1105 (m), 1069 (m), 1018 (m), 994 (m), 891 (m), 793 (s), 751 (s), 706 (s)
6	Peso molecular: 219,09 Espectro de masa (m/z):	94-96°C	1H-RMN (400 MHz, CDCl ₃); δ = 1,33 (s, 12H), 3,62 (s, 2H), 6,77-6,80 (m, 1H), 7,13-7,22 (m, 3H).

ES 2 619 711 T3

	219, 218		IR (cm-1): 3464 (s), 3374 (s), 3232 (w), 2987 (s), 1627 (s), 1601 (m), 1578 (s), 1493 (w), 1441 (s), 1392 (m), 1357 (s), 1320 (s), 1263 (s), 1211 (w), 1220 (m), 1143 (m), 1066 (m), 1169 (m), 1110 (w), 1076 (s), 991 (w), 965 (m), 906 (m), 851 (s), 792 (s), 705 (s)
--	----------	--	---

Tabla 3. Propiedades químico-físicas de los compuestos 7-12

7	Peso molecular: 336,23 Espectro de masa técnica ESI/DPI de ionización positiva (m/z): 339 (20%), 338 (100%), 337 (21%), 336 (99%)	70,9°C	1H-NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ = 6,70 (d, 1H, 7,7 Hz), 6,85 (dt, 1H, 7,7 Hz), 7,12 (t, 1H, 8,3 Hz), 7,20 (d, 2H, 7,3 Hz), 7,25-7,40 (m, 3H), 7,40-7,50 (m, 3H), 7,50-7,60 (m, 1H), 7,90 (d, 2H, 7,7 Hz), IR (cm-1): 3052 (w), 3025 (w), 1615 (s), 1596 (m), 1576 (s), 1490 (m), 1459 (m), 1447 (m), 1429 (m), 1317 (s), 1293 (s), 1223 (s), 1178 (m), 1145 (m), 1113 (m), 1073 (w), 1044 (m), 1024 (s), 1002 (m), 957 (m), 935 (w), 916 (w), 829 (m), 786 (s), 770 (s), 760 (s), 694 (s), 675 (s), 667 (s)
8	Peso molecular: 136,94 Espectro de masa técnica ESI/DPI, ionización positiva (m/z): 138 (100%), 137 (22%), 139 (9%)	102,1°C	1H-NMR (500 MHz, CDCl ₃); δ = 6,95 (t, 1H, 7,3 Hz), 7,09 (d, 1H, 8,1 Hz), 7,38 (dt, 1H, 7,2 Hz), 7,71 (d, 1H, 7,4 Hz); IR (cm-1): 3487 (m), 3380 (m), 2976 (m), 2936 (w), 1625 (m), 1605 (s), 1567 (m), 1488 (m), 1454 (s), 1327 (m), 1373 (m), 1351 (s), 1310 (s), 1290 (m), 1268 (m), 1245 (s), 1206 (m), 1161 (m), 1135 (s), 1106 (m), 1086 (s), 1055 (m), 1028 (m), 959 (m), 863 (m), 846 (s), 828 (m), 758 (s), 670 (s), 654 (s)
9	Peso molecular: 219,09 Espectro de masa (m/z): 219, 218	na	na
10	Peso molecular: 370,67 Espectro de masa técnica ESI/DPI de ionización positiva (m/z): 372,5 (100%), 373,5 (28%), 374,2 (19%)	100°C	1H-NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ = 6,93 (s, 1H), 7,08 (dd, 1H, 8,4 Hz), 7,12 (d, 1H, 8,4 Hz), 7,20 (d, 2H, 6,9 Hz), 7,28-7,42 (m, 3H), 7,50 (t, 2H, 7,8 Hz), 7,57 (t, 1H, 7,2 Hz), 7,86 (d, 2H, 7,9 Hz), IR (cm-1): 3063 (w), 1671 (w), 1623 (s), 1595 (w), 1570 (s), 1550 (w), 1520 (w), 1486 (w), 1459 (w), 1442 (m), 1415 (w), 1372 (w), 1318 (w), 1298 (w), 1279 (w), 1240 (w), 1224 (w), 1180 (w), 1147 (w), 1131 (w), 1073 (s), 1052 (s), 1029 (w), 999 (w), 953 (s), 919 (m), 870 (m), 861 (s), 800 (s), 789 (m), 771 (m), 738 (m), 725 (w), 695 (vs), 675 (s), 652 (s), 615 (w)
11	Peso molecular: 171,39 Espectro de masa técnica ESI/DPI de ionización positiva (m/z): 172 (100%), 174 (20%)	na	na
12	Peso molecular: 253,53 Espectro de masa técnica ESI/DPI de ionización positiva (m/z): 253 (26%), 254 (100%), 255 (21%), 256 (33%)	68°C	1H-NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ = 1,23 (s, 12H), 5,29 (s, 2H), 6,78 (dd, 1H, 3JHH = 7,9 Hz, 4JHH = 1,4 Hz), 7,12-7,14 (m, 2H) IR (cm-1): 3442 (s), 3350 (m), 2990 (w), 2977 (w), 1627 (w), 1592 (w), 1570 (m), 1492 (w), 1471 (w), 1414 (s), 1391 (m), 1356 (vs), 1323 (m), 1294 (w), 1284 (w), 1273 (w), 1251 (m), 1214 (w), 1164 (w), 1142 (s), 1089 (vs), 1033 (w), 1005 (w), 964 (m), 924 (w), 892 (w), 853 (s), 827 (w), 807 (m), 764 (w), 722 (m), 692 (w), 679 (s), 666 (m)

