

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 687**

51 Int. Cl.:

A01N 55/08 (2006.01)

C07F 5/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.03.2014 PCT/US2014/020966**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014 WO14149793**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.03.2014 E 14712939 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.08.2017 EP 2970339**

54 Título: **1-Hidroxi-benzooxaboroles como agentes antiparasitarios**

30 Prioridad:

15.03.2013 US 201361786839 P

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

07.12.2017

73 Titular/es:

**ELI LILLY AND COMPANY (50.0%)
Lilly Corporate Center
Indianapolis, IN 46285, US y
ANACOR PHARMACEUTICALS, INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**AKAMA, TSUTOMU;
JARNAGIN, KURT;
PLATTNER, JACOB J.;
PULLEY, SHON ROLAND;
WHITE, WILLIAM HUNTER;
ZHANG, YONG-KANG y
ZHOU, YASHEEN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 645 687 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

1-Hidroxi-benzoxaboroles como agentes antiparasitarios

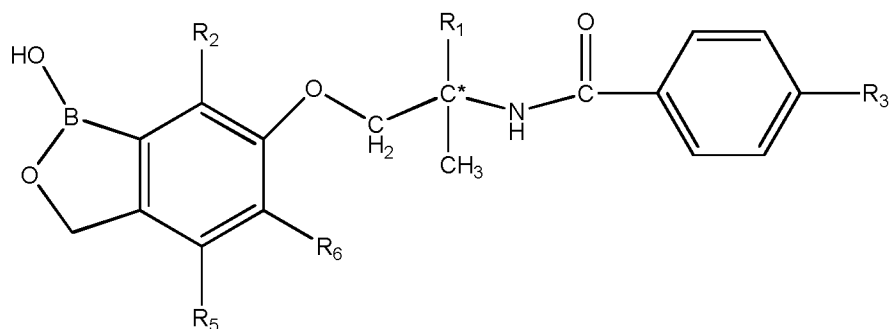
A nivel mundial, las infecciones parasitarias en animales, incluyendo seres humanos, son responsables de sufrimiento y pérdidas económicas significativas. Específicamente, las infecciones por endoparásitos y, en particular, la helmintiasis provocada por nematodos (gusanos redondos incluyendo filarias) y platelmintos (cestodos, o tenias y trematodos o duelas), pueden infligir una enfermedad significativa a través de infección de, y daños en diversos sistemas de órganos, por ejemplo, el tracto gastrointestinal, el sistema linfático, diversos tejidos, el hígado, los pulmones, el corazón y el cerebro, con secuelas entre las que se incluyen disfunción neurológica y metabólica, deficiencias nutricionales, retraso del crecimiento, pérdida de productividad y muerte. En la agricultura y la horticultura, algunos nematodos se consideran beneficiosos; sin embargo, los nematodos depredadores, tales como los gusanos cortadores y los nematodos del nudo-la raíz atacan y dañan varias partes de la planta, incluyendo las hojas, los tallos y las raíces, infligiendo importantes pérdidas económicas a esta industria también.

Se usan numerosas clases de fármacos para tratar infecciones por endoparásitos y, más específicamente, se usan fármacos antihelmínticos para tratar infecciones por nematodos en animales. Aunque hay un gran número de fármacos aprobados para el tratamiento de las infecciones por helmintos tanto humanas y como veterinarias, los fármacos más ampliamente utilizados tienden a entrar dentro de un número limitado de clases químicas más antiguas, por ejemplo, lactonas macrocíclicas (por ejemplo, avermectinas, milbemicinas); bencimidazoles (por ejemplo, fenbendazol, tiabendazol, flubendazol); imidathiazoles (por ejemplo, tetramisol y levamisol); tetrahidropirimidinas (por ejemplo, morantel, pirantel), salicilanilidas (por ejemplo, closantel, niclosamida); pirazinaisoquinolinas (por ejemplo, praziquantel); diversos compuestos heterocíclicos (por ejemplo, piperazina, dietilcarbamazina, fenotiazina) y compuestos de arsénico (por ejemplo, melorsamina), así como varios remedios naturales o derivados de plantas (por ejemplo, bromelina de la piña y la papaya). Muchos compuestos dentro de estas clases químicas más antiguas sufren diversos defectos, tales como una seguridad cuestionable, malos perfiles de capacidad farmacológica y/o eficacia, un espectro limitado o problemas crecientes de resistencias debido a patrones de uso inadecuado (por ejemplo, el uso excesivo de lactonas macrocíclicas sin estrategias integradas de gestión de plagas que implican la rotación de clase química por los agricultores y los productores). Recientemente se ha desarrollado un número muy limitado de agentes antihelmínticos más recientes que parece para abordar algunos de estos inconvenientes e incluyen los derivados de aminoacetonitrilo (por ejemplo, monepantel); espiroindoles (por ejemplo, derquantel); y ciclooctadepsipéptidos (por ejemplo, emodepside). Sin embargo, todavía hay una necesidad apremiante de agentes antihelmínticos adicionales con características superiores y/o variables en términos de espectro y actividad, las propiedades físico-químicas y el perfil de capacidad farmacológica, la seguridad de mamíferos y opciones de tratamiento más diversas y cómodas para asegurar la viabilidad a largo plazo.

El documento WO2011/019612 desvela 1-hidroxi-1,3-dihidro-2,1-benzoxaboroles y su uso para matar y/o prevenir el crecimiento de protozoos. El documento WO2011/017125 desvela 1-hidroxi-1,3-dihidro-2,1-benzoxaboroles y su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas. ZHENGYAN FU y col. desvelan en SYNTHESIS 2013, Vol 45, no.20, 2843-2852 la síntesis de dipeptidil benzoxaboroles y sus peptidomiméticos.

La presente invención abarca compuestos endoparasiticidas, compuestos para su uso y formulaciones para su uso en y sobre animales y plantas, que proporcionan opciones alternativas para combatir infestaciones producidas por endoparásitos, particularmente infestaciones por helmintos. Adicionalmente, ciertos aspectos de la invención superan al menos algunas limitaciones en el uso de las terapias actuales, particularmente en lo que respecta a proporcionar un control eficaz y seguro de los endoparásitos.

Se proporcionan compuestos de la fórmula I:



I

en la que C* es un átomo de carbono que es un estereoisómero que tiene una configuración que es (R) o (S);

R₁ es ciano o carbamoilo;

R₂ es hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₃ sustituido 1-3 veces con halo, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ sustituido 1-3 veces con halo, ciclopropilo, ciclopropoxi, fenoxi, fenilo, tienilo, furilo, amino, aminometilo,

dimetilamino, ciano, acetilamino, metoxicarbonilo, $-\text{CH}_2\text{-NH-C(O)-O-C(CH}_3)_3$ o $-\text{O(CH}_2)_2\text{-R}_4$, en el que R_4 es metoxi, amino o $-\text{NH-C(O)-O-C(CH}_3)_3$;

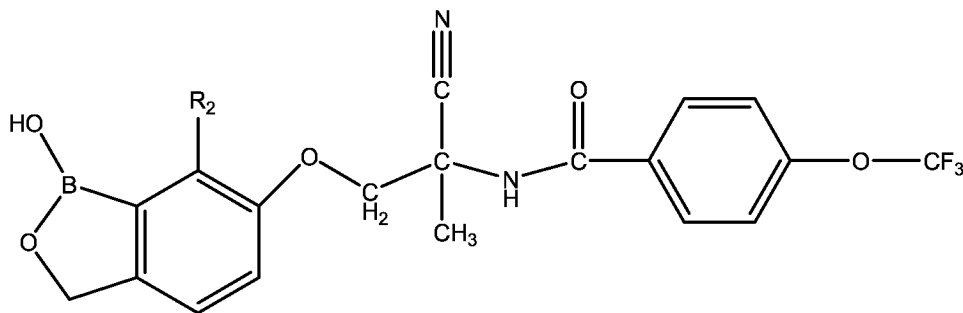
R_3 es ciano, trifluorometoxi, trifluorometiltio, trifluorometilsulfonylo, trifluorometilsulfinilo o pentafluorosulfanilo;

R_5 es hidrógeno, halo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$ o aminometilo; y R_6 es hidrógeno, halo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ o trifluorometilo;

5

o una de sus sales. En una realización, R_1 , R_2 , R_3 , R_5 y R_6 son como se describen en el presente documento y C^* es un estereocentro con una configuración (R). En una realización, R_1 , R_2 , R_3 , R_5 y R_6 son como se describen en el presente documento y C^* es un estereocentro con una configuración (S).

Se proporcionan compuestos de la fórmula Ia:

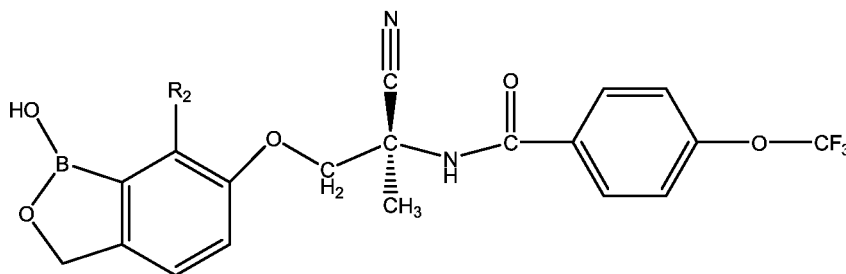


10

Ia

en la que R_2 es como se describe en el presente documento o una sal del mismo. En una realización, R_2 se selecciona entre el grupo de bromo, cloro, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, fenilo, trifluorometoxi, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi o una sal de los mismos.

Se proporcionan compuestos de la fórmula Ib:

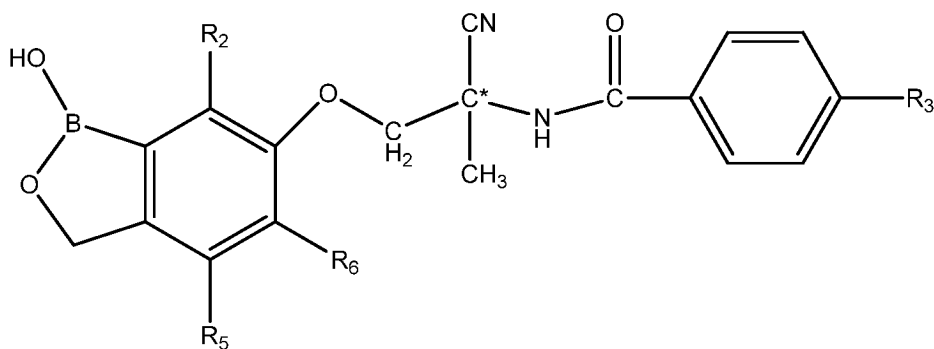


15

Ib

en la que R_2 es como se describe en el presente documento o una sal del mismo. En una realización, R_2 se selecciona entre el grupo de bromo, cloro, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, fenilo, trifluorometoxi, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi o una sal de los mismos.

En una realización, los compuestos son de la fórmula II:

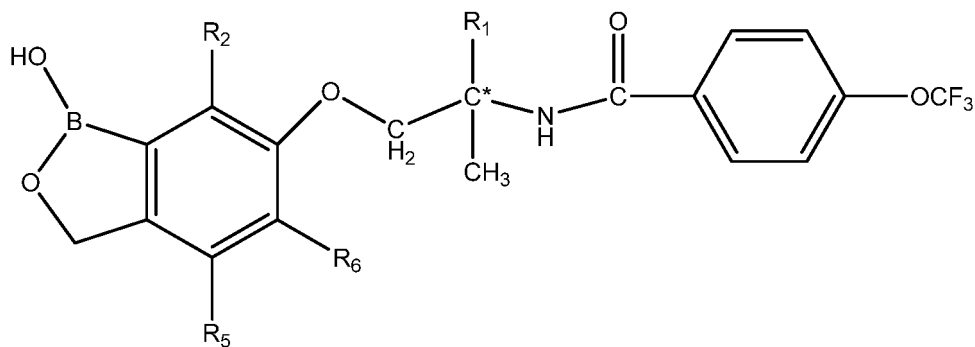


20

II

en la que R_2 , R_3 , R_5 , y R_6 son como se describen en el presente documento o una sal de los mismos. En una realización, R_2 , R_3 , R_5 y R_6 son como se describen en el presente documento y C^* es un estereocentro con una configuración (R). En una realización, R_2 , R_3 , R_5 y R_6 son como se describen en el presente documento y C^* es un estereocentro con una configuración (S).

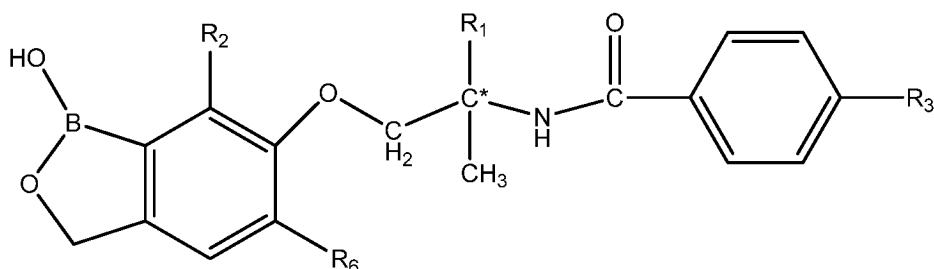
5 En una realización, los compuestos son de la fórmula III:



III

10 en la que R_1 , R_2 , R_5 , y R_6 son como se describen en el presente documento o una sal de los mismos. En una realización, R_1 , R_2 , R_5 y R_6 son como se describen en el presente documento y C^* es un estereocentro con una configuración (R). En una realización, R_1 , R_2 , R_5 y R_6 son como se describen en el presente documento y C^* es un estereocentro con una configuración (S).

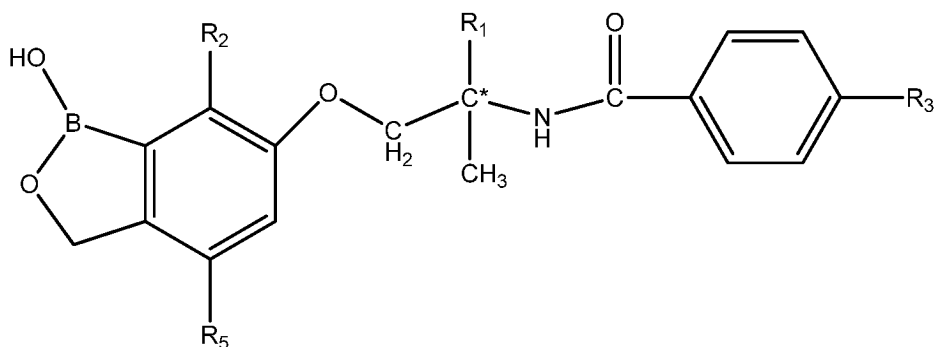
En una realización, los compuestos son de la fórmula IV:



IV

15 en la que R_1 , R_2 , R_3 , y R_6 son como se describen en el presente documento o una sal de los mismos. En una realización, R_1 , R_2 , R_3 y R_6 son como se describen en el presente documento y C^* es un estereocentro con una configuración (R). En una realización, R_1 , R_2 , R_3 y R_6 son como se describen en el presente documento y C^* es un estereocentro con una configuración (S).

En una realización, los compuestos son de la fórmula V:

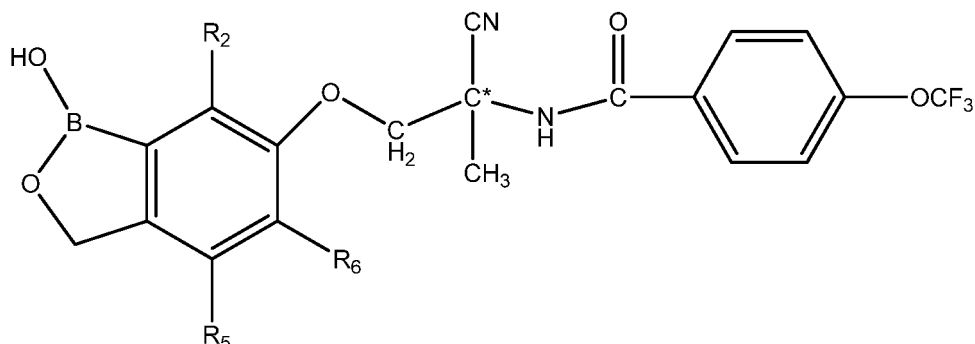


V

20 en la que R_1 , R_2 , R_3 , y R_5 son como se describen en el presente documento o una sal de los mismos. En una realización, R_1 , R_2 , R_3 y R_5 son como se describen en el presente documento y C^* es un estereocentro con una configuración (R). En una realización, R_1 , R_2 , R_3 y R_5 son como se describen en el presente documento y C^* es un estereocentro con una configuración (S).

estereocentro con una configuración (S).

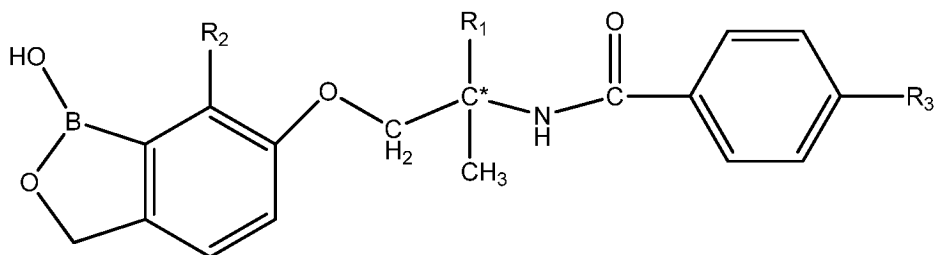
En una realización, los compuestos son de la fórmula VI:



VI

- 5 en la que R_2 , R_5 , y R_6 son como se describen en el presente documento o una sal de los mismos. En una realización, R_2 , R_5 y R_6 son como se describen en el presente documento y C^* es un estereocentro con una configuración (R). En una realización, R_2 , R_5 y R_6 son como se describen en el presente documento y C^* es un estereocentro con una configuración (S).

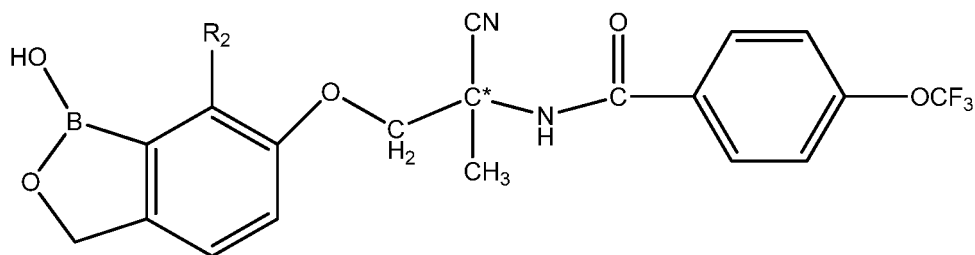
En una realización, los compuestos son de la fórmula VII:



VII

- 10 en la que R_1 , R_2 , y R_3 son como se describen en el presente documento o una sal de los mismos. En una realización, R_1 , R_2 y R_3 son como se describen en el presente documento y C^* es un estereocentro con una configuración (R). En una realización, R_1 , R_2 y R_3 son como se describen en el presente documento y C^* es un estereocentro con una configuración (S).

En una realización, los compuestos son de la fórmula VIII:

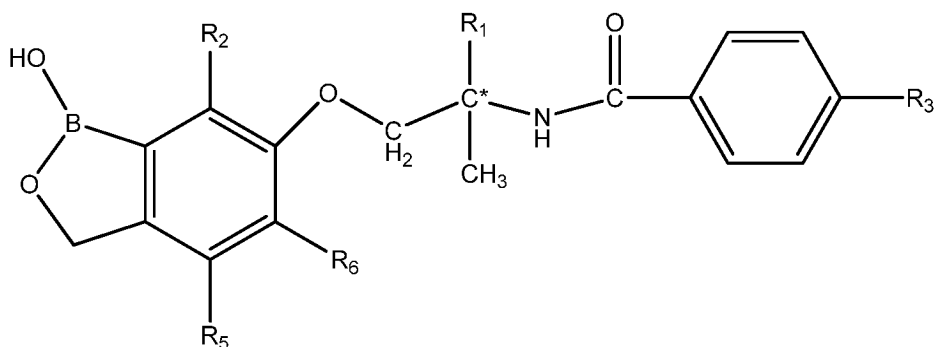


VIII

- 15 en la que R_2 es como se describe en el presente documento o una sal del mismo. En una realización, R_2 es halógeno. En una realización, R_2 es halógeno y C^* es un estereocentro con una configuración (R). En una realización, R_2 es halógeno y C^* es un estereocentro con una configuración (S). En una realización, R_2 es Cl. En una realización, R_2 es Cl y C^* es un estereocentro con una configuración (R). En una realización, R_2 es Cl y C^* es un estereocentro con una configuración (S). En una realización, R_2 es Br. En una realización, R_2 es Br y C^* es un estereocentro con una configuración (R). En una realización, R_2 es Br y C^* es un estereocentro con una configuración (S). En una realización, R_2 es alquilo C_1 o C_2 o C_3 . En una realización, R_2 es alquilo C_1 o C_2 o C_3 y C^* es un estereocentro con una configuración (R). En una realización, R_2 es alquilo C_1 o C_2 o C_3 y C^* es un estereocentro con una configuración (S). En una realización, R_2 es alquilo C_1 o C_2 o C_3 . En una realización, R_2 es alquilo C_1 o C_2 o C_3 y C^* es un estereocentro con una configuración (R). En una realización, R_2 es alquilo C_1 o C_2 o C_3 y C^* es un estereocentro con una configuración (S). En una realización, R_2 es metilo. En una realización, R_2 es metilo y C^* es un estereocentro con una configuración (R). En una realización, R_2 es metilo y C^* es un estereocentro

con una configuración (S). En una realización, R₂ es etilo. En una realización, R₂ es etilo y C* es un estereocentro con una configuración (R). En una realización, R₂ es etilo y C* es un estereocentro con una configuración (S). En una realización, R₂ es propilo. En una realización, R₂ es propilo y C* es un estereocentro con una configuración (R). En una realización, R₂ es propilo y C* es un estereocentro con una configuración (S). En una realización, R₂ es isopropilo. En una realización, R₂ es isopropilo y C* es un estereocentro con una configuración (R). En una realización, R₂ es isopropilo y C* es un estereocentro con una configuración (S). En una realización, R₂ es alquiloxi C₁ o C₂ o C₃. En una realización, R₂ es alquiloxi C₁ o C₂ o C₃ y C* es un estereocentro con una configuración (R). En una realización, R₂ es alquiloxi C₁ o C₂ o C₃ y C* es un estereocentro con una configuración (S). En una realización, R₂ es metoxi. En una realización, R₂ es metoxi y C* es un estereocentro con una configuración (R). En una realización, R₂ es metoxi y C* es un estereocentro con una configuración (S). En una realización, R₂ es etoxi. En una realización, R₂ es etoxi y C* es un estereocentro con una configuración (R). En una realización, R₂ es etoxi y C* es un estereocentro con una configuración (S). En una realización, R₂ es propoxi. En una realización, R₂ es propoxi y C* es un estereocentro con una configuración (R). En una realización, R₂ es propoxi y C* es un estereocentro con una configuración (S). En una realización, R₂ es isopropoxi. En una realización, R₂ es isopropoxi y C* es un estereocentro con una configuración (R). En una realización, R₂ es isopropoxi y C* es un estereocentro con una configuración (S). En una realización, R₂ es alquiloxi C₁ o C₂ o C₃, sustituido con uno, dos o tres veces con halo. En una realización, R₂ es alquiloxi C₁ o C₂ o C₃, sustituido con uno, dos o tres veces con halo y C* es un estereocentro con una configuración (R). En una realización, R₂ es alquiloxi C₁ o C₂ o C₃, sustituido con uno, dos o tres veces con halo y C* es un estereocentro con una configuración (S). En una realización, R₂ es alquiloxi C₁ o C₂ o C₃, sustituido con uno, dos o tres flúor. En una realización, R₂ es alquiloxi C₁ o C₂ o C₃, sustituido con uno, dos o tres flúor y C* es un estereocentro con una configuración (R). En una realización, R₂ es alquiloxi C₁ o C₂ o C₃, sustituido con uno, dos o tres flúor y C* es un estereocentro con una configuración (S). En una realización, R₂ es alquiloxi C₁ o C₂ o C₃, sustituido con un flúor. En una realización, R₂ es alquiloxi C₁ o C₂ o C₃, sustituido con un flúor y C* es un estereocentro con una configuración (R). En una realización, R₂ es alquiloxi C₁ o C₂ o C₃, sustituido con un flúor y C* es un estereocentro con una configuración (S). En una realización, R₂ es alquiloxi C₁ o C₂ o C₃, sustituido con dos flúor. En una realización, R₂ es alquiloxi C₁ o C₂ o C₃, sustituido con dos flúor y C* es un estereocentro con una configuración (R). En una realización, R₂ es alquiloxi C₁ o C₂ o C₃, sustituido con dos flúor y C* es un estereocentro con una configuración (S). En una realización, R₂ es trifluorometoxi. En una realización, R₂ es trifluorometoxi y C* es un estereocentro con una configuración (R). En una realización, R₂ es trifluorometoxi y C* es un estereocentro con una configuración (S). En una realización, R₂ es cicloalquilo C₃. En una realización, R₂ es ciclopropilo. En una realización, R₂ es ciclopropilo y C* es un estereocentro con una configuración (R). En una realización, R₂ es ciclopropilo y C* es un estereocentro con una configuración (S).

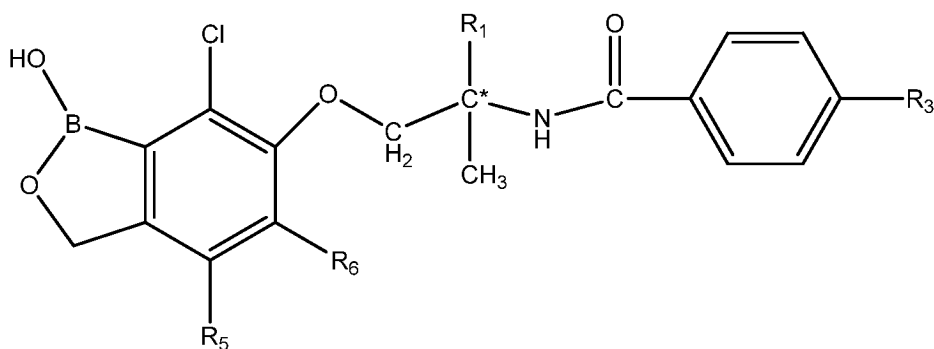
En una realización, los compuestos son de la fórmula IX:



IX

35 en la que R₁, R₃, R₅, y R₆ son como se describen en el presente documento, y R₂ es halógeno o una sal del mismo. En una realización, R₁, R₃, R₅ y R₆ son como se describen en el presente documento, y R₂ es halógeno, y C* es un estereocentro con una configuración (R). En una realización, R₁, R₃, R₅ y R₆ son como se describen en el presente documento, y R₂ es halógeno, y C* es un estereocentro con una configuración (S).

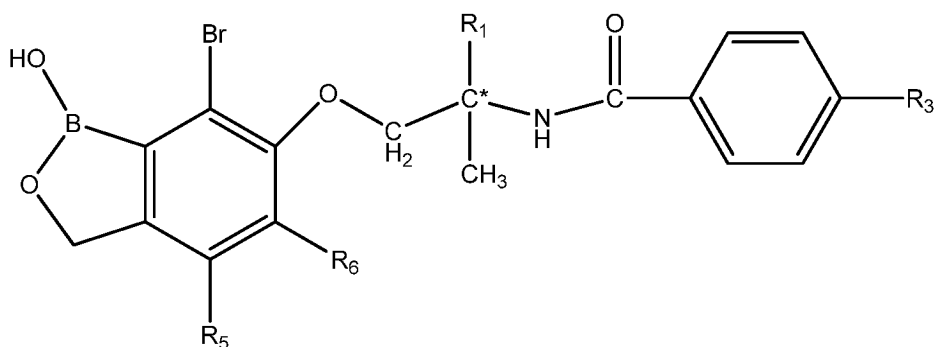
En una realización, los compuestos son de la fórmula X:



X

5 en la que R_1 , R_3 , R_5 , y R_6 son como se describen en el presente documento o una sal de los mismos. En una realización, R_1 , R_3 , R_5 , y R_6 son como se describen en el presente documento y C^* es un estereocentro con una configuración (R). En una realización, R_1 , R_3 , R_5 , y R_6 son como se describen en el presente documento y C^* es un estereocentro con una configuración (S).

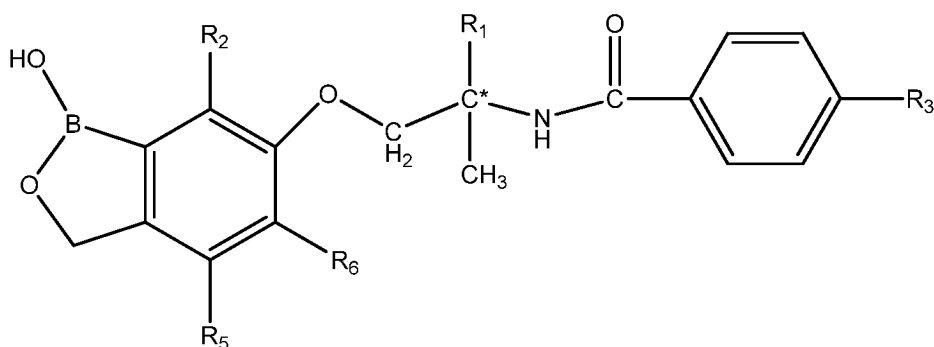
En una realización, los compuestos son de la fórmula XI:



XI

10 en la que R_1 , R_3 , R_5 , y R_6 son como se describen en el presente documento o una sal de los mismos. En una realización, R_1 , R_3 , R_5 , y R_6 son como se describen en el presente documento y C^* es un estereocentro con una configuración (R). En una realización, R_1 , R_3 , R_5 , y R_6 son como se describen en el presente documento y C^* es un estereocentro con una configuración (S).

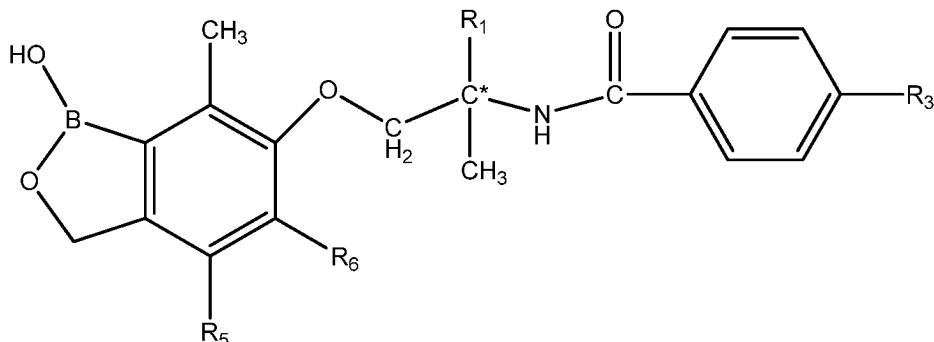
En una realización, los compuestos son de la fórmula XII:



XII

15 en la que R_1 , R_3 , R_5 y R_6 son como se describen en el presente documento, y R_2 es alquilo C_1 o C_2 o C_3 o una sal del mismo. En una realización, R_1 , R_3 , R_5 , y R_6 son como se describen en el presente documento y C^* es un estereocentro con una configuración (R). En una realización, R_1 , R_3 , R_5 , y R_6 son como se describen en el presente documento y C^* es un estereocentro con una configuración (S).

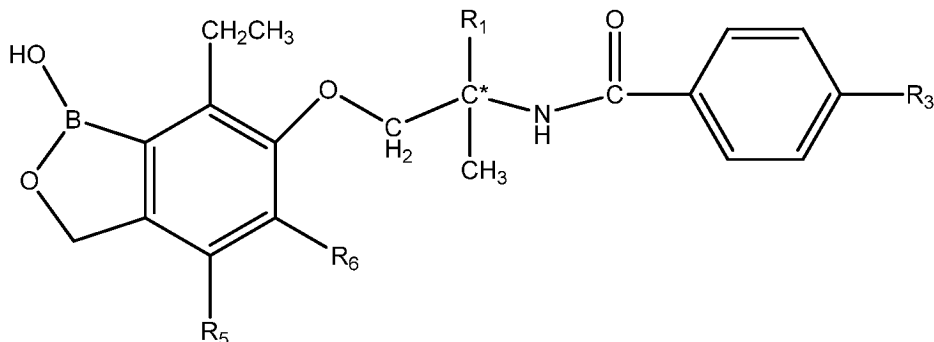
En una realización, los compuestos son de la fórmula XIII:



XIII

- 5 en la que R_1 , R_3 , R_5 , y R_6 son como se describen en el presente documento o una sal de los mismos. En una realización, R_1 , R_3 , R_5 , y R_6 son como se describen en el presente documento y C^* es un estereocentro con una configuración (R). En una realización, R_1 , R_3 , R_5 , y R_6 son como se describen en el presente documento y C^* es un estereocentro con una configuración (S).

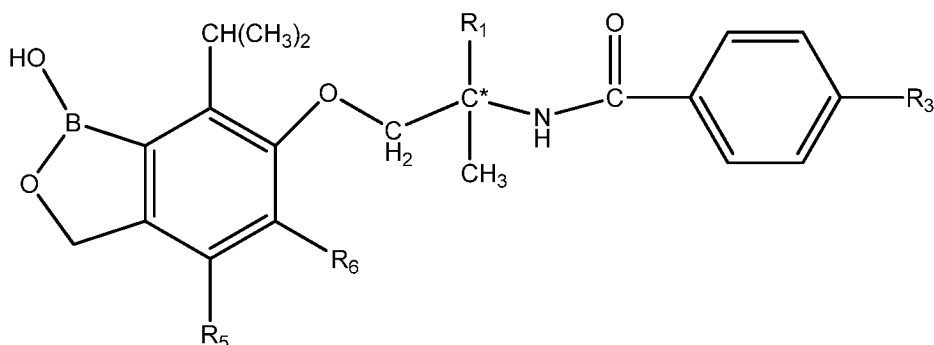
En una realización, los compuestos son de la fórmula XIV:



XIV

- 10 en la que R_1 , R_3 , R_5 , y R_6 son como se describen en el presente documento o una sal de los mismos. En una realización, R_1 , R_3 , R_5 , y R_6 son como se describen en el presente documento y C^* es un estereocentro con una configuración (R). En una realización, R_1 , R_3 , R_5 , y R_6 son como se describen en el presente documento y C^* es un estereocentro con una configuración (S).

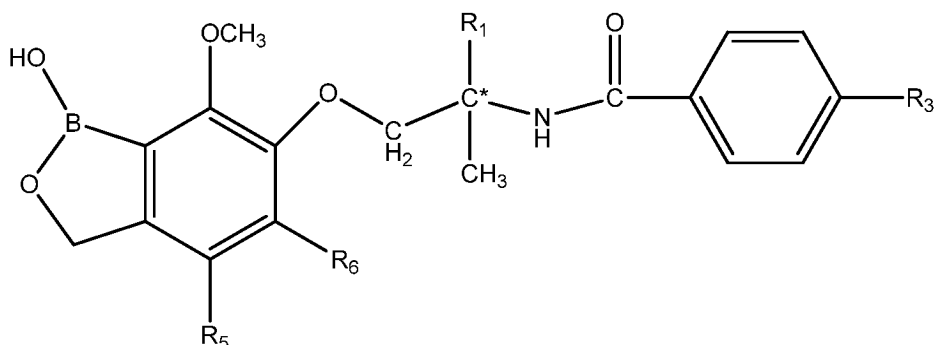
En una realización, los compuestos son de la fórmula XV:



XV

- 15 en la que R_1 , R_3 , R_5 , y R_6 son como se describen en el presente documento o una sal de los mismos. En una realización, R_1 , R_3 , R_5 , y R_6 son como se describen en el presente documento y C^* es un estereocentro con una configuración (R). En una realización, R_1 , R_3 , R_5 , y R_6 son como se describen en el presente documento y C^* es un estereocentro con una configuración (S).

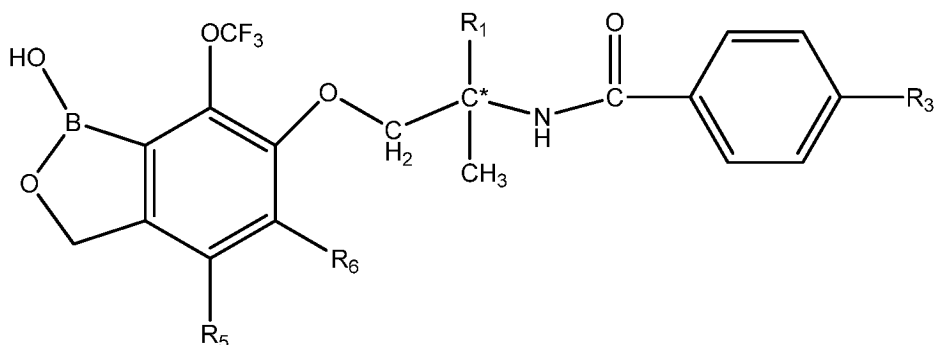
En una realización, los compuestos son de la fórmula XVI:



XVI

5 en la que R_1 , R_3 , R_5 , y R_6 son como se describen en el presente documento o una sal de los mismos. En una realización, R_1 , R_3 , R_5 , y R_6 son como se describen en el presente documento y C^* es un estereocentro con una configuración (R). En una realización, R_1 , R_3 , R_5 , y R_6 son como se describen en el presente documento y C^* es un estereocentro con una configuración (S).

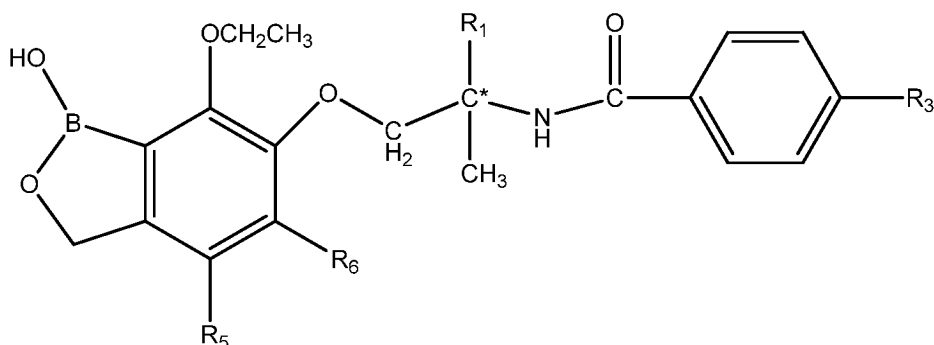
En una realización, los compuestos son de la fórmula XVII:



XVII

10 en la que R_1 , R_3 , R_5 , y R_6 son como se describen en el presente documento o una sal de los mismos. En una realización, R_1 , R_3 , R_5 , y R_6 son como se describen en el presente documento y C^* es un estereocentro con una configuración (R). En una realización, R_1 , R_3 , R_5 , y R_6 son como se describen en el presente documento y C^* es un estereocentro con una configuración (S).

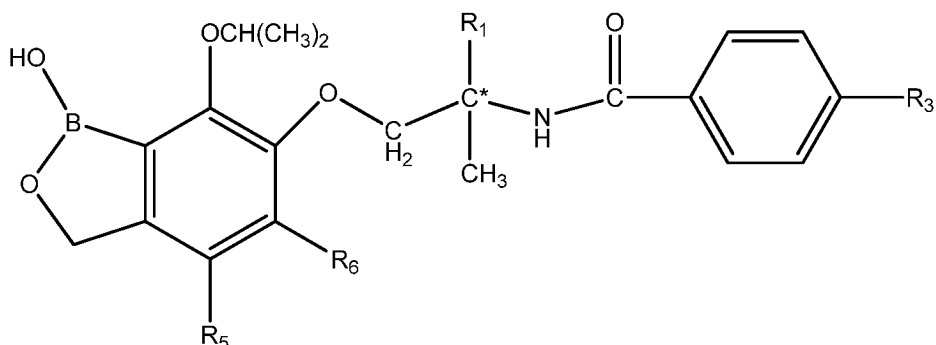
En una realización, los compuestos son de la fórmula XVIII:



XVIII

15 en la que R_1 , R_3 , R_5 , y R_6 son como se describen en el presente documento o una sal de los mismos. En una realización, R_1 , R_3 , R_5 , y R_6 son como se describen en el presente documento y C^* es un estereocentro con una configuración (R). En una realización, R_1 , R_3 , R_5 , y R_6 son como se describen en el presente documento y C^* es un estereocentro con una configuración (S).

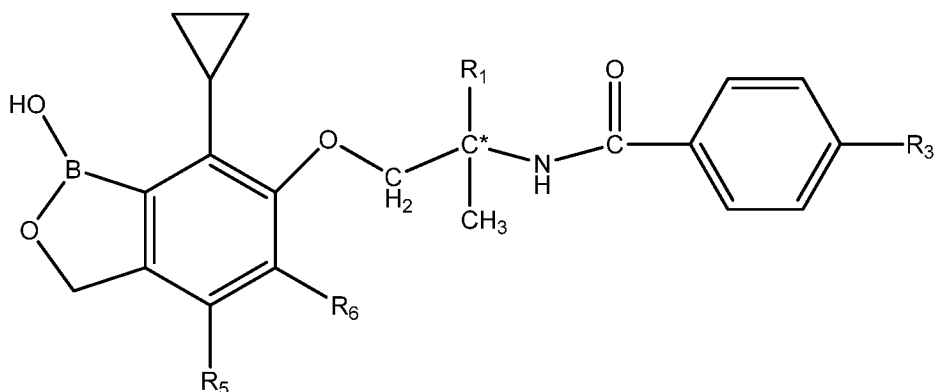
En una realización, los compuestos son de la fórmula XIX:



XIX

5 en la que R₁, R₃, R₅, y R₆ son como se describen en el presente documento o una sal de los mismos. En una realización, R₁, R₃, R₅, y R₆ son como se describen en el presente documento y C* es un estereocentro con una configuración (R). En una realización, R₁, R₃, R₅, y R₆ son como se describen en el presente documento y C* es un estereocentro con una configuración (S).

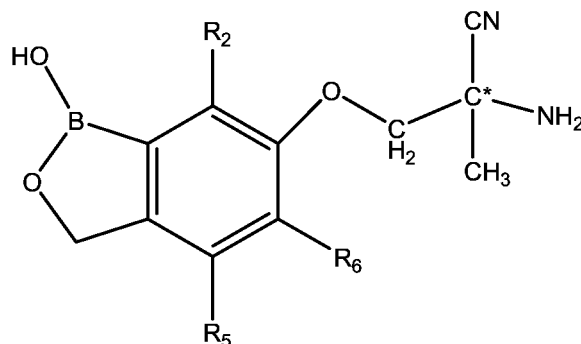
En una realización, los compuestos son de la fórmula XX:



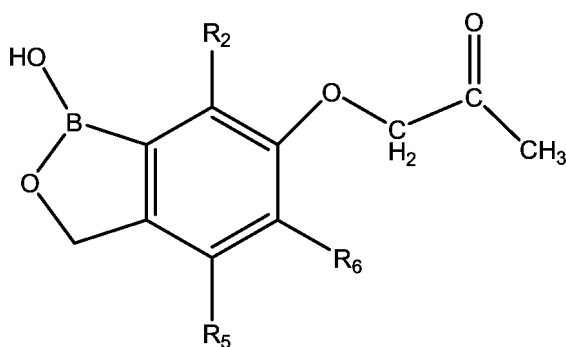
XX

10 en la que R₁, R₃, R₅, y R₆ son como se describen en el presente documento o una sal de los mismos. En una realización, R₁, R₃, R₅, y R₆ son como se describen en el presente documento y C* es un estereocentro con una configuración (R). En una realización, R₁, R₃, R₅, y R₆ son como se describen en el presente documento y C* es un estereocentro con una configuración (S).

La invención proporciona compuestos de la fórmula XXI y XXII y sales de los mismos:



XXI;



XXII;

en la que R₂, R₅, y R₆ son como se describen en el presente documento.

La invención proporciona formulaciones, incluyendo formulaciones farmacéuticas y formulaciones agrícolas, que comprenden un compuesto o sal de la fórmula descrita en el presente documento y uno o más vehículos aceptables. La formulación puede comprender además al menos un principio activo adicional. Una formulación farmacéutica de la invención puede ser una formulación farmacéutica humana o una formulación farmacéutica veterinaria.

