

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 699 267**

51 Int. Cl.:

A61K 31/69 (2006.01)

C07F 5/02 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.12.2012 PCT/EP2012/076595**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2013 WO13092979**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2012 E 12806491 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.08.2018 EP 2793900**

54 Título: **Derivados alfa-amino del ácido borónico, inhibidores selectivos del inmunoproteosoma**

30 Prioridad:

22.12.2011 US 201161579076 P
22.12.2011 EP 11195107

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.02.2019

73 Titular/es:

ARES TRADING S.A. (100.0%)
Zone Industrielle de l'Ouriettaz
1170 Aubonne, CH

72 Inventor/es:

SWINNEN, DOMINIQUE;
MORANDI, FEDERICA;
CROSIGNANI, STEFANO y
SEENISAMY, JEYAPRAKASHNARAYANAN

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 699 267 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados alfa-amino del ácido borónico, inhibidores selectivos del inmunoproteosoma

La presente invención proporciona derivados α -amino del ácido borónico y su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias, enfermedades neurodegenerativas y enfermedades proliferativas. En especial, los compuestos de la presente invención son inhibidores selectivos del inmunoproteosoma.

El proteosoma (también conocido como macropaína, proteasa multicatalítica y proteasa 20S) es una proteasa multisubunidad de alto peso molecular que se ha identificado en todas las especies examinadas desde una arqueobacteria al ser humano. La enzima tiene un peso molecular nativo de aproximadamente 650 000 y, como se mostró mediante microscopía electrónica, una morfología característica en forma de cilindro (Rivett, (1989) Arch. Biochem. Biophys. 268:1-8; y Orłowski, (1990) Biochemistry 29:10289-10297). El peso molecular de las subunidades del proteosoma oscilan de 20 000 a 35 000 (3-5) y son homólogas entre sí pero no a ninguna otra proteasa conocida.

El proteosoma 20S es un complejo proteasa multicatalítico con forma cilíndrica de 700 kDa compuesto de 28 subunidades, clasificadas como de tipo α y β , que se disponen en 4 anillos heptaméricos apilados. En levaduras y otros eucariotas, 7 subunidades α diferentes forman los anillos externos y 7 subunidades β diferentes componen los anillos internos. Las subunidades α sirven como sitios de unión para los complejos reguladores 19S (PA700) y 1 IS (PA28), así como una barrera física de la cámara proteolítica interna formada por los dos anillos de subunidades β . Por tanto, *in vivo*, se considera que el proteosoma aparece como una partícula 26S («el proteosoma 26S»). Experimentos *in vivo* han mostrado que la inhibición de la forma 20S del proteosoma puede correlacionarse fácilmente con la inhibición del proteosoma 26S.

La escisión de prosequencias aminoterminales de subunidades β durante la formación de partículas deja expuestos restos de treonina aminoterminales, que sirven como los nucleófilos catalíticos. Las subunidades responsables de la actividad catalítica de los proteosomas poseen, por tanto, un resto nucleófilo aminoterminal, y estas subunidades pertenecen a la familia de hidrolasas nucleófilas N-terminales (Ntn) ATTY REF: 26500-0023WO1 (donde el resto nucleófilo N-terminal es, por ejemplo, Cys, Ser, Thr y otros restos nucleófilos). Esta familia incluye, por ejemplo, penicilina G acilasa (PGA), penicilina V acilasa (PVA), glutamina PRPP amidotransferasa (GAT) y glicosilasparraginasas bacteriana. Además de las subunidades β expresadas de forma ubicua, los vertebrados superiores también poseen tres subunidades β inducibles por interferón- γ (LMP7, LMP2 y MECL1), que sustituye a sus homólogos normales, β 5, β 1 y β 2, respectivamente. Cuando están presentes todas las subunidades inducibles por IFN- γ , el proteosoma se denomina «inmunoproteosoma». Por tanto, las células eucariotas pueden poseer dos formas de proteosomas en diversas proporciones.