Tabla 4. Propiedades químico-físicas de los compuestos 13-17

13	Peso molecular: 350,25 Espectro de masa técnica ESI/DPI de ionización positiva (m/z): 350 (99,7%), 351,3 (24%), 252 (100%), 353 (22%)	156-158°C	1H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 2,15 (s, 3H), 6,28 (d, 1H, 3JHH = 8,3 Hz), 7,00 (dd, 1H, 3JHH = 8,3 Hz, 4JHH = 2,2 Hz), 7,05-7,07 (m, 2H), 7,20-7,21 (m, 1H), 7,23-7,29 (m, 3H), 7,38-7,42 (m, 2H), 7,45-7,49 (m, 1H), 7,75-7,77 (m, 2H); IR (cm-1): 3026 (w), 1692 (w), 1613 (m), 1595 (w), 1570 (m), 1469 (w), 1473 (m), 1444 (w), 1390 (w), 1315 (m), 1304 (w), 1294 (w), 1283 (w), 1269 (w), 1228 (m),
----	--	-----------	---

			1186 (w), 1149 (w), 1119 (m), 1076 (w), 1029 (w), 1000 (w), 972 (w), 958 (w), 945 (w), 931 (w), 917 (w), 868 (m), 826 (s), 787 (s), 762 (m), 738 (m), 701 (s), 692 (s), 677 (m), 662 (s), 621 (w)
14	Peso molecular: 150,97 Espectro de masa técnica ESI/DPI de ionización positiva (m/z): 151 (100%), 152 (15%)	na	na
15	Peso molecular: 233,11 Espectro de masa técnica ESI/DPI de ionización positiva (m/z): 233,5 (24%), 234,4 (100%), 235,4 (13%)	96-98°C	¹ H-NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ = 1,35 (s, 12H), 2,35 (s, 3H), 7,00 (d, 1H, 7,7 Hz), 7,59 (d, 1H, 7,7 Hz), 7,61 (s, 1H); IR (cm ⁻¹): 3480 (w), 3456 (w), 3372 (w), 2978 (m), 2927 (w), 1622 (s), 1604 (w), 1571 (m), 1469 (w), 1458 (w), 1408 (m), 1387 (m), 1379 (m), 1350 (s), 1324 (s), 1302 (s), 1288 (m), 1267 (s), 1210 (w), 1197 (m), 1134 (s), 1109 (w), 1035 (w), 1003 (m), 986 (m), 962 (s), 906 (m), 912 (m), 851 (s), 824 (s), 738 (m), 686 (m), 667 (s)
16	Peso molecular: 337,31 Espectro de masa técnica ESI/DPI de ionización positiva (m/z): 337,4 (100%), 338,4 (20%), 339,3 (99,5%), 340,3 (20%)	117-120°C	¹ H-NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ = 6,56 (d, 1H, 8,6 Hz), 7,32-7,42 (m, 4H), 7,42-7,50 (m, 2H), 7,50-7,56 (m, 2H), 7,56-7,70 (m, 2H), 7,85 (d, 1H, 7,5 Hz), 8,40 (d, 1H, 2,0 Hz); IR (cm ⁻¹): 3054 (w), 3041 (w), 1629 (s), 1595 (w), 1567 (s), 1546 (m), 1489 (w), 1447 (s), 1397 (w), 1354 (m), 1318 (s), 1291 (s), 1279 (s), 1242 (s), 1221 (m), 1177 (w), 1150 (m), 1124 (s), 1093 (m), 1075 (m), 1027 (w), 1002 (s), 960 (s), 913 (m), 941 (m), 914 (m), 830 (s), 784 (s), 775 (s), 753 (s), 720 (w), 700 (s), 672 (s)