La invención proporciona un compuesto o sal del mismo que se describe en el presente documento para su uso en el control de infestaciones por endoparásitos de un animal. El compuesto o sal del mismo para su uso en el control de las infestaciones por endoparásitos puede administrarse adicionalmente con al menos otro principio activo a dicho animal.

La presente invención proporciona un compuesto o sal del mismo que se describe en el presente documento para su uso en la prevención y tratamiento de enfermedades transmitidas por endoparásitos.

La invención proporciona un compuesto o sal del mismo que se describe en el presente documento para su uso en el control de endoparásitos, caracterizado porque se deja que el compuesto o sal de una fórmula descrita en el presente documento actúa sobre las plagas y/o su hábitat. La invención proporciona un compuesto o sal del mismo de la fórmula descrita en el presente documento para su uso en el control de dichas plagas.

La invención proporciona un compuesto o sal del mismo que se describe en el presente documento para su uso en terapia. La invención proporciona adicionalmente un compuesto o sal del mismo que se describe en el presente documento para su uso en el control de infestaciones por endoparásitos. La invención también proporciona el uso de un compuesto o sal del mismo que se describe en el presente documento para la fabricación de una formulación o medicamento para controlar infestaciones por endoparásitos.

El animal huésped puede ser un mamífero o no mamífero, tal como un ave (pavos, pollos) o peces. Cuando el animal huésped es un mamífero, puede ser un mamífero humano o no humano. Los mamíferos no humanos incluyen animales domésticos, tales como animales de ganado y animales de compañía. Los animales de ganado incluyen, pero sin limitación, ganado vacuno, camélidos, cerdos, oveja, cabras y caballos. Los animales de compañía incluyen, pero sin limitación, perros, conejos, gatos y otros animales domésticos poseídos y mantenidos en estrecha asociación con seres humanos como parte del vínculo ser humano-animal.

Los endoparásitos incluyen plagas de helmintos que habitualmente infectan a los animales e incluyen las etapas de huevo, larva y adulto de los mismos. Tales plagas incluyen nematodos, cestodos y trematodos, particularmente nematodos de rumiantes (alimentación de sangre) y/o patogénicos, así como anquilostomas, tenias y dirofilaria, y son comercialmente importantes porque éstas plagas causan enfermedades graves en animales, por ejemplo, en ovejas, cerdos, cabras, ganado vacuno, caballos, burros, camellos, perros, gatos, conejos, cobayas, hámsteres, pollos, pavos, pintadas y otras aves de granja, así como aves exóticas. Entre los géneros típicos se incluyen *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Fasciola*, *Ostertagia*, *Nematodirus*, *Cooperia*, *Ascaris*, *Bunostomum*, *Oesophagostomum*, *Charbertia*, *Trichuris*, *Strongylus*, *Trichonema*, *Dictyocaulus*, *Capillaria*, *Heterakis*, *Toxocara*, *Ascaridia*, *Oxyuris*, *Ancylostoma*, *Uncinaria*, *Toxascaris* y *Parascaris*. Entre los trematodos se incluyen, en particular, la familia de *Fasciolidae*, especialmente *Fasciola hepatica*. De particular interés son aquellos nematodos que infectan el tracto gastrointestinal de animales, tales como *Ostertagia*, *Trichostrongylus*, *Haemonchus* y *Cooperia*.

En una realización, el gusano es un gusano parásito. En una realización, el gusano es un helminto. En una realización, el gusano es un gusano redondo (nematodo). En una realización, el gusano es un platelminto segmentado (cestodos). En una realización, el gusano es un platelminto no segmentado (trematodo). Matar o inhibir el crecimiento de estos gusanos es comercialmente y médicamente importante debido a que causan enfermedades graves en un amplio espectro de animales, tales como los animales descritos en el presente documento. En una realización, el gusano es un miembro de los cestodos *Haemonchus* spp. o *Trichostrongylus* spp. o *Teladorsagia* (*Ostertagia*) spp. o *Nematodirus leporis* o *Cooperia oncophora* o *Cooperia punctata* o *Ascaris* spp. o

- 5 *Oesophagostomum* spp. o *Bunostomum* spp. o *Charbertia* spp. o *Trichuris* spp. o *Strongylus* spp. o *Trichonema* spp. o *Triodontophorus* spp. o *Dictyocaulus* spp. o *Heterakis* spp. o *Toxocara* spp. o *Ascaridia* spp. o *Enterobius* (formerly *Oxyuris*) spp. o *Ancylostoma* spp. o *Uncinaria* spp. o *Necator* spp. o *Toxascaris leonina* o *Parascaris equorum*, *Taenia* spp. o *Hymenolepsis* spp. o *Eichonicoccus* spp. o *Pseudophyllid* o duelas hepáticas o duelas pulmonares o duelas de la sangre o la familia de *Fasciolidae*, especialmente *Fasciola hepatica* o *Schistosoma* spp. o Filarioidea incluyendo *Dirofilaria* spp. o *Litomosoides* spp. o *Onchocerca* spp. o *Brugia* spp. o *Wuchereria* spp. En una realización, el gusano es un áscaris o filárido o anquilostoma u oxiuro o tricocéfalo. En una realización, el gusano es *Litomosoides sigmodontis* o *Haemonchus contortus* o *Trichostrongylus colubriformis* o *Dirofilaria immitis*. En una realización, el gusano es *Wuchereria bancrofti* o *Brugia malayi* o *Brugia timori* o *Schistosoma mansoni*.
- 10 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto o sal del mismo que se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento de una enfermedad. El compuesto o sal del mismo que se describe en el presente documento se administra al animal en una cantidad terapéuticamente eficaz suficiente para tratar la enfermedad. En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto o sal del mismo que se describe en el presente documento para su uso en la prevención de una enfermedad. El compuesto o sal del mismo que se describe en el presente documento se administra al animal en una cantidad terapéuticamente eficaz suficiente para prevenir la enfermedad.
- 15 En una realización, Un compuesto o sal del mismo que se describe en el presente documento se puede usar en tratamiento médico humano, en particular en el tratamiento de enfermedades asociadas con gusanos. En una realización, un compuesto o sal de una fórmula describe en el presente documento se puede usar en tratamiento médico humano, en particular en el tratamiento de enfermedades asociadas con gusanos. En una realización, un compuesto o sal de una fórmula descrita en el presente documento se puede usar en tratamiento médico humano, en particular en la profilaxis de enfermedades asociadas con gusanos. En una realización, el compuesto o sal de una fórmula descrita en el presente documento se puede usar en tratamiento médico veterinario, en particular en el tratamiento de enfermedades asociadas con gusanos. En una realización, el compuesto o sal de una fórmula descrita en el presente documento se puede usar en tratamiento médico veterinario, en particular en la profilaxis de enfermedades asociadas con gusanos. En una realización, un compuesto o sal de una fórmula descrita en el presente documento se puede usar en tratamiento médico humano, en particular en el tratamiento de enfermedades asociadas con helmintos. En una realización, un compuesto o sal de una fórmula descrita en el presente documento se puede usar en tratamiento médico humano, en particular en la profilaxis de enfermedades asociadas con helmintos. En una realización, el compuesto o sal de una fórmula descrita en el presente documento se puede usar en tratamiento médico veterinario, en particular en el tratamiento de enfermedades asociadas con helmintos. En una realización, el compuesto o sal de una fórmula descrita en el presente documento se puede usar en tratamiento médico veterinario, en particular en la profilaxis de enfermedades asociadas con helmintos. En una realización, el animal al que se administra el compuesto no tiene, de otra manera, necesidad de tratamiento con un compuesto o sal de la fórmula descrita en el presente documento.
- 20 En una realización, la enfermedad está asociada con un gusano. En una realización, la enfermedad está causada por un gusano. En una realización, la enfermedad está asociada con un gusano descrito en el presente documento. En una realización, la enfermedad está asociada con un nematodo. En una realización, la enfermedad está asociada con un nematodo descrito en el presente documento. En una realización, la enfermedad está asociada con un gusano que es *Litomosoides sigmodontis* o *Haemonchus contortus* o *Trichostrongylus colubriformis* o *Dirofilaria immitis*. En una realización, la enfermedad está asociada con un gusano que es *Wuchereria bancrofti* o *Brugia malayi* o *Brugia timori* o *Schistosoma mansoni*. En una realización, la enfermedad está asociada con un trematodo. En una realización, la enfermedad está asociada con un trematodo descrito en el presente documento. En una realización, la enfermedad está asociada con *Schistosoma*. En una realización, la enfermedad es un miembro seleccionado de entre enterobiasis, oxiuriasis, ascariasis, dracunculiasis, filariasis, oncocerciasis, esquistosomiasis y tricuriasis. En una realización, la enfermedad es esquistosomiasis. En una realización, la enfermedad es esquistosomiasis urinaria. En una realización, la enfermedad es esquistosomiasis intestinal. En una realización, la enfermedad es esquistosomiasis intestinal asiática. En una realización, la enfermedad es esquistosomiasis visceral. En una realización, la enfermedad es esquistosomiasis aguda. En una realización, la enfermedad es filariasis linfática. En una realización, la enfermedad es filariasis bancroftiana. En una realización, la enfermedad es linfadenitis. En una realización, la enfermedad es linfangitis. En una realización, la enfermedad es linfedema. En una realización, la enfermedad es filariasis subcutánea. En una realización, la enfermedad es filariasis serosa de la cavidad. En una realización, la enfermedad es elefantiasis. En una realización, la enfermedad es elefantiasis trópica. En una realización, la enfermedad es oncocerciasis.
- 25 Controlar se refiere a la mejora o la eliminación de una infestación actual o a la prevención de una infestación, en o sobre un huésped animal o una planta.
- 30 Cantidad eficaz se refiere a la cantidad de un compuesto o sal del mismo, como se describe en el presente documento suficiente para controlar una infestación por endoparásitos e incluye causar una reducción mensurable en la población de infestación de endoparásitos y, como tal, dependerá de varios factores. Para su uso sobre o en animales, los intervalos para un compuesto o una sal del mismo como se describe en el presente documento en los procedimientos incluyen de 0,01 a 1000 mg/kg y, más deseablemente, de 0,1 a 100 mg/kg del peso corporal del animal. La frecuencia de la administración también dependerá de varios factores y puede ser una dosis única administrada una vez al día, una vez a la semana o una vez al mes, durante un tiempo determinado por el médico o veterinario encargado de la atención. Pueden administrarse principios activos adicionales con un compuesto o una
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60

sal del mismo, tal como se describe en el presente documento.

Farmacéuticamente aceptable como se usa en la presente solicitud, por ejemplo con referencia a sales y componentes de la formulación, tales como vehículos, incluye "veterinariamente aceptable" y, por tanto, incluye aplicaciones tanto humanas como animales independientemente.

- 5 Las sales de los compuestos de la invención, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, y la metodología común para prepararlas, se conocen en la técnica. Véase, *por ejemplo*, P. Stahl, y col., HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); S.M. Berge, y col., "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 66, n.º. 1, enero de 1977.

10 Un compuesto o sal del mismo como se describe en el presente documento pueden formularse como composiciones farmacéuticas para la administración. Tales composiciones farmacéuticas y procedimientos para fabricar las mismas se conocen en la técnica tanto para seres humanos como para animales no humanos. Véase, *por ejemplo*, REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, (A. Gennaro, y col., eds., 19ª ed., Mack Publishing Co., 1995). Las formulaciones se pueden administrar por diversos medios, incluyendo administración oral, tal como drenaje oral, dispositivo intrarruminal y aditivos en la alimentación o similares; administración parenteral, tal como inyección (intramuscular, subcutánea, intravenosa, intraperitoneal) o similares; aplicación tópica con o sin penetración transdérmica tal como inmersión, pulverización, baños, lavados, unción dorsal continua y unción dorsal puntual y espolvoreado, o similares; y transdérmica y depósito transdérmico, y similares. Pueden incluirse principios activos adicionales en la formulación que contiene un compuesto de la invención o una sal del mismo y pueden ser, por ejemplo, un compuesto con actividad parasitocida diferente que complementa un compuesto de la invención en términos de obtener un espectro de parásitos mejorado, o duración de la actividad. Dichos principios activos incluyen, pero sin limitación, endoparasitocidas pertenecientes a la clase de las lactonas macrocíclicas (por ejemplo, ivermectina, milbemicina), benzimidazol (por ejemplo, flubendazol), imidatioazol (por ejemplo, levamisol), espiroindole (por ejemplo, derquantel), piperazina, tribendimidina, salicilanilida (por ejemplo, niclosamida), tetrahidropirimidina (por ejemplo, pirantel), benzamida (por ejemplo, closantel), ciclooctadepsipéptido (por ejemplo, emodepsida) o derivados de aminoacetonitrilo (por ejemplo, monepantel), así como agentes antiprotozoarios, tales como pentamidina, pirametamina, suramina, nitazoxanida y melarsoprol. Un principio activo adicional puede ser también un compuesto ectoparasitocida o endectoparasitocida que incluye, aunque no de forma limitativa, una lactona macrocíclica (por ejemplo, ivermectina, milbemicina), espinosina (por ejemplo, espinosad, espinetoram), pirazol o fenilpirazol (por ejemplo, fipronil, tebufenpirad), formamida (por ejemplo, amitraz), neonicotinoide (por ejemplo, imidacloprid, tiametoxam), ciclodieno organocloro (por ejemplo, dieldrina, DDT), nodulasporamida, ptalamida (por ejemplo, tetrametrina), piretroide (por ejemplo, permetrina), diamida (por ejemplo, clorantraniliprol), oxadiazina (por ejemplo, indoxicarb), organofosfato (por ejemplo, diazinon), dinitrofenol (por ejemplo, DNOC), carbamato (por ejemplo, carbarilo), semicarbazona (por ejemplo, metaflumizona), isoxazolina (por ejemplo, fluralaner), pirimidinamina (por ejemplo, pirimidifen), pirrol (por ejemplo, clorfenapir), ácido tetrámico (por ejemplo, espirotetramet) y tiazol (por ejemplo, clotianidina), así como varios parasitocidas no clasificados como acequinocilo, piridalilo y reguladores del crecimiento de insectos (por ejemplo, imitadores de hormonas juveniles, inhibidores de quitinasa).

40 Vehículo se utiliza en el presente documento para describir cualquier ingrediente distinto del o los componentes activos en una formulación. La elección del vehículo dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración o aplicación, el efecto del vehículo sobre la solubilidad y la estabilidad y la naturaleza de la forma de dosificación.

Halógeno o halo se refiere a flúor, bromo, cloro y yodo.

45 Alquilo C₁-C₃ sustituido 1-3 veces con halo y alcoxi C₁-C₃ sustituido 1-3 veces con halo se refiere a un alquilo C₁-C₃ (metilo, etilo, propilo o isopropilo) o un alcoxi C₁-C₃ (metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi) mono, di o tri sustituido con halógeno. Ejemplos de tales incluyen fluorometilo, fluoroetilo, fluoropropilo, fluoroisopropilo, clorometilo, cloroetilo, cloropropilo, cloroisopropilo, bromometilo, bromoetilo, bromopropilo, bromoisopropilo, yodometilo, yodoetilo, yodopropilo, yodoisopropilo, difluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, difluoroisopropilo, diclorometilo, dicloroetilo, dicloropropilo, dicloroisopropilo, dibromometilo, dibromoetilo, dibromopropilo, dibromoisopropilo, diyodometilo, diyodoetilo, diyodopropilo, diyodoisopropilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, trifluoropropilo, trifluoroisopropilo, triclorometilo, tricloroetilo, tricloropropilo, tricloroisopropilo, tribromometilo, tribromoetilo, tribromopropilo, tribromoisopropilo, triyodometilo, triyodoetilo, triyodopropilo, triyodoisopropilo, fluorometoxi, fluoroetoxi, fluoropropoxi, fluoroisopropoxi, clorometoxi, cloroetoxi, cloropropoxi, cloroisopropoxi, bromometoxi, bromoetoxi, bromopropoxi, bromoisopropoxi, yodometoxi, yodoetoxi, yodopropoxi, yodoisopropoxi, difluorometoxi, difluoroetoxi, difluoropropoxi, difluoroisopropoxi, diclorometoxi, dicloroetoxi, dicloropropoxi, dicloroisopropoxi, dibromometoxi, dibromoetoxi, dibromopropoxi, dibromoisopropoxi, diyodometoxi, diyodoetoxi, diyodopropoxi, diyodoisopropoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, trifluoropropoxi, trifluoroisopropoxi, triclorometoxi, tricloroetoxi, tricloropropoxi, tricloroisopropoxi, tribromometoxi, tribromoetoxi, tribromopropoxi, tribromoisopropoxi, triyodometoxi, triyodoetoxi, triyodopropoxi y triyodoisopropoxi.

60 Dada su actividad, algunos de los compuestos o una sal de los mismos, como se describe en el presente documento, son adecuados como insecticidas del suelo contra plagas en el suelo, así como insecticidas para

plantas, tales como cereales, algodón, arroz, maíz, soja, patatas, vegetales, frutas, tabaco, lúpulo, cítricos y aguacates. Determinados compuestos o sal de los mismos, como se describen en el presente documento, son adecuados para proteger plantas y órganos de plantas, para aumentar los rendimientos de la cosecha y para mejorar la calidad del material cosechado que se encuentra en la agricultura, en horticultura, en bosques, en jardines y en instalaciones de ocio, y en la protección de productos y materiales almacenados. Se pueden usar como agentes fitoprotectores.

Todas las plantas y partes de plantas se pueden tratar de acuerdo con la invención. Debe entenderse que, en el presente contexto, plantas significa todas las plantas y poblaciones de plantas, tales como plantas silvestres deseadas y no deseadas o plantas de cultivo (incluidas plantas de cultivo de origen natural). Las plantas de cultivo pueden ser plantas que pueden obtenerse mediante los procedimientos de cultivo y optimización convencionales o por procedimientos biotecnológicos y de ingeniería genética o mediante combinaciones de estos procedimientos, incluidas las plantas transgénicas e incluidas las variedades de plantas de cultivo que pueden estar o no protegidas por los derechos de propiedad varietal. Con partes de las plantas debe entenderse que significa todas las partes y órganos de las plantas por encima y debajo de la tierra, tales como brotes, hojas, flores y raíces, pudiendo mencionarse como ejemplos las hojas, espinas, tallos, troncos, flores, cuerpos frutales, frutos, semillas, raíces, tubérculos y rizomas. Las partes de las plantas también incluyen el material recolectado y el material de propagación vegetativa y por generación, por ejemplo esquejes, tubérculos, rizomas, retoños y semillas.

El tratamiento de acuerdo con la invención de las plantas y partes de plantas con un compuesto, o una sal del mismo, como se describe en el presente documento, se lleva a cabo por medios convencionales y conocidos, incluyendo actuar directamente, o permitir que los compuestos actúen, sobre el entorno, el hábitat o espacio de almacenamiento por los procedimientos de tratamiento habituales, por ejemplo, mediante inmersión, pulverización, evaporación, nebulización, dispersión, pintura, inyección y, en el caso de material de propagación, en particular en el caso de las semillas, también aplicando una o más capas.

Los compuestos se pueden convertir en las formulaciones habituales, tales como soluciones, emulsiones, polvos humectables, suspensiones a base de agua y aceite, polvos, polvos finos, pastas, polvos solubles, gránulos solubles, gránulos para siembra a voleo, concentrados en emulsión-suspensión, materiales naturales impregnados con el compuesto activo, materiales sintéticos impregnados con el compuesto activo, fertilizantes y microencapsulaciones en sustancias poliméricas.

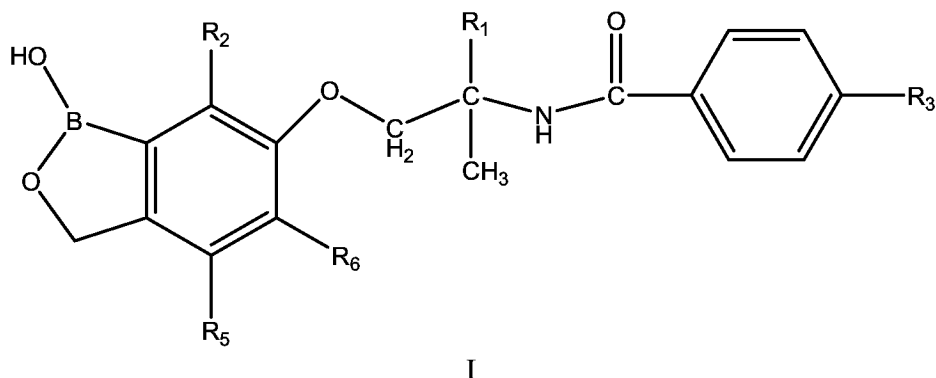
Matar o inhibir el crecimiento de gusanos con un compuesto, o una sal del mismo, como se describe en el presente documento, es importante comercialmente y agrícolamente porque causa enfermedades graves en un amplio espectro de plantas, tal como una planta descrita en el presente documento. En una realización, el gusano se pone en contacto con el compuesto de la invención dentro de una planta. En una realización, el gusano se pone en contacto con el compuesto de la invención fuera de una planta. En una realización, el gusano es un nematodo que compromete o afecta negativamente a la integridad y la salud de plantas comestibles o no comestibles y/o plantas de cultivo/no de cultivo (es decir, leguminosas, tubérculos, plantas frutales y/o con frutos, arbustos, matorrales y árboles, cultivos de grano y vides), tales como maíz, patata, soja, tomate, trigo, cebada, arroz, remolachas, tabaco, zanahoria, manzanas, cultivos de cítricos, plátanos, árboles caducifolios y coníferos. En una realización, el gusano es un nematodo aguijón. En una realización, el gusano es del género *Belonolaimus*. En una realización, el gusano es un nematodo aguja. En una realización, el gusano es del género *Longidorus*. En una realización, el gusano es un nematodo anillo. En una realización, el gusano es del género *Criconemoides*. En una realización, el gusano es un nematodo de raíz-nudo. En una realización, el gusano es del género *Meloidognus*. En una realización, el gusano es un nematodo de raíz-nudo falso. En una realización, el gusano es del género *Nacobus*. En una realización, el gusano es un nematodo espiral. En una realización, el gusano es del género *Helicotylenchus*. En una realización, el gusano es un nematodo lesión. En una realización, el gusano es del género *Pratylenchus*. En una realización, el gusano es un nematodo de quiste de maíz. En una realización, el gusano es del género *Heterodera*. En una realización, el gusano es un nematodo de raíz gruesa. En una realización, el gusano es del género *Trichodorus*. En una realización, el gusano es del género *Paratrichodorus*. En una realización, el gusano es un nematodo lanza. En una realización, el gusano es del género *Hoplolaimus*. En una realización, el gusano es un nematodo de atrofia. En una realización, el gusano es del género *Tylenchorhynchus*. En una realización, el gusano es un nematodo de madera de pino. En una realización, el gusano es del género *Bursaphelenchus*. En una realización, el gusano es un nematodo barrenador. En una realización, el gusano es un nematodo de la raíz del banano. En una realización, el gusano es del género *Radopholus*. En una realización, el gusano es del género *Aphelenchoides*.

Estas formulaciones se producen de una manera conocida, por ejemplo mezclando los compuestos activos con diluyentes, es decir disolventes líquidos y/o vehículos sólidos, opcionalmente con el uso de tensioactivos, es decir, emulsionantes y/o dispersantes y/o formadores de espuma. Las formulaciones se preparan en plantas adecuadas o bien antes o durante la aplicación.

Son adecuadas para su uso como adyuvantes las sustancias que son adecuadas para impartir a la propia composición y/o a las preparaciones derivadas de las mismas (por ejemplo, licores de pulverización, tratamiento de semillas) propiedades particulares tales como ciertas propiedades técnicas y/o también propiedades biológicas particulares. Los auxiliares adecuados típicos son diluyentes, disolventes y vehículos.

La invención abarca las cláusulas siguientes.

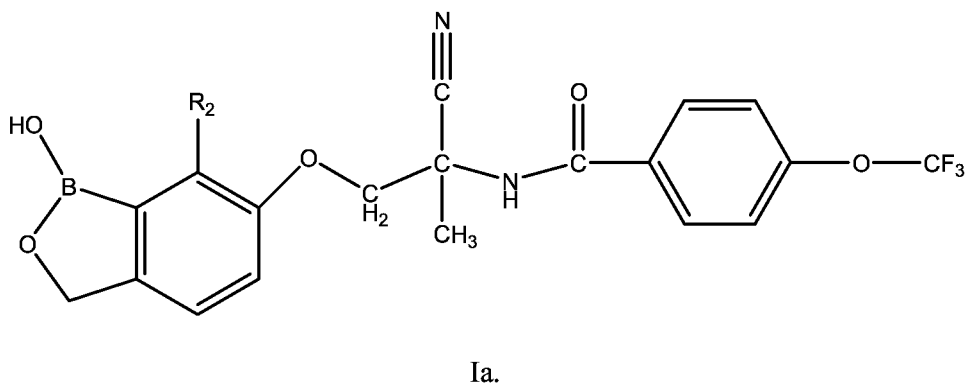
Cláusula 1. Un compuesto de la fórmula I:



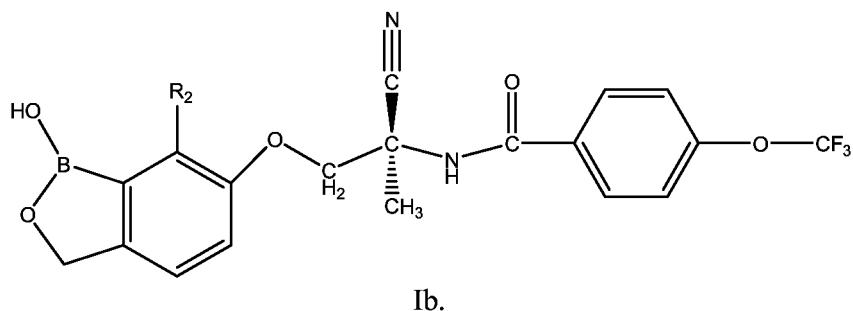
en la que R₁ es ciano o carbamoilo;

- 5 R₂ es hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₃ sustituido 1-3 veces con halo, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ sustituido 1-3 veces con halo, ciclopropilo, ciclopropoxi, fenoxi, fenilo, tienilo, furilo, amino, aminometilo, dimetilamino, ciano, acetilamino, metoxicarbonilo, -CH₂-NH-C(O)-O-C(CH₃)₃ o -O(CH₂)₂-R₄, en la que R₄ es metoxi, amino o -NH-C(O)-O-C(CH₃)₃;
- R₃ es ciano, trifluorometoxi, trifluorometiltio, trifluorometilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo o pentafluorosulfanilo;
- 10 R₅ es hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ o aminometilo; y
- R₆ es hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₃ o trifluorometilo; o una de sus sales.

Cláusula 2. El compuesto de la cláusula 1 o una sal del mismo, de la fórmula Ia:



Cláusula 3. El compuesto de cláusula 1 o 2, o una sal del mismo, de la fórmula Ib:



- 15 Cláusula 4. El compuesto de las cláusulas 1-3 o una sal del mismo, en las que R₂ se selecciona entre el grupo de bromo, cloro, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, fenilo, trifluorometoxi, metoxi, etoxi, propoxi y isopropoxi.

Cláusula 5. El compuesto de las cláusulas 1-4 o una sal del mismo, es

N-(2-ciano-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
 N-(2-ciano-1-(1-hidroxi-5-(trifluorometil)-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-
 (trifluorometoxi)benzamida;
 5 N-(2-ciano-1-(5-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-
 (trifluorometoxi)benzamida;
 N-(1-(7-cloro-5-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-
 (trifluorometoxi)benzamida;
 N-(2-ciano-1-(5,7-dicloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-
 (trifluorometoxi)benzamida;
 10 N-(1-(5-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-
 (trifluorometoxi)benzamida;
 N-(1-(7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-
 (trifluorometil)benzamida;
 N-(1-(4-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-
 (trifluorometoxi)benzamida;
 15 N-(1-(7-cloro-4,5-difluoro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-
 (trifluorometoxi)benzamida;
 N-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-(trifluorometil)-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-
 (trifluorometoxi)benzamida;
 20 N-(2-ciano-1-(4,7-dicloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-
 (trifluorometoxi)benzamida;
 N-(2-ciano-1-(7-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-
 (trifluorometoxi)benzamida;
 25 N-(1-(7-cloro-4-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-
 (trifluorometoxi)benzamida;
 N-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-
 (trifluorometoxi)benzamida;
 N-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-(2-metoxietoxi)-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaboro 1-6-iloxi)propan-2-il)-4-
 (trifluorometoxi)benzamida;
 30 2-(6-(2-ciano-2-(4-(trifluorometoxi)benzamido)propoxi)-1-hidroxi-1,3-dihidro benzo[c][1,2]oxaborol-7-
 iloxi)etilcarbamato de terc-butilo;
 N-(1-(7-(2-aminoetoxi)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-
 (trifluorometoxi)benzamida;
 35 N-(1-amino-3-(7-(2-aminoetoxi)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)-4-
 (trifluorometoxi)benzamida;
 N-(2-ciano-1-(7-ciano-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-
 (trifluorometoxi)benzamida;
 N-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-fenoxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-
 (trifluorometoxi)benzamida;
 40 N-(1-(4(aminometil)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-
 (trifluorometoxi)benzamida;
 N-(1-amino-3-(4(aminometil)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)-4-
 (trifluorometoxi)benzamida;
 45 N-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-propil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-
 (trifluorometoxi)benzamida;
 N-(2-ciano-1-(1-hidroxi-4-metil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-
 (trifluorometoxi)benzamida;
 N-(1-(4(aminometil)-7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-
 (trifluorometoxi)benzamida;
 50 N-(1-amino-3-(4(aminometil)-7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-metil-1-oxopropan-
 2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
 N-(1-(7-cloro-1-hidroxi-4-metil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-
 (trifluorometoxi)benzamida;
 55 N-(2-ciano-1-(7-(furan-2-il)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-
 (trifluorometoxi)benzamida;
 N-(1-(7-acetamido-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-
 (trifluorometoxi)benzamida;
 N-(2-ciano-1-(7-(dimetilamino)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-
 (trifluorometoxi)benzamida;
 60 (6-(2-ciano-2-(4-(trifluorometoxi)benzamido)propoxi)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-7-
 il)metilcarbamato de terc-butilo;
 N-(1-(7(aminometil)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-
 (trifluorometoxi)benzamida;
 N-(1-amino-3-(7(aminometil)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)-4-
 (trifluorometoxi)benzamida;
 65 N-(1-(7-amino-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-

- (trifluorometoxi)benzamida;
N-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-yodo-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
 5 6-(2-ciano-2-(4-(trifluorometoxi)benzamido)propoxi)-1-hidroxi-1,3 -dihidrobenzo[*c*] [1,2]oxaborol-7-carboxilato de metilo;
N-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-(tiofen-2-il)-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
N-(2-ciano-1-(7-ciclopropoxi-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
 10 *N*-(1-(7-cloro-1-hidroxi-5-metil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
N-(2-Ciano-1-(1-hidroxi-4,7-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)-propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
 15 *N*-(1-(7-cloro-1-hidroxi-4-metoxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
N-(1-(7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
 20 *N*-(1-(7-bromo-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
N-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]-oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
N-(2-ciano-1-(7-etil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]-oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
 25 *N*-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-metoxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
N-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-isopropil-1,3-dihidrobenzo-*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
N-(1-((7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-il)oxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometil)sulfonil)benzamida;
 30 *N*-(1-(7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(pentafluorotio)benzamida;
N-(1-(7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-cianobenzamida;
N-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-fenil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida; o
 35 *N*-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-propil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida.

Cláusula 6. El compuesto de las cláusulas 1-4 o una sal del mismo, es

- (S)-*N*-(1-(7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometilsulfonil)benzamida;
 40 (S)-*N*-(1-((7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-il)oxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometil)tio)benzamida;
 (S)-*N*-(1-(7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(pentafluorotio)benzamida;
 45 (S)-*N*-(1-(7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-cianobenzamida;
 (S)-*N*-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-fenil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida; o
 (S)-*N*-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-(trifluorometoxi)-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida.

Cláusula 7. (S)-*N*-(1-(7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida o una sal del mismo.

Cláusula 8. (S)-*N*-(1-(7-bromo-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2] oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida o una sal del mismo.

Cláusula 9. (S)-*N*-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida o una sal del mismo.

55 Cláusula 10. (S)-*N*-(2-ciano-1-(7-etil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida o una sal del mismo.

Cláusula 11. (S)-*N*-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-metoxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida o una sal del mismo.

- Cláusula 12. (S)-N-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-isopropil-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida o una sal del mismo.
- Cláusula 13. (S)-N-(1-(7-cloro-1-hidroxi-4-metil-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida o una sal del mismo.
- 5 Cláusula 14. N-(2-ciano-1-(7-ciclopropil-1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida o una sal del mismo.
- Cláusula 15. N-[1-ciano-2-(7-etoxi-1-hidroxi-1,3-dihidro-bencoc[1,2]oxaborol-6-iloxi)-1-metil-etil]-4-trifluorometoxi-benzamida o una sal del mismo.
- 10 Cláusula 16. N-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-isopropoxi-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida o una sal del mismo.
- Cláusula 17. N-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-(trifluorometoxi)-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida una sal del mismo.
- Cláusula 18. N-(1-(7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida o una sal del mismo.
- 15 Cláusula 19. N-(1-(7-bromo-1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc[1,2] oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida o una sal del mismo.
- Cláusula 20. N-(2-ciano-1-(7-etil-1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc[1,2]-oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida o una sal del mismo.
- 20 Cláusula 21. N-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-metoxi-1,3-dihidrobencoc[1,2] oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida o una sal del mismo.
- Cláusula 22. N-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-isopropil-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida o una sal del mismo.
- Cláusula 23. N-(1-(7-cloro-1-hidroxi-4-metil-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida o una sal del mismo.
- 25 Cláusula 24. El compuesto de cualquiera de las cláusulas 1-23 o una sal del mismo, en el que es una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- Cláusula 25 La formulación que comprende el compuesto o una sal del mismo, de cualquiera de las cláusulas 1-24, y al menos un vehículo aceptable.
- 30 Cláusula 26. La formulación de la cláusula 25 en la que dicha formulación además comprende al menos un principio activo adicional.
- Cláusula 27. La formulación de la cláusula 25 o 26, en la que dicha formulación es una formulación farmacéutica humana.
- Cláusula 28. La formulación de la cláusula 25 o 26, en la que dicha formulación es una formulación farmacéutica veterinaria.
- 35 Cláusula 29. Un compuesto o una sal del mismo de cualquiera de las cláusulas 1-24 para uso en el control de una infestación endoparásita en un animal.
- Cláusula 30. El compuesto o una sal del mismo para uso de acuerdo con la cláusula 29, en la que al menos otro principio activo se administra a dicho animal.
- 40 Cláusula 31. El compuesto para uso de acuerdo con la cláusula 29 o 30, en la que dicho animal es un ser humano.
- Cláusula 32. El compuesto para uso de acuerdo con la cláusula 29 o 30, en la que dicho animal es un animal de compañía.
- Cláusula 33. El compuesto para uso de acuerdo con la cláusula 32, en la que dicho animal de compañía es un perro, gato o caballo.
- 45 Cláusula 34. El compuesto para uso de acuerdo con la cláusula 29 o 30, en la que dicho animal es un animal de granja.

Cláusula 35. El compuesto para uso de acuerdo con la cláusula 34, en la que dicho animal de granja es una vaca o una oveja.

Cláusula 36. El compuesto para uso de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 29-35, en la que dicho endoparásito es un helminto.

5 Cláusula 37. Un compuesto o una sal del mismo de cualquiera de las cláusulas 1-24 para uso en la prevención o tratamiento de enfermedades a través de endoparásitos.

Cláusula 38. El compuesto para uso de acuerdo con la cláusula 37, en la que al menos se administra un principio activo adicional a dicho animal.

10 Cláusula 39. El compuesto para uso de acuerdo con la cláusula 37 o 38, en la que dicho animal es un ser humano.

Cláusula 40. El compuesto para uso de acuerdo con la cláusula 37 o 38, en la que dicho animal es un animal de compañía.

Cláusula 41. El compuesto para uso de acuerdo con la cláusula 40, en la que dicho animal de compañía es un perro, gato o caballo.

15 Cláusula 42. El compuesto para uso de acuerdo con la cláusula 37 o 38, en la que dicho animal es un animal de granja.

Cláusula 43. El compuesto para uso de acuerdo con la cláusula 42, en la que dicho animal de granja es una vaca o una oveja.

20 Cláusula 44. El compuesto para uso de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 37-43, en la que dicho endoparásito es un helminto.

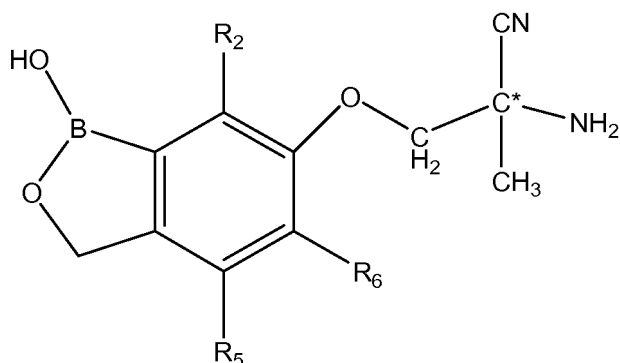
Cláusula 45. Un compuesto para su uso en el control de plagas de endoparásitos, caracterizado porque el compuesto o sal del mismo, de cualquiera de las cláusulas 1-24 se deja actuar sobre la plaga o sus hábitat, o ambos.

25 Cláusula 46. El compuesto para su uso de acuerdo con la cláusula 45 en el que el compuesto o sal del mismo, se coloca sobre una planta o un animal.

Cláusula 47. Un compuesto o sal del mismo, de cualquiera de las cláusulas 1-24, para uso en el control de endoparásitos.

Cláusula 48. El compuesto o sal del mismo, de cualquiera de las cláusulas 1-24, para su uso en tratamiento.

30 Cláusula 49. El compuesto o sal del mismo, de cualquiera de las cláusulas 1-24, para uso en el control de una infestación endoparásita. Cláusula 50. Un compuesto de la fórmula XXI:



XXI

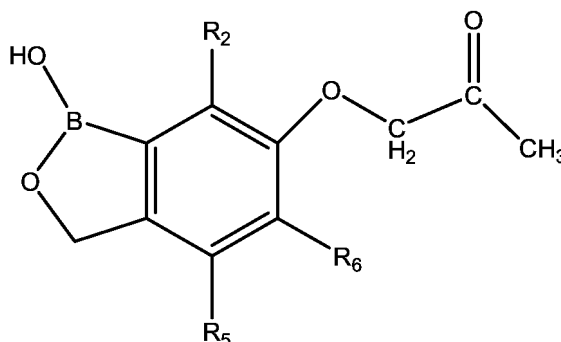
en la que C* es un átomo de carbono que es un estereoisómero que tiene una configuración que es (R) o (S);

35 R₂ es hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₃ sustituido 1-3 veces con halo, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ sustituido 1-3 veces con halo, ciclopropilo, ciclopropoxi, fenoxi, fenilo, tienilo, furilo, amino, aminometilo, dimetilamino, ciano, acetilamino, metoxicarbonilo, -CH₂-NH-C(O)-O-C(CH₃)₃ o -O(CH₂)₂-R₄, en la que R₄ es metoxi, amino o -NH-C(O)-O-C(CH₃)₃;

R₅ es hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ o aminometilo; y

R₆ es hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₃ o trifluorometilo; o una de sus sales.

Cláusula 51. Un compuesto de la fórmula XXII:



XXII

5 en el que R₂ es hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₃ sustituido 1-3 veces con halo, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ sustituido 1-3 veces con halo, ciclopropilo, ciclopropoxi, fenoxi, fenilo, tienilo, furilo, amino, aminometilo, dimetilamino, ciano, acetilamino, metoxicarbonilo, -CH₂-NH-C(O)-O-C(CH₃)₃ o -O(CH₂)₂-R₄, en el que R₄ es metoxi, amino o -NH-C(O)-O-C(CH₃)₃;

R₅ es hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ o aminometilo; y

R₆ es hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₃ o trifluorometilo; o una de sus sales.

10 Cláusula 52. El compuesto o sal del mismo, de la cláusula 50 o 51, en las que R₂ se selecciona entre el grupo de bromo, cloro, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, fenilo, trifluorometoxi, metoxi, etoxi, propoxi y isopropoxi.

Cláusula 53. El compuesto o sal del mismo, de cualquiera de las cláusulas 50-52, en el que R₅ y R₆ son cada uno hidrógeno.

15 Cláusula 54. El compuesto de la cláusula 53 o una sal del mismo, que es

2-amino-3-(7-bromo-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-metilpropanonitrilo;

2-amino-3-(7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-metilpropanonitrilo;

2-amino-3-(7-metil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-metilpropanonitrilo;

2-amino-3-(7-etil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-metilpropanonitrilo;

20 2-amino-3-(7-propil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-metilpropanonitrilo;

2-amino-3-(7-isopropil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-metilpropanonitrilo;

2-amino-3-(7-ciclopropil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-metilpropanonitrilo;

2-amino-3-(7-fenil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-metilpropanonitrilo;

2-amino-3-(7-trifluorometoxi-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-metilpropanonitrilo;

25 2-amino-3-(7-metoxi-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-metilpropanonitrilo

2-amino-3-(7-etoxi-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-metilpropanonitrilo; o

2-amino-3-(7-propoxi-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-metilpropanonitrilo.

Cláusula 55. El compuesto o sal del mismo, de la cláusula 53, que es 1-((7-bromo-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-ona; 1-((7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-ona; 1-((7-metil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-ona; 1-((7-etil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-ona; 1-((7-propil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-ona; 1-((7-isopropil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-ona; 1-((7-ciclopropil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-ona; 1-((7-fenil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-ona; 1-((7-trifluorometoxi-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-ona; 1-((7-metoxi-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-ona; 1-((7-etoxi-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-ona; o 1-((7-propoxi-1-

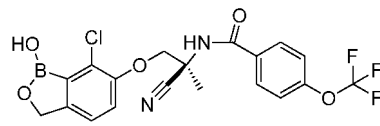
30 35

hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-il)oxi)propan-2-ona.

Se han usado las siguientes abreviaturas: AcOH es ácido acético; ac. es acuoso; Ar es argón; BnBr es bromuro de bencilo; Boc es *tert*-butoxi carbonilo; Boc₂O es dicarbonato de di-*tert*-butilo; Cs₂CO₃ es carbonato de cesio; DCM es diclorometano o cloruro de metileno; DHP es dihidropirano; DIEA o DIPEA es *N,N*-diisopropiletilamina; DMAP es 4-(dimetilamino)piridina; DMF es *N,N*-dimetilformamida; DMSO es dimetilsulfóxido; EtOAc es acetato de etilo; EA es etilamina; EtOH es etanol; Et₂O es éter dietílico; equiv. o eq. es equivalente; h es horas; HATU es hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio; HCl es ácido clorhídrico; HPLC es cromatografía líquida de alta presión; KOAc o AcOK es acetato potásico; K₂CO₃ es carbonato potásico; LiAlH₄ o LAH es hidruro de litio y aluminio; LDA es diisopropilamida de litio; MeCN o ACN es cianuro de metilo o cianometano o etanonitrilo o acetronitrilo que son todos nombres para el mismo compuesto; MeOH es metanol; METB es metil terciario butil éter; MgSO₄ es sulfato de magnesio; mins o min es minutos; NMP es *N*-Metil-2-pirrolidona; NaOH es hidróxido sódico; Na₂SO₄ es sulfato sódico; NBS es *N*-bromosuccinimida; NH₄Cl es cloruro de amonio; NIS es *N*-yodosuccinimida; N₂ es nitrógeno; *n*-BuLi es *n*-butil-litio; durante una noche es O/N; PdCl₂(pddf) es 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II); Pd/C es el catalizador conocido como paladio sobre carbono; POCl₃ es oxiclóruo de fósforo; TA o rt o t.a. es ta; sat. es saturado; SFC es cromatografía de fluidos supercríticos; TEA o Et₃N es trietilamina; TFA es ácido trifluoroacético; Tf₂O es trifluorometanosulfónico anhídrido; y THF es tetrahidrofurano.

Ejemplo 1

(S)-N-(1-(7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



20 A una solución de 2-bromo-4-fluorobenzaldehído (250 g, 1,23 mol) en metanol (MeOH) (1000 ml) se le añadió NaBH₄ (93 g, 2,46 mol) a 0 °C en porciones y la solución resultante se calentó lentamente hasta ta con una agitación durante una noche. Se evaporó MeOH y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ para proporcionar el alcohol deseado (240 g, 1,17 mol, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,49 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 2,14 (s, 1H) ppm.