Mediante el uso de diferentes sustratos peptídicos, se han definido tres actividades proteolíticas principales del proteosoma 20S eucariota: la actividad de tipo quimiotripsina (CT-L), que escinde detrás de los grandes restos hidrófobos; la actividad de tipo tripsina (T-L), que escinde detrás de los restos básicos; y la actividad que hidroliza el péptido peptidilglutamilo (PGPH), que escinde detrás de los restos ácidos. También se han atribuido al proteosoma dos actividades adicionales menos caracterizadas: la actividad BrAAP, que escinde detrás de aminoácidos de cadena ramificada; y la actividad SNAAP, que escinde detrás de aminoácidos neutros pequeños. Aunque ambas formas del proteosoma poseen las cinco actividades enzimáticas, se han descrito diferencias en el grado de actividades entre las formas en función de sustratos específicos. En ambas formas del proteosoma, las principales actividades del proteosoma parecen suponer la aportación de diferentes sitios catalíticos dentro del núcleo 20S.

En eucariotas, la degradación de proteínas se medía predominantemente a través de la vía de la ubiquitina en la que las proteínas destinadas a la destrucción se ligan al polipéptido de 76 aminoácidos ubiquitina. Una vez dirigidas, las proteínas ubiquitinadas sirven a continuación como sustratos para el proteosoma 26S, que escinde las proteínas en péptidos cortos mediante la acción de sus tres principales actividades proteolíticas. Aunque tiene una función general en el recambio de proteínas intracelulares, la degradación mediada por proteosomas también tiene un papel importante en muchos procesos como la presentación en el ámbito del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase I, la apoptosis y la viabilidad celular, el procesamiento de antígenos, la activación de NF- κ B y la transducción de señales proinflamatorias.

La actividad del proteosoma es alta en las enfermedades de atrofia muscular progresiva que implican degradación de proteínas, como distrofia muscular, cáncer y SIDA. Las evidencias también sugieren una posible función del proteosoma en el procesamiento de antígenos para las moléculas MHC de clase I (Goldberg y col. (1992) Nature 357:375-379).

Los proteosomas están implicados en las enfermedades y trastornos neurodegenerativos como la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) (J Biol Chem 2003, Allen S y col. 278: 6371-6383, Exp Neurol 2005, Puttapparthi K y col. 196: 441-51), síndrome de Sjogren (Arthritis & Rheumatism, 2006, Egerer T y col. 54 (5):1501-8), lupus eritematoso sistémico y nefritis lúpica (LES/NL) (Arthritis & Rheuma 2011, Ichikawa y col., 64:493-503; J Immunol, 2010, Lang VR y col., 185:5637-5647; Nat Med, 2008, Neubert K y col. 14(7):748-55), glomerulonefritis (J Am Soc Nephrol 2011, Bontscho

y col. 22(2):336-48), artritis reumatoide (Clin Exp Rheumatol, 2009, Van der Heiden JW y col. 27: 92-98), enfermedad intestinal inflamatoria (EII), colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn (Gut 2010, Schmidt N y col. 59:896-906, J Immunol 2010, Basler M y col. 185:634-41, Clin Exp Immunol, 2009, Inoue S y col. 156:199-204), esclerosis múltiple (Eur J Immunol 2008, Fissolo N y col. 38:2401-11, J Mol Med 2003, Elliott PJ y col. 81: 235-245; J Neuroimmunol 2001, Hosseini y col. 118:233-244; J Autoimmun 2000, Vanderlugt CL y col. 14, 205), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), (Exp Neurol 2005, Puttapparthi K y col. 196: 441-51, J Biol Chem 2003, Allen S y col. 278: 6371-6383), artrosis (Pain 2011, Ahmed S y col. 153 (1): 18-26, Biomed Mater Eng 2008, Etienne S y col. 18(4-5):253-60), aterosclerosis (J Cardiovasc Pharmacol 2010, Feng B y col. 55:129-38, psoriasis (Genes & Immunity, 2007, Kramer U y col. 8(6): 513-517), miastenia gravis (J Immunol, 2011, Gomez AM y col. 186, 2503-2513), fibrosis dérmica (Thorax 2011, Mutlu GM y col., 67(2): 139-46, Inflammation 2011, Koca SS y col. 35(3):810-7, Faseb J 2006, Fineschi S y col. 20(3): 562-564), fibrosis renal (Nephrology 2011 Sakairi T y col. 16(1):76-86), fibrosis cardíaca (Biochem Pharmacol 2011, Ma Y y col., 81 (10): 1228-36) fibrosis hepática (Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2006, Anan A y col. 291(4):G709- 16), fibrosis pulmonar (Faseb J 2006, Fineschi S y col. 20(3): 562-564), nefropatía por inmunoglobulina A (nefropatía por IgA), (Kidney Int, 2009, Coppo R y col. 76: 534-545), vasculitis (J Am Soc Nephrol 2011, Bontscho y col. 22(2):336-48), rechazo de trasplante (Nephrol Dial Transplant 2011, Waizer J y col. 27(3): 1246-51), neoplasias hematológicas malignas (Br J Haematol 2011, Singh AV y col. 152:155-163, Curr Cancer Drug Target 2011, Chen D y col. 11 (3): 239-253) y asma.