17	Peso molecular: 137,93 Espectro de masa técnica ESI/DPI de ionización positiva (m/z): 139 (100%), 138 (20%), 140 (5%)	na	na

Tabla 5. Propiedades químico-físicas de los compuestos 18-21

Número de compuesto	Peso molecular/espectro de masa	DSC (pico) o tf	RMN/IR
18	Peso molecular: 220,08 Espectro de masa (m/z): 220, 219	na	na
19	Peso molecular: 366,25 Espectro de masa técnica ESI/DPI de ionización positiva (m/z): 366,3 (100%), 367,3 (22%), 368,3 (99,9%), 369,3 (21%)	76,1°C	¹ H-NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ = 3,60 (s, 3H), 6,89 (d, 1H, 1,8 Hz), 6,96 (d, 1H, 7,7 Hz), 7,19 (d, 2H, 7,1 Hz), 7,25-7,35 (m, 3H), 7,35-7,45 (m, 1H), 7,48 (t, 2H, 7,5 Hz), 7,58 (t, 1H, 7,3 Hz), 7,85 (d, 2H, 7,3 Hz); IR (cm ⁻¹): 3487 (m), 3381 (m), 2995 (w), 2977 (w), 1623 (in), 1606 (s), 1567 (m), 1487 (m), 1455 (s), 1448 (s), 1389 (s), 1352 (s), 1315 (s), 1292 (m), 1244 (s), 1209 (m), 1177 (w), 1160 (w), 1136 (s), 1120 (m), 1107 (m), 1085 (m), 1056 (s), 1028 (m), 1018 (s), 1001 (s), 958 (m), 928 (s), 911 (s), 861 (m), 851 (m), 829 (s), 813 (s), 796 (s), 781 (s), 759 (m), 742 (s), 710 (s), 688 (m), 671 (m), 655 (m)
20	Peso molecular: 166,97 Espectro de masa (m/z): 167, 166, 168	na	na
21	Peso molecular: 249,11 Espectro de masa técnica ESI/DPI de ionización positiva (m/z): 249,6 (24%), 250,4 (100%), 251,4 (14,7%)	106,6°C	¹ H-NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ = 1,18 (s, 12H), 3,96 (s, 3H), 6,85 (d, 1H, 7,7 Hz), 7,25 (s, 1H), 7,35 (d, 1H, 7,7 Hz); IR (cm ⁻¹): 3469 (s), 3366 (s), 3200 (s), 3060 (s), 2999 (s), 2977 (s), 2965 (s), 2940 (s), 1618 (m), 1593 (s), 1575 (s), 1525 (s), 1476 (s), 1464 (s), 1449 (s), 1418 (m), 1394 (s), 1376 (m), 1342 (m), 1302 (m), 1270 (m), 1219 (m), 1178 (s), 1171 (s), 1140 (m), 1108 (s), 1090 (m), 1063 (s), 1031 (m), 1012 (s), 964 (m), 932 (s), 903