25 Una mezcla de (2-bromo-4-fluorofenil)metanol (250 g, 1,22 mol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (205 g, 2,44 mol) se disolvió en DCM (2000 ml). A esta solución se le añadió *p*-toluenosulfonato de piridinio (15 g, 0,06 mol). La solución resultante se agitó durante una noche a ta y después se trató con NaHCO₃ saturado. Después de la extracción con EtOAc, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el producto de esta etapa (281 g, rendimiento del 80 %) en forma de un aceite incoloro.

30

A una solución de alcohol bencilico (73 g, 0,675 mol) en DMF (300 ml) se le añadió NaH (36 g, 0,9 mol) a ta en porciones y la solución resultante se agitó durante 1 h. Después, se añadió 2-((2-bromo-4-fluorobencil)oxi)tetrahydro-2H-pirano (130 g, 0,45 mol) en DMF (500 ml) a la mezcla a ta y se agitó durante 1 h más. La mezcla de reacción se calentó a 60-80 °C durante 30 min, después se trató con agua fría. La mezcla se extrajo con MTBE, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo para proporcionar el producto de esta etapa (140 g, 83 %) en forma de un aceite incoloro.

35

A la solución de 2-((4-(benciloxi)-2-bromobencil)oxi)tetrahydro-2H-pirano (117 g, 0,31 mol) en THF seco (2000 ml) a -78 °C en nitrógeno, se le añadió gota a gota *n*-BuLi 2,5 M (160 ml, 0,357 mol). La mezcla se agitó durante 60 min a -78 °C y seguido de la adición de B(iPrO)₃ (76 g, 0,403 mol) gota a gota a -78 °C. La mezcla se deja calentar hasta ta gradualmente y se agitó durante una noche a ta. Después de añadirse HCl 6 N a la solución que ajustó el pH=3, la mezcla se agitó durante 2 h, se evaporó, se extrajo con EtOAc y se secó sobre Na₂SO₄. El residuo después de la evaporación rotatoria se purificó por recristalización para dar el compuesto deseado.

40

A la solución de 6-(benciloxi)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (50 g, 208 mmol) en EtOAc (800 ml) en nitrógeno se le añadió Pd(OH)₂ (5 g). La mezcla de reacción se sometió al vacío y se volvió a rellenar con hidrógeno tres veces, y después se hidrogenó a 60 °C y 0,34 MPa durante una noche. Después de la filtración y la evaporación rotatoria, el residuo se purificó por recristalización para dar el compuesto deseado.

45

A benzo[c][1,2]oxaborol-1,6(3H)-diol (2,5 g, 16,7 mmol) en DCM (100 ml) y DMF (10 ml) se le añadió NCS (2,4 g, 18,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche, se concentró y se purificó por cromatografía en columna para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (2,1 g; rendimiento del 84 %).

50 A una suspensión de 7-clorobenzo[c][1,2]oxaborol-1,6(3H)-diol (10 g, 54,3 mmol), K₂CO₃ (19 g, 136 mmol) en acetona (200 ml) se le añadió 1-cloropropan-2-ona (15 g, 143 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h, se enfrió hasta ta, se repartió entre EtOAc y H₂O, se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida para dar el residuo, que

se volvió a cristalizar para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino (9,4 g, rendimiento del 72 %).

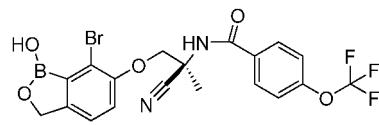
5 A una solución mezcla de 1-((7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2] oxaborol-6-il)oxi)propan-2-ona (10 g, 41,7 mmol), NH₄Cl (4,4 g, 83,4 mmol) y amoniaco en metanol (100 ml) se le añadió NaCN (3,1 g, 62,5 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante una noche. La reacción se repartió entre EtOAc y H₂O, se extrajo con EtOAc (200 ml×3), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido (5,3 g, rendimiento del 48 %).

10 Una mezcla de 2-amino-3-(7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2] oxaborol-6-iloxi)-2-metilpropanonitrilo (4,0 g, 15 mmol), ácido 4-(trifluorometoxi)benzoico (3,4 g, 16 mmol), HATU (6,8 g, 18 mmol) y DIPEA (5,8 g, 45 mmol) en DMF (20 ml) se agitó durante una noche a ta. La reacción se repartió entre EtOAc y H₂O, se extrajo con EtOAc (100 ml×3), se lavó con salmuera (100 ml×2), se secó con Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para dar el producto deseado *N*-(1-(7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2] oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (*designado Ejemplo 1a*) en forma de un sólido de color blanco (4,1 g, rendimiento del 60 %). RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 9,15 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,33 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 4,59 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,39 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 1,87 (s, 3H) ppm. Pureza de HPLC: 98,5% a 220 nm y 97,1% a 254 nm. EM: *m/z* = 455 (M+1).

20 El enantiómero quiral, (*S*)-*N*-(1-(7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida, se obtuvo a partir de su mezcla racémica *N*-(1-(7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2] oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (4,8 g) usando cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC, columna: Chiralpak AD-H, 250 x 30 mm d.i.; metanol al 35 %/CO₂; caudal: 62 g/min; cantidad de inyección: 50 mg/inyección). El disolvente las fracciones de pico 1 de cromatografía quiral deseadas se retiró y después se liofilizó para dar el enantiómero deseado (1,92 g, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 9,17 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,34 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 4,58 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,39 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 1,87 (s, 3H) ppm. EM: *m/z* = 455 (M+1).
25 Pureza de HPLC: 97,37% a 220 nm y 97,85% a 254 nm. Pureza de HPLC quiral: 99,9 %. Rotación específica: [α] = +10,6° en CH₂Cl₂ a 20 °C.

Ejemplo 2

(*S*)-*N*-(1-(7-bromo-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



30 Una mezcla de benzo[c][1,2]oxaborol-1,6(3H)-diol (1,9 g, 12,6 mmol) y NBS (2,2 g, 12,6 mmol) en DCM (100 ml) y DMF (20 ml) se agitó a ta durante una noche. La mezcla resultante se concentró por evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a sequedad. El residuo se trituró con EtOAc/DCM/Éter de petróleo (20 ml×2, 1/1/10) para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (2,0 g, rendimiento del 69,0 %).

35 A una solución en agitación de 7-bromobenzo[c][1,2]oxaborol-1,6(3H)-diol (2,4 g, 10,5 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió lentamente NaH (840 mg, 21 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 30 min. Después, se añadió lentamente bromoacetona (2,9 g, 21 mmol). Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h y a ta durante 4 h. La mezcla se vertió en agua, se acidificó con una solución 1 N de HCl y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos separados se secaron, se concentraron y el residuo se purificó por recrystalización en EtOAc/Éter de petróleo (1/3) para dar el producto deseado (2 g, rendimiento del 67 %).

40 Una mezcla de 1-(7-bromo-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-ona (4,2 g, 14,7 mmol), NH₄Cl (1,97 g, 36,8 mmol) y NaCN (1,44 g, 29,4 mmol) en EtOH/NH₃H₂O (80 ml/80 ml) se agitó a ta durante 4 h. La solución de reacción se neutralizó cuidadosamente con HCl concentrado. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó, se concentró y el residuo se purificó un residuo por recrystalización en EtOAc/PE (1/3) para dar el producto deseado (3,5 g, rendimiento del 78 %).

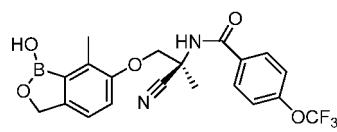
45 A la mezcla de 2-amino-3-(7-bromo-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-metilpropanonitrilo (2,5 g, 8,0 mmol) y DIPEA (2,1 g, 16 mmol) en THF seco (200 ml) se le añadió gota a gota a 0 °C una solución THF de cloruro de 4-trifluorometoxibenzoílo (1,8 g, 8,0 mmol, en 20 ml de THF), que se preparó recientemente a partir de su ácido carboxílico y SOCl₂. Después de la adición, la mezcla resultante se le añadió lentamente hasta ta y se agitó durante 2 h antes de la adición de una solución de HCl diluido. Los orgánicos separados se secaron y se concentraron para dar un residuo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM: MeOH = 100:1 a 30:1) y HPLC preparativa de fase inversa para dar *N*-(1-(7-bromo-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (*designado Ejemplo 2a*) (2,0 g, rendimiento del 50 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,08 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,98 (d, 2H, *J* = 12 Hz), 7,49 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz), 7,35 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz),

7,27 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 4,92 (s, 2H), 4,58 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz), 4,38 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz), 1,88 (s, 3H) ppm. Pureza de HPLC: 96,8% a 220 nm y 95,3% a 254 nm. EM: $m/z = 497$ y $499 [M-1]^+$

5 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, la mezcla racémica se separó para recoger el pico 1 dando el enantiómero quiral (S)-N-(1-(7-bromo-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida. RMN ^1H : (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,10 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,00 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 7,51 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 7,34 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,27 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 4,92 (s, 2H), 4,58 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz), 4,38 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz), 1,88 (s, 3H) ppm. Pureza de HPLC: 98,0% a 220 nm y 97,5% a 254 nm. EM: $m/z = 499$ y $501 [M+1]^+$. Pureza de HPLC quiral: 100%.

Ejemplo 3

10 (S)-N-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



15 Se añadió gota a gota oxocloruro de fósforo (8,3 ml, 89 mmol) a DMF (25 ml) agitándose a 0 °C en un matraz de fondo redondo en atmósfera de N_2 . Después, la mezcla se transfirió mediante una cánula a una solución de 2-metilresorcinol (5 g, 40,3 mmol) en DMF (25 ml) agitándose a 0 °C en un matraz de fondo redondo en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó durante 1,5 h, después se calentó lentamente hasta ta. La mezcla se enfrió a 0 °C y se inactivó con NaOH 2 N hasta pH=6. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml) y las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se lavó con DCM (2 x 20 ml) para dar el producto deseado (3,7 g, rendimiento del 60 %) en forma de un sólido de color amarillo.

20 Una mezcla de 2,4-dihidroxi-3-metilbenzaldehído (5,0 g, 19,7 mmol), NaHCO_3 (1,89 g, 22,46 mmol) y KI (654 mg, 3,94 mmol) en MeCN (50 ml) se calentó lentamente a 60 °C. En este momento, se añadió BnBr (2,8 ml, 23,7 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a 80 °C. La mezcla se enfrió a ta y el disolvente se evaporó. El residuo se inactivó con HCl acuoso al 10 % a pH=6 y se extrajo con EA (150 ml*2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml*2), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE-EA (10:1) para dar el producto deseado (2,7 g, rendimiento: 57 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

30 A una solución de 4-(benciloxi)-2-hidroxi-3-metilbenzaldehído (1,2 g, 4,96 mmol) y Et_3N (2,1 ml, 14,9 mmol) en DCM (30 ml) a 0 °C, se le añadió gota a gota $(\text{Tf})_2\text{O}$ (1,6 ml, 9,9 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (50 ml*2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE-EA (10:1) para dar el producto deseado (1,25 g, rendimiento del 67 %) en forma de un sólido de color amarillo.

35 A una solución de 3-(benciloxi)-6-formil-2-metilfeniltrifluorometanosulfonato (1,8 g, 4,8 mmol), Pin_2B_2 (3,7 g, 14,4 mmol) y KOAc (941 mg, 9,6 mmol) en 1,4-dioxano (180 ml) se le añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (351 mg, 0,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C en una atmósfera de argón durante una noche. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE-EA (10:1) para dar el producto deseado (900 mg, rendimiento del 53%) en forma de un sólido de color amarillo.

40 A una solución de 4-(benciloxi)-3-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) benzaldehído (588 mg, 1,67 mmol) en THF (30 ml) se le añadió NaBH_4 (63 mg, 1,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h, después se añadió lentamente HCl 3 N a pH=1. La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE-EA (5:1) para dar el producto deseado (350 mg, rendimiento del 83%) en forma de un sólido de color blanco.

45 La solución de 6-(benciloxi)-7-metilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (350 mg, 1,38 mmol) en MeOH (15 ml) se hidrogenó usando Pd al 10 %/C (88 mg, 0,083 mmol) como catalizador a presión atmosférica durante una noche. El catalizador se retiró por filtración sobre Celite y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE-EA (2:1) para dar el producto deseado (200 mg, rendimiento del 88%) en forma de un sólido de color blanco.

50 A una mezcla de 7-metilbenzo[c][1,2]oxaborol-1,6(3H)-diol (100 mg, 0,61 mmol) y K_2CO_3 (252 mg, 1,83 mmol) en acetona (20 ml) se le añadió bromoacetona (125 mg, 0,91 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE-EA (3:1) para dar el producto deseado (100 mg, rendimiento del 78%) en forma de un sólido de color blanco.

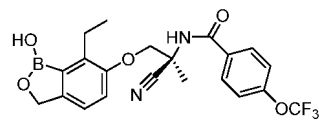
Una mezcla de 1-(1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-ona (100 mg, 0,45 mmol), NH₄Cl (36 mg, 0,675 mmol) y amoníaco (7 N en metanol, 3 ml) en MeOH (3 ml) se agitó a ta durante 20 min antes de la adición de NaCN (46 mg, 0,91 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h. Se añadió DCM (50 ml) y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se extrajo con THF, and THF se evaporó para dar el producto deseado (en bruto) en forma de un sólido de color blanco (140 mg). Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Una solución de ácido 4-(trifluorometoxi)benzoico (94 mg, 0,45 mmol), HATU (346 mg, 0,91 mmol) y DIPEA (175 mg, 1,36 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a ta durante 30 min. Después, se añadió 2-amino-3-(1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-metilpropanonitrilo (140 mg, en bruto, 0,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Se purificó por HPLC prep. para dar *N*-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (*designado Ejemplo 3a*) (69 mg, rendimiento del 35 % en dos etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,07 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,48 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,26 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,85 (s, 3H) ppm; Pureza de HPLC: 98,56% a 214 nm y 100 % a 254 nm; EM: *m/z* = 435,0 (M+1, IEN+).

Si siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, la mezcla racémica se separó para recoger el pico 1 dando el enantiómero quiral (*S*)-*N*-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2] oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi) benzamida. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,08 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,48 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,26 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,85 (s, 3H) ppm; Pureza de HPLC: 100% a 214 nm y 100 % a 254 nm; Pureza de HPLC quiral: 100 %; EM: *m/z* = 435,1 (M+1, IEN+).

Ejemplo 4

(*S*)-*N*-(2-ciano-1-(7-etil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



A. Preparación de 1-(7-etil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-propan-2-ona

Puede prepararse 1-(7-etil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-propan-2-ona usando uno de los siguientes procedimientos 1, 2a y 2b.

Procedimiento 1. A una solución de 1-(2,6-dihidroxifenil)etanona (10 g, 65,79 mmol) en 200 ml de CF₃COOH se le añadió gota a gota Et₃SiH (21 ml, 131,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h y el disolvente se evaporó. Se añadió agua y se extrajo con EA (200 ml*2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml*2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE-EA (4:1) para dar el producto deseado (7,0 g, rendimiento del 78%) en forma de un sólido de color blanco.

Se añadió gota a gota oxícloruro de fósforo (11 ml, 118,3 mmol) a DMF (150 ml) agitándose a 0 °C en un matraz de fondo redondo en atmósfera de N₂. Después, la mezcla se transfirió mediante una cánula a una solución de 2-etilbenceno-1,3-diol (7,0 g, 50,7 mmol) en DMF (100 ml) agitándose a 0 °C en un matraz de fondo redondo en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 1,5 h, calentándose lentamente hasta ta. La mezcla se enfrió a 0 °C y se inactivó con NaOH 2 N hasta pH=6. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (150 ml*3) y las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se lavó con DCM (20 ml*2) para dar el producto deseado (5,0 g, rendimiento del 63 %) en forma de un sólido de color amarillo.

A una mezcla de 3-etil-2,4-dihidroxibenzaldehído (5,0 g, 30 mmol), NaHCO₃ (3,3 g, 39 mmol) y KI (996 mg, 6 mmol) en MeCN (80 ml) se calentó lentamente a 60 °C. En este momento, se añadió BnBr (4,3 ml, 36,14 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante una noche. Después, la mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se evaporó. El residuo se inactivó con HCl acuoso al 10 % a pH=6 y se extrajo con EA (150 ml*2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml*2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE-EA (10:1) para dar el producto 4 deseado (5,0 g, rendimiento del 65 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

A una solución de 4-(benciloxi)-3-etil-2-hidroxibenzaldehído (5,0 g, 19,53 mmol) y Et₃N (5,6 ml, 39,06 mmol) en DCM (120 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota (Tf)₂O (4,9 ml, 29,3 mmol) en DCM (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (50 ml*2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE-EA (10:1) para dar el producto deseado (2,1 g de producto puro y 1 g en bruto) en forma de un sólido de color amarillo.

- 5 A una mezcla de trifluorometanosulfonato de 3-(benciloxi)-2-etil-6-formilfenilo (500 mg, 1,29 mmol), Pin_2B_2 (982 mg, 3,89 mmol) y KOAc (379 mg, 3,87 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml) se le añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (94 mg, 0,129 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C en una atmósfera de argón durante una noche. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE-EA (10:1) para dar el producto deseado (216 mg, rendimiento del 46%) en forma de un sólido de color amarillo.
- 10 A una solución de 4-(benciloxi)-3-etil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (300 mg, 0,82 mmol) en THF (30 ml) se le añadió NaBH_4 (31 mg, 0,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h, y después se añadió lentamente HCl 3 N a pH=1. La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE-EA (5:1) para dar el producto deseado (176 mg, rendimiento del 80%) en forma de un sólido de color blanco.
- 15 La solución de 6-(benciloxi)-7-etilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (176 mg, 0,657 mmol) en MeOH (30 ml) se hidrogenó usando Pd al 10 %/C (42 mg, 0,039 mmol) como catalizador a presión atmosférica durante una noche. El catalizador se retiró por filtración sobre Celite y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE-EA (2:1) para dar el producto deseado (100 mg, rendimiento del 85%) en forma de un sólido de color blanco.
- 20 A una mezcla de 7-etilbenzo[c][1,2]oxaborol-1,6(3H)-diol (100 mg, 0,56 mmol) y K_2CO_3 (232 mg, 1,68 mmol) en acetona (30 ml) se le añadió bromoacetona (153 mg, 1,12 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se evaporó para dar el producto deseado (en bruto) (178 mg) en forma de un sólido de color blanco (1-(7-etil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-ona).
- 25 Procedimiento 2. Se disolvió 2-bromo-4-fluorobenzaldehído (400 g, 2,0 mol) en MeOH (4 l). A esta solución se le añadió en porciones NaBH_4 (149 g, 2,0 equiv.). Después, la mezcla resultante se agitó durante 2 h más. Después de la evaporación, el residuo se vertió en agua enfriada con hielo (2 l) y se neutralizó con HCl 6 M hasta que el pH fue 4~5. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3×900 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con NaHCO_3 al 5 % y agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar un sólido de color blanco (354 g, rendimiento del 90 %).
- 30 A una solución del compuesto preparado en el último párrafo (362 g, 1,77 mol) en DCM (1,7 l) se le añadieron DHP (223 g, 1,5 equiv.) y PPTS (22 g, 0,05 equiv.). La solución resultante se agitó a t.a. durante una noche ay después se inactivó con agua (2 l). La capa orgánica separada se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó al vacío para dar un aceite de color pardo rojizo (504 g, rendimiento del 90 %), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 35 Se añadió gota a gota n-BuLi (440 ml, 2,5M, 1,1 mol) a una solución de diisopropilamina (112 g, 1,10 mol) en THF (750 ml) a -30~-40 °C. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó durante 2 h más para proporcionar una solución de LDA. A una solución del compuesto preparado en el último párrafo (211 g, 0,73 mol) y EtOTf (260 g, 1,46 mol) en THF (750 ml) se le añadió gota a gota la solución de LDA anteriormente preparada en THF a -30~-40 °C. Tras la adición, la mezcla se calentó a t.a. y se agitó durante 2 h. La solución resultante se inactivó con agua (2 l) y se extrajo con acetato de etilo (3×800 ml). La capa orgánica combinada se ajustó a pH 2~3 con HCl 1 M, y se lavó con NaHCO_3 al 5 % y agua. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar un aceite de color amarillo (218 g, rendimiento del 82 % medido por RMN H).
- 40 Procedimiento 2a. A una solución de BnOH (106 g, 0,98 mol) en DMF (900 ml) se le añadió en porciones NaH al 60 % (52 g, 1,31 mol) a 0 °C. Tras la adición, la mezcla se calentó a t.a. y se agitó durante 1 h. Después una solución del compuesto preparado en el Procedimiento 2 (207 g, 0,65 mol) en DMF (200 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 80~90 °C durante 4 h. La solución resultante se inactivó con agua (2 l) y se ajustó a pH 3~4 con HCl 6 M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3×800 ml) y la capa orgánica separada se lavó con NaHCO_3 al 5 % y agua. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para dar un aceite de color pardo negruzco (220 g, rendimiento del 75 % medido por RMN H), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 45 A una solución del compuesto preparado en el párrafo precedente (109 g, 0,27 mol) en THF (950 ml) se le añadió gota a gota n-BuLi (141 ml, 2,5 M) a -65~-70 °C y la mezcla se agitó durante 1 h. Después se añadió gota a gota $\text{B}(\text{OMe})_3$ (110 g, 0,41 mol) lentamente por debajo de -65 °C. Después de la adición, la mezcla resultante se calentó a t.a. y se agitó durante 2 h. A la solución resultante se le añadió HCl 6 M (400 ml), se agitó durante 6 h más, se extrajo con acetato de etilo (3×500 ml) y la capa orgánica se lavó con NaHCO_3 al 5 % y agua. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron al vacío para dar un residuo, que se volvió a cristalizar para proporcionar un sólido de color blanco (32 g, rendimiento del 44 %).
- 50 A una solución del compuesto preparado en el último párrafo (59 g, 0,22 mol) en THF (1,8 l) se le añadió Pd al 10 %/C (11,9 g). La mezcla se agitó en 1 atm de H_2 a 40 °C durante 12 h, después se filtró y el filtrado se condensó a presión reducida para dar un sólido de color blanco (38 g, rendimiento del 98 %).
- 55 A una solución en agitación del compuesto preparado en el último párrafo (20,3 g, 114 mmol), K_2CO_3 (63,2 g, 456 mmol) y NaI (5,2 g, 34 mmol) en acetona (400 ml) se le añadió lentamente 1-cloro-2-propaona (21,2 g, 228 mmol) y después se agitó a reflujo durante 3 h. La mezcla se concentró, después se añadió agua (1 l) y se acidificó con HCl diluido a pH 3~4. La mezcla se extrajo con EtOAc (3×300 ml). Los orgánicos separados se secaron

y se concentraron para dar un residuo, que se volvió a cristalizar con MTBE a -30 °C para proporcionar un sólido de color blanco (12,3 g, rendimiento del 46 %) (1-(7-etil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]-oxaborol-6-iloxi)propan-2-ona).

5 Procedimiento 2b. A una solución en agitación de (2-metil-1,3-dioxolan-2-il)metanol (81,9 g, 2 equiv.) en DMF (345 ml) se le añadió lentamente t-BuOK (117 g, 3 equiv.) en un baño de agua enfriada con hielo. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Después, se añadió el compuesto preparado a partir del Procedimiento 2 (110 g, 1 equiv.) y la mezcla se agitó a 95-100 °C durante 3 h. El sólido se filtró y la torta de filtro se lavó con MTBE. El filtrado combinado se vertió en agua enfriada con hielo (1 l) y se acidificó con HCl diluido a pH 4-5. La mezcla se extrajo con EtOAc (3×600 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ al 5 % y agua. 10 Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío para dar un aceite de color pardo negruzco, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc: PE =100:1 a 30:1) para dar un aceite de color amarillo (86 g, rendimiento del 60 %).

A una solución del compuesto preparado en el último párrafo (8,9 g, 24 mmol) en THF (100 ml) se le añadió gota a gota n-BuLi (12 ml, 2,5 M) a -65~-0 °C y se agitó durante 1 h. Después, se añadió gota a gota B(OMe)₃ (5 g, 48 mmol) por debajo de -65 °C. Después de la adición, la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. A la solución resultante se le añadió HCl 8 M (70 ml), se agitó durante 6 h más, se extrajo con acetato de etilo (3×500 ml), y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ al 5 % y agua. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío para dar un residuo, que se volvió a cristalizar con EtOAc a -30 °C para proporcionar un sólido de color blanco (2,7 g, rendimiento del 53 %) (1-(7-etil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-ona). 20

B. Preparación de (S)-N-(2-ciano-1-(7-etil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida

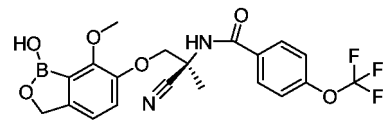
Una mezcla de 1-(7-etil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-ona (178 mg, 0,56 mmol) a partir del Procedimiento 1, Procedimiento 2a o Procedimiento 2a, NH₄Cl (60 mg, 1,12 mmol) y amoníaco (7 N en metanol, 2 ml) en MeOH (2 ml) se agitó a ta durante 20 min antes de la adición de NaCN (70 mg, 1,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h. Se añadió DCM (50 ml) y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se extrajo con THF, y el THF se evaporó rotatoriamente para dar el producto deseado (en bruto) en forma de un sólido de color blanco (160 mg). Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. 25

Una solución de ácido 4-(trifluorometoxi)benzoico (115 mg, 0,56 mmol), HATU (426 mg, 1,12 mmol) y DIPEA (145 mg, 1,12 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a ta durante 30 min antes de añadirse 2-amino-3-(7-etil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-metilpropanonitrilo (160 mg, en bruto, 0,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Se purificó por HPLC prep. para dar *N*-(2-ciano-1-(7-etil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo [c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (*designado Ejemplo 4a*) (40 mg, rendimiento del 16 % durante tres etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,09 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,49 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,25 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 2,84 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,10 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H) ppm; Pureza de HPLC: 100% a 214 nm y 100 % a 254 nm; EM: *m/z* = 449,1 (M+1, IEN+). 30 35

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, la mezcla racémica se separa para recoger el pico 1 dando el enantiómero quiral (S)-*N*-(2-ciano-1-(7-etil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,09 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,49 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,25 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 2,84 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,10 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H) ppm; Pureza de HPLC: 100% a 214 nm y 100 % a 254 nm; Pureza de HPLC quiral: 99,3%; EM: *m/z* = 449 (M+1, IEN+). 40

Ejemplo 5

45 (S)-N-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-metoxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



A una solución de 4-hidroxi-3-metoxi-benzaldehído (44,0 g, 0,29 mol) y Et₃N (38,0 g, 52,6 ml, 0,38 mol) en DCM (500 ml) se le añadió CH₃COCl (29,6 g, 27 ml, 0,38 mol) a 0 °C. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y se filtró. La torta de filtro se lavó con CH₂Cl₂. El filtrado combinado se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente dio el producto deseado (56,5 g, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. 50

A HNO₃ fumante (600 ml) se le añadió acetato de 4-formil-2-metoxifenilo (10,0 g, 51,2 mmol) en porciones a -10 °C y la mezcla se agitó durante 45 min. La solución ácida se vertió lentamente en agua enfriada con hielo (1 l) y el

producto precipitado se recogió por filtración. El precipitado se lavó varias veces con agua enfriada con hielo (250 ml) y se secó. El producto en bruto se volvió a cristalizar en EA/PE (3:7) para dar el producto deseado (8,00 g, rendimiento del 75 %) en forma de agujas de color amarillo.

5 Se preparó una solución $\text{Fe}(\text{OH})_2$ mediante la adición en porciones de una solución conc. de NH_4OH (550 ml) a una solución en agitación vigorosamente de $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (540 g) en agua (1,0 l), y después se añadió en porciones acetato de 4-formil-2-metoxi-3-nitrofenilo (50,0 g, 0,21 mol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 20 min. Siguiendo la adición de agua caliente (600 ml), la mezcla se filtró. El residuo se lavó con agua caliente (1 l), y los filtrados combinados se acidificaron con H_2SO_4 (3 N) y se extrajo con éter (3 x 400 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron para proporcionar el producto deseado (26,9 g, rendimiento del 81 %) en forma de un sólido de color blanco.

10 A una solución en agitación de 2-amino-4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (10,0 g, 0,06 mol) en HBr (30 ml, 48 %) se le añadió agua (50 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución fría de nitrito sódico (4,35 g, 0,06 mol) en agua (50 ml) durante 30 min y la mezcla se agitó durante 45 min adicionales. Se añadió polvo de CuBr (3,44 g) recién preparado y la suspensión se calentó a 70 °C durante 1 h cuando el producto sólido se separó. La mezcla de reacción se enfrió y se extrajo con éter (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron a sequedad. El residuo se volvió a cristalizar en etanol para proporcionar el producto deseado (9,50 g, rendimiento del 70 %) en forma de un sólido de color blanco.

15 A una solución en agitación de 2-bromo-4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (5 g, 0,02 mol) en DMF seca (100 ml) se le añadieron bromuro de bencilo (7,4 g, 0,04 mol), carbonato potásico (15,2 g, 0,11 mol) y yoduro sódico (1,32 g, 8,7 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche, se enfrió y se filtró. Se retiró DMF y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 3 % en éter de petróleo para proporcionar el producto deseado (5,00 g, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color blanco.

20 La mezcla de 4-benciloxi-2-bromo-3-metoxibenzaldehído (2 g, 6,25 mmol), KOAc (2,63 g, 26,9 mmol), bispinacoldiboro (3,17 g, 12,5 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (0,53 g, 0,63 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se agitó a 70 °C en atmósfera de N_2 durante un fin de semana. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna ultrarrápida para dar el producto deseado (0,80 g, rendimiento del 35 %).

25 A una solución en agitación del 4-benciloxi-3-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)benzaldehído (1,40 g, 3,80 mmol) en metanol (100 ml) se le añadió borohidruro sódico (433 mg, 11,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -30 °C durante 10 min, después se agitó a ta durante 2 h cuando la CLEM indicó que el material de partida se había consumido. A la mezcla resultante se le añadió HCl 2 N (20 ml) seguido de agitación a ta durante 30 min. La retirada del disolvente dio el sólido que se lavó con agua y éter de petróleo para proporcionar el producto deseado (800 mg, rendimiento del 78 %).

30 A una solución de 6-(benciloxi)-7-metoxibenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (1,60 g, 5,92 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió Pd/C (160 mg, 10 %) en atmósfera de N_2 . La mezcla se hidrogenó a ta durante una noche. El análisis por CLEM indicó que el material de partida se había consumido. La mezcla se filtró y se concentró para dar el producto deseado (700 mg, rendimiento del 70 %).

35 La mezcla de 7-metoxibenzo[c][1,2]oxaborol-1,6(3H)-diol (150 mg, 0,18 mmol), 1-bromo-propan-2-ona (300 mg, 2,13 mmol) y K_2CO_3 (300 mg, 2,13 mmol) en acetona se agitó a ta durante un fin de semana. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice. El filtrado se evaporó a presión reducida para dar el producto deseado (78,6 mg, rendimiento del 40 %).

40 A una solución de 1-(1-hidroxi-7-metoxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-propan-2-ona (200 mg, 0,85 mmol) en MeOH (10 ml) a -30 °C se le burbujeó con NH_3 durante 20 min. Después se añadieron KCN (110 mg, 1,69 mmol), NH_4Cl (149 mg, 2,80 mmol) y $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10 ml). La mezcla se agitó durante una noche a ta. Siguiendo el procedimiento descrito previamente, el tratamiento normal dio el producto deseado (170 mg, rendimiento del 76 %).

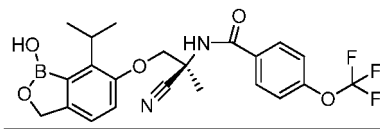
45 La mezcla de 2-amino-3-(1-hidroxi-7-metoxi-1,3-dihidrobenzo [c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-metilpropanonitrilo (125 mg, 0,48 mmol), ácido 4-trifluorometoxibenzoico (128 mg, 0,62 mmol), HATU (235 mg, 0,62 mmol) y DIPEA (185 mg, 1,44 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a ta durante una noche. Siguiendo el procedimiento descrito previamente, el tratamiento normal dio el residuo que se purificó por HPLC prep. para proporcionar *N*-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-metoxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2] oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (*designado Ejemplo 5a*) (120 mg, rendimiento del 54 %). RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6): δ 9,09 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,46 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 1,84 (s, 3H) ppm. Pureza de HPLC: 100 % tanto a 220 nm como a 254 nm. EM: m/z = 451,0 (M+1, IEN+).

50 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, la mezcla racémica se separó para recoger el pico 1 dando el enantiómero quiral (*S*)-*N*-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-metoxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida. RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6): δ 9,09 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,46 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 1,84 (s, 3H) ppm. Pureza de HPLC: 100 % tanto a 220 nm como a 254 nm. EM: m/z = 451,0 (M+1, IEN+).

= 10,0 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,84 (s, 3H) ppm. Pureza de HPLC: 99,5% a 220 nm y 98,8% a 254 nm. Pureza de HPLC quiral: 99,3%; EM: m/z = 451,1 (M+1, IEN+).

Ejemplo 6

(S)-N-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-isopropil-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



5

A una solución de 1-(2,6-dihidroxifenil)etanona (50,0 g, 329,0 mmol) y carbonato potásico (136,2 g, 986,8 mmol) en DMF (200 ml) se le añadió CH_3I (48,6 ml, 822,5 mmol) lentamente a ta. La mezcla se agitó durante 16h a ta, se vertió en agua enfriada con hielo (1000 ml) y se agitó durante 30 min. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para dar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro (50 g, rendimiento del 84 %).

10

A una solución de 1-(2,6-dimetoxifenil)etanona (50,0 g, 277,8 mmol) en THF (500 ml) se le añadió gota a gota MeMgBr (370,4 ml, 1111,2 mmol, 3,0M) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 16h a ta. La mezcla se inactiva con una solución acuosa de NH_4Cl a 0 °C y se extrajo con EA (200*3 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando PE: EA =20:1 como eluyente para dar el producto deseado (40,8 g, rendimiento del 75 %) en forma de un aceite de color amarillo.

15

A una solución de 2-(2,6-dimetoxifenil)propan-2-ol (40,8 g, 208,2 mmol) en DCM (300 ml) se le añadió TFA (46 ml, 624,6 mmol) y Et_3SiH (95 ml, 624,6 mmol) lentamente a -30 °C. Después, la mezcla se agitó durante 6h a ta. Se añadió EA (500 ml) y la solución se lavó con agua (200 ml*3), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a la presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando PE: EA = 30:1 como eluyente para dar el producto deseado (28 g, rendimiento del 75 %) en forma de un aceite de color amarillo claro.

20

A una solución de 2-isopropil-1,3-dimetoxibenceno (28,0 g, 155,6 mmol) en DCM (200 ml) se le añadió BBr_3 (130 ml, 389,0 mmol, 3,0M) lentamente a -30 °C. Después, la mezcla se agitó durante 16h a ta. La solución resultante se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con EA. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a la presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando PE: EA= 10:1 como eluyente para dar el producto deseado (19 g, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido de color blanco.

25

A DMF (20 ml) se le añadió POCl_3 (34 ml, 375,0 mmol) lentamente a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a 0 °C, y después se añadió lentamente la solución de 2-isopropilbenceno-1,3-diol (19 g, 125 mmol) en DMF (15 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 3 h a ta. La solución resultante se vertió en agua enfriada con hielo y se agitó durante 1 h. La solución se dejó durante una noche permitiendo la formación de un precipitado. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó para dar el producto deseado (13,5 g, rendimiento del 65,0 %) en forma de un sólido de color blanco.

30

Una mezcla de 2,4-dihidroxi-3-isopropilbenzaldehído (13,5 g, 75,0 mmol), NaHCO_3 (18,9 g, 225,0 mmol) y KI (2,49 g, 15,0 mmol) en MeCN (200 ml) se calentó lentamente a 60 °C. Se añadió bromuro de bencilo (10,1 ml, 82,5 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. Después, la mezcla se enfrió hasta ta, se filtró y el disolvente se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando PE:EA=10:1 como eluyente para dar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (13,8 g, rendimiento del 68,0 %).

35

40

A una solución de 4-(benciloxi)-2-hidroxi-3-isopropilbenzaldehído (13,8 g, 51,1 mmol) y piridina (21,0 ml, 255,6 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió lentamente Tf_2O (24,2 ml, 127,7 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a ta. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EA (150 ml*3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a la presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando PE: EA=20:1 como eluyente para dar el producto deseado (11,3 g, rendimiento del 55,0 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

45

Una mezcla de trifluorometanosulfonato de 3-(benciloxi)-6-formil-2-isopropilfenilo (11,3 g, 28,1 mmol), KOAc (13,8 g, 140,5 mmol), 5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (19,0 g, 84,3 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (1,13 g, 1,54 mmol) en 1,4-dioxano (300 ml) se calentó a 100 °C y se agitó durante 16 h en atmósfera de N_2 . Después, la mezcla se enfrió hasta ta, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando PE: EA=5:1 como eluyente para dar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (7,2 g, rendimiento del 70 %). Se usó en la siguiente etapa directamente.

50

A una solución de 4-(benciloxi)-2-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3-isopropilbenzaldehído (7,2 g, 19,7 mmol) en THF (100 ml) se le añadió NaBH₄ (1,5 g, 39,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h, y después se añadió lentamente HCl (10,0 ml, 6N) con enfriamiento en baño de hielo. La mezcla se continuó agitando durante 16 h a ta. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EA (150 ml*3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a la presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando PE: EA=20:1 como eluyente para dar el producto 6 deseado (4,2 g, rendimiento del 75,0 %) en forma de un sólido de color blanco.

A una solución de 6-(benciloxi)-7-isopropilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (4,2 g, 14,9 mmol) en MeOH (50 ml) y EA (50 ml) se le hidrogenó usando Pd al 10 %/C (1,49 g, 1,49 mmol) como catalizador a presión atmosférica durante una noche. El catalizador se retiró por filtración sobre Celite y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando PE: EA =2:1 como eluyente para dar el producto deseado (2,28 g, rendimiento del 80 %) en forma de un aceite de color amarillo claro.

A una mezcla de 7-isopropilbenzo[c][1,2]oxaborol-1,6(3H)-diol (2,28 g, 11,9 mmol) y K₂CO₃ (4,92 g, 35,6 mmol) en acetona (50 ml) se le añadió bromoacetona (3,25 g, 23,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando PE: EA =3:1 como eluyente para dar el producto deseado (1,47 g, rendimiento: 50,0 %) en forma de un sólido de color blanco.

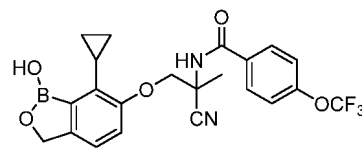
Una mezcla de 1-(1-hidroxi-7-isopropil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi) propan-2-ona (1,47 g, 5,93 mmol), NH₄Cl (0,634 g, 11,85 mmol) y amoniaco (7 N en metanol, 3 ml) en MeOH (10 ml) se agitó a ta durante 20 min antes de la adición de NaCN (0,581 g, 11,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Se añadió DCM (50 ml) y el disolvente se retiró a la presión reducida a ta. El residuo se lavó con THF y se filtró. El filtrado se evaporó rotatoriamente para dar el producto deseado (en bruto) (1,7 g) en forma de un aceite de color amarillo claro. Se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Una solución de ácido 4-(trifluorometoxi)benzoico (1,83 g, 8,90 mmol), Se agitó DIPEA (3,0 ml, 17,79 mmol) y HATU (3,38 g, 8,90 mmol) en DMF (20 ml) a ta durante 10 min antes de añadirse 2-amino-3-(1-hidroxi-7-isopropil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2] oxaborol-6-iloxi)-2-metilpropanonitrilo en bruto (1,7 g, 6,2 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Se purifica por HPLC prep. para dar *N*-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-isopropil-1,3-dihidrobenzo [c] [1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (*designado Ejemplo 6a*) (548 mg, rendimiento del 20 % en dos etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,09 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,49 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,26 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,69-3,73 (m, 1H), 1,86 (s, 3H), 1,30 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H), 1,28 (d, *J*=5,2Hz, 3H) ppm; Pureza de HPLC: 100,0% a 214 nm y 100,0% a 254 nm; EM: *m/z* = 463,0 (M+1, IEN+).

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, la mezcla racémica se separó para recoger el pico 1 dando el enantiómero quiral (*S*)-*N*-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-isopropil-1,3-dihidrobenzo-[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi) benzamida. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,09 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,49 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,27 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,69-3,73 (m, 1H), 1,86 (s, 3H), 1,30 (d, 3H), 1,28 (d, 3H) ppm; Pureza de HPLC: 100,0% a 214 nm y 100,0% a 254 nm; Pureza de HPLC quiral: 100 %; EM: *m/z* = 463,1 (M+1, IEN+).

40 Ejemplo 7

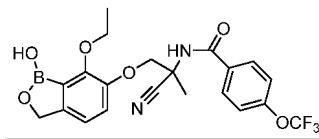
N-(2-ciano-1-(7-ciclopropil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



A una solución de resorcinol (110 g, 1 mol) y I₂ (254 g, 1 mmol) en H₂O (1 l) se le añadió lentamente NaHCO₃ (92,4 g, 1,1 mol) en porciones a 0 °C con agitación vigorosa (precaución: liberación fuerte de CO₂). Después de calentarse hasta ta, la mezcla se agitó durante 10 min. La mezcla se extrajo con EtOAc (3×500 ml). La capa orgánica combinada se secó y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE: EA =50:1 a 25:1) para dar el producto deseado (153 g, rendimiento del 65 %) en forma de un sólido de color blanco.

Se añadió gota a gota POC_l₃ (166 ml, 1,82 mol) a DMF (330 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante 1,5 h. Una solución de 2-yodobenceno-1,3-diol (43 g, 182 mmol) en DMF (170 ml) se añadió gota a gota manteniendo la temperatura por debajo de 30 °C. La reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (2 l), se ajustó a pH 2-3 con NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (3×800 ml). Los extractos orgánicos se secaron y se concentraron para dar un residuo, que se usó para la siguiente etapa sin purificación.