Jin S. y col. (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters; vol. 19; n.º 6; 2009; páginas 1596-1599) describen ácidos alfa-aminoborónicos fluorescentes que cambian sus propiedades fluorescentes cuando se unen a azúcares.

20 Matteson D. S. y col. describen derivados específicos de ácido borónico (Synlett; n.º 20; 2006; páginas 3501-3503, Journal of Organic Chemistry; vol. 61; n.º 17; 1996; páginas 6047-6051, Organometallics; vol. 3; n.º 4; 1984; páginas 614-618).

En el documento WO 2011/123502 A1 se describen derivados del ácido 1-amino-2-ciclopropilettilborónico, que son inhibidores de proteosomas.

25 En el documento WO 2010/036357 A1 se describen derivados del ácido 1-amino-2-ciclobutilettilborónico, que son inhibidores de proteosomas.

En el documento WO 2009/051581 A1 se describen derivados de ácido borónico adicionales, que son inhibidores de proteosomas.

30 En el documento WO 2009/064413 A1 se describen ácidos alfa-aminoborónicos, que actúan como inhibidores de beta-lactamasas.

Aún más, debe apreciarse que los inhibidores de proteosomas disponibles en el mercado inhiben tanto la forma constitutiva como la inmunitaria del proteosoma. Incluso bortezomib, el inhibidor de proteosomas autorizado por la FDA para el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple recidivante, no distingue entre las dos formas (Altun y col., Cancer Res 65:7896-7901, 2005). Adicionalmente, el uso de bortezomib se asocia con neuropatía periférica (NP) dolorosa surgida durante el tratamiento; esta neurodegeneración inducida por bortezomib *in vitro* se produce a través de un mecanismo independiente del proteosoma y bortezomib inhibe varias dianas no proteosómicas *in vitro* e *in vivo* (Clin. Cancer Res, 17(9), 1 de mayo de 2011).

40 Además de los inhibidores de proteosomas convencionales, una estrategia novedosa puede ser dirigirse específicamente al inmunoproteosoma específico hematológico, aumentando de este modo la eficacia general y reduciendo los efectos negativos fuera de la diana. Se ha demostrado que el inhibidor específico del inmunoproteosoma podría mostrar una mejora de la eficacia en células de origen hematológico (Curr Cancer Drug Targets, 11(3):239-253, marzo, 2011).

Por tanto, existe la necesidad de proporcionar nuevos inhibidores de proteosomas que sean selectivos para una forma específica del proteosoma.

45 En otro aspecto, la presente invención se refiere a una preparación farmacéutica que contiene al menos uno de los compuestos según la fórmula (I) y fórmulas relacionadas.

Esta preparación farmacéutica también puede contener principios activos adicionales. Los principios activos adicionales pueden seleccionarse entre inmunodepresores, fármacos antiinflamatorios o interferón.

50 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un proceso de fabricación de los compuestos según la fórmula (I) y fórmulas relacionadas.