			(m), 883 (s), 854 (m), 823 (m), 799 (s), 762 (s), 739 (s), 700 (s), 682 (m), 673 (m)
--	--	--	---

Ejemplo comparativo: preparación del éster pinacol del ácido 3-aminofenilborónico según el ejemplo 1 del documento US2008/0269523A1

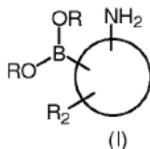
5 Una mezcla de 38 kg (221 moles) de 3-bromoanilina, 40 kg (221 moles) de benzofenona y 2,1 kg (0,05 eq) de ácido p-toluenosulfónico monohidrato en 120 kg de tolueno se somete a reflujo durante 150 h a reflujo, por lo cual se elimina agua azeotrópicamente. La sustancia sólida finalmente obtenida se filtra, el filtrado se libera de tolueno por destilación. El residuo se lleva a cristalización mediante la adición lenta de metanol en frío. Los cristales se aspiran,
10 se lavan con tolueno y se secan al vacío. El sólido así preparado es la amina protegida benzhidriliden-(3-bromo-fenil)-amina. Rendimiento: 37,5 kg (113 moles, 51%).

Se disuelven 472 g (1,4 moles) de benzhidriliden-(3-bromo-fenil)-amina en 3,47 kg de THF anhidro y se enfría a -78°C. A esta temperatura se añaden lentamente 420 g (1,54 moles) de solución de n-butilitio 2,5 M en hexano. La
15 mezcla se agita continuamente durante 60 min y después se enfría a -85°C. Se añaden lentamente 176 g (1,67 moles) de borato de trimetilo. La mezcla se agita de nuevo durante 60 min, después de deja calentar hasta -10°C y después se echa en una solución preparada de 229 g de ácido sulfúrico al 96% en 3,14 kg de agua cubierta con una capa de 1,18 kg de tolueno. La mezcla se agita durante una hora. Después de completar la separación de fases, la fase acuosa se cubre con una capa de 4,72 kg de tolueno fresco y se añaden 199,4 g (1,69 moles) de pinacol. Añadiendo 1,30 kg de solución de hidróxido de sodio al 10% se ajusta un valor de pH de aproximadamente 8,5. La
20 mezcla se agita intensamente durante 12 horas, después la separación de fases tiene lugar otra vez. De la fase orgánica se elimina la mayor parte del disolvente a 100-150 mbar. El residuo se enfría a -5°C. La sustancia sólida obtenida de esta manera se aspira, se lava y se seca al vacío. Por tanto, se obtienen cristales incoloros del éster de pinacol del ácido 3-aminofenilborónico. Rendimiento: 210 g (0,95 moles, 69%). Rendimiento global: 35%.

REIVINDICACIONES

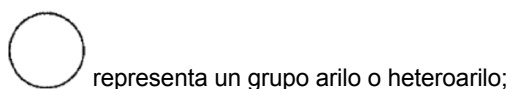
1. Procedimiento para la preparación de ácidos aminoaril o aminoheteroarilborónicos y ésteres de los mismos de fórmula (I)

5



en donde

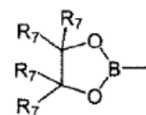
10



R₂ se selecciona de H, Cl, F, alquilo C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃;

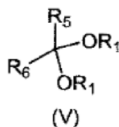
15

R se selecciona de H, alquilo C₁-C₂ o, tomado junto con el otro R, forma un anillo de fórmula en donde R₇ es H o alquilo C₁-C₃



procedimiento que comprende una reacción de condensación entre un derivado dialquil cetal de fórmula (V)

20



en donde R₁ es un alquilo C₁-C₂;

R₅ y R₆ son arilo;