- 5 A una solución del residuo, obtenida a partir de la etapa previa, en DCM (350 ml) se le añadió DIPEA (70,6 g, 546 mmol) a 0 °C. Se añadió gota a gota MOMCl (29,3 g, 364 mmol) a 0 °C durante diez minutos. La mezcla se agitó a ta durante 2 h. Después se añadió H₂O (400 ml), se neutralizó con HCl 6 N a pH = 6~7 y se extrajo con DCM (3×400 ml). Los extractos orgánicos se secaron y se concentraron para dar un residuo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA=50:1 a 28:1) para dar el producto deseado (15 g, rendimiento del 23,4 % en dos etapas) en forma de un sólido de color blanco.
- 10 A una solución en agitación de 3-yodo-2,4-bis(metoximatoxi)benzaldehído (7,0 g, 20 mmol), ácido ciclopropilborónico (6,9 g, 80 mmol) y K₃PO₄ (25,4 g, 120 mmol) en tolueno (120 ml) y H₂O (33 ml) se le añadieron Pd(OAc)₂ (0,90 g, 4 mmol) y triciclohexil fosfina (1,1 g, 4 mmol) en atmósfera de N₂. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3×200 ml). Los extractos se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar un residuo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE: EA =100:1 a 50:1) para dar el producto deseado (4,5 g, rendimiento del 84,9 %) en forma de un aceite de color amarillo claro.
- 15 A una solución en agitación de 3-ciclopropil-2,4-bis(metoximatoxi)benzaldehído (8,3 g, 31,2 mmol) en THF (60 ml) se le añadió gota a gota HCl 2N (50 ml) con refrigeración de un baño de agua enfriada con hielo. La mezcla se agitó a ta durante 8 h. La mezcla se concentró y se extrajo con EtOAc (3×90 ml). Los extractos se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar un residuo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE: EA =100:1 a 50:1) para dar el producto deseado (3,5 g, rendimiento del 50,7%) en forma de un aceite de color amarillo claro.
- 20 A una solución en agitación de 3-ciclopropil-2-hidroxi-4-(metoximatoxi)benzaldehído (1,2 g, 5,4 mmol) y piridina (1,09 g, 14 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió gota a gota Tf₂O (1,97 g, 7,0 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó hasta ta y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE: EA =125:1 a 100:1) para dar el producto deseado (0,97 g, rendimiento del 51%) en forma de un aceite de color amarillo claro.
- 25 A una solución en agitación de metanosulfonato de trifluoruro de 2-ciclopropil-6-formil-3-(metoximatoxi)fenilo (2,3 g, 6,5 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (2,9 g, 13 mmol) y KOAc (1,9 g, 19,5 mmol) en 1,4-dioxano seco (40 ml) se le añadió PdCl₂(dppf)₂ (0,53 g, 0,65 mmol) en atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se concentró y se extrajo con DCM para dar un producto en bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE: EA =85:1 a 20:1) para dar el producto deseado (1,5 g, rendimiento del 72%) en forma de un aceite de color amarillo claro.
- 30 A una solución de 3-ciclopropil-2-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-4-(metoximatoxi)benzaldehído (1,5 g, 4,7 mmol) en MeOH (45 ml) se le añadió en porciones un baño de agua enfriada con hielo de NaBH₄ (1,07 g, 28,3 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h, y después se añadió gota a gota HCl 12N (15 ml) a 0 °C. La reacción se calentó hasta ta y se agitó durante 4 h. La mezcla se concentró, se ajustó con una solución de carbonato sódico a pH=3-4, se extrajo con EtOAc (3×90 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM:CH₃OH =250:1 a 110:1) para dar el producto deseado (0,55 g, rendimiento del 61 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 35 A una mezcla en agitación de 7-ciclopropilbenzo[c][1,2]oxaborol-1,6(3H)-diol (0,55 g, 2,9 mmol) y K₂CO₃ (1,60 g, 11,6 mmol) en acetona (50 ml) se le añadió lentamente 1-bromo-2-propaona (0,60 g, 4,4 mmol) y después se sometió a reflujo durante 4 h. La mezcla se vertió en agua, se acidificó con una solución de HCl diluido a pH=3-4 y se extrajo con EtOAc (3×80 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron para dar un residuo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM:CH₃OH = 500:1 a 125:1) para dar el producto deseado (0,48 g, rendimiento del 67 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 40 A una solución en agitación de 1-(7-ciclopropil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2] oxaborol-6-iloxi)propan-2-ona (394 mg, 1,6 mmol) y TMSCN (317 mg, 3,2 mmol) en NH₃/CH₃OH (7 mol/l, 20 ml) se le añadió NH₄Cl (171 mg, 3,2 mmol) a 0 °C en atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. Después, la reacción se concentró para dar un sólido de color amarillo claro. Se añadió THF (30 ml) y se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo claro (440 mg), que se usó para la siguiente etapa sin purificación.
- 45 A una mezcla de 2-amino-3-(7-ciclopropil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2] oxaborol-6-iloxi)-2-metilpropanonitrilo (440 mg) y cloruro de 4-(trifluorometoxi)benzoilo (395 mg, 1,76 mmol) en THF (20 ml) se le añadió gota a gota DIPEA (3,2 ml) en atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h. Después, la mezcla se concentró y se ajustó con HCl 1 N a pH=2-3, se extrajo con EtOAc (3×90 ml) para dar un producto en bruto, que se purificó con HPLC prep. (columna: Agilent XDB-C18, 150 mm*20 mm 5µm; fase móvil: [A-H₂O + TFA al 0,1 %; B-MeCN] B%: 10 %-90 %, caudal: 30 ml/min), se concentró, se filtró para dar N-(2-ciano-1-(7-ciclopropil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi) propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (146 mg, rendimiento del 20 %). RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 9,05 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,01 (d, 2H, *J* =6,8 Hz), 7,51 (d, 2H, *J* =8,0 Hz), 7,05-7,10 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,43 (d, 1H, *J* =8,0 Hz), 4,24 (d, 1H, *J* =8,0 Hz), 2,34-2,40 (m, 1H), 1,83 (s, 3H), 1,22-1,32 (m, 2H), 0,73-0,77 (m, 2H) ppm. Pureza de HPLC: 99,7 % a 220 nm y 99,8 % a 254 nm; EM: m/z = 461,2 (M+1, IEN+).
- 50
- 55

Ejemplo 8N-[1-Ciano-2-(7-etoxi-1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-1-metil-etil-4-trifluorometoxi-benzamida

5 A una solución de 3-etoxi-4-hidroxi-benzaldehído (50,0 g, 0,30 mol) y Et₃N (39,2 g, 54 ml, 0,39 mol) en DCM (500 ml) a 0 °C se le añadió CH₃COCl (30,6 g, 28 ml, 0,39 mol) a 0 °C. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Después, la torta de filtro se lavó con DCM, y el filtrado combinado se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar el producto deseado (62,0 g, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color amarillo.

10 A HNO₃ fumante (110 ml, d. 1,52) se le añadió en porciones acetato de 2-etoxi-4-formilfenilo (25,0 g, 98,8 mmol) a -10 °C, y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 45 min. La solución ácida se vertió lentamente en agua enfriada con hielo (1 l) y el precipitado se recogió por filtración. El precipitado se lavó varias veces con agua enfriada con hielo (250 ml) y se secó. El producto en bruto se recrystaliza en EtOAc/PE (3/7) para dar el producto deseado (8,00 g, rendimiento del 75 %) en forma de un sólido de color amarillo.

15 Se preparó una solución de Fe(OH)₂ mediante la adición en porciones de una solución conc. de NH₄OH (683 ml) a una solución vigorosamente agitada de FeSO₄ (668 g) en agua (1,2 l). A esto, se le añadió en porciones acetato de 2-etoxi-4-formil-3-nitro-fenilo (64,0 g, 0,25 mol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 20 min. Después de la adición de agua caliente (500 ml), la mezcla se filtró. El residuo se lavó con agua caliente (750 ml) y los filtrados combinados se acidificaron con H₂SO₄ (3 N) y se extrajeron con éter (3×200 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron para proporcionar el producto deseado (23,0 g, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido de color blanco.

20 Se añadió 2-amino-3-etoxi-4-hidroxibenzaldehído (10,0 g, 55,2 mmol) a una solución mezcla de HBr (28 ml, 48 %) y agua (50 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución fría de nitrito sódico (3,25 g, 58,0 mmol) en agua (50 ml) durante 30 min y la mezcla se agitó durante 45 min más. Se añadió polvo de CuBr (3,16 g) y la suspensión se calentó a 70 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió y se extrajo con éter (2×100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron a sequedad. El residuo se volvió a cristalizar en etanol para proporcionar el producto deseado (11,0 g, rendimiento del 47 %) en forma de un sólido de color blanco.

30 A una solución en agitación de 2-bromo-3-etoxi-4-hidroxibenzaldehído (10,0 g, 40,8 mmol) en MeCN seco (150 ml) se le añadieron bromuro de bencilo (10,5 g, 61,2 mmol), carbonato potásico (14,0 g, 102 mmol) y yoduro sódico (2,45 g, 16,3 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche y después se filtró. Se retiró MeCN y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EA al 1-3 % en PE para proporcionar el producto deseado (5,0 g, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color blanco.

35 La mezcla de 4-benciloxi-2-bromo-3-etoxibenzaldehído (1 g, 0,30 mmol), KOAc (11,3 g, 1,29 mmol), bispinacoldiboro (1,52 g, 0,60 mmol) y PdCl₂(dppf)₂ (244 mg, 0,03 mmol) en THF (50 ml) se agitó a 50 °C durante una noche. Se filtró y el filtrado se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EA al 1-4 % en PE para dar el producto deseado (0,30 g, rendimiento del 26 %).

40 A una solución en agitación de 4-benciloxi-3-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)benzaldehído (900 mg, 2,35 mmol) en metanol (100 ml) se le añadió borohidruro sódico (268 mg, 7,07 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -30 °C durante 10 min, después se agitó a ta durante 2 h más, hasta que la CLEM indicó que el material de partida se había consumido. Se añadió lentamente HCl 6N (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. La retirada de los disolventes dio un residuo sólido que se lavó con agua y PE para proporcionar el producto deseado (500 mg, rendimiento del 75 %).

45 A una solución de 6-(benciloxi)-7-etoxibenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (250 mg, 0,88 mmol) en MEON (20 ml) se le añadió Pd/C (25 mg, 10 %mol) y la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de N₂ a ta durante 4 h. La CLEM indicó que el material de partida se había consumido. Se filtró y se concentró para dar el producto deseado (150 mg, rendimiento del 77 %).

50 La mezcla de 7-etoxibenzo[c][1,2]oxaborol-1,6(3H)-diol (150 mg, 0,77 mmol), 1-bromopropan-2-ona (212 mg, 1,54 mmol) y K₂CO₃ (212 mg, 1,54 mmol) en acetona se agitó a ta durante 2 días, La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice. El filtrado se evaporó a presión reducida para dar el producto deseado (100 mg, rendimiento del 52 %).

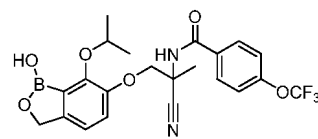
En una solución de 1-(7-etoxi-1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2] oxaborol-6-iloxi) propan-2-ona (60 mg, 0,24 mmol) en MeOH (10 ml) a -30 °C se burbujó NH₃ durante 20 min. Después, se añadieron KCN (32 mg, 0,48 mmol), NH₄Cl

(42 mg, 0,79 mmol) y $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ al 28 % (4 ml). La mezcla se agitó a ta durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC prep. para dar el producto deseado (50 mg, rendimiento del 76 %).

5 A la mezcla de 2-amino-3-(7-etoxi-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2] oxaborol-6-iloxi)-2-metilpropanonitrilo (60 mg, 0,22 mmol), ácido 4-trifluorometoxibenzoico (67 mg, 0,33 mmol) y HATU (164 mg, 0,43 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió DIPEA (84 mg, 0,65 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título *N*-(2-ciano-1-(7-etoxi-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (33 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,01 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,21 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,47 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,26 - 4,19 (m, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,24 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H) ppm. Pureza de HPLC: 98,6 % a 220 nm; EM: $m/z = 465,1$ (M+1, IEN+).

Ejemplo 9

N-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-isopropoxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



15 En un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación, se colocaron 3,4-dihidroxibenzaldehído (10,0 g, 72,5 mmol), bicarbonato sódico (7,91 g, 94,2 mmol), KI (2,07 g, 14,5 mmol) y MeCN (200 ml). El matraz se equipó con un condensador de reflujo y se calentó lentamente a 60 °C. En este momento, se añadió bromuro de bencilo (8,5 ml, 72,5 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C. Después de someterse a reflujo durante una noche, la mezcla se enfrió después hasta ta y se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se inactivó con HCl ac. al 10 % (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , hexano al 100 % hasta la retirada del bromuro de bencilo, después PE: EA=6:1) para proporcionar un sólido amorfo de color amarillo (13,3 g, rendimiento del 80,6 %).

25 A una solución de 4-(benciloxi)-3-hidroxibenzaldehído (13,3 g, 58,3 mmol) en 1,4-dioxano/ H_2O (2:1, 150 ml), se le añadió gota a gota NBS (11,4 g, 64,2 mmol) en una solución de 1,4-dioxano/ H_2O (2:1,50 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta ta durante 3 h. Después, se añadió EA (300 ml) y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El aceite resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida usando PE: EA (15:1) como eluyente para dar el producto deseado (14,0 g, rendimiento del 77,8 %) en forma de un sólido de color amarillo.

30 La solución de 4-(benciloxi)-2-bromo-3-hidroxibenzaldehído (5,0 g, 16,3 mmol) y NaH (1,95 g, 48,9 mmol, al 60 % en aceite mineral) en DMF (25 ml) se agitó a ta durante 0,5 h, después, se añadió 2-yodopropano (5,54 g, 32,6 mmol) y se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se vertió en agua (120 ml), se extrajo con EA (150 ml*3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando PE:EA (4:1) como eluyente para dar el producto deseado (3,8 g, rendimiento del 67,0 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

35 Una mezcla de 4-(benciloxi)-2-bromo-3-isopropoxibenzaldehído (3,8 g, 10,9 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (7,35 g, 32,7 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (796 mg, 1,09 mmol) y KOAc (5,34 g, 54,45 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se agitó a 100 °C durante una noche en una atmósfera de argón. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (200 ml*2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando PE:EA (5:1) como eluyente para dar el producto deseado (2,7 g, rendimiento del 65,0 %) en forma de un sólido de color blanco. Se usó en la siguiente etapa directamente.

40 A una solución de 4-(benciloxi)-2-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3-isopropoxi benzaldehído (1,0 g, 2,62 mmol) en THF (20 ml) se le añadió NaBH_4 (200 mg, 5,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h, después a esta se le añadió lentamente HCl (3M) en un baño enfriado con hielo a pH=2. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE-EA (3:1) para dar el producto deseado (547 mg, rendimiento del 70,0 %) en forma de un sólido de color blanco.

45 La solución de 6-(benciloxi)-7-isopropoxibenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (1,47 g, 4,93 mmol) en MeOH (20 ml) y EA (20 ml) se hidrogenó usando Pd al 10 %/C (493 mg, 0,493 mmol) como catalizador a presión atmosférica durante una noche. El catalizador se retiró por filtración sobre Celite y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE-EA (2:1) para dar el producto deseado (720 mg, rendimiento del 71,0%) en forma de un sólido de color blanco.

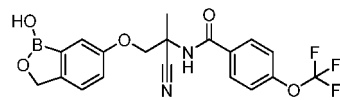
A una solución de 7-isopropoxibenzo[c][1,2]oxaborol-1,6(3H)-diol (400 mg, 1,92 mmol) y K_2CO_3 (796 mg, 5,77 mmol) en acetona (20 ml) se le añadió bromoacetona (395 mg, 2,88 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE-EA (3:1) para dar el producto 1 deseado (290 mg, rendimiento del 57,2 %) en forma de un sólido de color blanco.

La mezcla de 1-(1-hidroxi-7-isopropoxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi) propan-2-ona (190 mg, 0,72 mmol), NH_4Cl (77 mg, 1,44 mmol) y amoniaco (7 N en metanol, 1 ml) en MeOH (2 ml) se agitó a ta durante 20 min antes de la adición de NaCN (71 mg, 1,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Se añadió DCM (50 ml) y el disolvente se retiró a presión reducida a ta. El residuo se lavó con THF y se filtró. El filtrado se evaporó para dar el producto deseado (en bruto) (300 mg) en forma de un aceite incoloro. Se usa sin purificación adicional en la siguiente etapa.

La solución de ácido 4-(trifluorometoxi)benzoico (223 mg, 1,08 mmol), DIPEA (0,4 ml, 2,16 mmol) y HATU (410 mg, 1,08 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a ta durante 10 min, y después se añadió 2-amino-3-(1-hidroxi-7-isopropoxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]-oxaborol-6-iloxi)-2-metilpropanonitrilo en bruto (300 mg, 0,72 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título *N*-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-isopropoxi-1,3-dihidrobenzo-*c*[1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (50 mg, rendimiento del 13,7 % en dos etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8,98 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,21 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,67-4,70 (m, 1H), 4,47 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 4,24 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 1,84 (s, 3H), 1,20 (d, $J = 4,5$ Hz, 3H), 1,18 (d, $J = 4,5$ Hz, 3H) ppm; Pureza de HPLC: 96,24% a 214 nm y 100 % a 254 nm; EM: $m/z = 479,1$ (M+1, IEN+).

Ejemplo 10

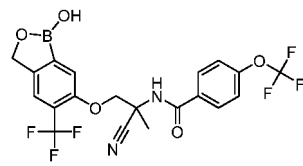
N-(2-ciano-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c]1,2ioxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



El compuesto del título se sintetizó siguiendo los procedimientos en el Ejemplo 1 partiendo de la reacción de alquilación de benzo[c][1,2]oxaborol-1,6(3H)-diol con 1-cloropropan-2-ona. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H ($DMSO-d_6$, 400 MHz): δ 9,14 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,51 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,36-7,33 (m, 2H), 7,15 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,54 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,29 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 1,83 (s, 3H) ppm. Pureza de HPLC: 98,6% a 220 nm y 95,5% a 254 nm. EM: $m/z = 421,1$ (M+1, IEN+).

Ejemplo 11

N-(2-ciano-1-(1-hidroxi-5-(trifluorometil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



A una solución del éster metílico del ácido 2,4-dihidroxi-5-(trifluorometil)benzoico (30,0 g, 176 mmol) en acetona (750 ml) a 0 °C, se le añadió carbonato potásico (33,9 g, 194 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h, y después se añadió gota a gota BnBr (27,1 g, 194 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó a reflujo durante una noche, se enfrió hasta ta, se filtró para retirar los sólidos y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (PE:EA, 100:1 a 10:1, v:v) para proporcionar el producto deseado (43,2 g, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color blanco.

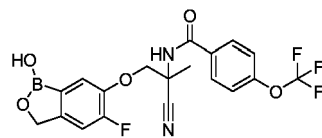
A una solución del éster metílico del ácido 4-benciloxi-2-hidroxi-5-(trifluorometil)benzoico (43,2 g, 165 mmol) en THF (1000 ml) se le añadió una solución de terc-butóxido potásico en THF (203 ml, 203 mmol). Después de 30 min, se añadió yodometano (308 g, 214 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a 35 °C. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se mezcló con agua y se neutralizó con HCl 1 N. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó. El sólido se disolvió en EA, se lavó con agua, NaOH, acuoso 1 N, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (PE:EA, 50:1 a 20:1, v:v) para proporcionar el producto 4 deseado (35,7 g, rendimiento del 78 %) en forma de un sólido de color blanco.

- 5 A una solución del éster metílico del ácido 4-benciloxi-2-metoxibenzoico (35,7 g, 128 mmol) en acetonitrilo (750 ml) a 0 °C, se le añadió lentamente NIS (35,3 g, 154 mmol) seguido de ácido trifluoroacético (22,2 g, 192 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 35 °C, se enfrió hasta ta y se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con agua (500 ml), se extrajo con DCM (3×300 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (PE:EA, 10:1 a 2:1, v:v) para dar el producto deseado (51,3 g, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 10 A una solución del éster metílico del ácido 4-benciloxi-5-yodo-2-metoxibenzoico (51,3 g, 126 mmol) en NMP (750 ml) a ta se le añadió CuI (123 g, 630 mmol) y trifluoroacetato potásico (96,8 g, 630 mmol). Después de desgasificarse y volver a rellenarse con N₂, la mezcla de reacción se agitó durante 5 h a 150 °C en atmósfera de N₂, se enfrió hasta ta, se filtró a través de una capa de celite. La torta de filtro se lavó con EA. El filtrado se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (PE:EA, 10:1 a 3:1, v:v) para dar el producto deseado (36,4 g, rendimiento del 85%) en forma de un sólido de color blanco.
- 15 A una solución del éster metílico del ácido 4-benciloxi-2-metoxi-5-trifluorometilbenzoico (15,0 g, 43,2 mmol) en DCM (300 ml) se le añadió gota a gota la solución de BCl₃ en heptano (1,0 M, 43,2 ml) a -70 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 5 h por debajo de -30 °C, se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con DCM (3×25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (PE:EA, 5:1 a 3:1, v:v) para dar el producto deseado (10,7 g, rendimiento del 76%) en forma de un sólido de color blanco.
- 20 A la mezcla del éster metílico del ácido 4-benciloxi-2-hidroxi-5-trifluorometilbenzoico (6,00 g, 18,0 mmol), TEA (3,67 g, 36,0 mmol) y DMAP (3,36 g, 27,0 mmol) en DCM (120 ml) se le añadió gota a gota Tf₂O (26,5 g, 27,0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a ta, se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con DCM (3×200 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (PE:EA, 100:1 a 20:1, v:v) para dar el producto deseado (7,50 g, rendimiento del 91%) en forma de un sólido de color blanco.
- 25 A una solución del éster metílico del ácido 4-benciloxi-2-trifluorometanosulfoniloxi-5-trifluorometilbenzoico (7,50 g; 16,0 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml) a ta, se le añadieron bis(pinacolato)diboro (8,32 g, 32,0 mmol) y KOAc (4,81 g, 48,0 mmol). Después de desgasificarse y volver a rellenarse con N₂, se añadió Pd(dppf)Cl₂ (2,37 g, 3,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 110 °C en atmósfera de N₂, se enfrió hasta ta, se filtró a través de una capa de celite. La torta de filtro se lavó con EA. El filtrado se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (PE:EA, 100:1 a 30:1, v:v) para dar el producto deseado (4,28 g, rendimiento del 61%) en forma de un sólido de color blanco.
- 30 A una solución del éster metílico del ácido 4-benciloxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometilbenzoico (4,00 g, 9,00 mmol) en EtOH (50 ml), se le añadió NaBH₄ (1,05 mmol, 27,0 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla se agitó durante 3 h a 35 °C, se enfrió hasta ta y después se añadió HCl 2 N (50 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a 35 °C. La mayoría del EtOH se evaporó y la mezcla resultante se repartió entre EA y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el producto deseado (1,62 g, rendimiento del 58,4 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 35 La mezcla de 6-(benciloxi)-5-(trifluorometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (1,62 g, 5,15 mmol) y Pd/C (10 % en peso, 100 mg) en MeOH (50 ml) se desgasificó con H₂ y se agitó durante 5 h a 40 °C en H₂ (1 atm). Después, la mezcla se enfrió hasta ta, y se filtró a través de una capa de celite. La torta de filtro se lavó con EA. El filtrado se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el producto deseado (830 mg, rendimiento del 74 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 40 A una mezcla de 5-(trifluorometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1,6(3H)-diol (600 mg, 2,75 mmol) y K₂CO₃ (691 mg, 4,95 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se le añadió gota a gota 1-bromopropan-2-ona (542 mg, 3,85 mmol) a 0 °C. Se agitó durante una noche a ta en atmósfera de N₂ y se filtró a través de una capa de celite. La torta de filtro se lavó con EA (200 ml). El filtrado se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar el producto deseado (262 mg, rendimiento del 35 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 45 A una solución de 1-(1-hidroxi-5-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[c][1,2] oxaborol-6-iloxi) -propan-2-ona (160 mg, 0,58 mmol) en MeOH (5 ml) se le burbujeo con NH₃ durante 20 min a -30 °C. Después, se añadieron KCN (75 mg, 1,13 mmol), NH₄Cl (107 mg, 1,97 mmol) y NaH₃H₂O (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a ta, se evaporó, y se purificó por HPLC prep. para dar el producto deseado (90,0 mg, rendimiento del 51 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.
- 50 A una solución de ácido 4-trifluorometoxibenzoico (126 mg, 0,60 mmol) y DIPEA (157 mg, 1,20 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió HATU (233 mg, 0,60 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a 35 °C. Después, la solución de 2-amino-3-(1-hidroxi-5-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-metil-propionitrilo (90,0 mg, 0,300 mmol) en

DMF (2 ml) se añadió gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 35 °C en atmósfera de N₂, se enfrió hasta ta, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EA (3 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título *N*-[1-ciano-2-(1-hidroxi-5-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)-1-metil-etil]-4-trifluorometoxi-benzamida (25 mg, rendimiento del 17 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,41 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,55-7,51 (m, 3H), 5,00 (s, 2H), 4,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,43 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 1,84 (s, 3H) ppm; Pureza de HPLC: 97,2% a 220 nm y 96,9% a 254 nm; EM: *m/z* = 489 (M+1, IEN+).

Ejemplo 12

10 *N*-(2-ciano-1-(5-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



La solución de ácido 2-bromo-4,5-difluorobenzoico (1,00 g, 4,24 mmol) y SOCl₂ (2 ml) en MeOH (12 ml) se calentó a reflujo durante 2 h y se enfrió hasta ta. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el producto deseado. (0,97 g, rendimiento del 92 %).

15 Una solución de fenilmetanol (4,32 g, 0,04 mol) en THF seco (250 ml) se añadió a NaH (1,60 g, 0,04 mol, 60 % en aceite). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. Después, la mezcla se enfrió y se añadió éster metílico del ácido 2-bromo-4,5-difluorobenzoico (10,0 g, 0,04 mol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante una noche. La solución se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con Et₂O (60 ml×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el producto deseado (9,00 g, 66 %).

La mezcla de éster metílico del ácido 4-benciloxi-2-bromo-5-fluorobenzoico (3,00 g, 8,85 mmol), KOAc (3,72 g, 38,0 mmol), Pin₂B₂ (3,37 g, 13,3 mmol) y PdCl₂(dppf)₂ (1,44 g, 1,77 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se calentó a 85 °C durante 6 h hasta que la TLC indicó que el material de partida se había consumido. Se filtró y el filtrado se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por columna para dar el producto deseado (4,00 g, rendimiento del 83 %).

25 A una solución en agitación de éster metílico del ácido 4-benciloxi-5-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)benzoico (5 g, 12,9 mmol) en metanol (100 ml) se le añadió borohidruro sódico (2,95 g, 77,7 mmol) a 0 °C. Se agitó a 0 °C durante 10 min y después a ta durante 2 h hasta que la CLEM indicó que el material de partida se había consumido. Se añadió HCl 2 N (20 ml), se agitó a ta durante 30 min. Se añadió más agua y el participado sólido se recogió y se lavó con agua y éter de petróleo para proporcionar el producto deseado (3,00 g, rendimiento del 90 %).

30 A una solución de 6-(benciloxi)-5-fluorobenzo[*c*][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (3,00 g, 0,116 mmol) en MeOH (150 ml) se le añadió Pd/C (50 mg, 10 % en peso) y la mezcla de reacción se desgasificó con H₂ y se agitó a 30 °C durante 3 h. La CLEM indicó que el material de partida se había consumido. Se filtró y se concentró, después dio el producto deseado (1,20 g, rendimiento del 84,6 %).

35 La solución de 5-fluorobenzo[*c*][1,2]oxaborol-1,6(3H)-diol (100 mg, 0,60 mmol), 1-bromo-propan-2-ona (123 mg, 0,89 mmol) y K₂CO₃ (164 mg, 1,19 mmol) en MeCN se agitó a ta durante una noche. Se diluyó con éter dietílico y se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice. El filtrado se concentró. El residuo se disolvió en EA, se lavó con H₂O, se secó y se filtró. La retirada del disolvente dio el producto deseado (80,0 mg, rendimiento del 67 %).

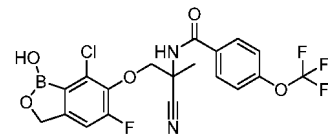
40 A una solución de 1-(5-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)-propan-2-ona (250 mg, 1,13 mmol) en MeOH (20 ml) a -30 °C se le burbujeó NH₃ durante 20 min, después se añadieron KCN (146 mg, 2,25 mmol), NH₄Cl (197 mg, 3,71 mmol) y NH₃·H₂O (5 ml). La mezcla se agitó durante una noche a ta, se evaporó y se extrajo con THF. La retirada del disolvente dio el producto deseado (278 mg, rendimiento del 99%).

45 A una solución de 2-amino-3-(5-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[*c*][1,2] oxaborol-6-iloxi)-2-metil-propionitrilo (278 mg, 1,112 mmol), ácido 4-trifluorometoxibenzoico (345 mg, 1,668 mmol) y HATU (843 mg, 2,224 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió DIPEA (430 mg, 0,3336 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto diana *N*-(2-ciano-1-(5-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (106 mg, rendimiento del 22 %). RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,26 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,56 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H), 7,39 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,66 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,44 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 1,90 (s, 3H) ppm; Pureza de HPLC: 99,3% tanto a 220 nm como a 254 nm; EM: *m/z* = 439,1 (M+1, IEN+).

50

Ejemplo 13

N-(1-(7-cloro-5-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



5 A una solución de 5-fluorobenzo[*c*][1,2]oxaborol-1,6(3H)-diol (100 mg, 0,60 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (5 ml) y DMF (1 ml) se le añadió NCS (87,4 mg, 0,65 mmol) a 20 °C. Se agitó a ta durante una noche. El disolvente de la mezcla de reacción se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC pre. dio el producto deseado (73,6 mg, rendimiento del 48 %).

10 La solución de 7-cloro-5-fluorobenzo[*c*][1,2]oxaborol-1,6(3H)-diol (50,0 mg, 0,25 mmol), 1-bromo-propan-2-ona (52,0 mg, 0,375 mmol), K₂CO₃ (69 mg, 0,50 mmol) en MeCN se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice. El filtrado se retiró a presión reducida y se disolvió en EtOAc. Se lavó con agua, se secó, se filtró y se evaporó para dar el producto deseado (30 mg, rendimiento del 47 %).

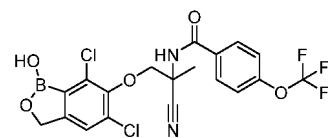
15 1-(7-cloro-5-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)-propan-2-ona (300 mg, 1,16 mmol) en MeOH (20 ml) a -30 °C se burbujó NH₃ durante 20 min, y después se añadieron KCN (151 mg, 2,32 mmol), NH₄Cl (203 mg, 3,83 mmol) y NH₃H₂O (10 ml). La mezcla se agitó durante una noche a ta, se evaporó y se disolvió en THF. La retirada del disolvente dio el producto 2 deseado (250 mg, rendimiento del 76 %).

20 A una solución de 2-amino-3-(7-cloro-5-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-metilpropionitrilo (250 mg, 0,83 mmol), ácido 4-trifluorometoxibenzoico (257 mg, 1,25 mmol) y HATU (630 mg, 1,66 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió DIPEA (322 mg, 2,5 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche, se evaporó y el residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título *N*-(1-(7-cloro-5-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (96,0 mg, rendimiento del 24 %). RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,19 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,50 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,35 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 1,84 (s, 3H) ppm; Pureza de HPLC: 98,5% a 220 nm y 97,8% a 254 nm; EM: *m/z* = 473,3 (M+1, IEN+).

25

Ejemplo 14

N-(2-ciano-1-(5,7-dicloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida

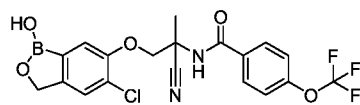


30 El compuesto del título se sintetizó siguiendo los procedimientos en el Ejemplo 1 usando 5,7-diclorobenzo[*c*][1,2]oxaborol-1,6(3H)-diol para la alquilación con 1-cloropropan-2-ona. El material de partida, 5,7-diclorobenzo[*c*][1,2]oxaborol-1,6(3H)-diol, se preparó por bis-cloración de benzo[*c*][1,2]oxaborol-1,6(3H)-diol con 3,5 equiv. de NCS en THF a ta durante una noche (rendimiento del 28 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,93 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 7,43 (*d*, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H) ppm. El compuesto del título final, se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,34 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,48 (*d*, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 1,96 (s, 3H) ppm; Pureza de HPLC: 98,9 % a 220 nm; EM: *m/z* = 489 [M+1]⁺.

35

Ejemplo 15

N-(1-(5-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



40 Una mezcla de éster metílico del ácido 2,4-dihidroxibenzoico (15,0 g, 89,2 mmol), carbonato potásico (13,6 g, 98,4 mmol) y bromuro de bencilo (16,8 g, 98,2 mmol) en acetona (375 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió hasta ta y se filtró. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 20 % de EtOAc en éter de petróleo para proporcionar el producto deseado (20,0 g, rendimiento

del 87 %) en forma de un sólido de color blanco.

5 A una solución de éster metílico del ácido 4-benciloxi-2-hidroxibenzoico (5,20 g, 20,0 mmol) en DCM (52 ml) se le añadió una solución de cloruro de sulfurilo (3,00 g, 22,0 mmol) en DCM (30 ml), y se agitó a ta durante 6 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc. La evaporación del disolvente a presión reducida dio el producto en bruto que se cristalizó en EtOAc para dar el producto deseado (4,50 g, rendimiento del 76 %) en forma de un sólido de color blanco.

10 A una solución de éster metílico del ácido 4-benciloxi-5-cloro-2-hidroxibenzoico (4,50 g, 15,4 mmol) y piridina (3,65 g, 46,2 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió gota a gota Tf₂O (4,80 g, 17,0 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluye con agua enfriada con hielo y se agitó durante 15 min. La capa orgánica separada de esta manera se lavó secuencialmente con agua y salmuera. El residuo obtenido de esta manera se purificó por cromatografía en columna usando acetato de etilo al 4 % en hexano como eluyente para dar el producto deseado (en bruto) (6,80 g) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 Una mezcla de 4-(benciloxi)-5-cloro-2-(trifluorometilsulfonilo)benzoato de metilo en bruto (6,80 g), bis(pinacolato)diboro (5,80 g, 22,8 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,63 g, 7,71 mmol), KOAc (3,00 g, 30,6 mmol) en 1,4-dioxano (90 ml) se desgasificó con N₂ durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó a 70-80 °C durante 16 h. La TLC (EtOAc/PE=1/5) indicó el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se vertió en agua (400 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml×3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/PE=1/10) para conseguir el producto deseado en bruto (6,19 g, rendimiento cuant.), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 A una mezcla de éster metílico del ácido 4-benciloxi-5-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)benzoico en bruto (6,19 g) en EtOH (125 ml) se le añadió NaBH₄ (3,60 g, 38,5 mmol) en pequeñas porciones a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en HCl 6 N (125 ml) y se agitó a ta durante una noche. El sólido suspendido se filtró y se lavó con HCl 1 N para dar el producto deseado (3,50 g, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido de color amarillo.

30 A una solución de 6-(benciloxi)-5-clorobenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (1,00 g, 3,64 mmol) en EtOH (50 ml) a ta en atmósfera de N₂ se le añadió Pd al 10 %/C (0,10 g). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se mezcló con HCl 6 N. El sólido suspendido se filtró y se lavó con HCl 1 N para dar el producto deseado (600 mg, rendimiento del 89%) en forma de un sólido de color amarillo.

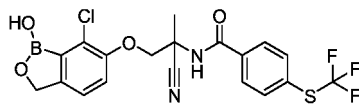
35 A una solución de 5-clorobenzo[c][1,2]oxaborol-1,6(3H)-diol (500 mg, 2,71 mmol) y K₂CO₃ (750 mg, 5,42 mmol) en MeCN (50 ml) se le añadió gota a gota 1-bromoacetona (750 mg, 5,42 mmol) a 15 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 15 °C durante una noche. La solución de reacción se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el producto deseado (580 mg, rendimiento del 89 %) en forma de un aceite.

40 A una solución de 1-(5-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-propan-2-ona (400 mg, 1,66 mmol) en MeOH (10 ml) se le burbujeó NH₃ de -30 °C a 0 °C durante 1 h. Después de lo cual, se añadió la solución a una mezcla de KCN (250 mg, 3,84 mmol) y NH₄Cl (400 mg, 7,48 mmol) en NH₃H₂O al 28 % (10 ml). La mezcla se cerró herméticamente y se agitó a ta durante 18h. La solución de reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y salmuera (25 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el producto deseado (400 mg, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color blanco.

45 A una solución de 2-amino-3-(5-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2] oxaborol-6-iloxi)-2-metilpropanonitrilo (250 mg, 0,94 mmol) y ácido 4-trifluorometoxibenzoico (290 mg, 1,41 mmol) en DMF (5 ml) a ta en atmósfera de N₂ se le añadieron HATU (711 mg, 1,87 mmol) y DIPEA (364 mg, 2,82 mmol) La mezcla de reacción se agitó a 30-35 °C durante una noche. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep. para conseguir un sólido (235 mg, rendimiento del 55 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,24 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,63 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 1,87 (s, 3 H) ppm; Pureza de HPLC: 98,1% a 220 nm y 98,5% a 254 nm; EM: m/z = 455,1 (M+1, IEN+).

Ejemplo 16

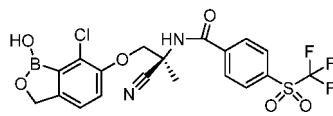
N-(1-(7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometil)benzamida



La solución de ácido 4-((trifluorometil)tio)benzoico (277 mg, 1,25 mmol), HATU(950 mg, 2,5 mmol) y DIPEA(645 mg, 5,0 mmol) en DMF (4 ml) se agitó a ta durante 30 min. Después, se añadió 2-amino-3-((7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2] oxaborol-6-il)oxi)-2-metilpropanonitrilo (400 mg, 1,5 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche, se añadió con agua, se extrajo con EA (50 ml x 3). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ ac. (50 ml x 3) y salmuera (50 ml x 3), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título *N*-(1-((7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)oxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida en forma de un sólido (190 mg, rendimiento del 27 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,18 (m, 2H), 7,96 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,86 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,33 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,40 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 1,86 (s, 3H) ppm. Pureza: 97,4% a 220 nm y 97,1% a 254 nm; EM: m/z = 471,1 (M+1, IEN+).

Ejemplo 17

(S)-N-(1-(7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometilsulfonyl)benzamida



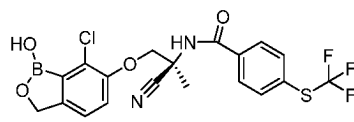
A la solución de ácido 4-(trifluorometiltio)benzoico (5 g, 22,5 mmol) disuelta en agua (50 ml) y ácido acético (150 ml) se le añadió permanganato potásico (20 g, 126,5 mmol) a ta. La reacción se agitó durante 16 h, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar ácido 4-(trifluorometilsulfonyl)benzoico (5 g, rendimiento del 87 %).

Se disolvió ácido 4-(trifluorometilsulfonyl)benzoico (2 g, 7,87 mmol) en DCM (20 ml) y SOCl₂ (20 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. Después, la solución se concentró al vacío para conseguir el cloruro de acilo, que se añadió a una mezcla de 2-amino-3-(7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-metilpropanonitrilo (2,1 g, 7,87 mmol) y DIPEA (3 g, 23,6 mmol) en THF (40 ml). La mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en EA (100 ml) y se lavó con salmuera (3 x 40 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida, y se purificó por HPLC prep. para dar *N*-(1-(7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometilsulfonyl)benzamida (*designado Ejemplo 17a*) (1,7 g, rendimiento del 43 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,46 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 8,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,34 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 1,88 (s, 3H) ppm; Pureza: 95,8 % a 220 nm; EM: m/z = 503,1 [M+1]⁺.

Seguendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, la mezcla racémica se separó para recoger el pico 1 dando el enantiómero quiral (*S*)-*N*-(1-(7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometilsulfonyl)benzamida. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,44 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 8,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,34 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 4,59 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 1,89 (s, 3H) ppm; Pureza: 99,6 % a 220 nm y 99,7 % a 254 nm; Pureza quiral: 99,6% a 220 nm; Rotación específica: [α] = +11,12° en CH₂Cl₂ a 20 °C EM: m/z = 503,2 [M+1]⁺.

Ejemplo 18

(S)-N-(1((7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)oxi)-2-cianopropan-2-il)-4-((trifluorometil)tio)benzamida



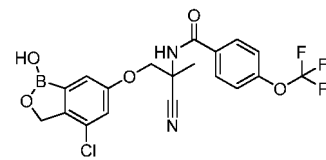
Una mezcla de ácido 4-((trifluorometil)tio)benzoico (1,84 g, 8,27 mmol) en DCM (20 ml) y SOCl₂ (20 ml) se agitó a 60 °C durante 1 h. La solución se concentró al vacío para conseguir el cloruro de acilo, que se añadió a una mezcla de 2-amino-3-(7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-metilpropanonitrilo (2,2 g, 8,27 mmol) y DIPEA (3,2 g, 24,8 mmol) en THF (50 ml). La mezcla se agitó a ta durante una noche y se concentró. El residuo se disolvió en EA (200 ml), se lavó con salmuera (3 x 30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para dar la (*S*)-*N*-(1((7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)oxi)-2-cianopropan-2-il)-4-((trifluorometil)tio)benzamida deseada en forma de un sólido de color pardo (1,8 g, rendimiento del 47 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,18 (m, 2H), 7,96 (d, 2H), 7,86 (d, 2H), 7,33-7,32 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,57 (d, 1H), 4,40 (d, 1H), 1,86 (s, 3H) ppm; Pureza de HPLC: 97,4% a 220 nm y 97,1% a 254 nm. EM: m/z = 471,1 (M+1, IEN+).

Seguendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, la mezcla racémica se separó para recoger el pico 1 dando el enantiómero quiral (*S*)-*N*-(1((7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)oxi)-2-cianopropan-2-il)-4-

((trifluorometil)tio)benzamida. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 9,17 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,96 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,86 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,36-7,32 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,58 (d, *J*= 9,2 Hz, 1H), 4,40 (d, *J*= 9,2 Hz, 1H), 1,87 (s, 3H) ppm. EM: *m/z* = 471 (M+1, IEN+). Pureza de HPLC: 95,9% a 220 nm y 97,9% a 254 nm. Pureza de HPLC quiral: 98,5%. Rotación específica: [α] +9,06° en CH₂Cl₂ a 20 °C.

5 Ejemplo 19

N-(1-(4-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



A una solución de 1-cloro-3,5-dimetoxibenceno (10,0 g, 58 mmol) en DMF(70,0 ml) se le añadió gota a gota POCl₃ (17 ml, 18,4 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min y a 100 °C durante 2 h adicionales. La reacción resultante se vertió en agua enfriada con hielo, se extrajo con EA, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (7,7 g, rendimiento del 66 %).

A una solución de 2-cloro-4,6-dimetoxibenzaldehído (8,0 g, 39,9 mmol) en DCM (50,0 ml) se le añadió gota a gota BBr₃ (170 ml, 170 mmol, 1 M) a 0 °C en atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche, se inactivó con agua enfriada con hielo, se concentró, se extrajo con EA tres veces, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar el producto deseado en forma de un sólido de color rojo (5,0 g, rendimiento del 73,5 %).

A una solución de 2-cloro-4,6-dihidroxibenzaldehído (5 g, 29 mmol) en DCM (100,0 ml) se le añadió DHP (5 ml, 54,8 mmol) y después p-toluenosulfonato de piridinio (PPTS, 0,72 g, 2,92 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche, se inactivó con NaHCO₃ sat. a 0 °C, extrajo con DCM tres veces, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto deseado en forma de un aceite incoloro (5 g, rendimiento del 66,0 %).

A una solución de 2-cloro-6-hidroxi-4-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)benzaldehído (4,0 g, 15,6 mmol) y piridina(6 ml) en DCM (60 ml) se le añadió Tf₂O (4,0 ml, 24,4 mmol) a -10 °C en atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h, se inactivó con salmuera fría, extrajo con DCM tres veces, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:EA=100:1) para dar el compuesto deseado en forma de un aceite incoloro (4,0 g, rendimiento del 66,2 %).

La solución de trifluorometano sulfonato de 3-cloro-2-formil-5-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)fenilo (4,0 g, 10,1 mmol), bis(pinacolato)diboro (8,0 g, 32,48 mmol), PdCl₂(dppf)₂ (400 mg, 0,52 mmol) y KOAc (3,09 g, 31,48 mmol) en 1,4-dioxano(80,0 ml) se agitó en atmósfera de N₂ a ta durante 10 min y a 80 °C durante 1,5 h. Se inactivó con agua fría, se extrajo con EA tres veces, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto deseado en forma de un aceite incoloro (4 g).

A una solución de 2-cloro-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (4 g, 10,1 mmol) en MeOH (50,0 ml) se le añadió NaBH₄ (775 mg, 20,4 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h, se inactivó con NH₄Cl sat., se extrajo con EA tres veces, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH y se mezcló con HCl 3 N a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante 2 h, se extrajo con EA, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanco (470 mg, rendimiento del 25 %).

A una mezcla de 4-clorobenzo[*c*][1,2]oxaborol-1,6(3H)-diol (200 mg, 1,08 mmol) y K₂CO₃ (450 mg, 3,26 mmol) en acetona (10 ml) se le añadió 1-bromopropan-2-ona (150 mg, 1,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una noche y se enfrió hasta ta. La reacción resultante se repartió entre EA y H₂O, se extrajo con EA tres veces (50 ml×3). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml×3), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto deseado en forma de un aceite, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. (160 mg, rendimiento del 65,0 %).

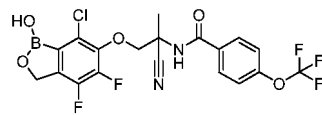
A la solución en agitación de NaCN (51,5 mg, 1,05 mmol), NH₃H₂O al 25 % (1,5 ml) en MeOH (1,0 ml) se le añadió NH₄Cl (64,2 mg, 1,2 mmol), seguido de 1-((4-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-il)oxi)propan-2-ona (160 mg, 0,7 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche, se inactivó con agua y se extrajo con EA (50 ml×3). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml×3), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo (150 mg, rendimiento del 57,4 %).