La presente invención también se refiere a un set o kit compuesto de envases independientes de

(a) una cantidad eficaz de un compuesto según la fórmula (I) o fórmulas relacionadas y/o derivados, tautómeros, sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones,

y

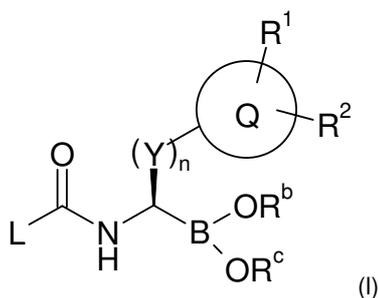
(b) una cantidad eficaz de un principio activo adicional de un medicamento.

- 5 La presente invención abarca compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas solos o en combinación con uno o varios de sus metabolitos.

Descripción detallada.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de la subunidad LMP7 del inmunoproteosoma. Estos preferiblemente muestran selectividad por LMP7 en comparación con Beta5.

- 10 La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I):



donde

R^b y R^c se seleccionan independientemente entre sí entre H o alquilo C₁-C₆; donde R^b y R^c pueden estar unidos a un anillo de 5 o 6 átomos que contiene los átomos de oxígeno a los que se unen.

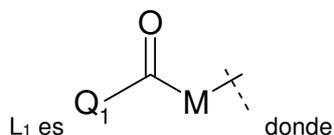
- 15 Q indica Ar o Het;

R¹, R² indican independientemente entre sí H, OR^a, preferiblemente metoxi, Hal, alquilo C₁-C₆ donde 1 a 5 átomos de H pueden estar independientemente sustituidos por OH o Hal;

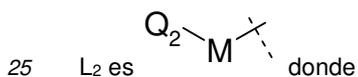
Y indica CH₂ o C(CH₃)₂;

L indica L₁ o L₂;

- 20 n es 1;



Q₁ es Ar o Het, preferiblemente fenilo, naftilo o piridina, opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos que se seleccionan independientemente entre OR^a, Hal, fenilo, y alquilo C₁-C₆ donde 1 a 5 átomos de H pueden estar independientemente sustituidos por OH o Hal;



Q₂ es un sistema bicíclico fusionado que contiene 1 átomo de nitrógeno y de 1 a 3 grupos adicionales seleccionados independientemente entre O, S, N o CO, y donde al menos uno de los anillos es aromático, por lo que el sistema bicíclico fusionado está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados independientemente entre OR^a, Hal, fenilo, y alquilo C₁-C₆ donde 1 a 5 átomos de H pueden estar independientemente sustituidos por OH o Hal;

o

5 Q₂ es un sistema de anillo de 5 átomos insaturado o aromático que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S y CO y opcionalmente sustituidos con un anillo fenilo o anillo piridina donde el anillo fenilo y el anillo piridina están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre OR^a, Hal, fenilo, y alquilo C₁-C₆ donde 1 a 5 átomos de H pueden estar independientemente sustituidos por OH o Hal;

M es un alquileo lineal o ramificado con 1 a 5 átomos de carbono donde 1 o 2 átomos de H pueden estar sustituidos por OR^a o un anillo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados independientemente entre Hal, OR^a, y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados independientemente entre OH, y Hal; o

M indica un cicloalquileo con 3 a 7 átomos de carbono; o

10 M indica un grupo tiazolidinilo.

R^a es H o alquilo C₁-C₆ donde 1 a 5 átomos de H pueden estar independientemente sustituidos por OH o Hal;

Ar indica un anillo carbocíclico aromático con 6 átomos opcionalmente fusionado con otro anillo carbocíclico saturado, insaturado o aromático con 5 a 8 átomos de carbono;

15 Het indica un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático de 5 o 6 átomos con 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, N⁺O⁻, O, S, SO y SO₂, y opcionalmente fusionado con otro anillo saturado, insaturado o aromático con 5 a 8 átomos y que opcionalmente contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S;