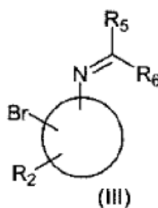
25

y un compuesto bromo aminoarilo o bromo aminoheteroarilo de fórmula (II)



30

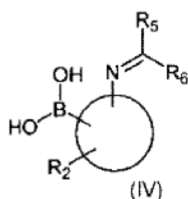
en donde y R₂ son como se han definido anteriormente, para dar el correspondiente derivado bromo imino de fórmula (III)



35

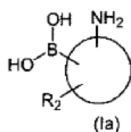
en donde , R₂, R₅ y R₆ son como se han definido anteriormente.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado en que** dicho grupo arilo se selecciona de fenilo, bifenilo o naftilo, preferiblemente fenilo.
- 5 3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, **caracterizado en que** dicho grupo heteroarilo se selecciona de piridinilo o piracinilo, preferiblemente piridinilo.
4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, **caracterizado en que** R_2 se selecciona de H, Cl, F, alquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3 .
- 10 5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, **caracterizado en que** dicho derivado dialquil cetal de fórmula (V) se obtiene por reacción de una cetona de fórmula $R_5R_6C=O$ con un ortoformiato de trialquilo de fórmula $CH(OR_1)_3$, opcionalmente en presencia de un catalizador ácido.
- 15 6. Procedimiento según la reivindicación 5, **caracterizado en que** dicha cetona es benzofenona.
7. Procedimiento según la reivindicación 5, **caracterizado en que** dicho ortoformiato de trialquilo es ortoformiato de trimetilo u ortoformiato de trietilo.
- 20 8. Procedimiento según la reivindicación 5, **caracterizado en que** dicha cetona se usa en una concentración comprendida entre 1,5 mol/l y 3,5 mol/l, preferiblemente de aproximadamente 2,5 mol/l.
9. Procedimiento según la reivindicación 5, **caracterizado en que** dicho ortoformiato de trialquilo se usa en una proporción molar comprendida entre 0,5 y 3, con respecto a la cetona de fórmula $R_5R_6C=O$, preferiblemente en una proporción molar de aproximadamente 1,5 con respecto a la cetona de fórmula $R_5R_6C=O$.
- 25 10. Procedimiento según la reivindicación 5, **caracterizado en que** dicho catalizador ácido se selecciona de ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácidos sulfónicos, tal como ácido para-toluenosulfónico monohidrato, sal férrica del ácido para-toluenosulfónico, o una resina de intercambio iónico ácida tal como Serolit Red H⁺, preferiblemente ácido para-toluenosulfónico monohidrato.
- 30 11. Procedimiento según la reivindicación 5, **caracterizado en que** dicha cetona de fórmula $R_5R_6C=O$ se hace reaccionar con un ortoformiato de trialquilo de fórmula $CH(OR_1)_3$ en un disolvente alcohólico de fórmula R_1-OH , y opcionalmente en presencia de un disolvente orgánico aprótico adicional.
- 35 12. Procedimiento según la reivindicación 11, **caracterizado en que** dicha reacción se realiza en una mezcla de un disolvente alcohólico de fórmula R_1-OH con tolueno.
- 40 13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 11-12, **caracterizado en que** la proporción en volumen entre dicho disolvente alcohólico y dicho tolueno está comprendida entre 3 y 2.
14. Procedimiento según la reivindicación 11, **caracterizado en que** dicha reacción se realiza a una temperatura comprendida entre 40°C y 150°C, preferiblemente a temperatura de reflujo.
- 45 15. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-14, **caracterizado en que** la proporción molar entre dicha cetona de fórmula $R_5R_6C=O$ y dicho compuesto bromo aminoarilo o bromo aminoheteroarilo de fórmula (II) está comprendida entre 0,75 y 2, preferiblemente entre 1 y 1,25.
- 50 16. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-15, **caracterizado en que** dicha reacción de condensación entre un derivado dialquil cetal de fórmula (V) y un compuesto bromo aminoarilo o bromo aminoheteroarilo de fórmula (II) tiene lugar en un disolvente orgánico, preferiblemente un disolvente aprótico seleccionado de tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, tolueno, 1,4-dioxano, éter dimetílico de dietilenglicol, hexano, ciclohexano, heptano y/o mezclas de los mismos, más preferiblemente en tolueno.
- 55 17. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-16, **caracterizado en que** dicha reacción de condensación se realiza a una temperatura comprendida entre 70°C y 140°C, preferiblemente de 100 a 120°C.
- 60 18. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-17, que comprende además la metalación del derivado bromo imino de fórmula (III) y conversión con un compuesto de fórmula $B(OR')_3$,
para dar el correspondiente derivado de ácido borónico de fórmula (IV)