Una solución de ácido 4-(trifluorometoxi)benzoico (138,0 mg, 0,67 mmol), HATU (513 mg, 1,35 mmol) y DIPEA (348 mg, 2,7 mmol) en DMF (1,5 ml) se agitó a ta durante 30 min antes de añadirse 2-amino-3-((4-cloro-1-hidroxi-1,3-

dihidrobenzo[c][1,2] oxaborol-6-il)oxi)-2-metilpropanonitrilo (150 mg, 0,56 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche, se añadió con agua y se extrajo con EA (50 ml×3). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ ac. (50 ml×3) y salmuera (50 ml×3), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar *N*-(1-(4-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida en forma de un sólido de color blanco (37 mg, rendimiento del 15,6 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,42 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,56 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,36 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 1,82 (s, 2H) ppm. Pureza: 96,4 % (220 nm); EM: 455 (M+1, IEN+).

Ejemplo 20

10 *N*-(1-(7-cloro-4,5-difluoro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



15 A una solución de 5-bromo-1,2-difluoro-3-metoxibenceno (8,9 g, 39,9 mmol) en THF (200 ml), se le añadió gota a gota LDA (17,6 ml, 43,9 mmol) a -78 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h. Se añadió DMF (9,6 g, 131,7 mmol) a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C durante 4 h. La reacción se interrumpió con NH₄Cl ac. saturado, se extrajo con EA, se secó sobre Na₂SO₄ y se volvió a cristalizar para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (6 g, rendimiento del 60 %). RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,20 (s, 1H), 7,04-7,06 (m, 1H), 3,99 (s, 3H) ppm.

20 A una solución de 6-bromo-2,3-difluoro-4-metoxibenzaldehído (6 g, 23,9 mmol) en MeOH (120 ml), se le añadió NaBH₄ (1,1 g, 28,7 mmol) a ta. Se agitó a ta durante 1 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en EA, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (6 g, rendimiento del 99 %).

25 A una solución de (6-bromo-2,3-difluoro-4-metoxifenil)metanol (6 g, 23,9 mmol) y DHP (4,36 ml, 47,8 mmol) en DCM (120 ml), se le añadió PPTS (602 mg, 2,4 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite incoloro (7 g, rendimiento del 87 %).

30 A una solución de 2-((6-bromo-2,3-difluoro-4-metoxibencil)oxi)tetrahydro-2H-pirano (5,3 g, 15,7 mmol) en THF (80 ml), se le añadió gota a gota BuLi (7,5 ml, 18,8 mmol) a -78 °C. Después de agitarse a -78 °C durante 2 h, se añadió gota a gota (Z-PrO)₃B (5,5 ml, 23,6 mmol) a la misma temperatura y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. La reacción se interrumpió con NH₄Cl ac., se extrajo con EA, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (1,3 g, rendimiento del 41 %).

35 A una solución de 4,5-difluoro-6-metoxibenzo [c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (900 mg, 4,5 mmol) en DCM (25 ml), se le añadió gota a gota BBr₃ (4,1 ml, 45 mmol) a -78 °C. La mezcla resultante se agitó durante una noche, se vertió en agua enfriada con hielo, se extrajo con EA, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color pardo (840 mg).

40 A una solución de 4,5-difluorobenzo[c][1,2]oxaborol-1,6(3H)-diol (840 mg, 4,5 mmol) en CHCl₃ (25 ml), se le añadió SO₂Cl₂ (3,6 ml, 45 mmol) a ta en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h, se inactivó con agua, se extrajo con EA, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto deseado en bruto en forma de un sólido de color pardo. Se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional (570 mg).

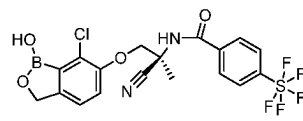
45 A una mezcla de 7-cloro-4,5-difluorobenzo[c][1,2]oxaborol-1,6(3H)-diol (570 mg, 2,6 mmol) y K₂CO₃ (1,1 g, 7,8 mmol) en acetona (25 ml), se le añadió cloroacetona (0,6 ml, 7,8 mmol) a ta en una atmósfera de argón. La mezcla se calentó a 60 °C durante una noche. Se evaporó a presión reducida dando el residuo que se diluyó con agua, se acidificó con HCl a pH = 4-5, se extrajo con EA, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto en bruto en forma de un sólido de color pardo (380 mg, en bruto). Parte del producto en bruto (200 mg) se purificó por HPLC prep. para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (65 mg).

50 A una solución de NACN (17 mg, 0,35 mmol) en NH₃H₂O (1 ml) y MeOH (1 ml) se le añadió NH₄Cl (23 mg, 0,43 mmol) a ta. Se agitó durante 5 min en una atmósfera de argón, y se añadió 1-((7-cloro-4,5-difluoro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)oxi)propan-2-ona (65 mg, 0,24 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla resultante se acidifica a pH = 7 y se extrajo con EA (2 x 8 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (40 mg, rendimiento del 55 %).

A una solución de ácido 4-(trifluorometoxi)benzoico (27 mg, 0,13 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron HATU (60 mg, 0,16 mmol) y DIPEA (51 mg, 0,4 mmol). Se agitó a ta durante 2 h y se añadió 2-amino-3-((7-cloro-4,5-difluoro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2] oxaborol-6-il) oxi)-2-metilpropanonitrilo (40 mg, 0,13 mmol). La mezcla se agitó a ta en una atmósfera de argón durante una noche. La mezcla resultante se extrajo con EA (2 x 4 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC prep. para proporcionar *N*-(1-((7-cloro-4,5-difluoro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)oxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (6,5 mg, rendimiento del 10 %) en forma de un polvo de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,48 (s a, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,64 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 1,90 (s, 3H) ppm; Pureza de HPLC: 96,3% a 220 nm; EM: *m/z* = 491,0 (M+1, IEN+).

Ejemplo 21

(S)-*N*-(1-(7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(pentafluorotio)benzamida

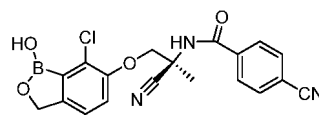


Una mezcla de ácido 4-(pentafluorotio)benzoico (4,0 g, 16,1 mmol), HATU (8,0 g, 20,96 mmol) y DIPEA (6,0 g, 48,3 mmol) en DMF (50 ml) se agitó a ta durante 30 min. A la mezcla se le añadió 2-amino-3-((7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2] oxaborol-6-il)oxi)-2-metilpropanonitrilo (4,5 g, 18,8 mmol). La mezcla se agitó a 35 °C durante una noche. La reacción se repartió entre EA y H₂O y la fase acuosa se extrajo con EA (100 ml×3). Las capas orgánicas combinadas se lavó con NaHCO₃ sat., salmuera (50 ml×3) y se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración a presión reducida dio el residuo, que se purificó por cromatografía en columna proporcionando el compuesto deseado *N*-(1-(7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(pentafluorotio)benzamida (*designado Ejemplo 21a*) en forma de un sólido de color blanco (1,6 g, rendimiento del 21,3 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,24 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,08-8,06 (m, 4H), 7,36-7,32 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,58 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,39 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 1,88 (s, 3H) ppm; Pureza de HPLC: 99,4% a 220 nm y 98,5% a 254 nm; IEN: EM: *m/z* = 497,0 (M+1, IEN+).

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, la mezcla racémica se separó para recoger el pico 1 dando el enantiómero quiral (*S*)-*N*-(1-(7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(pentafluorotio)benzamida. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,24 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,09-8,03 (m, 4H), 7,36-7,32 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,58 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,42 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 1,88 (s, 3H) ppm; Pureza de HPLC: 99,4% a 220 nm y 98,4% a 254 nm; Pureza de HPLC quiral: 100% a 230 nm; IEN: EM: *m/z* = 495,0 (M-1, IEN-).

Ejemplo 22

(S)-*N*-(1-(7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-cianobenzamida

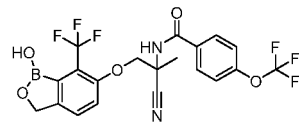


Una mezcla de ácido 4-cianobenzoico (2,65 g, 18,05 mmol), HATU (7,50 g, 19,6 mmol) y DIPEA (5,82 g, 45,1 mmol) en DMF (50 ml) se agitó a ta durante 30 min antes de añadirse 2-amino-3-((7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)oxi)-2-metilpropanonitrilo (4,0 g, 15,04 mmol). La mezcla se agitó a 35 °C durante una noche. La reacción se repartió entre EA y se extrajo H₂O con EA (100 ml×3), se lavó con NaHCO₃ saturado, salmuera (50 ml×3), se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para dar *N*-(1-(7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-cianobenzamida (*designado Ejemplo 22a*) en forma de un sólido de color blanco (1,2 g, rendimiento del 20,1 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,22 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,01 (s, 4H), 7,33-7,32 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,58 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,40 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 1,87 (s, 3H) ppm. Pureza de HPLC: 97,7% a 220 nm y 96,8% a 254 nm; IEN: EM: *m/z* = 394,1 (M-1, IEN-).

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, la mezcla racémica se separó para recoger el pico 1 dando el enantiómero quiral (*S*)-*N*-(1-(7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-cianobenzamida. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,23 (s, 1H), 9,14 (s a, 1H), 8,01 (s, 4H), 7,33-7,32 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,58 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,41 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 1,87 (s, 3H) ppm. Pureza de HPLC: 97,4% a 220 nm y 97,4% a 254 nm; Pureza de HPLC quiral: 98,1% a 230 nm; IEN: EM: *m/z* = 396,2 (M+1, IEN+).

Ejemplo 23

N-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-(trifluorometil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



- 5 A una solución de 2,4-dihidroxibenzoato de metilo (4,2 g, 25 mmol) en H₂O/MeOH/THF (90 ml, 1:1:1) se le añadió yodo (6,73 g, 26,5 mmol) y NaHCO₃ (2,31 g, 27,5 mmol) en una porción a 0 °C. Después de agitar durante 1 h, el precipitado se separó por filtración. El sólido se lavó con agua varias veces y se secó para dar el producto deseado (3,5 g, rendimiento del 48 %) en forma de un sólido de color gris.
- 10 Se añadió BnBr (1,88 g, 11,0 mmol) a una solución de 2,4-dihidroxi-3-yodobenzoato (1,47 g, 5,0 mmol) y Cs₂CO₃ (3,59 g, 11,0 mmol) en DMF (50 ml). La mezcla se agitó durante 18h, se añadió con agua (100 ml) y se agitó durante 1 h. Se extrajo con EA, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE-EA (6:1) para dar el producto deseado (1,97 g, rendimiento del 83%) en forma de un sólido de color blanco.
- 15 Se añadió FSO₂CF₂CO₂CH₃ (2,83 g, 14,75 mmol) a una mezcla de 2,4-bis(benciloxi)-3-yodobenzoato de metilo (1,4 g, 2,95 mmol), HMPA (2,64 g, 14,75 mmol) y CuI (1,13 g, 5,9 mmol) en DMF (40 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 18h y se enfrió hasta ta. Se añadió con NH₄Cl acuoso y se extrajo con EA dos veces. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ saturado, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE-EA (6:1) para dar el producto deseado (0,93 g, rendimiento del 76%) en forma de un sólido de color blanco.
- 20 La solución de 2,4-bis(benciloxi)-3-(trifluorometil)benzoato de metilo (0,93 g, 2,23 mmol) en MeOH (30 ml) se hidrogenó usando Pd al 10 %/C (100 mg) como catalizador a presión atmosférica durante una noche. El catalizador se retiró por filtración a través de Celite y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto deseado (505 mg, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color gris.
- 25 Una solución de 2,4-dihidroxi-3-(trifluorometil)benzoato de metilo (708 mg, 3,0 mmol), NaHCO₃ (290 mg, 3,45 mmol) y KI (100 mg, 0,6 mmol) en MeCN (40 ml) se calentó lentamente a 60 °C antes de añadirse BnBr (616 mg, 3,6 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla se enfrió hasta ta y se evaporó. El residuo se inactivó HCl ac. al 10 % a pH=6 y se extrajo con EA (50 ml*2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml*2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE-EA (5:1) para dar el producto deseado (667 mg, rendimiento del 68%) en forma de un sólido de color blanco.
- 30
- 35 A una solución de 4-(benciloxi)-2-hidroxi-3-(trifluorometil)benzoato de metilo (652 mg, 2,0 mmol) y Et₃N (606 mg, 6,0 mmol) en DCM (30 ml) a 0 °C, se le añadió gota a gota (Tf)₂O (846 mg, 3,0 mmol) en DCM (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (50 ml*2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE-EA (8:1) para dar el producto deseado (834 mg, rendimiento: 91%) en forma de un sólido de color blanco.
- 40 A una solución de 4-(benciloxi)-3-(trifluorometil)-2-(trifluorometilsulfonilo)benzoato de metilo (378 mg, 0,83 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (563 mg, 2,49 mmol) y KOAc (244 mg, 2,49 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se le añadió PdCl₂(dppf)₂ (61 mg, 0,083 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C en una atmósfera de argón durante una noche. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE-EA (5:1) para dar el producto deseado (295 mg, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 45 A una solución de 4-(benciloxi)-2-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3-(trifluorometil)benzoato de metilo (211 mg, 0,5 mmol) en THF seco (10 ml) se le añadió LiAlH₄ (57 mg, 1,5 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4h y después se añadió con HCl 3 N a pH=2. La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. El disolvente se evaporó, el residuo se purificó por HPLC prep. para dar el producto deseado (43 mg, rendimiento del 28 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 50 La solución de 6-(benciloxi)-7-(trifluorometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (125 mg, 0,41 mmol) en MeOH (10 ml) se hidrogenó usando Pd al 10 %/C (15 mg) como catalizador a presión atmosférica durante una noche. El catalizador se retiró por filtración a través de Celite y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto deseado (84 mg, rendimiento del 95%) en forma de un sólido de color gris.

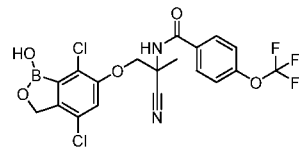
A una solución de 7-(trifluorometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1,6(3H)-diol (146 mg, 0,67 mmol) y K₂CO₃ (277 mg, 2,01 mmol) en acetona (15 ml) se le añadió bromoacetona (184 mg, 1,34 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. y después TLC prep. eluido con PE-EA (3:2) para dar el producto deseado (48 mg, rendimiento del 26 %) en forma de un sólido de color blanco.

Una mezcla de 1-(1-hidroxi-7-(trifluorometil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]-oxaborol-6-iloxi)propan-2-ona (48 mg, 0,18 mmol), NH₄Cl (19 mg, 0,36 mmol) y amoniaco (7 N en MeOH, 1 ml) en MeOH (3 ml) se agitó a ta durante 20 min antes de la adición de NaCN (22 mg, 0,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h. Se añadió DCM (50 ml) y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se lavó con THF. La solución de THF se evaporó rotatoriamente para dar el producto deseado (en bruto) en forma de un sólido de color blanco (54 mg). Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Una solución de ácido 4-(trifluorometoxi)benzoico (45 mg, 0,22 mmol), HATU (137 mg, 0,36 mmol) y DIPEA (70 mg, 0,54 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a ta durante 30 min antes de añadirse 2-amino-3-(1-hidroxi-7-(trifluorometil)-1,3-dihidrobenzo-[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-metilpropanonitrilo (54 mg, en bruto, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Se purifica por HPLC prep. para dar *N*-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-(trifluorometil)-1,3-dihidrobenzo-[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (12 mg, rendimiento del 14 % en dos etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,11 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,62 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,39 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 1,83 (s, 3H) ppm; Pureza de HPLC: 100% a 214 nm y 100 % a 254 nm; EM: *m/z* = 489,0 (M+1, IEN+).

Ejemplo 24

N-(2-ciano-1-(4,7-dicloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



A una solución de 3-bromo-5-clorofenol (20,6 g, 100 mmol) e imidazol (145 g, 220 mmol) en DMF (80 ml) se le añadió TBDMSCI (16,5 g, 110 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a ta durante una noche. Se añadió agua a 0 °C y la capa acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 100:1) para dar el producto deseado en forma de un aceite incoloro (33 g).

A una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (7,33 g, 52 mmol) en THF (150 ml) se le añadió lentamente *n*-butillitio (20,8 ml, 52 mmol) a -78 °C. Se agitó a 0 °C durante 1 h. Después, la mezcla se volvió a enfriar a -78 °C y se añadió una solución de (3-bromo-5-clorofenoxi)-(terc-butil)dimetilsilano (12,8 g, 40 mmol) en 50 ml de THF. Se agitó a -78 °C durante 2 h antes de añadirse DMF (5,8 g, 80 mmol). La mezcla se agitó -78 °C durante 1 h, añadida con HCl 1 N hasta pH=4 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar un sólido, que se enjuagó con DCM para dar el producto deseado (6 g, rendimiento del 64 %).

A una solución de 2-bromo-6-cloro-4-hidroxibenzaldehído (2,3 g, 10 mmol) en MeOH (100 ml) a 0 °C se le añadió en porciones NaBH₄ (1,1 g, 30 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h. Se añadió NH₄Cl acuoso y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó y se concentró para dar el producto deseado (1,6 g, rendimiento del 69 %).

A 0 °C, se le añadió lentamente TFA (260 mg, 2,3 mmol) a una mezcla de etoxieteno (5,0 g, 69,6 mmol) y 3-bromo-5-cloro-4-(hidroximetil)fenol (5,5 g, 23,2 mmol) en DCM (200 ml). Se calentó lentamente hasta ta y se agitó durante una noche. La mezcla se lavó H₂O, se secó, se concentró y se purificó por columna para dar el producto deseado (4,5 g, rendimiento del 51 %).

A una solución de 1-bromo-3-cloro-5-(1-etoxietoxi)-2-((1-etoxietoxi)metil)benceno (3,8 g, 10 mmol) y B(O-*i*Pr)₃ (TIPB, 3,3 g, 12 mmol) en THF (50 ml) se le añadió *n*-BuLi (2,5 N, 5,2 ml, 13 mmol) a -78 °C. Se agitó durante 1 h y después se calentó lentamente a 0 °C. Se añadió HCl 2 N hasta pH=6. Se añadió EtOAc y los orgánicos se separaron, se secaron y se concentraron hasta el producto deseado (3,1 g, en bruto).

A una solución de ácido 3-cloro-5-(1-etoxietoxi)-2-((1-etoxietoxi)metil)fenilborónico (3,1 g, 8,9 mmol) en acetona (20 ml) se le añadió HCl 4 N (14 ml). Se agitó a ta durante 5 h. La monitorización por TLC mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y se lavó con hexano para dar el producto deseado (1,7 g).

A una solución de 4-clorobenzo[c][1,2]oxaborol-1,6(3H)-diol (1,75 g, 9,5 mmol) en DCM (80 ml) y DMF (15,0 ml) se le añadió NCS (1,37 g, 10,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche, y la reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el producto deseado en

forma de un sólido de color blanco (2 g, rendimiento del 95 %).

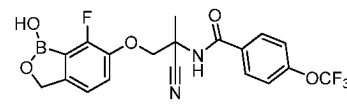
A una solución en agitación de 4,7-diclorobenzo[c][1,2]oxaborol-1,6(3H)-diol (3,0 g, 13,2 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió lentamente NaH (660 mg, 27,5 mmol) a 0 °C, y se agitó durante 10 min antes de añadirse lentamente bromoacetona (3,74 g, 27,5 mmol) a la misma temperatura. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 3 h. La mezcla se vertió en agua, se acidificó con una solución de HCl diluido HCl a pH=5 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó y se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM:MeOH=100:1 a 30:1) para dar el producto deseado (1,0 g).

A una solución en agitación de 1-(4,7-dicloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc[1,2] oxaborol-6-iloxi)propan-2-ona (1,0 g, en bruto, 3,6 mmol) y NH₄Cl (390 mg, 7,3 mmol) en NH₃MeOH 7 N (30 ml) se le añadió TMSCN (723 mg, 7,3 mmol) en una porción. Se agitó a ta durante una noche. La monitorización por TLC mostró el compuesto cetona consumido. La mezcla se concentró para dar un residuo, que después se disolvió con EtOAc (50 ml). Después de lavarse con agua, la capa orgánica se secó y se concentró para dar el producto deseado (en bruto, 600 mg), que se usó para la siguiente etapa sin purificación.

A una mezcla en agitación de 2-amino-3-(4,7-dicloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc[1,2] oxaborol-6-iloxi)-2-metilpropanonitrilo (600 mg, en bruto, 2,0 mmol) y DIPEA (645 mg, 5,0 mmol) en THF seco (20 ml) se le añadió gota a gota una solución de cloruro de 4-(trifluorometoxi)benzoilo (449 mg, 2,0 mmol) en THF (2 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se calentó lentamente hasta ta y se agitó durante una noche. Se añadió HCl diluido hasta pH=5 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó y se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM:MeOH=50:1 a 10:1) para dar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó además por HPLC prep. (Columna: Agilent XDB-C18, 150 mm*20 mm 5µm, fase móvil A: H₂O+TFA al 0,1 %; fase móvil B: ACN, B al 40-100 %, caudal:30 ml/min) para dar N-(2-ciano-1-(4,7-dicloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc[1,2] oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida en forma de un sólido de color blanco (80 mg). RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 9,41 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,98 (d, 2H, J =8,0 Hz), 7,51 (d, 2H, J =8,0 Hz), 7,49 (s, 1H), 4,90 (dd, 2H), 4,61 (d, 1H, J =9,6 Hz), 4,45 (d, 1H, J =9,6 Hz), 1,85 (s, 3H) ppm; Pureza de HPLC: 97,9% a 220 nm y 95,8% a 254 nm. EM: m/z = 489,0 (M+1, IEN+).

Ejemplo 25

N-(2-ciano-1-(7-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



A una solución en agitación de 1,2,3-trifluoro-4-nitrobenceno (80 g, 0,45 mmol) en MeOH (800 ml) se le añadió lentamente MeONa (54 g, 0,99 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. La TLC mostró que la reacción se completó. El disolvente se evaporó y el residuo se lavó con agua, se acidificó con una solución de HCl diluido HCl a pH=7,0 y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos separados se secaron y se concentraron para dar un residuo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE:EtOAc=100:1 a 30:1) para dar el producto deseado (72 g, rendimiento del 80 %).

A una mezcla de 2-fluoro-1,3-dimetoxi-4-nitrobenceno (30,0 g, 0,15 mol) y NH₄Cl (31,2 g, 0,6 mol) en disolventes mezclas de H₂O (155 ml) y etanol (620 ml) se le añadió polvo de hierro (67,2 g, 1,2 mol) en pequeñas porciones. Después de completarse la adición, la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h en una atmósfera de nitrógeno, se filtró a través de celite y se concentró al vacío. El residuo se extrajo con CH₂Cl₂ (3*300 ml). Los orgánicos separados se secaron y se concentraron para dar 3-fluoro-2,4-dimetoxianilina en bruto, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

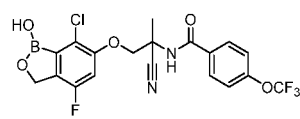
A una solución de 3-fluoro-2,4-dimetoxianilina (30 g, 0,18 mol) en THF/HCl conc./H₂O (v:v=1:1:1, 210 ml) se le añadió gota a gota una solución de NaNO₂ (18 g, 0,26 mol, 3M) por debajo de 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h, y después se añadió una solución de KI (58 g, 0,35 mmol) lentamente gota a gota durante 0,5 h. La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Después, la mezcla se evaporó y se extrajo con EtOAc (3*300 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE:EtOAc =100:1 hasta 40:1) para dar el producto deseado (24,67 g, rendimiento del 50 %) en forma de un sólido de color blanco.

A una solución en agitación de 2-fluoro-4-yodo-1,3-dimetoxibenceno (20 g, 70,9 mmol) en THF (250 ml) se le añadió n-BuLi (2,5M, 29,8 ml) gota a gota a -78 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 0,5 h. Después, se añadió gota a gota DMF (7,76 g, 106,3 mmol) a -78 °C. Después, la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla se inactiva con NH₄Cl saturado, se extrajo con EtOAc (2*200 ml). Los extractos combinados se lavaron con una solución 1 N de HCl, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar un residuo, que se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (PE:EtOAc=90:1 hasta 50:1) para dar el producto deseado (11,7 g, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color blanco.

- 5 A una solución en agitación de 3-fluoro-2,4-dimetoxibenzaldehído (10 g, 54,2 mmol) en DCM (200 ml) se le añadió lentamente BBr_3 (40,76 g, 16,3 mmol) a -78°C . La mezcla se calentó lentamente hasta ta y se agitó durante 6 h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo, se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se secaron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE:EtOAc=50:1 hasta 10:1) para dar el producto deseado (8,0, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 10 A una mezcla de 3-fluoro-2,4-dihidroxibenzaldehído (2 g, 12,8 mmol) y K_2CO_3 (1,7 g, 12,8 mmol) en acetona (20 ml) se le añadió MOMCl (1,5 g, 19,2 mmol) lentamente a 0°C . La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 5 h, se vertió en agua, se lavó con NaHCO_3 saturado y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos separados se secaron y se concentraron para dar un residuo, que se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (PE:EtOAc=100:1 a 30:1) para dar el producto deseado (1,8 g, rendimiento del 70 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 15 A una solución en agitación de 3-fluoro-2-hidroxi-4-(metoximatoxi)benzaldehído (3 g, 14,9 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió piridina (2,35 g, 29,8 mmol) a 0°C . Se agitó durante 10 min. Después, se añadió gota a gota Tf_2O (4,62 g, 16,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 4 h. La mezcla se vertió en agua, se ajustó con una solución de HCl diluido a pH=7 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó y se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc =100:1 a 30:1) para dar el producto deseado (3,1 g, rendimiento del 61 %).
- 20 A una solución en agitación de trifluorometano sulfonato de 2-fluoro-6-formil-3-(metoximatoxi)fenilo (3,0 g, 9,04 mmol), $(\text{PinB})_2$ (4,59 g, 18,1 mmol) y KOAc (1,78 g, 18,1 mmol) en dioxano seco (40 ml) se le añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,74 g, 0,9 mmol) en atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se agitó a $70-75^\circ\text{C}$ durante 1 h. y se filtró. El filtrado se concentró para dar un producto en bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc =40:1 hasta 27:1) para dar el producto deseado (2,43 g, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 25 A una mezcla de 3-fluoro-4-(metoximatoxi)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) benzaldehído (2,3 g, 7,42 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió cuidadosamente NaBH_4 (1,33 g, 37,1 mmol) a 0°C . Después, la mezcla se agitó a ta durante 0,5 h, añadida con HCl conc. (6 ml) y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se extrajo con EtOAc (2×50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM:MeOH =100:1 hasta 40:1) para dar el producto deseado (0,7 g, rendimiento del 60 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 30 A una solución en agitación de 7-fluorobenzo[c][1,2]oxaborol-1,6(3H)-diol (0,6 mg, 2,87 mmol) y K_2CO_3 (0,77 g, 55,65 mmol) en acetona (15 ml) se le añadió 1-bromopropan-2-ona (0,96 g, 7,14 mmol) en atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se agitó ta durante una noche, se filtró y se concentró para dar un producto en bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM:CH₃OH=125:1 hasta 70:1) para dar el producto deseado (179 mg, rendimiento del 20 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 35 A una solución en agitación de 1-(7-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-ona (179 mg, 0,72 mmol) en NH_3 de MeOH (7 N, 8 ml) se le añadió NH_4Cl (189 mg, 3,58 mmol) y TMSCN (213 mg, 2,15 mmol) a 0°C . La mezcla se agitó a ta durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se lavó con THF (50 ml) y se filtró. El filtrado se evaporó y el producto en bruto, el producto deseado (160 mg), se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 40 A una mezcla en agitación de 2-amino-3-(7-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2] oxaborol-6-iloxi)-2-metilpropanonitrilo (160 mg, en bruto, 0,64 mmol) y DIPEA (165 mg, 1,28 mmol) en THF seco (20 ml) se le añadió gota a gota una solución de cloruro de 4-(trifluorometoxi)benzoílo (143 mg, 0,64 mmol) en THF (10 ml) a 0°C . La mezcla resultante se calentó lentamente hasta ta y se agitó durante una noche. Se añadió HCl diluido hasta pH=5,0. Se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó y se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM:MeOH=100:1 a 30:1) para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (85 mg, rendimiento del 30 % en dos etapas).
- 45

Ejemplo 26

N-(1-(7-cloro-4-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



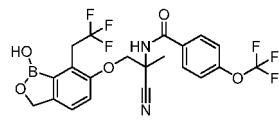
- 50 A una solución de 3-bromo-5-fluorofenol (19 g, 100 mmol) e imidazol (15 g, 220 mmol) en DMF (80 ml) se le añadió TBDMSCI (16,5 g, 110 mmol) a 0°C , y la mezcla se agitó a ta durante una noche. Se añadió agua a 0°C y la capa acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA=100:1) para dar el producto deseado en forma de un

aceite incoloro (30 g).

- 5 A una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (HTMP, 6 g, 42,5 mmol) en THF (200 ml) se le añadió n-BuLi (2,5 N, 17 ml, 42,6 mmol) a -78 °C. Después se calentó lentamente hasta 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 0,5 h. La mezcla se volvió a enfriar hasta -78 °C, y se añadió lentamente una solución de (3-bromo-5-fluorofenoxi)(terc-butildimetilsilano) (10 g, 32,8 mmol) en THF (80 ml) durante un periodo de 0,5 h. Se agitó a la misma temperatura durante 1,5. Se añadió DMF (4,8 g, 66 mmol), se agitó a -78 °C durante 1 h, y después se calentó lentamente hasta -10 °C. Se añadió HCl 2 N hasta pH=3. Los extractos orgánicos se separaron, se secaron y se concentraron hasta un residuo, que se lavó con hexano para dar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (2,6 g, rendimiento del 36 %).
- 10 A una solución de 2-bromo-6-fluoro-4-hidroxibenzaldehído (2,6 g, 11,9 mmol) en MeOH (100 ml) a 0 °C se le añadió NaBH₄ (1,4 g, 35,7 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a ta durante 1 h. Se añadió NH₄Cl ac. y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos separados se secaron y se concentraron para dar el producto deseado (2,2 g, rendimiento del 85 %).
- 15 A 0 °C, se añadió lentamente TFA (26 mg, 0,23 mmol) a una mezcla de etoxieteno (980 mg, 13,6 mmol) y 3-bromo-5-fluoro-4-(hidroximetil)fenol (1 g, 4,5 mmol) en DCM (30 ml). Se calentó lentamente hasta ta y se agitó durante una noche. Se añadió con más DCM, se lavó con H₂O, se secó, se concentró y se purificó por columna para dar el producto deseado (900 mg, rendimiento del 55 %).
- 20 A una solución de 1-bromo-5-(1-etoxietoxi)-2-((1-etoxietoxi)metil)-3-fluorobenceno (2,5 g, 6,85 mmol) y B(O-iPr)₃ (1,55 g, 8,2 mmol) en THF (30 ml) se le añadió n-BuLi (2,5 N, 3,6 ml, 8,9 mmol) a -78 °C, se agitó durante 1 h, y después se calentó lentamente a 0 °C. Se añadió HCl 2 N hasta que el pH=6. Se añadió EtOAc y la capa orgánica se separó, se secó y se concentró para dar un residuo del ácido 5-(1-etoxietoxi)-2-((1-etoxietoxi) metil)-3-fluorofenilborónico (2 g, en bruto).
- 25 Una solución de HCl 4 N (8 ml), ácido 5-(1-etoxietoxi)-2-((1-etoxietoxi)metil)-3-fluorofenilborónico (2 g, en bruto, 6 mmol) en acetona (20 ml) se agitó a ta durante una noche y se concentró para dar un residuo sólido. Se añadió EtOAc para disolver el sólido y se añadió lentamente hexano mientras se agitaba. Se formó un precipitado. La filtración dio el producto deseado en forma de un sólido de color gris (800 mg, 79 %).
- A una solución de 4-fluorobenzo[c][1,2]oxaborol-1,6(3H)-diol (800 mg, 4,8 mmol) en DCM (50 ml) y DMF (7 ml) se le añadió NCS (636 mg, 4,87 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para dar el producto deseado (500 mg).
- 30 A una solución en agitación de 7-cloro-4-fluorobenzo[c][1,2]oxaborol-1,6(3H)-diol (500 mg, 2,5 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió lentamente NaH (200 mg, 5 mmol) a 0 °C. Se agitó durante 10 min antes de añadirse lentamente bromo-acetona (685 mg, 5 mmol) a la misma temperatura. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 3 h, se vertió en agua, se acidificó con HCl diluido a pH=5,0 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó y se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM:MeOH=100:1 hasta 10:1) para proporcionar el producto deseado (300 mg).
- 35 A una solución en agitación de 1-(7-cloro-4-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2] oxaborol-6-iloxi)propan-2-ona (100 mg, en bruto, 0,35 mmol) y NH₄Cl (40 mg, 0,7 mmol) en NH₃ 7 N de MeOH (10 ml) se le añadió TMSCN (70 mg, 0,7 mmol) en una porción. Se agitó a ta durante una noche, se concentró para dar un residuo. Se disolvió en EtOAc, se lavó con H₂O, se secó y se concentró para dar el producto deseado (en bruto, 100 mg), que se usó para la siguiente etapa sin purificación.
- 40 A una mezcla en agitación de 2-amino-3-(7-cloro-4-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2] oxaborol-6-iloxi)-2-metilpropanonitrilo (100 mg, en bruto, 0,35 mmol) y DIPEA (90 mg, 0,7 mmol) en THF seco (20 ml) se le añadió una solución de cloruro de 4-(trifluorometoxi)benzoílo (0,1 N, 5 ml, 0,52 mmol) en THF (5 ml) gota a gota a 0 °C. Después de la adición, la mezcla resultante se calentó lentamente a ta y se agitó durante una noche. Se añadió HCl diluido hasta pH=5. Se añadió con EtOAc, se lavó con agua, se secó y se concentró para dar un residuo. Se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (DCM:MeOH=50:1 hasta 10:1) para dar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó además por HPLC prep. (Columna: Agilent XDB-C18, 150 mm*20 mm 5um, fase móvil A: H₂O+TFA al 0,1 %; fase móvil B: ACN, B al 40-100 %, caudal:30 ml/min) para dar N-(1-(7-cloro-4-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida en forma de un sólido de color blanco (4 mg, rendimiento del 2 %). RMN ¹H (Acetona-d₆, 400 MHz): δ 8,39 (s, 1H), 8,30 (s a, 1H), 8,03 (d, 2H, J =8,4 Hz), 7,43 (d, 2H, J =8,4 Hz), 7,22 (d, 1H, J =10 Hz), 5,00 (d, 2H, J =1,6Hz), 4,69 (d, 1H, J =9,6 Hz), 4,60 (d, 1H, J =9,6 Hz), 2,01 (s, 3H) ppm; Pureza de HPLC: 97,7% a 220 nm y 99,6% a 254 nm; EM: m/z = 473,1 (M+1, IEN+).
- 45
- 50

Ejemplo 27

N-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



- 5 Una solución de 2,6-dimetoxibenzaldehído (4,98 g, 30 mmol) en THF (60 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió trimetil(trifluorometil)silano (5,11 g, 36 mmol) seguido de Bu₄NF (0,2 ml, IN en THF). La solución se agitó a ta durante 1,5h. Después, la solución se trató con 30 ml de HCl 1 N y se agitó durante 2 h. La solución se extrajo con EA. La capa de EA se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para dar 1 el producto deseado (6,73 g, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.
- 10 A una solución de 1-(2,6-dimetoxifenil)-2,2,2-trifluoroetanol (2,89 g, 12,2 mmol) en tolueno (60 ml) se le añadió SOCl₂ (2,9 g, 24,4 mmol) y piridina (0,2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se dejó agitar a esta temperatura durante 3 h, después se enfrió hasta ta y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE: EA=8:1 para dar el producto deseado (2,85 g, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido de color amarillo.
- 15 A una solución de 2-(1-cloro-2,2,2-trifluoroetil)-1,3-dimetoxibenceno (2,63 g, 10,4 mmol) en MeOH (30 ml) y EA (30 ml) se le hidrógeno usando Pd al 10 %/C (263 mg) como catalizador a presión atmosférica. La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante una noche. El catalizador se retiró por filtración sobre Celite y el disolvente se evaporó a la presión reducida para dar el producto deseado (2,19 g, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 20 A una solución de 1,3-dimetoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)benceno (3,3 g, 15,0 mmol) en DCM (50 ml) a -10 °C se le añadió gota a gota BBr₃ (9,38 ml, 37,5). La mezcla se agitó a -10 °C durante 0,5 h y después a ta durante una noche. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con EA (100 ml*3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a la presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE:EA=6:1 para dar el producto deseado (2,15 g, rendimiento: 75 %) en forma de un sólido.
- 25 Se añadió POCl₃ (3,83 g, 25 mmol) a DMF (15 ml) a 0 °C. Después de agitarse durante 20 min, se añadió lentamente 2-(2,2,2-trifluoroetil)benceno-1,3-diol (1,92 g, 10 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4h. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo y el precipitado se filtra para dar el producto deseado (1,6 g, rendimiento del 65 %) en forma de un sólido de color amarillo.
- 30 Una mezcla de 2,4-dihidroxi-3-(2,2,2-trifluoroetil)benzaldehído (1,6 g, 7,3 mmol), NaHCO₃ (0,74 g, 8,8 mmol) y KI (0,24 g, 1,5 mmol) en MeCN (50 ml) se calentó lentamente hasta 60 °C. Después, se añadió bromuro de bencilo (1,44 g, 8,4 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante una noche. Después, la mezcla se enfrió hasta ta, se filtró y el disolvente se evaporó rotatoriamente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE:EA=8:1 para dar el producto deseado (1,83 g, rendimiento del 81 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 35 A una solución de 4-(benciloxi)-2-hidroxi-3-(2,2,2-trifluoroetil)benzaldehído (1,24 g, 4,0 mmol) y piridina (1,58 g, 20,0 mmol) en DCM (40 ml) se le añadió lentamente Tf₂O (2,48 ml, 8,8 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a ta. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EA (150 ml*3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a la presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE:EA=6:1 para dar el producto deseado (636 mg, rendimiento del 36 %) en forma de un aceite de color amarillo.
- 40 Una mezcla de trifluorometano sulfonato de 3-(benciloxi)-6-formil-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenilo (3,14 g, 7,1 mmol), KOAc (5,57 g, 56,8 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (7,27 g, 28,4 mmol) y PdCl₂(dppf)₂ (0,624 g, 0,852 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se calentó a 100 °C y se agitó durante 16h en atmósfera de N₂. Después, la mezcla se enfrió hasta ta, se filtró y el filtrado se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice por elución con PE: EA=6:1 para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (1,81 g, rendimiento del 63 %).
- 45 A una solución de 4-(benciloxi)-2-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3-(2,2,2-trifluoro etil)benzaldehído (1,09 g, 2,68 mmol) en THF (25 ml) se le añadió NaBH₄ (0,2 g, 5,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h, después se añadió lentamente HCl (5 ml, 6N) en un baño enfriado con hielo. La mezcla se continuó agitando durante 16h a ta. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EA (100 ml*3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a la presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando PE: EA=5:1 como eluyente para dar el producto deseado (390 mg, rendimiento del 45%) en forma de un sólido de color amarillo claro.
- 50

La mezcla de 6-(benciloxi)-7-(2,2,2-trifluoroetil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (390 mg, 1,21 mmol) en MeOH (20 ml) y EA (20 ml) se hidrogenó usando Pd al 10 %/C (39 mg) como catalizador a presión atmosférica durante una noche. El catalizador se retiró por filtración sobre Celite y el disolvente se evaporó a la presión reducida para dar el producto deseado (278 mg, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

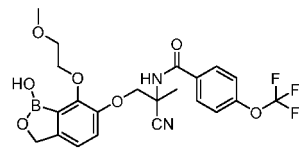
5 A una solución de 7-(2,2,2-trifluoroetil)benzo[c][1,2]oxaborol-1,6(3H)-diol (278 mg, 1,2 mmol) y K_2CO_3 (331 mg, 2,4 mmol) en acetona (15 ml) se le añadió bromoacetona (214 mg, 1,56 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y el residuo se lavó con acetona (5 ml). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por TLC prep. usando PE:EA=4:1 como eluyente para dar el producto deseado (208 mg, rendimiento del 60 %) en forma de un sólido de color blanco.

10 Una mezcla de 1-(1-hidroxi-7-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-ona (208 mg, 0,72 mmol), NH_4Cl (77 mg, 1,44 mmol) y amoníaco (7 N en metanol, 3 ml) en MeOH (8 ml) se agitó a ta durante 20 min antes de la adición de NaCN (88 mg, 1,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h. Se añadió DCM (50 ml) y el disolvente se evaporó a la presión reducida. El residuo se lavó con THF, y la solución de THF se evaporó para dar el producto deseado (en bruto) en forma de un sólido de color blanco (226 mg). Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 Una solución de ácido 4-(trifluorometoxi)benzoico (178 mg, 0,86 mmol), HATU (547 mg, 1,44 mmol) y DIPEA (279 mg, 2,16 mmol) en DMF (12 ml) se agitó a ta durante 30 min, después se añadió 2-amino-3-(1-hidroxi-7-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-metilpropanonitrilo (226 mg, 0,72 mmol, en bruto). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Se purificó por HPLC prep. para dar *N*-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (200 mg, rendimiento del 56 % en 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9,13 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,51 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,51 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,33 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,78 (c, $J = 11,0$ Hz, 2H), 1,85 (s, 3H) ppm; Pureza de HPLC: 100% a 220 nm y 100% a 254 nm; EM: $m/z = 503,0$ (M+1, IEN+).

25 Ejemplo 28

N-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-(2-metoxietoxi)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



30 En un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación, se colocaron 3,4-dihidroxibenzaldehído (10,0 g, 72,5 mmol), bicarbonato sódico (7,91 g, 94,2 mmol), KI (2,07 g, 14,5 mmol) y MeCN (200 ml). El matraz se equipó con un condensador de reflujo y se calentó lentamente a 60 °C. En este momento, se añadió bromuro de bencilo (8,5 ml, 72,5 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C. Después de someterse a reflujo durante una noche, la mezcla se enfrió hasta ta y se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se inactivó con HCl ac. al 10 % (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE:EA= 6:1 para dar el producto deseado (13,3 g, rendimiento del 80,6 %) en forma de un sólido amorfo de color amarillo.

35 A una solución de 4-(benciloxi)-3-hidroxibenzaldehído (13,3 g, 58,3 mmol) en 1,4-dioxano/ H_2O (150 ml, 2:1) se le añadió una solución de NBS (11,4 g, 64,2 mmol) en 1,4-dioxano/ H_2O (50 ml, 2:1) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 3 h. Después, se añadió EA (300 ml) y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a la presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE:EA=15:1 para dar el producto deseado (14,0 g, rendimiento del 77,8 %) en forma de un sólido de color amarillo.

40 Una mezcla de 4-(benciloxi)-2-bromo-3-hidroxibenzaldehído (5,0 g, 16,3 mmol), K_2CO_3 (6,75 g, 48,9 mmol), KI (541 mg, 3,26 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (4,53 g, 32,6 mmol) en DMF (25 ml) se agitó a 70 °C durante 16h. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se vertió a agua (50 ml). La mezcla se extrajo con EA (100 ml*3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a la presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE:EA=4:1 para dar el producto deseado (4,16 g, rendimiento del 70,0 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

45 Una mezcla del compuesto 4-(benciloxi)-2-bromo-3-(2-metoxietoxi)benzaldehído (3,5 g, 9,59 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (6,47 g, 28,77 mmol), Pd(dppf) $_2Cl_2$ (701 mg, 0,96 mmol) y KOAc (4,7 g, 47,95 mmol) en 1,4-dioxano (150 ml) se agitó a 100 °C durante una noche en una atmósfera de argón. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con EA (200 ml*3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se

secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a la presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE:EA=5:1 para dar el producto 4 deseado (2,95 g, rendimiento del 75,0 %) en forma de un aceite de color amarillo claro.

5 A una solución de 4-(benciloxi)-2-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3-(2-metoxi etoxi)benzaldehído (3,55 g, 8,92 mmol) en THF (30 ml) se le añadió NaBH₄ (678 mg, 17,84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h, después, a esto se le añadió lentamente HCl 3 N a pH=2. La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE:EA=3:1 para dar el producto deseado (1,9 g, rendimiento del 68,0 %) en forma de un sólido de color blanco.