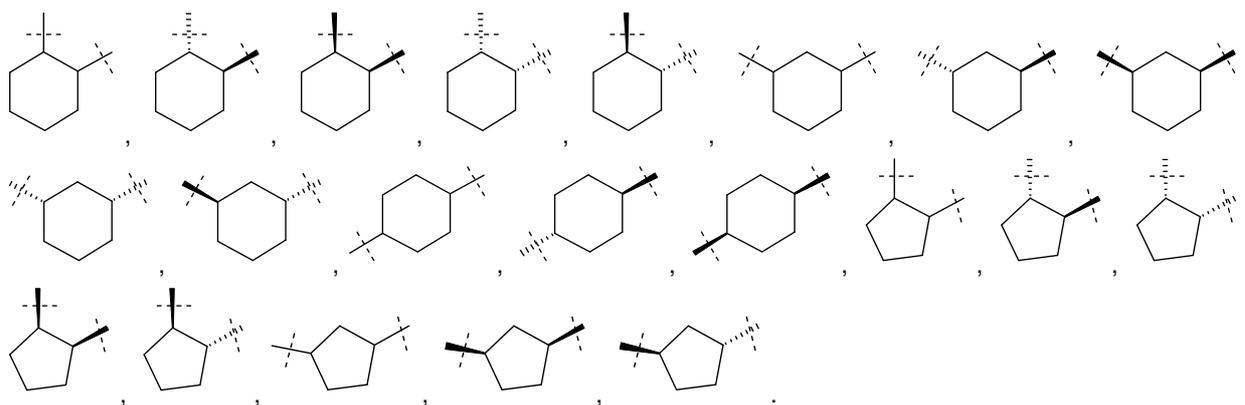
Hal indica Cl, Br, I o F; preferiblemente Cl o F,

Así como enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas de los mismos, y sus sales farmacéuticamente aceptables;

20 En el caso de que L contenga 1 o varios centros quirales, la fórmula (I) abarca cualquier enantiómero y diastereoisómero aislado, así como mezclas de los mismos en todas las proporciones.

En una realización específica, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas, donde L indica L1, donde M es un cicloalquileo con 3 a 7 átomos de carbono. Preferiblemente, M se selecciona entre un cicloalquileo de 5 o 6 átomos.

25 Son ejemplos de estos grupos cicloalquileo los siguientes:



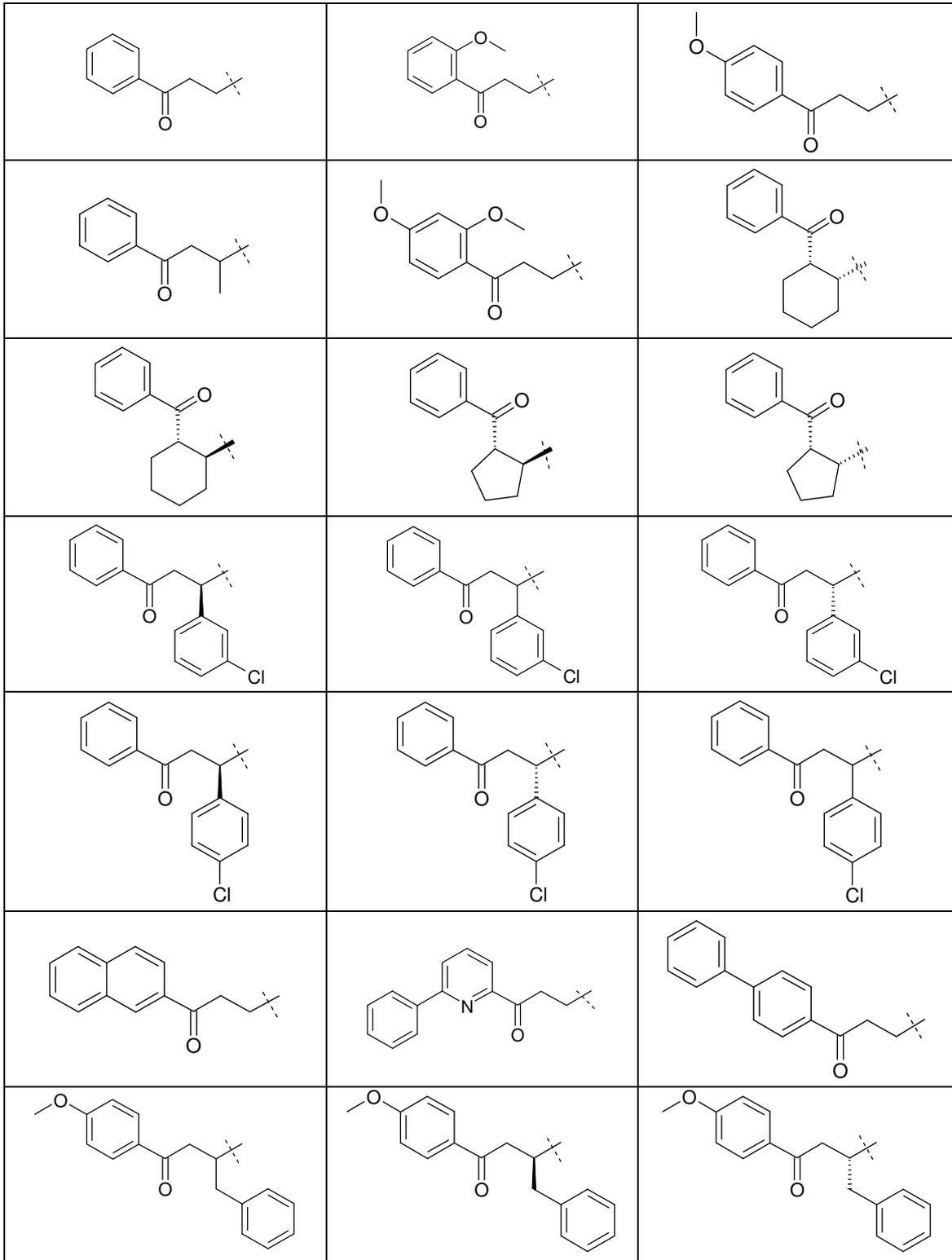
30 En otra realización específica, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas, donde L indica L1 por lo que M es un alquileo lineal o ramificado con 1 a 5 átomos de carbono donde 1 o 2 átomos de H pueden estar sustituidos por OR^a o un anillo fenilo opcionalmente sustituidos con 1 a 5 grupos seleccionados independientemente entre Hal, OR^a, y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos independientemente seleccionados entre OH y Hal.