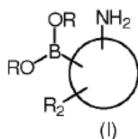
en donde , R₂, R₅ y R₆ son como se han definido anteriormente, y R' es un alquilo C₁-C₆.

- 5 19. Procedimiento según la reivindicación 18, **caracterizado en que** dicha reacción de metalación tiene lugar en presencia de un compuesto de organolitio en un disolvente orgánico aprótico seleccionado de hidrocarburos saturados o insaturados, tal como hexano, heptano, ciclohexano, tolueno, éteres lineales o cíclicos, tal como tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dietílico, éter diisopropílico, y/o mezclas de los mismos, preferiblemente en éteres lineales o cíclicos, más preferiblemente en tetrahidrofurano o en metiltetrahidrofurano.
- 10 20. Procedimiento según la reivindicación 19, **caracterizado en que** dicho compuesto de organolitio es un alquil litio, preferiblemente es n-butil litio o n-hexil litio.
- 15 21. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 19-20, **caracterizado en que** dicho compuesto de organolitio se usa a una concentración comprendida entre 0,5 mol/l y 2,5 mol/l, preferiblemente a una concentración de aproximadamente 2,5 mol/l.
- 20 22. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 18-21, **caracterizado en que** dicho compuesto de fórmula B(OR')₃ es borato de trimetilo, trietilo o triisopropilo, preferiblemente es borato de triisopropilo.
- 25 23. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 18-22, **caracterizado en que** dicho compuesto de fórmula B(OR')₃ se usa en una proporción molar comprendida entre 1,0 y 1,5, con respecto al derivado bromo imino de fórmula (III).
- 30 24. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 18-23, **caracterizado en que** dicho compuesto de fórmula B(OR')₃ se deja reaccionar durante un periodo de tiempo comprendido entre 10 minutos y 3 horas, preferiblemente entre 0,5 y 1,5 horas, a una temperatura comprendida entre -50°C y -100°C.
- 25 25. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 18-24, **caracterizado en que** dicho compuesto de fórmula (IV) no se aísla y se acidifica para dar el ácido aminoaril o aminoheteroarilborónico de fórmula (Ia) o una sal del mismo



en donde y R₂, son como se han definido anteriormente.

- 35 26. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 18-25, que comprende además la esterificación del ácido aminoaril o aminoheteroarilborónico de fórmula (Ia) o como una sal de adición del mismo con un alcohol de fórmula R-OH, en donde R es como se ha definido anteriormente,
- 40 para dar el éster borónico de fórmula (I)



- 45 27. Procedimiento según la reivindicación 26, **caracterizado en que** dicha esterificación tiene lugar en un sistema acuoso/orgánico bifásico.

28. Procedimiento según la reivindicación 27, **caracterizado en que** dicho disolvente orgánico se selecciona de tolueno, xilenos, hidrocarburos C₅-C₁₀ lineales o ramificados, éteres o mezclas de los mismos, preferiblemente es tolueno.
- 5 29. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 27-28, **caracterizado en que** la proporción en volumen entre dicho disolvente acuoso y dicho orgánico está comprendida entre 0,5 y 1,5, preferiblemente es aproximadamente 1.
- 10 30. Uso de un derivado dialquil cetal de fórmula (V) como intermedio en el procedimiento de preparación de ácidos y ésteres aminoaril y aminoheteroarilborónicos de fórmula (I).