10 La mezcla de 6-(benciloxi)-7-(2-metoxietoxi)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (1,0 g, 3,18 mmol) en MeOH (20 ml) y EA (20 ml) se hidrogenó usando Pd al 10 %/C (318 mg, 0,318 mmol) como catalizador a presión atmosférica durante una noche. El catalizador se retiró por filtración sobre Celite y el disolvente se evaporó a la presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE:EA=2:1 para dar el producto deseado (440 mg, rendimiento del 61,7%) en forma de un sólido de color blanco.

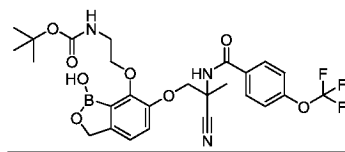
15 A una solución de 7-(2-metoxietoxi)benzo[c][1,2]oxaborol-1,6(3H)-diol (240 mg, 1,07 mmol) y K₂CO₃ (443 mg, 3,21 mmol) en acetona (20 ml) se le añadió bromoacetona (293 mg, 2,14 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h y se evaporó a la presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE:EA=3:1 para dar el producto deseado (120 mg, rendimiento del 40,0%) en forma de un sólido de color blanco.

20 Una mezcla de 1-(1-hidroxi-7-isopropoxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi) propan-2-ona (120 mg, 0,43 mmol), NH₄Cl (46 mg, 0,86 mmol) y amoníaco (7N en metanol, 1 ml) en MeOH (2 ml) se agitó a ta durante 20 min antes de la adición de NACN (42 mg, 0,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Se añadió DCM (50 ml) y el disolvente se retiró a la presión reducida a ta. El residuo se mezcló con THF y se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto deseado (en bruto) (200 mg) en forma de un aceite incoloro. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 Una solución de ácido 4-(trifluorometoxi)benzoico (133 mg, 0,645 mmol), DIPEA (0,25 ml, 1,29 mmol) y HATU (245 mg, 0,645 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a ta durante 10 min, y después se añadió el 2-amino-3-(1-hidroxi-7-isopropoxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]-oxaborol-6-iloxi)-2-metilpropanonitrilo en bruto (200 mg, 0,65 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante una noche y se evaporó. Se purifica por HPLC prep. para dar *N*-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-(2-metoxietoxi)-1,3-dihidrobenczo [c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (40 mg, rendimiento: 20 % en dos etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,95 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,67 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,27-4,32 (m, 3H), 3,60-3,62 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 1,84 (s, 3H) ppm; Pureza de HPLC: 94,15% a 214 nm y 100 % a 254 nm; EM: *m/z* = 495,1 (M+1, IEN+).

Ejemplo 29

35 2-(6-(2-ciano-2-(4-(trifluorometoxi)benzamido)propoxi)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-7-iloxi) etilcarbamato de terc-butilo



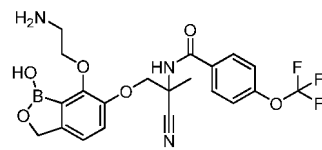
40 Una mezcla de 3,4-dihidroxibenzaldehído (10,0 g, 72,5 mmol), bicarbonato sódico (8,0 g, 94,3 mmol) y KI (2,4 g, 14,5 mmol) en MeCN (150 ml) se calentó lentamente hasta 60 °C. En este momento, se añadió bromuro de bencilo (8,6 ml, 72,5 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C. Después de someterse a reflujo durante una noche, la mezcla se enfrió después hasta ta y se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se inactivó con HCl ac. al 10 % (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a la presión reducida. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice por elución con PE: EA=6:1 para dar el producto deseado (11,0 g, rendimiento: 66,7 %) en forma de un sólido amorfo de color amarillo.

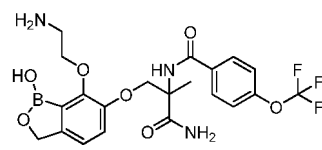
50 A una solución de 4-(benciloxi)-3-hidroxibenzaldehído (11,0 g, 48,2 mmol) en 1,4-dioxano y H₂O (100 ml, 5:2) se le añadió gota a gota una solución de NBS (9,44 g, 53,0 mmol) en 1,4-dioxano/H₂O (30 ml, 5:2) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta ta y se agitó durante 3 h. Después, se añadió EA (300 ml) y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a la presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice por elución con PE:EA=15:1 para dar el producto deseado (11,85 g, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido de color amarillo.

- Una mezcla de 4-(benciloxi)-2-bromo-3-hidroxibenzaldehído (3,07 g, 1,0 mmol), K_2CO_3 (3,4 g, 2,5 mmol) y KI (330 mg, 0,2 mmol) en DMF (60 ml) se agitó a ta durante 0,5h, y después se añadió 2-bromoetilcarbamato de terc-butilo (2,9 g, 1,3 mmol) y la mezcla se calentó hasta 70 °C durante una noche. Después de enfriarse hasta ta, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se vertió en agua (120 ml), se extrajo con EA (150 ml*3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a la presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice por elución con PE: EA=5:1 para dar el producto deseado (3,6 g, rendimiento: 80%) en forma de un sólido de color blanco.
- Una mezcla de 2-(6-(benciloxi)-2-bromo-3-formilfenoxi)-etilcarbamato de terc-butilo (3,0 g, 6,7 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (4,54 g, 20 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (440 mg, 0,6 mmol) y KOAc (3,28 g, 33,5 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se agitó a 100 °C durante una noche en una atmósfera de argón. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (200 ml*2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a la presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice por elución con PE: EA=5:1 para dar el producto deseado de terc-butilo (1,3 g, rendimiento: 40,1%) en forma de un sólido de color blanco.
- A una solución de 2-(6-(benciloxi)-2-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3-formilfenoxi)etilcarbamato de terc-butilo (1,3 g, 2,7 mmol) en THF (30 ml) se le añadió $NaBH_4$ (130 mg, 3,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h, y después se añadió lentamente ácido acético (0,2 ml) a 0 °C. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice por elución con PE: EA=3:1 para dar el producto deseado (583 mg, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido de color blanco.
- La solución de 2-(6-(benciloxi)-2-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3-formilfenoxi)etilcarbamato de terc-butilo (580 mg, 1,45 mmol) en MeOH (20 ml) se hidrogenó usando Pd al 10 %/C (80 mg, 0,145 mmol) como catalizador a presión atmosférica durante una noche. El catalizador se retiró por filtración sobre Celite y el disolvente se evaporó a la presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice por elución con PE:EA=2:1 para dar el producto deseado.
- A una solución de 2-(1,6-dihidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-7-iloxi)etilcarbamato (360 mg, 1,16 mmol) y K_2CO_3 (320 mg, 2,32 mmol) en acetona (20 ml) se le añadió bromo-acetona (234 mg, 1,74 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. El disolvente se evaporó a la presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice por elución con PE:EA=3:1 para dar el producto deseado (280 mg, rendimiento del 66 %) en forma de un sólido de color blanco.
- Una mezcla de 2-(1-hidroxi-6-(2-oxopropoxi)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]-oxaborol-7-iloxi)etilcarbamato de terc-butilo (280 mg, 0,77 mmol), NH_4Cl (84 mg, 1,54 mmol) y amoniaco (7 N en metanol, 5 ml) en MeOH (5 ml) se agitó a ta durante 20 min antes de la adición de NaCN (75 mg, 1,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Se añadió DCM (50 ml) y el disolvente se retiró a la presión reducida a ta. El residuo se lavó con THF y se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto deseado (en bruto) (320 mg) en forma de un aceite incoloro. Se usó la siguiente etapa sin purificación adicional.
- Una solución de ácido 4-(trifluorometoxi)benzoico (238 mg, 1,16 mmol), DIPEA (0,41 ml, 2,31 mmol) y HATU (585 mg, 1,54 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a ta durante 20 min, y después se añadió 2-(6-(2-amino-2-cianopropoxi)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2] oxaborol-7-iloxi)etilcarbamato de terc-butilo en bruto (320 mg, 0,77 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche y se evaporó. Se purificó por HPLC prep. para dar 2-(6-(2-ciano-2-(4-(trifluorometoxi)benzamido) propoxi)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-7-iloxi)etilcarbamato de terc-butilo (107 mg, rendimiento: 24% en dos etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,11 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,78 (a, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,47 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,29 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,16 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,24 (c, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,34 (s, 9H) ppm; Pureza de HPLC: 98,15% a 214 nm y 100 % a 254 nm; EM: $m/z = 602,1$ (M+23, IEN+).

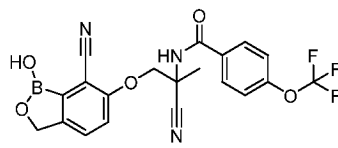
Ejemplos 30 y 31

N-(1-(7-(2-aminoetoxi)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



N-(1-amino-3-(7-(2-aminoetoxi)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida

5 A una solución de 2-(6-(2-ciano-2-(4-(trifluorometoxi)benzamido)propoxi)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-iloxi)etilcarbamato de terc-butilo (80 mg, 0,14 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió gota a gota TFA (3 ml) en DCM (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. El disolvente se retiró a la presión reducida y el residuo se purificó inmediatamente por HPLC prep. para dar *N*-(1-(7-(2-aminoetoxi)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (11 mg, rendimiento del 33,3 %) y *N*-(1-amino-3-(7-(2-aminoetoxi)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (12 mg, rendimiento del 35,0 %) respectivamente en forma de un sólido de color blanco. Datos analíticos para el Ejemplo 30: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,97 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,75-3,80 (m, 4H), 3,02 (s, 1H), 1,81 (s, 3H) ppm; Pureza de HPLC: 98,76% a 214 nm y 100 % a 254 nm; EM: *m/z* = 480,1 (M+1, IEN+). Datos analíticos para el Ejemplo 31: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,33 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,42-7,46 (m, 3H), 7,13 (s, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,75-4,20 (m, 4H), 3,82 (s, 1H), 3,25 (s, 2H), 1,58 (s, 3H) ppm; Pureza de HPLC: 100% a 214 nm y 100 % a 254 nm; EM: *m/z* = 498,2 (M+1, IEN+).

Ejemplo 32*N*-(2-ciano-1-(7-ciano-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida

20 A una solución de 2-bromo-4-fluoro-1-metilbenceno (6,6 g, 35,1 mmol) en THF (150 ml) se le añadió LDA (17 ml, 42,1 mmol) a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h. Después, se añadió DMF (3,1 g, 42,1 mmol). Después de agitar a ta durante 0,5 h, la reacción se detuvo con agua y se extrajo con EA (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (7,0 g, rendimiento del 92 %).

25 A una solución de NaOMe (40 ml, 3 mol/l en MeOH), se le añadió 2-bromo-6-fluoro-3-metilbenzaldehído (7,0 g, 32,4 mmol). Después de someterse a reflujo durante 16 h, la reacción se detuvo con HCl 2 N a pH = 2. La mezcla resultante se concentró al vacío, se lavó con agua y se extrajo con EA (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto deseado en forma de un polvo de color amarillo claro (5,0 g, rendimiento del 68 %).

30 A una solución de 2-bromo-6-metoxi-3-metilbenzaldehído (5,0 g, 22 mmol) en HOAc (100 ml) en atmósfera de N₂ se le añadieron NaOAc (43,6 g, 44 mmol) y NH₂OHHCl (3,1 g, 44 mmol). La mezcla se agitó a 125 °C durante una noche. Después, la mezcla resultante se concentró al vacío y se extrajo con EA (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado en forma de un polvo de color blanco (4,4 g, rendimiento del 89 %).

35 Una mezcla de 2-bromo-6-metoxi-3-metilbenzonitrilo (4,4 g, 19,6 mmol), NBS (10,5 g, 58,9 mmol) y BPO (474 mg, 1,96 mmol) en CCl₄ (100 ml) se agitó a 80 °C durante 11 h en atmósfera de N₂. Después, la mezcla resultante se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro (7,2 g, rendimiento del 95 %).

40 Una mezcla de 2-bromo-3-(dibromometil)-6-metoxi benzonitrilo (7,2 g, 19 mmol), NaHCO₃ (4,8 g, 57 mmol) en H₂O (100 ml) se agitó a 100 °C durante una noche en atmósfera de N₂. Después, la mezcla resultante se extrajo con EA (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado en forma de un polvo de color blanco (4,1 g, rendimiento del 90%).

45 A una solución de 2-bromo-3-formil-6-metoxibenzonitrilo (4,1 g, 17,1 mmol) en MeOH (85 ml) se le añadió NaBH₄ (1,9 g, 51,4 mmol). Después de agitar a ta durante 2 h, la mezcla se concentró a presión reducida y se extrajo con EA (2 x 50 ml). Se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el producto deseado (3,3 g,

rendimiento del 80 %).

Una solución de 2-bromo-3-(hidroximetil)-6-metoxibenzonitrilo (3,3 g, 13,7 mmol), DHP (1,4 g, 16,4 mmol) y PPTS (330 mg) en DCM (100 ml) se calentó a reflujo durante 2 h en atmósfera de N₂. Después, la mezcla resultante se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite incoloro (4,2 g, rendimiento del 90 %).

Una mezcla de 2-bromo-3-formil-6-metoxibenzonitrilo (4,2 g, 12,9 mmol), Pin₂B₂ (9,0 g, 35,4 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (433 mg, 0,53 mmol), KOAc (5,1 g, 53,1 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se agitó a 80 °C durante una noche en atmósfera de N₂. Después, la mezcla resultante se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar un producto en bruto (6,4 g).

A una solución de 6-metoxi-3-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (6,4 g, 12,9 mmol, en bruto) en THF (120 ml) se le añadió HCl 3 N (20 ml) a ta, y la mezcla se agitó a ta durante 14 h. Después, la mezcla resultante se extrajo con EA (2×50 ml). La capa de EA se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (1,3 g).

A una solución de 1-hidroxi-6-metoxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-7-carbonitrilo (500 mg, 2,6 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió BBr₃ (2,0 g, 13,2 mmol) a -78 °C, y la mezcla se agitó a ta durante una noche. Después, la reacción se detuvo con agua, se extrajo con EA (2 x 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el producto deseado (31 mg).

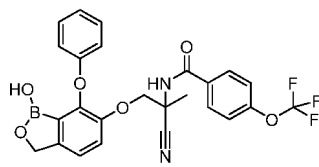
A una solución de 1,6-dihidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-7-carbonitrilo (31 mg, 0,18 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió NaH (70,8 mg, 1,77 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min. Después, se añadió gota a gota cloroacetona (149 mg, 1,77 mmol) a 0 °C. Después de agitar a ta durante una noche, la reacción se detuvo con agua, se extrajo con EA (2 x 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el producto deseado (13 mg) en forma de un aceite. Se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

A una solución de NH₄Cl (5,5 mg, 0,10 mmol) y NaCN (4,1 mg, 0,08 mmol) en NH₃H₂O (0,5 ml), se le añadió una solución de 1-hidroxi-6-(2-oxopropoxi)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2] oxaborol-7-carbonitrilo (13 mg, 0,06 mmol) en MeOH (0,5 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 1 h antes de añadirse MeCN (100 ml). Se agitó durante una noche y se evaporó. Se disolvió en THF y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto deseado (en bruto) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional (10 mg).

A una solución de ácido 4-(trifluorometoxi)benzoico (8 mg, 0,04 mmol) y HATU (17,7 mg, 0,05 mmol) en DMF (1 ml), se le añadió DIPEA (0,02 ml, 0,12 mmol). Después de agitar durante 0,5h, se añadió 6-(2-amino-2-cianopropoxi)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2] oxaborol-7-carbonitrilo (10 mg, 0,04 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. Después, la reacción se detuvo con agua, se extrajo con EA, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar *N*-(2-ciano-1-((7-ciano-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)oxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida en forma de un sólido de color blanco (3,8 mg, rendimiento del 22%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,45 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,69 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,67 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 1,87 (s, 3H) ppm. Pureza de HPLC: 97,5% a 220 nm y 95,7% a 254 nm; EM: *m/z* = 446,0 (M+1, IEN+).

40 Ejemplo 33

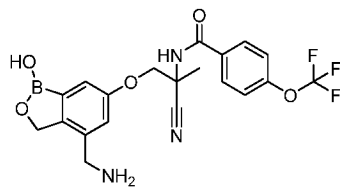
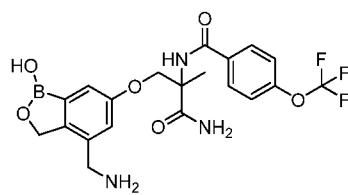
N-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-fenoxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



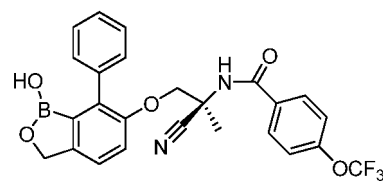
Se mezclaron 3-hidroxi-4-metoxibenzaldehído (30,4 g, 0,2mol), 1,4-dioxano (250 ml) y agua (100 ml) y se añadió *N*-bromosuccinimida (37,38 g, 0,21mol) durante 30 minutos a 0 °C. Después de 2h, se añadió agua (400 ml), y los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales se lavaron con agua (1000 ml) para dar el producto deseado (38,5 g, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido de color blanco.

Se disolvió 2-bromo-3-hidroxi-4-metoxibenzaldehído (4,62 g, 20 mmol) en DMSO (50 ml). Se añadieron hidróxido potásico (1,23 g, 22 mmol) y 1-fluoro-4-nitrobenceno (4,23 g, 30 mmol) a la solución. La mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 3 h. Como el bruto se vertió en agua (100 ml), se produjo la precipitación. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío durante una noche para dar el producto deseado (5,96 g, rendimiento del 84,9 %) en forma de un sólido de color pardo claro.

- 5 A un disolvente mezcla de etanol al 80 % (200 ml) y THF (200 ml), se le añadieron 2-bromo-4-metoxi-3-(4-nitrofenoxi)benzaldehído (7 g, 19,95 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (20 ml) con agitación durante 30 min a 20 °C. Después, se añadió polvo de hierro (8,93 g, 160 mmol) a la mezcla. Se agitó durante una noche a 20 °C. Las materias insolubles se retiraron por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se mezcló con NaOH 0,5N y se produjo la precipitación. El sólido se filtró y se disolvió con THF. Se filtró para retirar adicionalmente las materias insolubles. La solución orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto deseado (en bruto) que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.
- 10 A una solución de 3-(4-aminofenoxi)-2-bromo-4-metoxibenzaldehído (6,42 g, 19,95 mmol, el producto en bruto) en H₃PO₂ (50 %, 100 ml) se le añadió una solución de NaNO₂ (1,65 g, 23,9 mmol) en agua (10 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h y después se añadió amoníaco para ajustar el valor de pH a 9 a 0 °C. La mezcla obtenida se filtró y la torta de filtro se disolvió con THF. La solución orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, se concentró y se purificó por columna sobre gel de sílice usando PE: EA=5:1 como eluyente para dar el producto deseado (1,24 g, rendimiento: 20,4 % en 2 etapas) en forma de un sólido de color amarillo.
- 15 A una solución de 2-bromo-4-metoxi-3-fenoxibenzaldehído (650 mg, 3,13 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió BBr₃ (2,35 ml, 9,39 mmol, 4N en DCM) a -15 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 16h a ta. La solución se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con EA (100 ml*2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a la presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el producto deseado (650 mg, rendimiento del 71,1 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 20 A una solución de 2-bromo-4-hidroxi-3-fenoxibenzaldehído (650 mg, 2,23 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió (clorometoxi)etano (631 mg, 6,68 mmol) seguido de DIPEA (1,44 g, 11,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 14h. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a la presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE:EA=5:1 para dar el producto 2 deseado (597 mg, rendimiento del 76,3 %) en forma de un aceite de color amarillo.
- 25 A una solución de 2-bromo-4-(etoximatoxi)-3-fenoxibenzaldehído (454 mg, 1,29 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (1,17 g, 5,17 mmol) y KOAc (1,27 g, 12,9 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se le añadió PdCl₂(dppf)₂ (142 mg, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C en una atmósfera de argón durante una noche. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE:EA=5:1 para dar el producto deseado (en bruto) (495 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 30 A una solución de 2-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-4-(etoximatoxi)-3-fenoxi-benzaldehído (495 mg, 1,29 mmol, en bruto) en THF (30 ml) se le añadió NaBH₄ (133 mg, 3,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h, y después a esta se le añadió lentamente HCl 3 N a pH=1. La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE:EA=5:1 para dar el producto deseado (184 mg, rendimiento: 58,9 % en 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco.
- 35 A una solución de 7-fenoxibenzo[c][1,2]oxaborol-1,6(3H)-diol (100 mg, 0,413 mmol) y K₂CO₃ (171 mg, 1,24 mmol) en acetona (30 ml) se le añadió bromoacetona (113 mg, 0,826 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. Se filtró y el filtrado se evaporó para dar el producto deseado (en bruto) (35 mg, rendimiento del 28,4 %) en forma de un sólido de color blanco. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 40 Una mezcla de 1-(1-hidroxi-7-fenoxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-propan-2-ona (58 mg, 0,19 mmol), NH₄Cl (21 mg, 0,39 mmol) y amoníaco (7N en metanol, 1 ml) se agitó a ta durante 20 min antes de la adición de NACN (24 mg, 0,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5h. Se añadió DCM (50 ml) y el disolvente se retiró a la presión reducida. El residuo se mezcló con THF y se filtró. El filtrado de THF se evaporó para dar el producto deseado (en bruto) (63 mg). Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 45 Una solución de ácido 4-(trifluorometoxi)benzoico (40 mg, 0,19 mmol), HATU (145 mg, 0,39 mmol) y DIPEA (50 mg, 0,39 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a ta durante 30 min, después, se añadió 2-amino-3-(1-hidroxi-7-fenoxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2] oxaborol-6-iloxi)-2-metilpropanonitrilo (63 mg, en bruto, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Se purificó por HPLC prep. para dar *N*-(2-ciano-1-(7-etil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (4,6 mg, rendimiento del 4,6 % en dos etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, DMSO- d₆): δ 8,86 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,36 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (t, *J*=8,0 Hz, 2H), 6,89 (t, *J*=7,5 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,45 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,19 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 1,45 (s, 3H) ppm; Pureza de HPLC: 100% a 214 nm y 100 % a 254 nm; EM: m/z = 513,1 (M+1, IEN+).
- 50
- 55

Ejemplos 34 y 35*N*-(1-(4-(aminometil)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida5 *N*-(1-amino-3-(4-(aminometil)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida

10 A una solución de (6-(2-ciano-2-(4-(trifluorometoxi)benzamido)-propoxi)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-4-il)metilcarbamato de terc-butilo (50 mg, 0,091 mmol) en DCM (2,5 ml) se le añadió gota a gota TFA (0,5 ml) en DCM (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. El disolvente se retiró a la presión reducida y el residuo se purificó inmediatamente por HPLC prep. para dar *N*-(1-(4-(aminometil)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (12,5 mg) y *N*-(1-amino-3-(4-(aminometil)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (6,3 mg) respectivamente en forma de un sólido de color blanco. Datos analíticos para el 1^{er} producto: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,07 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,17-7,16 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,53 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,26 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 1,83 (s, 3H) ppm; Pureza de HPLC: 100% a 214 nm y 100 % a 254 nm; EM: *m/z* = 450,0 (M+1, IEN+). Datos analíticos para el 2^o producto: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD-*d*₆) δ 7,92 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,06 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,60 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,43 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 1,74 (s, 3H) ppm; Pureza de HPLC: 100% a 214 nm y 100 % a 254 nm; EM: *m/z* = 468,1 (M+1, IEN+).

Ejemplo 36(*S*)-*N*-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-fenil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida

25 A una solución de resorcinol (11,0 g, 0,10 mol) y I₂ (25,4 g, 0,01 mmol) en H₂O (100 ml) se le añadió lentamente NaHCO₃ (9,24 g, 0,11 mol) en porciones a 0 °C con agitación vigorosa (fuerte desprendimiento de CO₂). Después de calentarse hasta ta, la mezcla se agitó durante 10 min. La mezcla se extrajo con EA (3×500 ml), y la capa orgánica se secó y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE: EA = 20:1, v:v) para dar el producto deseado (20 g, rendimiento del 85%) en forma de un sólido de color blanco.

30 Se añadió gota a gota POCl₃ (166 ml) a DMF (330 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante 1,5 h. Una solución de 2-yodo-benceno-1,3-diol (43,0 g, 182 mmol) en DMF (170 ml) se añadió gota a gota manteniendo la temperatura por debajo de 30 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche, se vertió en agua enfriada con hielo (200 ml), se ajustó a pH 2~3 con NaHCO₃ y se extrajo con EA (3 x 1 l). Los extractos orgánicos se secaron y se concentraron para dar un residuo, que se usaron para la siguiente etapa sin purificación (51,0 g).

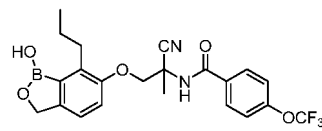
35 A una solución de 2,4-dihidroxi-3-yodo-benzaldehído (67,0 g) en DCM (500 ml) se le añadió DIPEA (167 g, 1,29 mol) a 0 °C. Se añadió gota a gota MOMCl (61,0 g, 745 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante 16 h, se añadió con H₂O (800 ml), se neutralizó con HCl 6 N hasta pH=7 y se extrajo con DCM (3 x 800 ml). Los extractos orgánicos se secaron y se concentraron para dar un residuo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 10:1, v:v) para dar el producto deseado (19,6 g, rendimiento del 30 % en dos etapas) en forma de un sólido de color blanco.

- 5 A una solución en agitación de 3-yodo-2,4-bis-metoximatoxi-benzaldehído (10,0 g, 28,4 mmol), ácido fenilborónico (11,9 g, 113,6 mmol) y K_3PO_4 (36,1 g, 170,4 mmol) en tolueno (500 ml) se le añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (11,6 g, 14,2 mmol) en atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche, se vertió en agua enfriada con hielo (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2×100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA=50:1, v:v) para dar el producto deseado (7,50 g, rendimiento del 88 %) en forma de un aceite de color rojo.
- 10 A una solución en agitación de 2,6-bis(metoximatoxi)bifenil-3-carbaldehído (7,00 g, 23,2 mmol) en MeOH (150 ml) se le añadió gota a gota HCl 6 N (20 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante una noche y se evaporó. El residuo se disolvió en EA (300 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA=1:1) para dar el producto deseado (5,00 g, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color amarillo.
- 15 A una solución en agitación de 2,6-dihidroxi-bifenil-3-carbaldehído (2,50 g, 11,6 mmol) en acetona seca (100 ml) se le añadieron bromuro de bencilo (2,18 g, 12,8 mmol) y carbonato potásico (2,08 g, 15,1 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche, se filtró. Se retiró la acetona y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EA:PE=50:1, v:v) para proporcionar el producto 6 deseado (1,70 g, rendimiento del 50 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 20 A una solución en agitación de 6-benciloxi-2-hidroxi-bifenil-3-carbaldehído (1,50 g, 4,93 mmol) en DCM (10 ml) y piridina (10 ml) se le añadió gota a gota Tf_2O (2 ml) a 0 °C. Y la reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió otra porción de Tf_2O (2 ml) y la reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Se evaporó y el residuo se purificó directamente por cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 40:1 hasta 5:1, v:v) para dar el producto deseado (900 mg) en forma de un aceite de color amarillo.
- 25 La mezcla de trifluorometanosulfonato de 6-(benciloxi)-3-formilbifenil-2-ilo (900 mg, 2,06 mmol), pin_2B_2 (1,08 mg, 4,13 mmol) y KOAc (550 mg, 5,52 mmol) en THF (30 ml) se desgasificó con N_2 durante 30 min y después se añadió $Pd(dppf)_2Cl_2$ (375 mg, 0,46 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante una noche. La reacción se enfrió y el sólido se retiró por filtración. El disolvente se retiró para dar un residuo que se purificó por columna ultrarrápida que proporcionó el producto deseado (230 mg, rendimiento del 27 %).
- 30 A una solución de 6-benciloxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-ilo)-bifenil-3-carbaldehído (23 mg, 0,55 mmol) en MeOH (7 ml) a 0 °C se le añadió $NaBH_4$ (42,0 g, 1,11 mol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h. Y después, el disolvente se retiró, y se añadieron gota a gota HCl 3 N (3 ml) y THF (1 ml) a 0 °C. La reacción se calentó hasta ta y se agitó durante 3 h. La mezcla se diluyó con EA (30 ml), se lavó con agua a pH=6, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar un residuo, que se purificó por TLC prep. (PE:EA = 3:1, v:v) para dar el producto deseado (150 mg, rendimiento del 86%) en forma de un sólido de color blanco.
- 35 A una solución de 6-(benciloxi)-7-fenilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (150 mg, 0,47 mmol) en MeOH (25 ml) se le añadió Pd/C (100 mg, 10 mol%) y la mezcla de reacción se desgasificó con H_2 . Se agitó a ta durante una noche. La CLEM indicó que el material de partida se había consumido. Se filtró y se concentró para dar el producto deseado (95 mg, rendimiento del 89 %).
- 40 A una solución en agitación de 7-fenilbenzo[c][1,2]oxaborol-1,6(3H)-diol (95,0 mg, 0,42 mmol) y K_2CO_3 (87,0 mg, 0,63 mmol) en acetona (20 ml) se le añadió 1-bromo-2-propaona (98,0 mg, 0,71 mmol) y después se agitó a ta durante una noche. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró para dar un sólido de color amarillo (100 mg, rendimiento del 85 %), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 45 A la solución de 1-(1-hidroxi-7-fenil-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-propan-2-ona (100 mg, 0,35 mmol) en MeOH (13,0 ml) se le burbujeó NH_3 durante 1 h a -30 °C. La solución se añadió a una mezcla de KCN (46 mg, 0,71 mmol), NH_4Cl (79,0 mg, 1,51 mmol) y NH_3-H_2O (13 ml) a 0 °C. Después, la mezcla se agitó durante una noche a ta. La solución se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EA (150 ml). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 y el disolvente se retiró para dar el producto deseado (109 mg, rendimiento cuant.). Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 50 A la solución del ácido 4-trifluorometoxi-benzoico (120 mg, 0,58 mmol) en DMF (5,0 ml) se le añadieron HATU (294 mg, 0,78 mmol) y DIEA (151 mg, 1,17 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a ta. Después, se añadió 2-amino-3-(1-hidroxi-7-fenil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-metil-propionitrilo (120 mg, 0,39 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a ta. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por HPLC prep. para dar *N*-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-fenil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-propan-2-ilo)-4-(trifluorometoxi)benzamida (70 mg, rendimiento del 36 %). RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8,83 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,30-7,24 (m, 4H), 4,97 (s, 2H), 4,46 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 1,59 (s, 3H) ppm. Pureza de HPLC: 99% a 220 nm y 98% a 254 nm; EM: m/z = 497,2 (M+1, IEN+).
- 55 La condición de fase móvil de cromatografía descrita en el Ejemplo 1 se cambió a $CO_2/MeOH/Et_2NH=70/30/0,2$ para separar la mezcla racémica dando el pico 2 como el enantiómero quiral (*S*)-*N*-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-fenil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-ilo)-4-(trifluorometoxi)benzamida. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8,84 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,30-

7,25 (m, 4H), 4,97 (s, 2H), 4,46 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,22 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 1,59 (s, 3H) ppm. Pureza de HPLC: 98,4% a 220 nm y 98,6% a 254 nm; Pureza de HPLC quiral 99,6 %; EM: $m/z = 497,2$ ($M+1$, IEN+).

Ejemplo 37

N-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-propil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



5

A una solución de 2-bromobenceno-1,3-diol (114 g, 0,6 mol) y PPTS (7,53 g, 30 mmol) en DCM (300 ml) se le añadió DHP (48 g, 0,57 mol) a ta en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a ta durante una noche. Después, se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se concentraron para dar el producto en bruto. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice por elución con PE:EtOAc=10:1 para dar el producto deseado (64 g, rendimiento del 38,7 %) en forma de un sólido de color blanco.

10

A una solución de 2-bromo-3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)fenol (50 g, 183 mmol) y K_2CO_3 (51 g, 367 mmol) en acetona (400 ml) se le añadió cloroacetona (33,8 g, 367 mmol) a ta en atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se filtró y se concentró para dar el producto en bruto. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice por elución con PE:EtOAc=10:1 para dar el producto deseado (52 g, rendimiento del 86 %) en forma de un aceite incoloro.

15

A una solución de 1-(2-bromo-3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)fenoxi)propan-2-ona (40 g, 122 mmol) y NH_4Cl (9,6 g, 179 mmol) en $NH_3/MeOH$ se le añadió NaCN (9 g, 184 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a ta durante una noche. Después, se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y agua, se secaron sobre Na_2SO_4 y después se concentraron para dar el producto en bruto. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE:EtOAc=1:1 para dar el producto deseado (40 g, rendimiento del 87 %) en forma de un aceite incoloro.

20

A una solución del ácido 4-(trifluorometoxi)benzoico (23,2 g, 113 mmol), HATU (42,8 g, 113 mmol) y DIEA (43,6 g, 339 mmol) en DMF (500 ml) se le añadió 2-amino-3-(2-bromo-3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)fenoxi)-2-metilpropanonitrilo (40 g, 113 mmol) a ta. La mezcla se agitó a ta durante una noche. Después, se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y agua, se secaron sobre Na_2SO_4 y después se concentraron para dar el producto en bruto. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE:EtOAc=3:1 para dar el producto deseado (38 g, rendimiento del 64 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

25

Se añadieron aliltributilestaño (1,18 g, 3,86 mmol) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (5 % mol) a una solución de *N*-(1-(2-bromo-3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)fenoxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (0,3 g, 0,55 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla se agitó a 100 °C durante una noche y después se enfrió a ta. Se añadió agua a la mezcla y la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice para dar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (0,15 g, rendimiento del 55 %).

30

Se añadió PPTS (10 mg) a una solución de *N*-(1-(2-alil-3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)fenoxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (0,15 g, 0,29 mmol) en EtOH al 95 % (20 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. El disolvente se evaporó para dar el producto deseado (en bruto) (0,12 g, rendimiento del 96 %), que se usó directamente en la siguiente etapa.

35

N-(2-ciano-1-(3-hidroxi-2-propilfenoxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (0,12 g, 0,29 mmol) y Pd/C (20 mg, 10 % puro) en MeOH (15 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno a ta durante 40 min. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó para dar el producto deseado (en bruto) (0,1 g, rendimiento del 83 %), que se usó directamente en la siguiente etapa.

40

Una mezcla de *N*-(2-ciano-1-(3-hidroxi-2-propilfenoxi)propan-2-il)-4-(trifluoro metoxi)benzamida (1,3 g, 3 mmol), $MgCl_2$ (1,17 g, 12 mmol), paraformaldehído (1,62 g, 18 mmol) y TEA (2,42 g, 24 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. El disolvente se evaporó. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice para dar el producto deseado (1 g, rendimiento del 72 %).

45

Se añadió Tf_2O (2,16 g, 7,56 mmol) a una mezcla de *N*-(2-ciano-1-(4-formil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (1,7 g, 7,78 mmol) y TEA (1,52 g, 15,1 mmol) en DCM (50 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante 3 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó por HPLC prep. para dar el producto deseado (450 mg, rendimiento del 20 %).

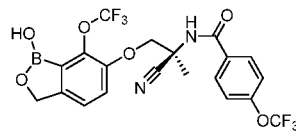
50

A una solución en agitación de trifluorometanosulfonato de 3-(2-ciano-2-(4-(trifluorometoxi)benzamido)propoxi)-6-formil-2-propilfenilo (50 mg) en THF (0,5 ml) se le añadieron pin_2B_2 (17,1 mg, 0,17 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (2,5 mg) y AcOK (14 mg, 0,36 mmol) a ta. La mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h en atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se filtró y se evaporó para dar el producto deseado (en bruto) (50 mg, rendimiento del 100 %). Se sucedieron y se combinaron nueve reacciones paralelas, usadas directamente en la siguiente etapa.

N-(2-Ciano-1-(4-formil-2-propil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (400 mg, 0,71 mmol) en MeOH (20 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió NaBH_4 (81 mg, 2,1 mmol) a la mezcla. La mezcla se agitó a ta durante 40 min. La CLEM mostró que la EM se consumió y el pico principal es el producto deseado. Se añadió agua y la solución se ajustó a pH=4 con HCl 1 N. La capa acuosa se extrajo con DCM y el producto en bruto se purificó por TLC prep. para dar *N*-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-propil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (*designado Ejemplo 37a*) (109 mg, rendimiento del 33 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,83 (t, $J=7,3$ Hz, 3H), 1,47 - 1,60 (m, 2H), 1,85 (s, 3H), 2,80 (t, $J=6,8$ Hz, 2H), 4,25 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 4,47 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 7,09 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 8,01 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 8,90 (s, 1H), 9,06 (s, 1H) ppm; Pureza de HPLC: 98,4% a 220 nm y 95,7% a 254 nm. EM: $m/z = 463$ (M+1, IEN+).

Ejemplo 38

(S)-N-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-(trifluorometoxi)-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



A una solución de 2-(trifluorometoxi)fenol (9,0 g, 50,56 mmol) en TFA (150 ml) a 0 °C se le añadió HMTA (14,2 g, 101,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante una noche. Se añadió EA (350 ml) y la mezcla se lavó con agua (100 ml*3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a la presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando PE:EA=5:1 como eluyente para dar el producto deseado (4,56 g, rendimiento del 43 %) en forma de un sólido de color amarillo.

A una solución de 4-hidroxi-3-(trifluorometoxi)benzaldehído (3,64 g, 17,7 mmol) y DIPEA (9,8 ml, 53 mmol) en DCM (150 ml) se le añadió (clorometoxi)etano (2,5 ml, 26,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Se añadió agua (150 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (150 ml*2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a la presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando PE:EA=10:1 como eluyente para dar el producto deseado (3,8 g, rendimiento del 82 %) en forma de un aceite incoloro.

En un matraz lavado abundantemente con N_2 , seco, se disolvió $\text{N}^1, \text{N}^1, \text{N}^2$ -trimetiletano-1,2-diamina (1,7 ml, 13,3 mmol) en THF anhidro (150 ml) y se añadió gota a gota una solución de *n*-BuLi (2,5M, 5,3 ml) en hexano a 0 °C. Después de agitarse durante 15 min a ta, la mezcla se enfrió a -20 °C y se añadió lentamente una solución de 4-(etoximatoxi)-3-(trifluorometoxi)benzaldehído (3,2 g, 12,1 mmol) en THF anhidro (30 ml). La mezcla se agitó a -20 °C durante 3 h y después se enfrió hasta -40 °C. Se añadió una solución de $\text{B}(\text{OMe})_3$ (6 ml, 54,5 mmol). Después de 5 min, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla se deja calentar hasta ta y se agitó a ta durante 16 h. Después de la adición de NH_4Cl ac. saturado (30 ml) seguido de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ac. saturado (10 ml), la solución se extrajo con EtOAc (100 ml*2). El agua se retiró por liofilización y el residuo se lavó con THF (120 ml). El THF se evaporó para dar el producto deseado (en bruto) (1,5 g) en forma de un aceite incoloro. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una solución de ácido 3-(etoximatoxi)-6-formil-2-(trifluorometoxi)fenilborónico (1,5 g, en bruto) en THF (100 ml) se le añadió NaBH_4 (300 mg). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h, y después se añadió HCl 6 N a pH=3. La mezcla se agitó a ta durante una noche. Se añadió HCl (4 N en dioxano, 30 ml) y la mezcla se continuó agitando a ta durante 2 h. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por Combiflash para dar el producto deseado (350 mg, rendimiento: 12,4% en 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco.

A una solución de 7-(trifluorometoxi)benzo[*c*][1,2]oxaborol-1,6(3H)-diol (200 mg, 0,85 mmol) y K_2CO_3 (354 mg, 2,56 mmol) en acetona (30 ml) se le añadió bromoacetona (108 μl , 1,28 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. El sólido se retiró por filtración y el disolvente se evaporó a la presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el producto deseado (134 mg, rendimiento del 54%) en forma de un sólido de color blanco.

Una mezcla de 1-(1-hidroxi-7-(trifluorometoxi)-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2] oxaborol-6-iloxi)propan-2-ona (134 mg, 0,46 mmol), NH_4Cl (74 mg, 1,39 mmol) y amoniaco (7 N en metanol, 2 ml) en MeOH (5 ml) se agitó a ta durante 20 min antes de la adición de NaCN (45 mg, 0,92 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. Se añadió DCM (50 ml) y el disolvente se retiró a la presión reducida a ta. El residuo se mezcló con THF y se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto en bruto deseado (150 mg) en forma de un sólido de color amarillo. Se usó en la

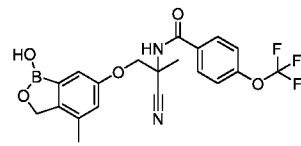
siguiente etapa sin purificación adicional.

Una solución de ácido 4-(trifluorometoxi)benzoico (143 mg, 0,69 mmol), DIPEA (254 μ l, 1,38 mmol) y HATU (350 mg, 0,92 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a ta durante 20 min antes de añadirse una solución de 2-amino-3-(1-hidroxi-7-(trifluorometoxi)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-metilpropanonitrilo (150 mg, en bruto) en DMF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Se purificó por HPLC prep. para dar *N*-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-(trifluorometoxi)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2] oxaborol-6-iloxi)-propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (*designado Ejemplo 38a*) (160 mg, rendimiento del 69 % en 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6): δ 9,22 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,99 (dd, $J=7,2$ Hz, 2H), 7,51 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,59 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,37 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 1,83 (s, 3H) ppm; Pureza de HPLC: 100% a 214 nm y 100 % a 254 nm; EM: $m/z = 505,1$ (M+1, IEN+).

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, la mezcla racémica se separó para recoger el pico 1 dando el enantiómero quiral en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,23 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,51 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,59 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,37 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 1,84 (s, 3H) ppm; Pureza de HPLC: 100% a 214 nm y 100 % a 254 nm; Pureza de HPLC quiral: 98,7% a 230 nm; EM: $m/z = 505$ (M+1, IEN+).

Ejemplo 39

N-(2-ciano-1-(1-hidroxi-4-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



A DMF (233 ml) se le añadió lentamente POCl_3 (115 ml, 1,23 mol) a 0-10 $^\circ\text{C}$. A la mezcla resultante se le añadió 5-metil resorcinol (50,0 g, 0,40 mol) en DMF (116 ml) durante 1 h. La mezcla resultante se calentó lentamente hasta ta y se agitó durante una noche. Se enfrió a -10 $^\circ\text{C}$ y se añadió lentamente hielo/agua (166 ml) de -10 a 0 $^\circ\text{C}$. El pH se ajusta a una solución de NaOH del 10 al 30 % (116 g, 0,87 mol). La mezcla se calentó a 100 $^\circ\text{C}$ y se agitó durante 45 min. Después, la mezcla se enfrió a 0 $^\circ\text{C}$ y se acidificó por HCl conc. a pH=1-2. La mezcla se agitó a ta durante 1 h, se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar el producto deseado (46,1 g, rendimiento del 75 %) en forma de un sólido de color pardo.

A una mezcla de 2,4-dihidroxi-6-metilbenzaldehído (6,37 g, 37,9 mmol) en DCM (150 ml) se le añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (DHP, 4,78 g, 56,8 mmol) y ácido p-toluenosulfónico piridinio (PPTS, 1,90 g, 7,58 mmol) a ta. La mezcla resultante se agitó a ta durante 18 h, y después se inactivó añadiendo NaHCO_3 saturada a 0 $^\circ\text{C}$. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (EtOAc/hexano = 1/3, v/v) para dar el producto puro (8,78 g, rendimiento del 98 %).

A una solución de 2-hidroxi-6-metil-4-(tetrahydro-piran-2-iloxi)benzaldehído (8,70 g, 36,8 mmol) y piridina (14,6 g, 184 mmol) en DCM (40 ml) se le añadió lentamente Tf_2O (15,6 g, 55,2 mol) de -10 a 0 $^\circ\text{C}$. La mezcla se agitó a 0 $^\circ\text{C}$ durante 3 h. Se diluye con salmuera fría y se extrajo con 50 % EtOAc en hexano. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (EtOAc/hexano = 1/4, v/v) para dar el producto puro (9,48 g, rendimiento del 69%).