35 En otra realización específica, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas, donde L es L2 por lo que M indica un alquileo lineal o ramificado con 1 a 5 átomos de carbono donde 1 o 2 átomos de H pueden estar sustituidos por OR^a o un anillo fenilo opcionalmente sustituidos con 1 a 5 grupos seleccionados independientemente entre Hal, OR^a, y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados independientemente entre OH y Hal.

ES 2 699 267 T3

Preferiblemente M en L2 es un alqueno lineal no sustituidos con 1 a 5 átomos de carbono.

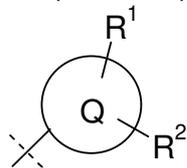
En otra realización específica, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas, donde L es L₁. L₁ se selecciona preferiblemente entre los siguientes grupos:



5

En otra realización específica, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas, donde L es L₂. L₂ se selecciona preferiblemente entre los siguientes grupos:

En otra realización específica, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas,



donde el grupo

se selecciona entre los siguientes grupos:

Ar puede no estar sustituido o estar monosustituido, disustituido o trisustituido preferiblemente por Hal, alquilo, OR³, N(R³)₂, NO₂, CN, COOR³, CF₃, OCF₃, CON(R³)₂, NR³COalquilo, NR³CON(R³)₂, NR³SO₂alquilo, COR³, SO₂N(R³)₂, SOalquilo o SO₂alquilo, fenilo, piridilo, pirimidilo, O-fenilo, O-piridilo, O-pirimidilo, [C(R³)₂]_n-COOR³ y/o O[C(R³)₂]_n-CON(R³)₂.

5 Ar indica, por ejemplo, naftilo, fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-terc-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-acetamidofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)fenilo, o-, m- o p-amino-sulfonil-fenilo, o-, m- o p-fenoxifenilo, además preferiblemente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dimetilfenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

20 Ar en particular preferiblemente indica, por ejemplo, fenilo que no está sustituido o está monosustituido o disustituido, preferiblemente monosustituido, por F, OCH₃, CH₃, CF₃, fenilo y/o piridilo, como por ejemplo, 2'-metoxi-fenilo, 2'-trifluorometil-fenilo (arilo con al menos un sustituyente en 2'), 2'-cloro-fenilo, 2',6'-dimetil-fenilo o 2'-alquil-fenilo, preferiblemente 2'-metil-fenilo.