A una solución de Pin_2B_2 (9,72 g, 38,3 mmol) en 1,4-dioxano (95 ml) se le añadió KOAc (7,52 g, 76,6 mmol). Después de desgasificarse durante 10 min con N_2 , se añadieron $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1,87 g, 2,55 mmol) y trifluorometanosulfonato de 2-formil-3-metil-5-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)fenilo (9,40 g, 25,5 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a 80 $^\circ\text{C}$ durante 1 h, se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc al 50 % en hexano. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (EtOAc/hexano = 1/4, v/v) para dar el producto puro (4,50 g, rendimiento del 51%).

A una solución en agitación de 2-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (5,00 g, 14,4 mmol) en MeOH (50 ml) a 0 $^\circ\text{C}$ se le añadió NaBH_4 (1,36 g, 36,0 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a 0 $^\circ\text{C}$ durante 3 h. A la solución de reacción se le añadió HCl 6 N (50 ml) y se agitó a ta durante una noche. La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml \times 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC prep. para dar el producto puro (1,25 g, rendimiento del 53 %) en forma de un sólido de color blanco.

A una solución en agitación de 4-metilbenzo[c][1,2]oxaborol-1,6(3H)-diol (110 mg, 0,55 mmol) en acetona (10 ml) a ta se le añadieron K_2CO_3 (383 mg, 2,77 mmol) y bromoacetona (228 mg, 1,66 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche. A la solución de reacción se le añadió HCl 6 N (10 ml), y se agitó a ta durante 10 min. La mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml \times 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC prep. para dar el producto

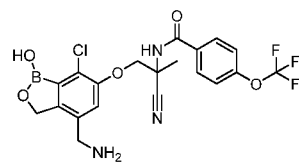
deseado (75 mg, rendimiento del 51 %) en forma de un sólido de color amarillo.

5 A una solución de 1-(1-hidroxi-4-metil-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-propan-2-ona (75,0 mg, 0,34 mmol) en MeOH (10 ml) se le burbujeó con NH₃ de -30 °C a 0 °C durante 1 h. Después, la solución se le añadió a una solución mezcla de KCN (58,0 mg, 0,89 mmol) y NH₄Cl (85,0 mg, 1,59 mmol) en NH₃H₂O al 28 % (10 ml). La mezcla se cerró herméticamente y se agitó a ta durante 18 h. La solución de reacción se repartió entre EtOAc (25 ml) y salmuera (25 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (25 ml×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto (84,0 mg, rendimiento cuant.) en forma de un sólido de color amarillo.

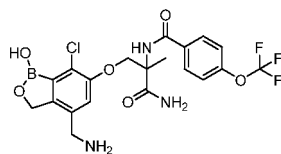
10 A una solución de 2-amino-3-(1-hidroxi-4-metil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]-oxaborol-6-iloxi)-2-metilpropanonitrilo (84,0 mg, 0,34 mmol) y ácido 4-trifluorometoxibenzoico (105 mg, 0,51 mmol) en DMF (5 ml) a ta en atmósfera de N₂ se le añadieron HATU (259 mg, 0,68 mmol) y DIPEA (132 mg, 1,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 30-35 °C durante una noche. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep. para dar *N*-(2-ciano-1-(1-hidroxi-4-metil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]-oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (60,0 mg, rendimiento del 40 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,09 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,51 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,26 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,82 (s, 3 H) ppm; Pureza de HPLC: 92,6% a 220 nm y 94,9% a 254 nm; EM: *m/z* = 435,1 (M+1, IEN+).

Ejemplos 40 y 41

20 *N*-(1-(4-(aminometil)-7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



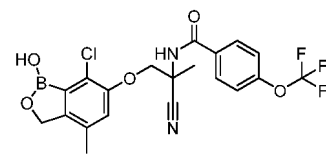
N-(1-amino-3-(4-(aminometil)-7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



25 A la solución de (7-cloro-6-(2-ciano-2-(4-(trifluorometoxi)benzamido)-propoxi)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-4-il)metilcarbamato de terc-butilo (80 mg, 0,137 mmol) en DCM (2,5 ml) se le añadió gota a gota una solución de TFA (0,5 ml) en DCM (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. El disolvente se retiró a la presión reducida y el residuo se purificó inmediatamente por HPLC prep. para dar *N*-(1-(4-(aminometil)-7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (28,4 mg) y *N*-(1-amino-3-(4-(aminometil)-7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (12,3 mg) respectivamente en forma de un sólido de color blanco. Datos analíticos durante el 1^{er} producto: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,09 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,59 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,38 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,63 (s, 2H), 1,87 (s, 3H) ppm; Pureza de HPLC: 100% a 214 nm y 100 % a 254 nm; EM: *m/z* = 484,0 (M+1, IEN+). Datos analíticos durante el 2^o producto: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,98 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,69 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,39 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,60 (s, 2H), 1,62 (s, 3H) ppm; Pureza de HPLC: 100% a 214 nm y 100 % a 254 nm; EM: *m/z* = 502,1 (M+1, IEN+).

Ejemplo 42

40 *N*-(1-(7-cloro-1-hidroxi-4-metil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



A una solución de 4-metilbenzo[c][1,2]oxaborol-1,6(3H)-diol (140 mg, 0,85 mmol) en DMF (5 ml) a ta en atmósfera de N₂ se le añadió NCS (143 mg, 1,07 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep. (EtOAc/Éter de petróleo = 1/5, v/v) para dar el producto deseado (100 mg, rendimiento del 60 %) en forma de un sólido de color amarillo.

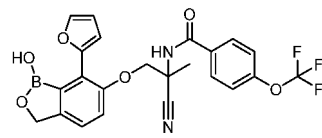
- 5 A una solución de 1-(7-cloro-1-hidroxi-4-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2] oxaborol-6-iloxi)propan-2-ona (100 mg, 0,51 mmol) y K₂CO₃ (112 mg, 0,82 mmol) en acetona (50 ml) se le añadió gota a gota bromoacetona (117 mg, 0,87 mmol) a 15 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 15 °C durante una noche y después se repartió entre EtOAc (30 ml) y agua (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el producto 10 deseado (126 mg, rendimiento del 49 %) en forma de un sólido de color blanco.

- 15 A una solución de 1-(7-cloro-1-hidroxi-4-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2] oxaborol-6-iloxi)propan-2-ona (60,0 mg, 0,24 mmol) en MeOH (5 ml) se le burbujeó con NH₃ de -30 °C a 0 °C durante 1 h. Después de lo cual, la solución se añadió a una mezcla de KCN (46,0 mg, 0,72 mmol) y NH₄Cl (64,0 mg, 1,20 mmol) en NH₃H₂O al 28 % (3,5 ml). La mezcla se cerró herméticamente y se agitó a ta durante 18h. La solución de reacción se repartió entre EtOAc (30 ml) y salmuera (25 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el producto 2 deseado (66,0 mg, rendimiento cuant.) en forma de un sólido de color blanco.

- 20 A una solución de 2-amino-3-(7-cloro-1-hidroxi-4-metil-1,3-dihidrobenzo-[c][1,2]oxa-borol-6-iloxi)-2-metilpropanonitrilo (60,0 mg, 0,21 mmol) y ácido 4-trifluorometoxibenzoico (57 mg, 0,28 mmol) en DMF (5 ml) a ta en atmósfera de N₂ se le añadieron HATU (105 mg, 0,28 mmol) y DIPEA (83,0 mg, 0,64 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 30-35 °C durante una noche. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep. para dar *N*-(1-(7-cloro-1-hidroxil-4-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida en forma de un sólido de color blanco (30 mg, rendimiento del 30 %).

Ejemplo 43

- 25 *N*-(2-ciano-1-(7-(furan-2-il)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



- 30 A una solución en agitación de 3-yodo-2,4-bis(metoximatoxi)benzaldehído (2,00 g, 5,68 mmol), ácido furan-2-ilborónico (2,50 g, 22,7 mmol) y K₃PO₄ (7,00 g, 34,0 mmol) en tolueno (40 ml) y H₂O (9,5 ml) se le añadió Pd(dppf)Cl₂ (500 mg) en atmósfera de N₂. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2×100 ml). Los extractos se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar un residuo, que se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/AE = 10/1, v/v) para dar el producto deseado (900 mg, rendimiento del 54 %) en forma de un aceite de color amarillo.

- 35 A una solución en agitación de 3-furan-2-il-2,4-bis(metoximatoxi)benzaldehído (6,50 g, 22,3 mmol) en THF (50 ml) se le añadió gota a gota HCl 3 N HCl (45 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante 3 h. La mezcla se diluye con EA (300 ml). Los extractos se lavaron con agua a pH=6, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (EP/AE = 100/1, v/v) para dar el producto deseado (2,00 g, rendimiento del 36%) en forma de un aceite de color amarillo.

- 40 A una solución en agitación de 3-furan-2-il-2-hidroxi-4-(metoximatoxi)benzaldehído (600 mg, 2,42 mmol) y piridina (0,60 g, 7,26 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió gota a gota Tf₂O (1,02 g, 3,63 mmol) a 0 °C. Se agitó a 0 °C durante 1 h, se evaporó y se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (EP/AE = 40/1 hasta 5/1, v/v) para dar el producto deseado (700 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

- 45 La mezcla de trifluorometano-sulfonato de 6-formil-2-(furan-2-il)-3-(metoximatoxi)fenilo (700 mg, 1,84 mmol), Pin₂B₂ (940 mg, 3,68 mmol) y KOAc (550 mg, 5,52 mmol) en THF (30 ml) se desgasificó por N₂ durante 30 min y después se añadió Pd(dppf)Cl₂ (50 mg). La mezcla se agitó a 70 °C durante 36 h. La reacción se enfrió y el sólido se retiró por filtración. El disolvente se retiró para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (EP/AE=20/1, v/v) para dar el producto deseado (400 mg, rendimiento del 45 %).

- 50 A una solución de 3-furan-2-il-4-(metoximatoxi)-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)benzaldehído (200 mg, 0,56 mmol) en EtOH (7 ml) a 0 °C se le añadió NaBH₄ (55,0 mg, 1,45 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 50 min y se evaporó. Se añadieron gota a gota HCl 3N (3 ml) y THF (1 ml) a 0 °C. La reacción se calentó hasta ta y se agitó a ta durante 3 h. La mezcla se diluyó con EA (30 ml) y se lavó con agua a pH= 6. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un residuo, que se purificó por TLC prep. (EP/AE = 3/1, v/v) para dar el producto 7 deseado 30 mg, rendimiento del 24 %) en forma de un sólido de color blanco.

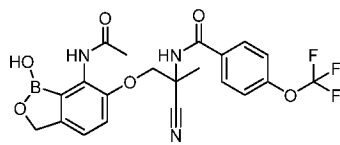
A una solución en agitación de 7-(furan-2-il)benzo[c][1,2]-oxaborol-1,6(3H)-diol (58,0 mg, 0,28 mmol) y K₂CO₃ (77,0 mg, 0,55 mmol) en acetona (10 ml) se le añadió lentamente 1-bromopropan-2-ona (65,0 mg, 0,47 mmol) y se agitó a ta durante 16 h. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró para dar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (70,0 mg, rendimiento del 96 %), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

A la solución de 1-(7-furan-2-il-1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2] oxaborol-6-iloxi)-propan-2-ona (70,0 mg, 0,26 mmol) en MeOH (13 ml) se le burbujeó NH₃ durante 1 h a 0 °C. La solución anterior se añadió a una mezcla de KCN (105 mg, 1,54 mmol), NH₄Cl (125 mg, 2,30 mmol) y NH₃H₂O (5 ml) a 0 °C. Se agitó durante una noche a 25 °C y se evaporó. El residuo se diluyó con EA (150 ml). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se retiró. El residuo se purificó por TLC prep. para dar el producto deseado (73,0 mg, rendimiento del 94 %).

A la solución de ácido 4-trifluorometoxibenzoico (66,0 mg, 0,32 mmol) en DMF (5,0 ml) se le añadieron HATU (122 mg, 0,32 mmol) y DIPEA (70,0 mg, 0,49 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 h a 35 °C antes de añadirse 2-amino-3-(7-(furan-2-il)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo-[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-metilpropanonitrilo (73,0 mg, 0,25 mmol). La mezcla se agitó a 35 °C durante una noche. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por HPLC prep. para dar *N*-(2-ciano-1-(7-(furan-2-il)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]-oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida en forma de un sólido de color blanco (25,5 mg, rendimiento del 21 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,08 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 6,95 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 6,54 (m, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,58 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,39 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 1,81 (s, 3H) ppm; Pureza de HPLC: 98,5% a 220 nm y 99,2% a 254 nm; EM: *m/z* = 487,1 (M+1, IEN+).

Ejemplo 44

N-(1-(7-acetamido-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



A una solución de benzo[c][1,2]oxaborol-1,6(3H)-diol (6 g, 0,03 mol) en DMF (20 ml) y DCM (600 ml), se le añadió HNO₃ (9 ml, 2,3 M en DCM) a -30 °C. Después de agitar a 0 °C durante 2 h, la mezcla se enfrió a -30 °C y se añadió HNO₃ (9 ml, 2,3 M en DCM). Después, la mezcla resultante se agitó a ta durante una noche y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar el producto deseado (2,1 g) y 5-nitrobenzo[c][1,2]oxaborol-1,6(3H)-diol en forma de un sólido de color amarillo (1,1 g).

A una solución de 7-nitrobenzo[c][1,2]oxaborol-1,6(3H)-diol (4,0 g, 20,5 mmol) en EtOAc (400 ml) se le añadió Pd/C (400 mg) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó en atmósfera de H₂ durante una noche y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto deseado (3,0 g, rendimiento del 88,7 %).

Se añadió anhídrido acético (2,0 g, 12,1 mmol) en THF a la solución de 7-aminobenzo[c][1,2]oxaborol-1,6(3H)-diol (2,4 g, 24,2 mmol) en THF y la mezcla se agitó durante una noche. Se añadió agua (100 ml). La mezcla se extrajo con EA, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto deseado en forma de sólido (2,0 g, rendimiento del 80 %).

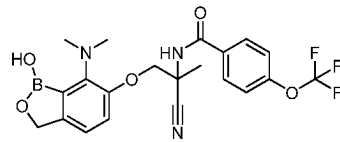
A una suspensión de *N*-(1,6-dihidroxi-1,3-dihidrobenzo-[c][1,2]oxaborol-7-il)acetamida (1,8 g, 8,7 mmol) y Cs₂CO₃ (8,4 g, 26,0 mmol) en MeCN (200 ml) se le añadió 1-cloropropan-2-ona (1,22 g, 13,0 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante una noche, se enfrió hasta ta y se filtró. El filtrado se concentró y se mezcló con EA/PE. El sólido después de la filtración se usó en la siguiente etapa directamente (1,6 g, rendimiento del 70,0 %).

A una solución en agitación de NACN (223,5 mg, 4,56 mmol) y NH₃ ac. al 25 % (4,0 ml) en H₂O (2,0 ml) se le añadió NH₄Cl (244 mg, 4,56 mmol), seguido de la adición de *N*-(1-hidroxi-6-(2-oxopropoxi)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-7-il)acetamida en bruto (800 mg, 3,04 mmol). La mezcla se agitó durante una noche. La mezcla resultante se diluyó con MeCN, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida hasta el producto en bruto. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. (600 mg, rendimiento del 45,0%).

La solución de ácido 4-(trifluorometoxi)benzoico (356,4 mg, 1,73 mmol), HATU (988 mg, 2,6 mmol) y DIPEA (670,8 mg, 5,2 mmol) en DMF (4 ml) se agitó a ta durante 30 min y después se añadió *N*-(6-(2-amino-2-cianopropoxi)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-7-il)-acetamida (500 mg, 1,73 mmol). La reacción se agitó durante una noche, se añadió con agua, se extrajo con EA, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó dos veces por HPLC prep. para dar el producto deseado *N*-(1-(7-acetamido-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)oxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida en forma de un sólido de color blanco (8 mg, rendimiento del 1,2 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,28 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,40 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,34 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 1,91 (s, 3H), 1,81 (s, 3H) ppm; Pureza de HPLC: 90,3% a 220 nm y 96,2% a 254 nm; EM: *m/z* = 478,0 (M+1, IEN+).

Ejemplo 45

N-(2-ciano-1-((7-(dimetilamino)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



5 A una solución de 7-aminobenzo[*c*][1,2]oxaborol-1,6(3H)-diol (500 mg, 3 mmol) en THF (10 ml) se le añadieron K_2CO_3 (1,66 g, 12 mmol) y MeI (1,70 mg, 12 mmol). La mezcla se agitó durante una noche en atmósfera de Ar, se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro (450 mg, 74 %).

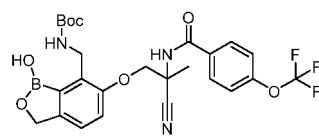
10 A una solución de 7-(dimetilamino)benzo[*c*][1,2]oxaborol-1,6(3H)-diol (300 mg, 1,55 mmol) y cloroacetona (392,7 mg, 4,66 mmol) en acetona (10 ml) se le añadió K_2CO_3 (643 mg, 4,66 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante una noche en atmósfera de Ar, se enfrió hasta ta, se extrajo con EA, se secó y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (35 mg, rendimiento del 9,1 %).

15 A una solución en agitación de NaCN (10 mg, 0,21 mmol) y NH_3 ac. al 25 % (0,5 ml) en MeOH (0,5 ml) se le añadieron NH_4Cl (13 mg, 0,25 mmol) y 1-((7-(dimetilamino)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-il)oxi)propan-2-ona (35 mg, 0,14 mmol, puro). La mezcla se agitó durante una noche y se evaporó a presión reducida a ta. El residuo se diluyó con MeCN, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. Se usó en la siguiente etapa directamente (37 mg).

20 La solución de ácido 4-(trifluorometoxi)benzoico (32 mg, 0,15 mmol), HATU (73 mg, 0,19 mmol), DIPEA (50 mg, 0,38 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a ta durante 30 min antes de añadirse 2-amino-3-((7-(dimetilamino)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2] oxaborol-6-il)oxi)-2-metilpropanonitrilo (37 mg, 0,13 mmol). Después de agitar a ta durante una noche, la reacción se detuvo con agua, se extrajo con EA, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar *N*-(2-ciano-1-((7-(dimetilamino)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-il)oxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida en forma de un sólido de color blanco (9 mg, rendimiento del 13,8 % en dos etapas). RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,04 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,44 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,24 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 2,88 (s, 6H), 1,85 (s, 3H) ppm; Pureza de HPLC: 96,2% a 220 nm y 95% a 254 nm; EM: *m/z* = 464,1 (M+1, IEN+).

Ejemplo 46

30 *N*-(2-ciano-2-(4-(trifluorometoxi)benzamido)propoxi)-1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[*c*][1,2]oxaborol-7-il)metilcarbamato de terc-butilo



35 6-(Benciloxi)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-carbonitrilo puede sintetizarse siguiendo los procedimientos descritos previamente para la preparación de 1-hidroxi-6-metoxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-carbonitrilo en el Ejemplo 32. La solución de 6-(benciloxi)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-carbonitrilo (100 mg, 0,38 mmol) en MeOH (15 ml) se hidrogenó usando Ni Raney (200 mg) como catalizador a 65 °C durante 3 h. El catalizador se retiró por filtración sobre Celite y el disolvente se evaporó a la presión reducida para dar el producto deseado (en bruto) (100 mg) en forma de un sólido de color blanco. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

40 A una solución de 7-(aminometil)benzo[*c*][1,2]oxaborol-1,6(3H)-diol (100 mg, en bruto) y Et_3N (164 μ l, 1,14 mmol) en MeOH (15 ml) se le añadió $(Boc)_2O$ (174 μ l, 0,76 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. Después de la retirada del disolvente, el residuo se purificó por HPLC prep. para dar el producto deseado (50 mg, rendimiento del 48 % en dos etapas) en forma de un sólido de color blanco.

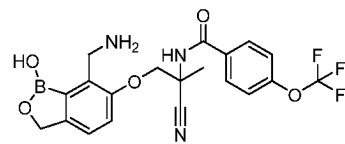
45 A una solución de (1,6-dihidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-il) metil-carbamato de terc-butilo (80 mg, 0,29 mmol) y K_2CO_3 (118 mg, 0,86 mmol) en acetona (20 ml) se le añadió bromoacetona (48 μ l, 0,57 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. El sólido se retiró por filtración y el disolvente se evaporó a la presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el producto deseado (53 mg, rendimiento del 55%) en forma de un sólido de color blanco.

Una mezcla de (1-hidroxi-6-(2-oxopropoxi)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-7-il)metilcarbamato de terc-butilo (53 mg, 0,16 mmol), NH₄Cl (25 mg, 0,47 mmol) y amoniaco (7 N en metanol, 2 ml) en MeOH (3 ml) se agitó a ta durante 20 min antes de la adición de NaCN (15 mg, 0,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. Se añadió DCM (50 ml) y el disolvente se retiró a la presión reducida a ta. El residuo se lavó con THF y se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto deseado (en bruto) (70 mg) en forma de un aceite incoloro. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

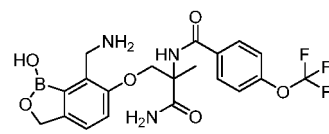
Una solución de ácido 4-(trifluorometoxi)benzoico (49 mg, 0,24 mmol), DIPEA (87 µl, 0,47 mmol) y HATU (120 mg, 0,32 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a ta durante 20 min antes de añadirse (6-(2-amino-2-cianopropoxi)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-7-il)metilcarbamato de terc-butilo (70 mg, en bruto) en DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche y se evaporó. Se purificó por HPLC prep. para dar (6-(2-ciano-2-(4-(trifluorometoxi)benzamido)-propoxi)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c]-[1,2]oxaborol-7-il)metilcarbamato de terc-butilo (35 mg, rendimiento del 40 % en dos etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,23 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,78 (s a, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,32-4,49 (m, 4H), 1,86 (s, 3H), 1,31 (s, 9H) ppm; Pureza de HPLC: 100% a 214 nm y 100 % a 254 nm; EM: *m/z* = 572,1 (M+23, IEN+).

Ejemplos 47 y 48

N-(1-(7-(aminometil)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



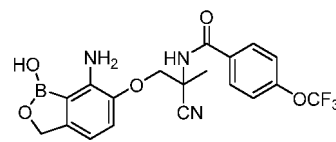
N-(1-amino-3-(7-(aminometil)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



A una solución de (6-(2-ciano-2-(4-(trifluorometoxi)benzamido)propoxi)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-7-il)metilcarbamato de terc-butilo (25 mg, 0,046 mmol) en DCM (2,5 ml) se le añadió gota a gota una solución de TFA (0,5 ml) en DCM (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. El disolvente se retiró a la presión reducida y el residuo se purificó inmediatamente por HPLC prep. para dar *N*-(1-(7-(aminometil)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-trifluorometoxi)benzamida (7,3 mg) y *N*-(1-amino-3-(7-(aminometil)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (3,4 mg) respectivamente en forma de un sólido de color blanco. Datos analíticos para el 1^{er} producto: RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,96-7,99 (m, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,24-6,84 (m, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,63-4,12 (m, 4H), 1,95-1,92 (m, 3H) ppm; Pureza de HPLC: 100% a 214 nm y 100 % a 254 nm; EM: *m/z* = 450,1 (M+1, IEN+). Datos analíticos para el 2^o producto: RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,92-7,95 (m, 2H), 7,39-7,36 (m, 2H), 7,04-6,85 (m, 2H), 4,83-3,99 (m, 6H), 1,77-1,74 (m, 3H) ppm; Pureza de HPLC: 97,0% a 214 nm y 100 % a 254 nm; EM: *m/z* = 468,1 (M+1, IEN+).

Ejemplo 49

N-(1-(7-amino-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



A una solución de 7-nitrobenzo[c][1,2]oxaborol-1,6(3H)-diol (250 mg, 1,28 mmol) y K₂CO₃ (531 mg, 3,84 mmol) en acetona (15 ml) se le añadió bromoacetona (351 mg, 2,56 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y el residuo se lavó con acetona (5 ml). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por TLC prep. usando PE: EA=4:1 como eluyente para dar el producto deseado (193 mg, rendimiento del 60 %) en forma de un sólido de color blanco.

Una mezcla de 1-(1-hidroxi-7-nitro-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi) propan-2-ona (193 mg, 0,77 mmol), NH₄Cl (82 mg, 1,54 mmol) y amoniaco (7 N en metanol, 1 ml) en MeOH (5 ml) se agitó a ta durante 20 min antes de

la adición de NaCN (76 mg, 1,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h. Se añadió DCM (50 ml) y el disolvente se retiró a la presión reducida. El residuo se lavó con THF, and THF se evaporó para dar el producto deseado (en bruto) (220 mg). Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

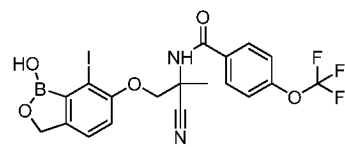
5 Una solución de ácido 4-(trifluorometoxi)benzoico (317 mg, 1,54 mmol), HATU (585 mg, 1,54 mmol) y DIPEA (298 mg, 2,31 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a ta durante 30 min antes de añadirse 2-amino-3-(1-hidroxi-7-nitro-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-metilpropanonitrilo (220 mg, 0,77 mmol, en bruto). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Se purificó por HPLC prep. para dar el producto deseado (47 mg, rendimiento del 13 % en 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco.

10 Una mezcla de *N*-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-nitro-1,3-dihidrobenzo[c][1,2] oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (80 mg, 0,172 mmol) y Fe (96 mg, 1,72 mmol) en AcOH (10 ml) se agitó a ta durante 4h. Se filtró, se evaporó y se purificó por HPLC prep. para dar *N*-(1-(7-amino-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]-oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (25 mg, rendimiento del 33,4 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,00 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,39 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,33 (s a, 2H), 4,26 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 1,86 (s, 3H) ppm; Pureza de HPLC: 93,8% a 220 nm y 100,0% a 254 nm; EM: m/z = 436,1 (M+1, IEN+).

15

Ejemplo 50

N-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-yodo-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



20 A una solución en agitación de benzo[c][1,2]oxaborol-1,6(3H)-diol (5,5 g, 37 mmol) en EtOAc (110 ml) se le añadió lentamente NIS (6,6 g, 29 mmol) a 0 °C. Se agitó a ta durante 4 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa de EtOAc se secó y se concentró para dar un residuo, que se purificó por HPLC prep. (Columna: Agilent XDB-C18, 150 mm*20 mm 5 um, fase móvil A: H₂O+TFA al 0,1 %; fase móvil B: ACN, B al 40-100 %, caudal: 30 ml/min) para dar el producto deseado (150 mg).

25 A una solución en agitación de 7-yodobenzo[c][1,2]oxaborol-1,6(3H)-diol (900 mg, 3,3 mmol) y K₂CO₃ (1,13 g, 8,1 mmol) en acetona (30 ml) se le añadió lentamente bromoacetona (581 mg, 4,2 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h, se enfrió hasta ta, se calentó con HCl 1 N hasta pH=2 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (700 mg).

30 A una solución en agitación de 1-(1-hidroxi-7-yodo-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-ona (600 mg, 1,8 mmol) y NH₄Cl (242 mg, 4,9 mmol) en NH₃ 7 N/MeOH (30 ml) se le añadió TMSCN (448 mg, 4,9 mmol) en una porción. Se agitó a ta durante una noche. La monitorización por TLC mostró que el STM se consumió. La mezcla se concentró para dar un residuo, que se extrajo con THF (5*10 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron para dar el producto deseado (en bruto, 700 mg), que se usó para la siguiente etapa sin purificación.

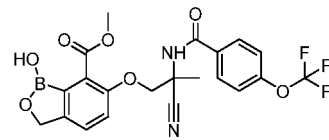
35 A una mezcla en agitación de 2-amino-3-(1-hidroxi-7-yodo-1,3-dihidrobenzo-[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-metilpropanonitrilo (584 mg, 1,6 mmol) y DIPEA (439 mg, 4,1 mmol) en THF seco (20 ml) se le añadió una solución de ácido 4-(trifluorometoxi)benzoico (511 mg, 2,28 mmol) en THF (3 ml). Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h. Se añadió HCl diluido hasta pH=5. Los orgánicos separados se secaron y se concentraron para dar un residuo, que se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (DCM:MeOH=150:1) para dar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó adicionalmente por HPLC prep. (Columna: Agilent XDB-C18, 150 mm*20 mm 5um, fase móvil A: H₂O+TFA al 0,1 %; fase móvil B: ACN, B al 40-100 %, caudal:30 ml/min) para dar *N*-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-yodo-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]-oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida en forma de un sólido de color blanco (123 mg). RMN ¹H: (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,10 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,91 (d, *J* = 16,4 Hz, 2H), 4,58 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,35 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 1,91 (s, 3H) ppm; Pureza de HPLC: 99,2% a 220 nm y 99,3% a 254 nm;

40

45 EM: m/z = 547 (M+1, IEN+).

Ejemplo 51

6-(2-ciano-2-(4-(trifluorometoxi)benzamido)propoxi)-1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-7-carboxilato de metilo



5 A una solución de diisopropilamina (39,4 g, 385 mmol) en THF (600 ml) se le añadió n-BuLi (2,5 M, 154 ml) a -10 °C durante 20 min. La mezcla se agitó a -20 °C durante 1 h y se enfrió a -78 °C. Después, se añadió 2-bromo-4-fluoro-1-metilbenceno (60 g, 308 mmol) a la solución durante 30 min. Después de agitarse durante 3 h, se añadió DMF (32,0 g, 431 mmol) a la mezcla durante 30 min a -78 °C y se agitó durante 30 min adicionales. La mezcla se inactivó con agua (500 ml), se extrajo con EA (3 x 300 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (PE-EA, 50/1 hasta 20/1, v/v) para proporcionar el producto deseado (56,0 g, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido de color amarillo.

10 A una solución de 2-bromo-6-fluoro-3-metilbenzaldehído (56,0 g, 0,25 mol) en t-BuOH (1000 ml) se le añadieron 2-metil-2-buteno (138 g, 1,77 mol), una solución de NaClO₂ (53,8 g, 0,506 mol) y NaH₂PO₄ (92,0 g, 0,759 mol) en agua (700 ml). La mezcla se agitó a ta durante 30 min y después se inactivó con HCl 1 N (75 ml) y se extrajo con EA (3 x 500 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (EP/AE, 5/1 hasta 2/1, v/v) para proporcionar el producto deseado (52,7 g, rendimiento del 90 %) en forma de un aceite de color amarillo.

15 A una solución de ácido 2-bromo-6-fluoro-3-metilbenzoico (52,7 g, 0,226 mol) en DMF (1000 ml) se le añadió K₂CO₃ (78,9 g, 0,57 mol), y la mezcla se agitó a ta durante 10 min antes de añadirse Mel (54,8 g, 0,45 mol). La reacción se agitó durante 1 h, se detuvo con HCl 1 N (50 ml), se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con EA (3 x 500 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (30/1 hasta 10/1, v/v) para proporcionar el producto deseado (52,3 g, rendimiento del 94 %) en forma de un aceite incoloro.

20 SE disolvió MeONa (14,0 g, 253 mmol) en MeOH (50 ml) en DMF (500 ml), y después se añadió K₂CO₃ (38,3 g, 274 mmol). Se agitó durante 15 min y se añadió éster metílico del ácido 2-bromo-6-fluoro-3-metilbenzoico (52,3 g, 211 mmol) a la solución a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante una noche. Después de enfriar a ta, se añadió EA (200 ml), se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (PE-EA, 10/1 hasta 4/1, v/v) para proporcionar el producto deseado (33,6 g, rendimiento del 62%) en forma de un aceite incoloro.

25 A una solución de éster metílico del ácido 2-bromo-6-metoxi-3-metilbenzoico (33,6 g, 130 mmol) en CCl₄ (500 l) se le añadieron NBS (24,5 g, 136 mmol) y BPO (1,61 g, 6,50 mmol). La reacción se agitó en atmósfera de N₂ a 85 °C durante una noche, se enfrió hasta ta, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (EP/AE, 15/1 hasta 4/1, v/v) para dar 2 el producto deseado (34,4 g, 78,2 %) en forma de un sólido de color blanco.

30 La mezcla de éster metílico del ácido 2-bromo-3-bromometil-6-metoxibenzoico (34,4 g, 101 mmol) y KOAc (15,0 g, 152 mmol) en DMF (600 ml) se agitó durante 2 h a 80 °C, se enfrió hasta ta, se diluyó con agua (1000 ml) y se extrajo con EA (3x500 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (EP/AE, 10/1 hasta 5/1, v/v) para proporcionar el producto deseado (28,7 g, 90 %) en forma de un aceite incoloro.

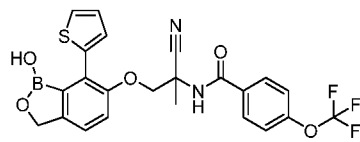
35 A una solución de éster metílico del ácido 3-acetoximetil-2-bromo-6-metoxibenzoico (28,7 g, 90,5 mmol) en 1,4-dioxano (600 ml) a ta se le añadieron bis(pinacolato)diboro (46,9 g, 181 mmol) y KOAc (38,6 g, 389 mmol). Después de desgasificarse con N₂, se añadió Pd(dppf)Cl₂ (7,54 g, 9,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 110 °C en atmósfera de N₂, se enfrió hasta ta y se filtró a través de una capa de celite. La torta de filtro se lavó con EA (1000 ml). El filtrado se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice eluyendo con EP/AE (10/1 a 3/1, v/v) para dar el producto deseado (10,1 g, 31 %) en forma de un aceite incoloro.

40 Se añadió K₂CO₃ (7,71 g, 55,2 mmol) a una solución de 3-(acetoximetil)-6-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (10,1 g, 27,6 mmol) en MeOH (200 ml). La mezcla se agitó a ta durante una noche y se inactivó con la adición de HCl 1 N. Se retiró MeOH de la mezcla al vacío. La mezcla se extrajo EA (3x100 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (EP/AE, 5/1 hasta 1/1, v/v) para proporcionar el producto deseado (6,58 g, rendimiento del 54 %) en forma de un sólido de color blanco.

- 5 A una mezcla en agitación de AlCl_3 (78,2 g, 580 mmol) en DCM (1000 ml) a -20°C se le añadió gota a gota una solución de 1-hidroxi-6-metoxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2] oxaborol-7-carboxilato de metilo (6,58 g, 29,0 mmol) en DCM (50 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta ta y se agitó durante 16 h. Después de la retirada de DCM al vacío, el residuo se enfrió a 0°C y se añadió agua (18 ml) muy lentamente. A esta mezcla de reacción se le añadió EA (300 ml) y la capa orgánica separada se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (DCM-MeOH, 300/1 hasta 100/1, v/v) para proporcionar el producto deseado (1,81 g, rendimiento del 30,0%) en forma de un sólido de color blanco.
- 10 A una mezcla de 1,6-dihidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-7-carboxilato de metilo (130 mg, 0,62 mmol) y K_2CO_3 (174 mg, 1,25 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se le añadió gota a gota 1-bromo-propan-2-ona (141 mg, 0,998 mmol) a 0°C . La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 30°C en atmósfera de N_2 y se filtró a través de una capa de celite. La torta de filtro se lavó con EA (200 ml). El filtrado se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep. (DCM/MeOH, 300/1, v/v) para proporcionar el producto deseado (107 mg, rendimiento del 65,0 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 15 A una solución de 1-hidroxi-6-(2-oxopropoxi)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2] oxaborol-7-carboxilato de metilo (100 mg, 0,371 mmol) en MeOH (8 ml) se le burbujeó NH_3 durante 20 min a -30°C . Después se añadieron KCN (61,6 mg, 0,928 mmol), NH_4Cl (80,2 mg, 1,48 mmol) y $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1,50 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 25°C y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el producto deseado (45,0 mg, 42,1 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.
- 20 A una solución de ácido 4-trifluorometoxibenzoico (64,5 mg, 0,30 mmol) y DIPEA (79,2 mg, 0,61 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió HATU (118 mg, 0,30 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a 35°C . Después, la solución de 6-(2-amino-2-cianopropoxi)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-7-carboxilato de metilo (45,0 mg, 0,152 mmol) en DMF (2 ml) se añadió gota a gota a 0°C . La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 35°C en atmósfera de N_2 , se enfrió hasta ta, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EA (3×15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título 6-(2-ciano-2-(4-(trifluorometoxi)benzamido)propoxi)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-7-carboxilato de metilo (14,0 mg, 19 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, MeOD-d_4): δ 7,93 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,25 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,98 (d, $J = 1,6$ Hz, 2H), 4,52 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,49 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,89 (s, 3H) ppm; Pureza de HPLC: 95,1% a 220 nm y 95,1% a 254 nm; EM: $m/z = 479,2$ ($\text{M}+1$, $\text{IEN}+$).
- 30

Ejemplo 52

N-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-(tiofen-2-il)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-ilo)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



- 35 Una mezcla de 3-yodo-2,4-bis(metoximatoxi)benzaldehído (1,00 g, 2,84 mmol), tributil(tiofen-2-il)estannano (1,16 g, 3,12 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (164 mg, 0,14 mmol) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante una noche en 1,4-dioxano (25 ml). La mezcla se enfrió a ta. Se añadió una solución saturada de KF (20 ml). Y la mezcla se agitó durante otros 30 min. El sólido se retiró por filtración y la capa orgánica se lavó con agua (3×50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (EP/AE = 5/1, v/v) para dar el producto deseado (869 mg, rendimiento del 99 %) en forma de un aceite de color amarillo.
- 40 A una solución en agitación de 2,4-bis(metoximatoxi)-3-(tiofen-2-il)benzaldehído (4,50 g, 14,6 mmol) en THF (30 ml), se le añadió gota a gota HCl 6 N (30 ml) a 0°C . La mezcla se agitó a ta durante 1,5 h y el producto se repartió en forma de un sólido de color blanco. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua (5×30 ml), y se secó para dar el producto deseado (2,30 g, rendimiento del 59 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 45 A una solución en agitación de 2-hidroxi-4-(metoximatoxi)-3-(tiofen-2-il)benzaldehído (500 mg, 1,89 mmol) y piridina (450 mg, 5,66 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió gota a gota Tf_2O (800 mg, 2,83 mmol) a 0°C . La reacción se agitó a ta durante 1,5 h y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (EP/AE = 40/1 hasta 5/1, v/v) para dar el producto deseado (400 mg) en forma de un aceite de color amarillo.
- 50 La mezcla de trifluorometanosulfonato de 6-formil-3-(metoximatoxi)-2-(tiofen-2-il)fenilo (160 mg, 0,40 mmol), Pin_2B_2 (205 mg, 0,81 mmol) y KOAc (170 mg, 1,70 mmol) en THF (10 ml) se desgasificó por N_2 durante 30 min y después se añadió $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (37 mg). La mezcla se hizo reaccionar en microondas a 100°C durante 2 h. La reacción se enfrió y el sólido se retiró por filtración. El disolvente se retiró para dar un residuo que se purificó por TLC prep.

(EP/AE= 3/1, v/v) para dar el producto deseado (45 mg, rendimiento del 30 %).

5 A una solución de 4-(metoximatoxi)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(tiofen-2-il)benzaldehído (65 mg, 0,17 mmol) en MeOH (5 ml) a 0 °C se le añadió NaBH₄ (13 mg, 0,34 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 30 min y se evaporó. Se añadieron gota a gota HCl acuoso (6N, 2 ml) y THF (1 ml) al residuo a 0 °C. La reacción se calentó a ta y se agitó durante 30 min. La mezcla se diluyó con EA (10 ml), se lavó con agua a pH = 6, después se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar un residuo. Se purificó por TLC prep. (EP/AE =3/1, v/v) para dar el producto deseado (14 mg, rendimiento del 35 %) en forma de un sólido de color blanco.

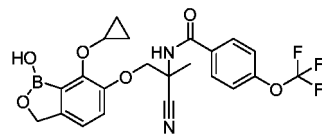
10 A una solución en agitación de 7-(tiofen-2-il)benzo[c][1,2]oxaborol-1,6(3H)-diol (50,0 mg, 0,22 mmol) y K₂CO₃ (60 mg, 0,44 mmol) en acetona (20 ml) se le añadió lentamente 1-bromo-2-propaona (50 mg, 0,37 mmol) y después se agitó a ta durante 12 h. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró para dar un sólido de color amarillo, que se purificó por TLC prep. (EP/AE =3/1, v/v) para dar el producto deseado (53 mg, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido de color blanco.

15 La solución de 1-(1-hidroxi-7-(tiofen-2-il)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2] oxaborol-6-iloxi)-propan-2-ona (53,0 mg, 0,18 mmol) en MeOH (10 ml) se enfrió a -30 °C y NH₃ se burbujeó durante 0,5 h. La solución anterior se añadió a una mezcla de KCN (36,0 mg, 0,54 mmol), NH₄Cl (49,0 mg, 0,90 mmol) y NH₃H₂O (3 ml) a 0 °C. Se agitó durante una noche a 25 °C, se concentró a presión reducida y se diluyó con EA (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por TLC prep. para dar el producto deseado (30 mg, rendimiento del 52 %).

20 A la solución del ácido 4-trifluorometoxibenzoico (23,0 mg, 0,11 mmol) en DMF (5,0 ml) se le añadieron HATU (43,0 mg, 0,11 mmol) y DIPEA (33,0 mg, 0,26 mmol). Se agitó a 35 °C durante 1 h. Después, se añadió 2-amino-3-(1-hidroxi-7-(tiofen-2-il)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2] oxaborol-6-iloxi)-2-metilpropanonitrilo (27,0 mg, 0,08 mmol). La mezcla se agitó a 35 °C durante una noche. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por HPLC prep. para dar *N*-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-(tiofen-2-il)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (28,0 mg, rendimiento del 65 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,99 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,54-7,48 (m, 4H), 7,36 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,07-7,05 (m, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,54 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,37 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 1,79 (s, 3H) ppm. EM: *m/z* = 503 (M+1, IEN+).

Ejemplo 53

N-(2-ciano-1-(7-ciclopropoxi-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



30 A la mezcla de 3-hidroxi-4-metoxibenzaldehído (30,4 g, 0,2mol), 1,4-dioxano (250 ml) y agua (100 ml) se le añadió *N*-bromosuccinimida (37,38 g, 0,21mol) a 0 °C durante 30 min y se agitó durante 2 h. Se añadió agua (400 ml) y los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales se lavaron con agua (1000 ml) para dar el producto deseado (38,5 g, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido de color blanco.

35 A la mezcla de dímero cloro(1,5-ciclooctadieno)iridio (I) (201 mg, 0,3 mmol) y carbonato sódico (3,18 g, 30 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se le añadieron 2-bromo-3-hidroxi-4-metoxibenzaldehído (3,45 g, 15 mmol) y acetato de vinilo (5 ml). Se agitó a 100 °C en un tubo cerrado herméticamente en una atmósfera de argón durante 16 h. Después de enfriarse hasta ta, la mezcla se filtró y el disolvente se retiró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando PE:EA=5:1 como eluyente para dar el producto deseado (1,62 g, rendimiento del 42,2 %) en forma de un sólido de color amarillo paja.

45 Una solución de ácido tricloroacético (4,09 g, 25 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml) se le añadió a una solución enfriada de Et₂Zn 1,0 M (25 ml, 25 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml) a -45 °C. La solución se calentó a 0 °C y se agitó durante 20 min. Se añadió yoduro de metileno (6,7 g, 25 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a 0 °C durante otros 10 min. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de 2-bromo-4-metoxi-3-(viniloxi)benzaldehído (2,57 g, 10 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml) y tolueno (5 ml). Se agitó a ta durante 16 h, se diluyó con HCl 1 N y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado, agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando PE:EA=5:1 como eluyente para dar el producto deseado (1,68 g, rendimiento del 62,2 %) en forma de un aceite de color pardo.

50 A una solución de 2-bromo-3-ciclopropoxi-4-metoxibenzaldehído (3,58 g, 13,26 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil- 2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (11,99 g, 53 mmol) y KOAc (12,99 g, 0,133mol) en 1,4-dioxano (100 ml) se le añadió PdCl₂(dppf)₂ (970 mg, 1,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C en una atmósfera de argón durante una noche. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando PE:

EA =5:1 como eluyente para dar el producto deseado (en bruto) (3,4 g) en forma de un sólido de color amarillo. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 A una solución de 3-ciclopropoxi-2-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-4-metoxi benzaldehído (3,4 g, 11,18 mmol, en bruto) en THF (50 ml) se le añadió NaBH₄ (850 mg, 22,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h, y después se añadió lentamente HCl 3 N hasta pH = 1. La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC prep. para dar el producto deseado (813 mg, rendimiento del 28 % en dos etapas) en forma de un sólido de color blanco.

10 A una solución de 7-ciclopropoxi-6-metoxibenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (110 mg, 0,5 mmol) en diclorometano seco (10 ml) se le añadió tribromuro de boro (3 M en diclorometano, 200 µl, 0,6 mmol) en una atmósfera de argón a -70 °C. Después de completarse la adición, la mezcla se calentó gradualmente hasta 0 °C y se agitó durante 30 min. Se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a la presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el producto deseado (24 mg, rendimiento del 23,3 %) en forma de un sólido de color pardo.

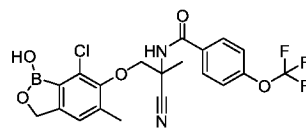
15 A una solución de 7-ciclopropoxibenzo[c][1,2]oxaborol-1,6(3H)-diol (60 mg, 0,29 mmol) y K₂CO₃ (121 mg, 0,87 mmol) en acetona (30 ml) se le añadió bromoacetona (80 mg, 0,58 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5h. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el producto deseado (18 mg, rendimiento del 23,7%) en forma de un sólido de color blanco.

20 Una mezcla de 1-(7-ciclopropoxi-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-ona (38 mg, 0,145 mmol), NH₄Cl (15 mg, 0,29 mmol) y amoníaco (7 N en metanol, 1 ml) en MeOH (2 ml) se agitó a ta durante 20 min antes de la adición de NaCN (18 mg, 0,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h. Se añadió DCM (30 ml) y el disolvente se retiró a la presión reducida. El residuo se lavó con THF, y la solución de THF se evaporó para dar el producto deseado (en bruto) en forma de un sólido de color blanco (40 mg). Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 Una solución de ácido 4-(trifluorometoxi)benzoico (30 mg, 0,145 mmol), HATU (110 mg, 0,29 mmol) y DIPEA (37 mg, 0,29 mmol) en DMF (4 ml) se agitó a ta durante 30 min antes de añadirse 2-amino-3-(7-ciclopropoxi-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2] oxaborol-6-iloxi)-2-metil propanonitrilo (40 mg, en bruto, 0,145 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche y se evaporó. Se purificó por HPLC prep. para dar *N*-(2-ciano-1-(7-ciclopropoxi-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (10,6 mg, rendimiento del 15,3 % en dos etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,08 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,54-4,55 (m, 1H), 4,45 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,23 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 1,83 (s, 3H), 0,72-0,70 (m, 2H), 0,45-0,42 (m, 2H) ppm; Pureza de HPLC: 100% a 214 nm y 100 % a 254 nm; EM: m/z = 477,2 (M+1, IEN+).

Ejemplo 54

35 *N*-(1-(7-cloro-1-hidroxi-5-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



40 A una solución de 2,4-dihidroxi-5-metilbenzaldehído (4,14 g, 30 mmol) y cianoborohidruro sódico (5,67 g, 90 mmol) en 80 ml de THF se le añadió naranja de metilo como un indicador dando la solución un color amarillo. Se añadió lentamente una solución acuosa HCl 1 N (90 ml) al sistema de reacción manteniendo la solución de color naranja. La mezcla se agitó durante 3 h a ta. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con Et₂O tres veces. Después de retirar el disolvente, el producto (3,7 g, rendimiento del 99 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

45 Se añadió gota a gota oxiclورو de fósforo (11,4 ml, 125 mmol) a DMF (50 ml) agitándose a 0 °C en un matraz de fondo redondo en atmósfera de N₂ durante 30 min. Después, la mezcla se transfirió mediante una cánula a una solución de 4-metilbenceno-1,3-diol (6,2 g, 50 mmol) en DMF (20 ml) agitándose a 0 °C en un matraz de fondo redondo en atmósfera de N₂. La mezcla se calentó lentamente hasta ta y se agitó durante una noche. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo (150 ml*3). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a la presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice por elución con PE: EA=3:1 para dar el producto deseado (2,37 g, rendimiento del 31%) en forma de un sólido de color blanco.

50 Una solución de 2,4-dihidroxi-5-metilbenzaldehído (2,28 g, 15 mmol), NaHCO₃ (2,52 g, 30 mmol) y KI (498 mg, 3 mmol) en MeCN (40 ml) se calentó lentamente a 60 °C. En este momento, se añadió BnBr (2,82 g, 16,5 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante una noche. Después, la mezcla se enfrió hasta ta y se evaporó. El

residuo se inactivó HCl ac. al 10 % a pH=6 y se extrajo con EA (150 ml*2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a la presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice por elución con PE: EA=8:1 para dar el producto deseado (2,3 g, rendimiento del 63%) en forma de un sólido de color blanco.

- 5 A una solución de 4-(benciloxi)-2-hidroxi-5-metilbenzaldehído (1,94 g, 8,0 mmol) y Et₃N (4,04 g, 40 mmol) en DCM (40 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de Tf₂O (4,96 g, 17,6 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (50 ml*2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a la presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice por elución con PE: EA=10:1 para dar el producto deseado (2,83 g, rendimiento del 76%) en forma de un sólido de color blanco.

- 10 A una solución de trifluorometanosulfonato de 5-(benciloxi)-2-formil-4-metilfenilo (1,2 g, 3,2 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (2,46 g, 9,6 mmol) y KOAc (1,57 g, 16 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml) se le añadió PdCl₂(dppf)₂ (234 mg, 0,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C en una atmósfera de argón durante una noche. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice por elución con PE: EA=4:1 para dar el producto deseado (1,05 g, en bruto) en forma de un sólido de color amarillo. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 15 A una solución de 4-(benciloxi)-2-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-5-metilbenzaldehído en bruto (1,05 g, 3,1 mmol) en THF (20 ml) se le añadió NaBH₄ (236 mg, 6,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h, y después se le añadió lentamente HCl 3 N a pH=2. La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el producto deseado (500 mg, rendimiento del 61 % en 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco.

- 20 La solución de 6-(benciloxi)-5-metilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (500 mg, 1,48 mmol) en MeOH (30 ml) se hidrogenó usando Pd al 10 %/C (50 mg) como catalizador a presión atmosférica a 40 °C durante una noche. El catalizador se retiró por filtración sobre Celite y el disolvente se evaporó a la presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice por elución con PE: EA=2:1 para dar el producto deseado (295 mg, rendimiento del 91%) en forma de un sólido de color blanco.

- 25 A una solución de 5-metilbenzo[c][1,2]oxaborol-1,6(3H)-diol (295 mg, 1,8 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió NCS (360 mg, 2,7 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante una noche. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. para dar el producto deseado (208 mg, rendimiento del 58 %) en forma de un sólido de color blanco.

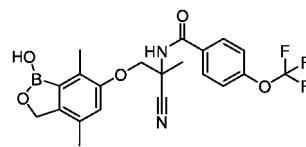
- 30 A una solución de 7-cloro-5-metilbenzo[c][1,2]oxaborol-1,6(3H)-diol (208 mg, 1,05 mmol) y K₂CO₃ (290 mg, 2,1 mmol) en acetona (20 ml) se le añadió bromoacetona (173 mg, 1,26 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el producto deseado (200 mg, rendimiento del 75%) en forma de un sólido de color blanco.

- 35 Una mezcla de 1-(7-cloro-1-hidroxi-5-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2] oxaborol-6-iloxi)propan-2-ona (100 mg, 0,39 mmol), NH₄Cl (42 mg, 0,78 mmol) y amoniaco (7 N en metanol, 2 ml) en MeOH (2 ml) se agitó a ta durante 20 min antes de la adición de NaCN (48 mg, 0,97 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h. Se añadió DCM (50 ml) y el disolvente se retiró a la presión reducida. El residuo se extrajo con THF, y la solución de THF se concentró para dar el producto deseado en bruto en forma de un sólido de color blanco (110 mg). Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: m/z = 281,1 (M+1, IEN+).

- 40 Una solución de ácido 4-(trifluorometoxi)benzoico (120 mg, 0,58 mmol), Se agitaron HATU (296 mg, 0,78 mmol) y DIPEA (151 mg, 1,17 mmol) en DMF (5 ml) a ta durante 30 min antes de añadirse 2-amino-3-(7-cloro-1-hidroxi-5-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2] oxaborol-6-iloxi)-2-metilpropanonitrilo (110 mg, en bruto, 0,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Se purificó por HPLC prep. para dar *N*-(1-(7-cloro-1-hidroxi-5-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-ciano propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (35 mg, rendimiento del 19 % en 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,12 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,23 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,94 (s, 3H) ppm; Pureza de HPLC: 99,1% a 214 nm y 100 % a 254 nm; EM: m/z = 469,1 (M+1, IEN+).

Ejemplo 55

- 50 *N*-(2-Ciano-1-(1-hidroxi-4,7-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



- 5 A una solución de 5-metilbenceno-1,3-diol (8,0 g, 65 mmol) y DIPEA (48 ml, 325 mmol) en DCM (250 ml) se le añadió gota a gota clorometil etil éter (15 ml, 163 mmol) a ta y se agitó durante una noche. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado (13,0 g, rendimiento del 83 %) en forma de un aceite incoloro.
- 10 A una solución de 1,3-bis(etoximatoxi)-5-metilbenceno (13,0 g, 54 mmol) en THF (200 ml) a 0 °C en nitrógeno se le añadió gota a gota n-BuLi (23,8 ml de una solución 2,5M en hexano, 60 mmol). La suspensión resultante se calentó a 18 °C y se agitó lentamente a esta temperatura durante 1,5h, y después se trató con DMF seca (5 ml, 65 mmol). La mezcla resultante se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 100 ml). Después, las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (40 ml) y salmuera (40 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice por elución con PE: EA=5:1 para dar el producto deseado (10,5 g, rendimiento del 72 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.
- 15 A una solución de 2,6-bis(etoximatoxi)-4-metilbenzaldehído (10,5 g, 39 mmol) en THF (120 ml) se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (40 ml). Después, la mezcla se agitó durante una noche a ta. Después de retirar el disolvente, el residuo se purificó por Combiflash para dar el producto deseado (2,9 g, rendimiento del 50 %) en forma de un sólido de color amarillo.
- 20 A una solución de 2,6-dihidroxi-4-metilbenzaldehído (2,9 g, 19 mmol) y cianoborohidruro sódico (3,6 g, 57 mmol) en 80 ml de THF se le añadió naranja de metilo como un indicador dando la solución un color amarillo. Se añadió lentamente una solución acuosa 1 N de HCl (57 ml) al sistema de reacción manteniendo el color de naranja. La mezcla se agitó durante 3 h a ta. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con Et₂O tres veces. Después de retirar el disolvente, el residuo se purificó por Combiflash para dar el producto deseado (1,0 g, rendimiento del 40 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 25 Se añadió gota a gota oxiclورو de fósforo (1,6 ml, 18 mmol) a DMF (7 ml) agitándose a 0 °C en un matraz de fondo redondo en atmósfera de N₂ durante 30 min. Después, la mezcla se transfirió mediante una cánula a una solución de 2,5-dimetilbenceno-1,3-diol (1,0 g, 7 mmol) en DMF (10 ml) agitándose a 0 °C en un matraz de fondo redondo en atmósfera de N₂. La mezcla se calentó lentamente hasta ta y se agitó durante una noche. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo. El sólido se precipitó después de 10 h. La mezcla se filtró para dar el producto deseado (1,2 g, rendimiento del 60 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 30 Una solución de 2,4-dihidroxi-3,6-dimetilbenzaldehído (1,2 g, 7 mmol), NaHCO₃ (1,82 g, 21 mmol) y KI (240 mg, 1,4 mmol) en MeCN (40 ml) se calentó lentamente a 60 °C. En este momento, se añadió BnBr (1,36 g, 8 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante una noche. Después, la mezcla se enfrió hasta ta, se filtró y se evaporó. El residuo se mezcló con agua (20 ml) y se extrajo con EA (50 ml*2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a la presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice por elución con PE: EA=10:1 para dar el producto deseado (1,48 g, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 35
- 40 A una solución de 4-(benciloxi)-2-hidroxi-3,6-dimetilbenzaldehído (1,48 g, 5,7 mmol) y Et₃N (2,92 g, 29 mmol) en DCM (40 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de Tf₂O (3,59 g, 12,7 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (50 ml*2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a la presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el producto deseado (515 mg, rendimiento del 23%) en forma de un sólido de color blanco.
- 45 A una solución de trifluorometanosulfonato 3-(benciloxi)-6-formil-2,5-dimetilfenilo (515 mg, 1,33 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (896 mg, 3,98 mmol) y KOAc (650 mg, 6,63 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se le añadió PdCl₂(dppf)₂ (108 mg, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C en una atmósfera de argón durante una noche. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice por elución con PE: EA=6:1 para dar el producto deseado (320 mg, en bruto) en forma de un sólido de color amarillo. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 50 A una solución de 4-(benciloxi)-2-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3,6-dimetilbenzaldehído en bruto (320 mg, 0,9 mmol) en THF (15 ml) se le añadió NaBH₄ (68 mg, 1,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h, y después se le añadió lentamente HCl 3 N a pH=2. La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por Combiflash para dar el producto deseado (190 mg, rendimiento del 53 % en 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco.
- 55 La solución de 6-(benciloxi)-4,7-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (190 mg, 0,71 mmol) en MeOH (30 ml) se hidrogenó usando Pd al 10 %/C (20 mg) como catalizador a presión atmosférica a 40 °C durante una noche. El catalizador se retiró por filtración sobre Celite y el disolvente se evaporó a la presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el producto deseado (115 mg, rendimiento del 91%) en forma de un sólido de color blanco.

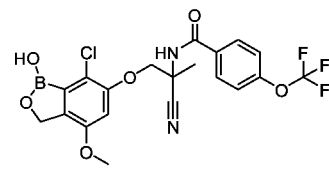
A una solución de 4,7-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1,6(3H)-diol (115 mg, 0,65 mmol) y K_2CO_3 (178 mg, 1,29 mmol) en acetona (20 ml) se le añadió bromoacetona (106 mg, 0,78 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el producto deseado (75 mg, rendimiento del 50%) en forma de un sólido de color blanco.

5 Una mezcla de 1-(1-hidroxi-4,7-dimetil-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-ona (75 mg, 0,32 mmol), NH_4Cl (34 mg, 0,64 mmol) y amoníaco (7 N en metanol, 2 ml) en MeOH (2 ml) se agitó a ta durante 20 min antes de la adición de NaCN (31 mg, 0,64 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h. Se añadió DCM (50 ml) y el disolvente se retiró a la presión reducida. El residuo se lavó con THF y la solución de THF se concentró para dar el producto deseado (en bruto) en forma de un sólido de color blanco (120 mg). Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 Una solución de ácido 4-(trifluorometoxi)benzoico (99 mg, 0,48 mmol), HATU (182 mg, 0,48 mmol) y DIPEA (1124 mg, 0,96 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a ta durante 30 min antes de añadirse 2-amino-3-(1-hidroxi-4,7-dimetil-1,3-dihidrobencoc[1,2] oxaborol-6-iloxi)-2-metilpropanonitrilo (120 mg, en bruto, 0,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Se purificó por HPLC prep. para dar *N*-(2-ciano-1-(1-hidroxi-4,7-dimetil-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluoro-metoxi)benzamida (20 mg, rendimiento del 14 % en 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9,05 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,92 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,46 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,84 (s, 3H) ppm; Pureza de HPLC: 100% a 214 nm y 100 % a 254 nm; EM: m/z = 449,1 (M+1, IEN+).

20 Ejemplo 56

N-(1-(7-cloro-1-hidroxi-4-metoxi-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



25 A una solución de benceno-1,3,5-triol (12,0 g, 95,24 mmol) y K_2CO_3 (26,3 g, 190,48 mmol) en DMF (150 ml) a 0 °C se le añadió lentamente CH_3I (13,6 g, 95,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h. Se añadió EA (500 ml) y la mezcla se lavó con agua (100 ml*3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a la presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el producto deseado (5,33 g, rendimiento del 40%) en forma de un sólido de color blanco.

30 Se añadió gota a gota oxocloruro de fósforo (9,1 ml, 95,18 mmol) a DMF (20 ml) agitándose a 0 °C en un matraz de fondo redondo en atmósfera de N_2 durante 30 min y después, se añadió lentamente la solución de 5-metoxibenceno-1,3-diol (5,33 g, 38,07 mmol) en DMF (15 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 3 h a ta. La solución se vertió en agua enfriada con hielo (500 ml) y se agitó durante 1 h, y la solución se dejó en reposo durante una noche. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para dar el producto deseado (3,84 g, rendimiento del 60 %) en forma de un sólido de color amarillo.

35 Una mezcla de 2,4-dihidroxi-6-metoxibenzaldehído (3,84 g, 22,86 mmol), $NaHCO_3$ (5,76 g, 68,57 mmol) y KI (759 mg, 4,57 mmol) en MeCN (60 ml) se calentó lentamente a 60 °C. En este momento, bencilo bromuro (3,0 ml, 25,15 mmol) se añadió y la mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante una noche. Después, la mezcla se enfrió hasta ta, se filtró y el disolvente se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice por elución con PE: EA=10:1 para dar el producto deseado (4,78 g, rendimiento del 81%) en forma de un sólido de color amarillo.

45 A una solución de 4-(benciloxi)-2-hidroxi-6-metoxibenzaldehído (4,78 g, 18,53 mmol) y Et_3N (7,45 ml, 55,59 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió lentamente Tf_2O (7,8 ml, 46,33 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a ta. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EA (150 ml*3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a la presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice por elución con PE: EA=10:1 para dar el producto deseado (4,5 g, rendimiento del 62 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

50 Una mezcla de trifluorometanosulfonato de 5-(benciloxi)-2-formil-3-metoxifenilo (4,5 g, 11,54 mmol), KOAc (5,65 g, 57,7 mmol), 5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (5,2 g, 23,08 mmol) y $PdCl_2(dppf)_2$ (844 mg, 1,154 mmol) en 1,4-dioxano (150 ml) se agitó a 100 °C durante 16h en una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla se enfrió hasta ta, se filtró y el disolvente se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice por elución con PE: EA=10:1 para dar el producto deseado (2,4 g, rendimiento del 58 %) en forma de un aceite de color amarillo. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una solución de 4-(benciloxi)-2-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-6-metoxibenzaldehído (2,4 g, 6,78 mmol) en THF (100 ml) se le añadió NaBH₄ (515 mg, 13,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h, y después se añadió lentamente HCl (10,0 ml, 6N) en un baño de hielo. La mezcla se agitó durante 16h a ta y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el producto deseado (1,23 g, rendimiento del 67%) en forma de un sólido de color blanco.

Una solución de 6-(benciloxi)-4-metoxibenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (1,23 g, 4,56 mmol) en MeOH (25 ml) y EA (25 ml) se hidrogenó usando Pd al 10 %/C (123 mg) como catalizador a presión atmosférica durante una noche. El catalizador se retiró por filtración sobre Celite y el disolvente se evaporó a la presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el producto deseado (492 mg, rendimiento del 60 %) en forma de un aceite de color amarillo claro.

Una mezcla de 4-metoxibenzo[c][1,2]oxaborol-1,6(3H)-diol (200 mg, 1,11 mmol) y NCS (163 mg, 1,22 mmol) en DMF (3 ml) se agitó durante 5h a 60 °C. La mezcla se purificó por HPLC prep. para dar el producto deseado (130 mg, rendimiento del 55 %) en forma de un sólido de color blanco.

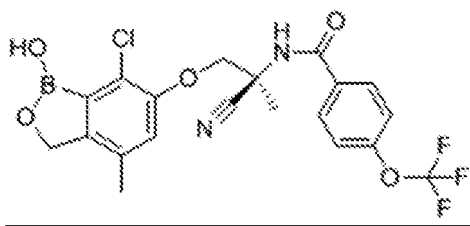
Una mezcla de 7-cloro-4-metoxibenzo[c][1,2]oxaborol-1,6(3H)-diol (130 mg, 0,607 mmol), 1-bromopropan-2-ona (166 mg, 1,214 mmol) y K₂CO₃ (251 mg, 1,821 mmol) en acetona (20 ml) se agitó durante 2 h a 60 °C. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por HPLC prep. para dar el producto deseado (80 mg, rendimiento del 53 %) en forma de un sólido de color blanco.

Una mezcla de 1-(7-cloro-1-hidroxi-4-metoxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2] oxaborol-6-iloxi)propan-2-ona (80 mg, 0,296 mmol), NH₄Cl (32 mg, 0,593 mmol) y amoniaco (7 N en metanol, 1 ml) en MeOH (5 ml) se agitó a ta durante 20 min antes de la adición de NaCN (30 mg, 0,593 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Se añadió DCM (50 ml) y el disolvente se retiró a la presión reducida a ta. El residuo se mezcló con THF y se filtró. El filtrado se retiró para dar el producto deseado (en bruto) (120 mg) en forma de un aceite de color amarillo. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Una solución de ácido 4-(trifluorometoxi)benzoico (122,0 mg, 0,592 mmol), DIPEA (0,2 ml, 0,888 mmol) y HATU (225 mg, 0,592 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a ta durante 10 min, después se añadió 2-amino-3-(7-cloro-1-hidroxi-4-metoxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2] oxaborol-6-iloxi)-2-metilpropanonitrilo en bruto (120 mg, 0,296 mmol) DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Se purificó por HPLC prep. para dar *N*-(1-(7-cloro-1-hidroxi-4-metoxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2] oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (8 mg, rendimiento del 6 % en 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,17 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,97 (s, 1H), 4,83 (d, 2H), 4,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,46 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,87 (s, 3H) ppm; Pureza de HPLC: 100,0% a 214 nm y 100,0% a 254 nm; EM: m/z = 485,1 (M+1, IEN+).

Ejemplo 57

(S)-N-(1-(7-cloro-1-hidroxi-4-metil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



El enantiómero quiral del título anterior se obtuvo a partir de su mezcla racémica en el Ejemplo 42 (1,9 g) usando cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC, columna: Chiralpak AD-H, 250 x 30 mm d.i.; metanol al 35 %/CO₂; caudal: 62 g/min; cantidad de inyección: 50 mg/inyección). El disolvente las fracciones de pico 1 de cromatografía quiral deseadas se retiró y después se liofilizó para dar el enantiómero deseado (740 mg, rendimiento del 78%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 9,10 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,17 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,56 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,37 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,86 (s, 3H) ppm. EM: m/z = 469 (M+1). Pureza de HPLC: 98,9% a 214 nm y 96,3% a 254 nm. Pureza de HPLC quiral: 99,4 % a 230 nm.

Ensayo de migración de larvas in vitro usando Haemonchus contortus

El ensayo de migración de larvas (EML), un ensayo de detección selectiva de fármacos llevado a cabo en placas de microtitulación de 96 pocillos que discrimina entre nematodos parásitos móviles y no móviles de la familia *Trichostrongylidae*, se ha descrito anteriormente (Gonzalez y col., 2004, Bioorg. Med. Chem. Lett. 14,4037-4043, White y col., 2007, Vet. Parasitol. 146, 58-65). Brevemente, se diluyen larvas infecciosas en el tercer estadio (L3) del

gusano poste del peluquero (*Haemonchus contortus*) obtenidas a partir de la propagación monoespecífica en ovejas o cabras, en tampón M9 (por litro, 6 g de Na₂HPO₄, 3 g de KH₂PO₄, 5 g de NaCl, 250 mg de MgSO₄·7H₂O, pH ajustado a 7,0) y se alicuotaron en pocillos de una placa de microtitulación para obtener aproximadamente 25 larvas por pocillo. Para las pruebas de una sola concentración, los compuestos experimentales se formulan en dimetilsulfóxido a una concentración de 10 milimolar (mM) y se añaden a pocillos de placa de microtitulación para conseguir una concentración de compuesto de 100 micromolar (µM). Para determinar los valores de CE₅₀ (concentración eficaz al 50 %), las diluciones al doble se realizan en tampón M9 y se añaden a placas de microtitulación para producir un intervalo de concentración de 100-1.563 µM. Las placas se cubren y se incuban a 27-28 °C y > 75 % de humedad relativa durante 24 horas. A continuación, los contenidos se transfieren a los respectivos pocillos superiores de una placa de malla de nailon MultiScreen™ (Millipore) de 96 pocillos que contiene 2 % de agarosa de bajo punto de fusión que superpone el tamiz de malla de nailon de 60 micrómetros. Las placas de barrera superiores se insertan en bandejas inferiores de 96 pocillos que contienen de 150 microlitros (µl) de solución atrayente por pocillo (por litro, 62,5 ml de concentrado tampón ruminal rico en sal, 3 ml de ácido acético glacial, 0,75 ml de ácido propiónico, 0,25 ml de ácido butírico, ajustado a pH 6,5). Las placas se incuban a 27-28 °C y > 75% de humedad relativa durante 24 horas, en cuyo momento las larvas móviles (viables) son capaces de emigrar hacia abajo a través de la barrera de la malla de agarosa-nailon en la solución atrayente, mientras que las larvas no móviles (muertas o paralizadas) permanecen en los pocillos superiores. El contenido de los pocillos superiores e inferiores se tiñe con 10-20 µl de una solución de yodo 0,1 N y se visualiza bajo un microscopio estereoscópico. El porcentaje de inhibición de la migración se calcula como una fracción de las larvas que permanecen en los pocillos superiores al número total de larvas en los pocillos superiores e inferiores respectivos y se ajustan a la migración de control negativo usando el procedimiento de Schneider-Orelli (Schneider-Orelli, O., 1947. Entomologisches Praktikum. H.R. Sauerlander, Aarau, Suiza).

Los compuestos de los siguientes ejemplos muestran una actividad (inhibición de la migración) ≥ 50% cuando se evaluaron en este ensayo a una concentración de no más de 100 µM: 1, 1a, 2, 2a, 3, 3a, 4, 4a, 5, 5a, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 13, 15, 16, 17, 17a, 18, 21,21a, 22, 22a, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 33, 36, 37, 37a, 38, 38a, 39, 42, 43, 44, 45, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 55, 56 y 57.

Prueba antihelmíntica *in vivo* en jerbos

Los experimentos *in vivo* se llevan a cabo usando ligeras modificaciones de los procedimientos descritos previamente para la coinfección de jerbos con larvas en tercer estadio de los nematodos parásitos de rumiantes *H. contortus* y *Trichostrongylus colubriformis* (Conder y col., 1991, Parasitol. 77, 621-623 y White y col., 2007, Vet. Parasitol. 146, 58-65). Brevemente, se infectan jerbos de Mongolia (*Meriones unguiculatus*) inmunosuprimidos por sonda oral con aproximadamente 1.500 larvas de una cepa de *H. contortus* resistente a tres fármacos (resistente a lactonas macrocíclicas, bencimidazoles, levamisol) y una cepa aislada de campo resistente al benzimidazol de *T. colubriformis*. Se usa un mínimo de cinco (n = 5) jerbos para cada compuesto y/o en cada concentración. Una semana después, los compuestos de ensayo experimentales se formulan en una solución de polietilenglicol 300, propilenglicol y agua y se administran a los jerbos infectados con nematodos mediante sonda oral y/o inyección subcutánea a una dosis máxima de 100 mg/kg de peso corporal. Aproximadamente 72 horas después del tratamiento, se sacrifica a los jerbos y se extraen secciones del tracto gastrointestinal (estómago e intestino delgado) y se procesan por separado. Las muestras de tejido se maceran y se empapan en 10 ml de solución salina fisiológica a 37 °C durante aproximadamente 2 horas, seguido de la adición de 3 ml de una solución de yodo 1 N para matar y teñir los nematodos. Una submuestra volumétrica del 25 % de cada solución se transfiere a una placa de Petri y se cuentan los nematodos bajo un microscopio estereoscópico. La carga total de nematodos en cada órgano, por animal, se determina multiplicando el número medio de nematodos contados de cada submuestra por un factor de cuatro. La eficacia (% de reducción en la carga de nematodos) contra cada especie de nematodo se calcula usando la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de Eficacia} = \frac{(\text{GM n.º de nematodos de control no tratados} - \text{GM n.º de nematodos tratados}) \times 100}{\text{GM n.º de nematodos de control no tratados}}$$

en la que GM indica la media geométrica.

Los compuestos en los siguientes ejemplos muestran una eficacia ≥ 80 % frente a *H. contortus* cuando se analizan en este ensayo a una dosis de no más de 25 mg/kg: 1, 1a, 2, 3, 3a, 4, 4a, 5a, 6, 7, 8, 9, 13, 16, 17, 18, 21,23, 28, 38a, 42, 43, 45, 52, 53, 55 y 57.

Los compuestos en los siguientes ejemplos muestran una eficacia ≥ 80 % frente a *T. colubriformis* cuando se analizan en este ensayo a una dosis de no más de 25 mg/kg: 1, 1a, 2, 2a, 3, 3a, 4,4a, 5a, 6, 6a, 7, 8, 9, 16, 17, 17a, 18, 21,23, 25, 27, 38, 42, 43, 44, 45 y 57.

Actividad de los compuestos contra infecciones gastrointestinales de nematodos en ovejas

Se realizan estudios para evaluar la actividad antihelmíntica de compuestos, cuando se administran mediante poción oral o inyección subcutánea, contra las infecciones de nematodos gastrointestinales de rumiantes en ovejas. En animales adultos jóvenes (de aproximadamente 20-45 kg) libres de infección por nematodos endógenos se inoculan larvas infecciosas en el tercer estadio de *Haemonchus contortus* y/o *Trichostrongylus colubriformis* y/o *Teladorsagia circumcincta* y/o *Cooperia curticeu*, según W.A.A.V.P. Guías (Wood, I.B., N.K. Amaral, K. Bairden, y col., 1995. Vet. Parasitol. 58: 181-213). Basándose en los recuentos de huevos previos al tratamiento, se asignan las ovejas a grupos de control negativo y de animales tratados, generalmente por lo menos tres (n = 3) animales por grupo. Los compuestos se disuelven en un vehículo adecuado (por ejemplo, una solución basada en polietilenglicol-300 más propilenglicol o una solución basada en Cremphor), se esterilizan por filtración según corresponda (para inyección subcutánea) y se administraron a animales infectados el día 0 para alcanzar una dosis puntual no mayor que 6 mg/kg de peso corporal (≤ 6 mg/kg de peso corporal). Entre el día 5 y el día 18 después del tratamiento, se sacrifican a los animales y las secciones seleccionadas del tracto gastrointestinal (abomaso e intestino delgado) se procesan utilizando técnicas rutinarias (ligadura del abomaso y el intestino delgado seguida de eliminación, aclarado con agua con extracción manual simultánea de los revestimientos de órganos, seguido de tamizado para separar y aislar los nematodos). Los contenidos de los órganos de cada animal se ajustan a un volumen equivalente con agua. Las muestras se agitan y se retira una submuestra de 400 ml. Se separan tres alícuotas separadas de 40 ml de la submuestra (tasa de muestreo del 3,3 %), se tiñen con yodo 0,1 N y los nematodos se visualizan y se enumeran bajo un microscopio estereoscópico. Los grupos de control infectados no tratados se usan para comparación con las ovejas que reciben tratamientos con el fin de calcular la eficacia (media geométrica en % de reducción en la carga de nematodos para cada especie).

Tabla 1: Los siguientes compuestos presentan una reducción ≥ 50 % (media geométrica) de la carga de nematodos en una dosis puntual de ≤ 6 mg/kg de peso corporal.

Vía	Especie con abomaso		Especie con intestino delgado	
	<i>H. contortus</i>	<i>T. circumcincta</i>	<i>T. colubriformis</i>	<i>C. curticei</i>
Poción oral	1, 17, 18, 57	1, 17	1, 17, 18	1, 57
Inyección subcutánea	1, 2, 3, 4, 5, 6, 36, 38, 57	1, 2, 3, 4, 5, 6, 36, 38	1, 2, 3, 4, 5, 6, 36, 38	1, 2, 3, 4, 5, 6, 36, 38, 57

Actividad del compuesto del Ejemplo 1 contra infecciones experimentales de anquilostoma en perros

La actividad antihelmíntica del compuesto del Ejemplo 1, cuando se administra por vía oral a una dosis puntual no superior a 25 mg/kg de peso corporal, se evalúa contra infecciones experimentales de los anquilostomas *Ancylostoma caninum* y *Uncinaria stenocephala* en perros. Se inocula a cuatro (4) perros beagle de buena salud larvas infecciosas en tercer estadio de cada especie de anquilostoma, según W.A.A.V.P. Guías (Jacobs, D.E., A. Arakawa, C.H. Courtney, y col., 1994. Vet. Parasitol. 52: 179-202) a fin de proporcionar tiempo suficiente para el desarrollo de la permeabilidad total. Los recuentos de huevos fecales se realizan dos veces antes del tratamiento (día -2 y día -1). El día 0, el artículo de prueba (activo técnico disuelto en 55-65 % de polietilenglicol-300, 25-35 % de propilenglicol y 10-20 % de agua) se administra a los cuatro perros a través de un tubo de alimentación esofágica. Los recuentos de huevos fecales se realizan después del tratamiento los días 3, 5 y 7. El promedio de dos recuentos de huevos fecales antes del tratamiento se utiliza para comparar los recuentos de huevos posteriores al tratamiento con el fin de calcular la eficacia (reducción de la media geométrica en % en el recuento de huevos fecales) frente a cada especie de anquilostoma.

Ejemplo 1: el tratamiento del compuesto produce una reducción de > 50 % de los recuentos de huevos fecales de *A. caninum* el día 3 y una reducción de > 50 % en el recuento de huevos fecales de *U. stenocephala* el día 5. El tratamiento con el compuesto es bien tolerado por todos los perros.

La actividad en los ensayos anteriores demuestra que los compuestos de la invención son útiles para controlar infestaciones de endoparásitos.

Actividad de los compuestos contra infecciones gastrointestinales de nematodos en ganado vacuno

Se usan los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 3, 4 y 6. Se realizan estudios para evaluar la actividad antihelmíntica de los compuestos, cuando se administra mediante inyección subcutánea, contra las infecciones de nematodos gastrointestinales naturales en ganado vacuno. Se obtienen ganado vacuno adultos jóvenes (de aproximadamente 65-230 kg, n=6 por grupo) infectado de forma natural con diversas especies de nematodos gastrointestinales de proveedores comerciales. Basándose en los recuentos y especiación de huevos fecales previos al tratamiento, se asignan los animales a los grupos de control negativo y de animales tratados con el compuesto experimental, usando seis (n = 6) animales por grupo. Los compuestos se disuelven en un vehículo adecuado (por ejemplo, una solución basada en polietilenglicol-300 más propilenglicol), se esterilizan por filtración y se administraron a

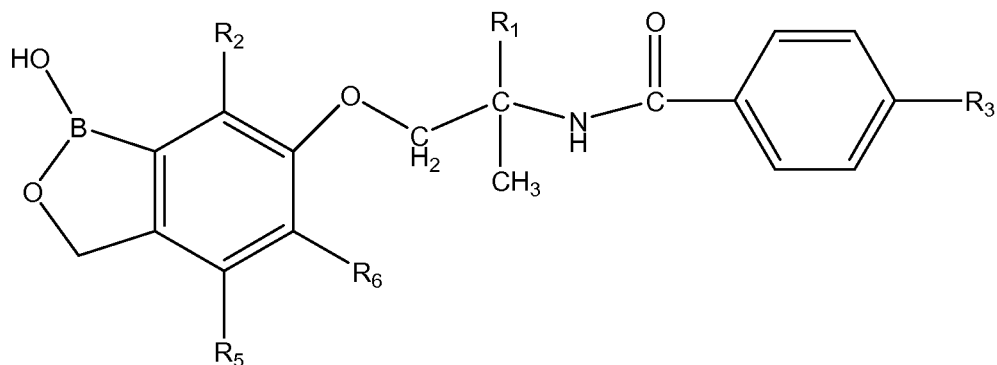
animales infectados el día 0 para alcanzar una dosis puntual de ≤ 10 mg/kg de peso corporal.

Entre el día 14 y el día 18 después del tratamiento, se sacrifica a los animales y el sistema digestivo se separa en diferentes segmentos anatómicos: abomaso, intestino delgado e intestino grueso (ciego y colon). El contenido de estos tres órganos se recoge en total y la mucosa de cada porción del sistema se lava y los lavados se añaden a los contenidos asociados. Se obtienen alícuotas y se fijan en formalina al 10 % para una inspección posterior, enumeración y especiación de nematodos parásitos. El abomaso se empapa durante la noche en agua de acuerdo con la metodología descrita por Wood, I.B.; Amaral, N.K.; Bairden, K.; World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.), segunda edición de las guías para evaluar la eficacia de los antihelmínticos en rumiantes (bovinos, ovinos, caprinos), *Veterinary Parasitology*, 1995. v.58, pág. 181-213, y Vercruysse y col. (2001), y se recogen los líquidos de remojo en total, a partir de los cuales se fijan partes alícuotas en formalina para su inspección, enumeración y especiación de nematodos parásitos. Los intestinos delgado y grueso se empapan durante 4 horas, fijándose las alícuotas en formalina como se requiere para la inspección, enumeración y especificación de nematodos parasitarios. La recogida, recuento y especiación de los parásitos presentes se realiza mediante metodologías de Levine, N.D., *Nematode parasites of domestic animals and of man*, Burgess, Minneapolis, 1968, pág. 600; Costa, A.J., *Diagnostico laboratorial em Parasitologia, I. Helminologia*. FCAV-UNESP, Jaboticabal-SP, 1982, pág. 89; Ueno, H.; Gongalves, P.C., *Manual para diagnostico das helmintoses de Ruminantes*, Japio. JICA, 4 ed., 1998, pág. 166.

El tratamiento con los compuestos produjo $\geq 50\%$ de eficacia (reducción) de una o más de las siguientes especies de nematodos adultos presentes en el ganado en el momento del tratamiento: *Haemonchus placei*, *Ostertagia osteragi*, *Cooperia punctata*, *Oesphagostomum radiatum*, *Nematodirus helvetianus* y *Bunostomum phlebotomum*.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



I

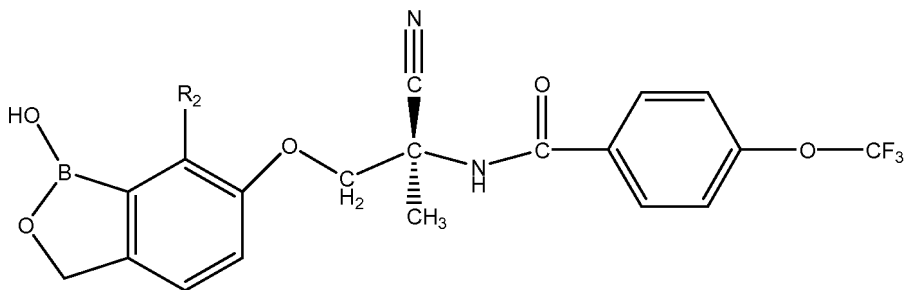
en la que R₁ es ciano o carbamoilo;

5 R₂ es hidrógeno; halo; alquilo C₁-C₃; alquilo C₁-C₃ sustituido de 1 a 3 veces con halo; alcoxi C₁-C₃; alcoxi C₁-C₃ sustituido de 1 a 3 veces con halo; ciclopropilo; ciclopropoxi; fenoxi; fenilo; tienilo; furilo; amino; aminometilo; dimetilamino; ciano; acetilamino; metoxicarbonilo; -CH₂-NH-C(O)-O-C(CH₃)₃; o -O(CH₂)₂-R₄; en la que R₄ es metoxi, amino o -NH-C(O)-O-C(CH₃)₃;

10 R₃ es ciano, trifluorometoxi, trifluorometiltio, trifluorometilsulfonilo, trifluorometilsulfinilo o pentafluoro-sulfanilo; R₅ es hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ o aminometilo; y R₆ es hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₃ o trifluorometilo;

o una sal del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal del mismo, de fórmula Ib:



Ib.

15 3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 o una sal del mismo, en el que R₂ es bromo, cloro, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, fenilo, trifluorometoxi, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi.

4. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal del mismo, siendo

20 *N*-(2-ciano-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
N-(2-ciano-1-(1-hidroxi-5-(trifluorometil)-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
N-(2-ciano-1-(5-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
N-(1-(7-cloro-5-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
25 *N*-(2-ciano-1-(5,7-dicloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
N-(1-(5-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
N-(1-(4-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
N-(1-(7-cloro-4,5-difluoro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
30 *N*-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-(trifluorometil)-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
N-(2-ciano-1-(4,7-dicloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;

- N*-(2-ciano-1-(7-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
N-(1-(7-cloro-4-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
- 5 *N*-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
N-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-(2-metoxietoxi)-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
- 10 2-(6-(2-ciano-2-(4-(trifluorometoxi)benzamido)propoxi)-1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-7-iloxi)etilcarbamato de terc-butilo;
N-(1-(7-(2-aminoetoxi)-1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
- 15 *N*-(1-amino-3-(7-(2-aminoetoxi)-1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
N-(2-ciano-1-(7-ciano-1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
N-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-fenoxi-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
- 20 *N*-(1-(4-(aminometil)-1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
N-(1-amino-3-(4-(aminometil)-1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
- 25 *N*-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-propil-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
N-(2-ciano-1-(1-hidroxi-4-metil-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
N-(1-(4-(aminometil)-7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
- 30 *N*-(1-amino-3-(4-(aminometil)-7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
N-(1-(7-cloro-1-hidroxi-4-metil-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
- 35 *N*-(2-ciano-1-(7-(furan-2-il)-1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
N-(1-(7-acetamido-1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
- 40 *N*-(2-ciano-1-(7-(dimetilamino)-1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
(6-(2-ciano-2-(4-(trifluorometoxi)benzamido)propoxi)-1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-7-il)metilcarbamato de terc-butilo;
- 45 *N*-(1-(7-(aminometil)-1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
N-(1-amino-3-(7-(aminometil)-1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
- 50 *N*-(1-(7-amino-1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
N-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-yodo-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
6-(2-ciano-2-(4-(trifluorometoxi)benzamido)propoxi)-1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-7-carboxilato de metilo;
- 55 *N*-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-(tiofen-2-il)-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
N-(2-ciano-1-(7-ciclopropoxi-1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
- 60 *N*-(1-(7-cloro-1-hidroxi-5-metil-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
N-(2-Ciano-1-(1-hidroxi-4,7-dimetil-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-iloxi)-propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
- 65 *N*-(1-(7-cloro-1-hidroxi-4-metoxi-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
N-(1-(7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
N-(1-(7-bromo-1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
- N*-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
N-(2-ciano-1-(7-etil-1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
- 60 *N*-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-metoxi-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
N-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-isopropil-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
- N*-(1-(7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometil)sulfonil)benzamida;
- 65 *N*-(1-(7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(pentafluorotio)benzamida;
N-(1-(7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-cianobenzamida;

- N*-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-fenil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
N-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-propil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
N-(2-ciano-1-(7-ciclopropil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
- 5 *N*-[1-Ciano-2-(7-etoxi-1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-1-metil-etil]-4-trifluorometoxi-benzamida;
N-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-isopropoxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
- 10 *N*-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-(trifluorometoxi)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
- (*S*)-*N*-(1-(7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometilsulfonil)benzamida;
- (*S*)-*N*-(1-(7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-((trifluorometil)tio)benzamida;
- 15 (*S*)-*N*-(1-(7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(pentafluorotio)benzamida;
- (*S*)-*N*-(1-(7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-cianobenzamida;
- (*S*)-*N*-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-fenil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
- 20 (*S*)-*N*-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-(trifluorometoxi)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
- (*S*)-*N*-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-metoxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida; o
- (*S*)-*N*-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-isopropil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida.
- 25 5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho compuesto es (*S*)-*N*-(1-(7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida o una sal del mismo.
6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho compuesto es (*S*)-*N*-(1-(7-bromo-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida o una sal del mismo.
- 30 7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho compuesto es (*S*)-*N*-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-metoxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida o una sal del mismo.
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho compuesto es (*S*)-*N*-(2-ciano-1-(7-etil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida o una sal del mismo.
- 35 9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho compuesto es (*S*)-*N*-(2-ciano-1-(1-hidroxi-7-isopropil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)propan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida o una sal del mismo.
10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es (*S*)-*N*-(1-(7-cloro-1-hidroxi-4-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-iloxi)-2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida o una sal del mismo.
- 40 11. Una formulación que comprende el compuesto, o una sal del mismo, de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y al menos un vehículo aceptable.
12. La formulación de la reivindicación 11, en la que dicha formulación se adapta para administración oral.
13. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal del mismo, para su uso en tratamiento.
- 45 14. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal del mismo, para uso en el control de una infestación endoparásita.