25 Het es por ejemplo, 2- o 3-furilo, benzofurilo, 2- o 3-tienilo, benzotienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además preferiblemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o -5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o 5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, indazolilo, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benzo-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalino, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo-1,4-oxazinilo, además preferiblemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo.

Los radicales heterocíclicos en Het también pueden estar parcial o totalmente hidrogenados.

35 Así, Het también pueden indicar, por ejemplo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-pirano, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-3,4-dihidro-2H-benzo-1,4-oxazinilo, además preferiblemente 2,3-metilendioxfenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 2,3-etilendioxfenilo, 3,4-etilendioxfenilo, 3,4-(difluorometilendioxi)fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxometilendioxi)fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, además preferiblemente 2,3-dihidrobenzofuranilo o 2,3-dihidro-2-oxofuranilo.

45 Het puede no estar sustituidos o estar monosustituido, disustituido o trisustituido por Hal, alquilo, -[C(R³)₂]_n-Ar, -[C(R³)₂]_n-cicloalquilo, OR³, CF₃, OCF₃, N(R³)₂, NR³CON(R³)₂, NO₂, CN, -[C(R³)₂]_n-COOR³, -[C(R³)₂]_n-CON(R³)₂, NR³COalquilo, NR³SO₂alquilo, COR³, SO₂N(R³)₂, SOalquilo, O-fenilo, O-piridilo, O-pirimidilo, fenilo, piridilo y/o SO₂alquilo.

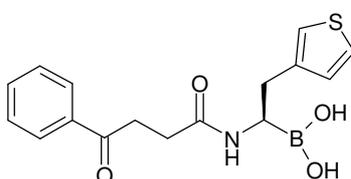
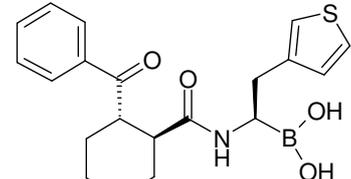
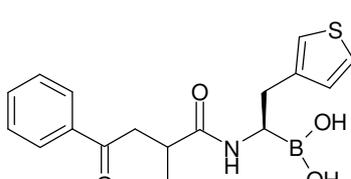
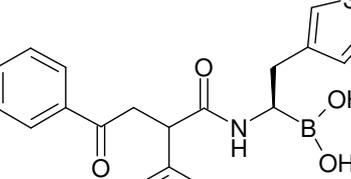
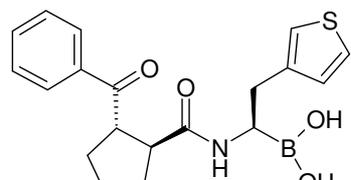
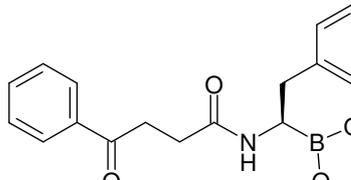
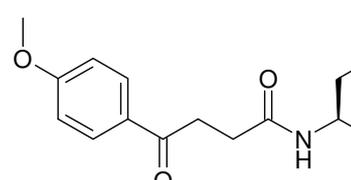
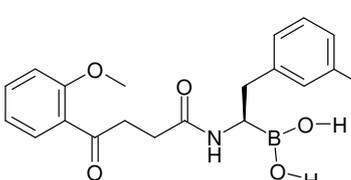
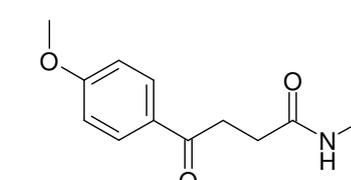
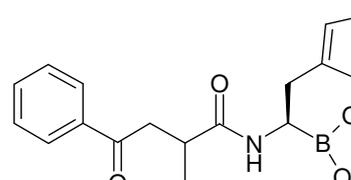
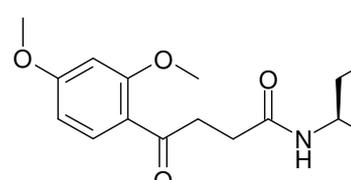
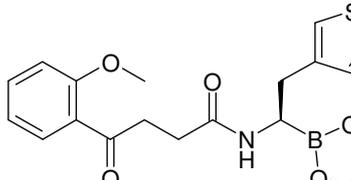
50 Alquilo está ramificado o no (lineal), y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono. Alquilo preferiblemente indica metilo, adicionalmente etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, adicionalmente también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, preferiblemente además, por ejemplo, trifluorometilo.

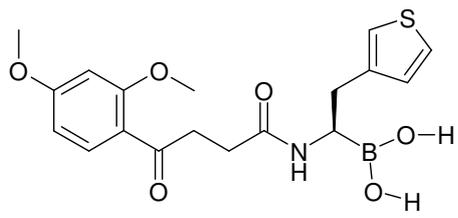
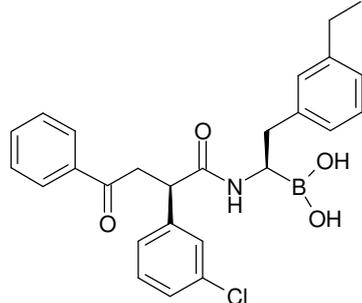
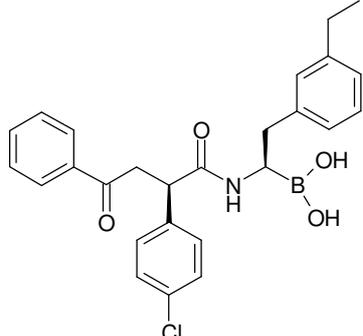
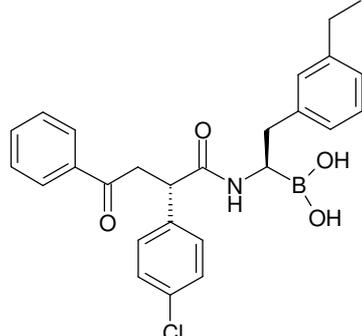
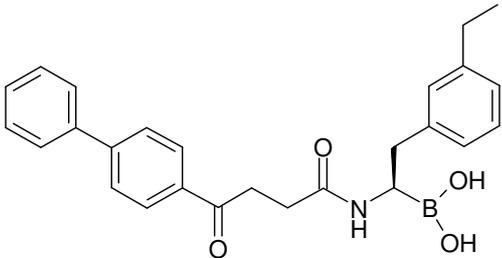
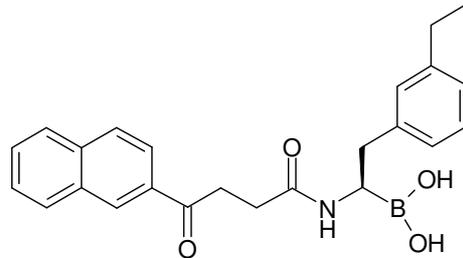
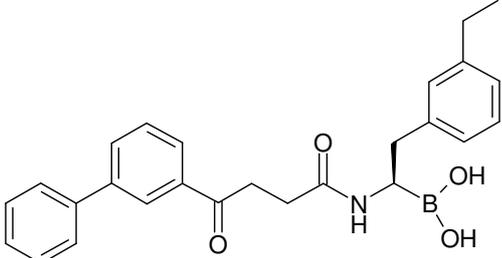
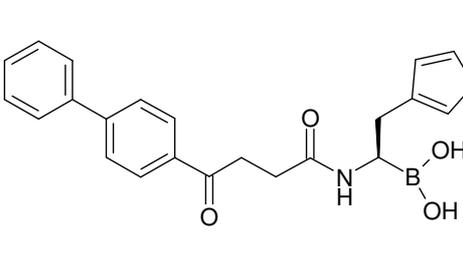
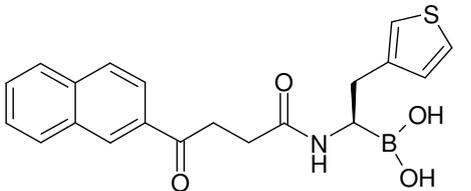
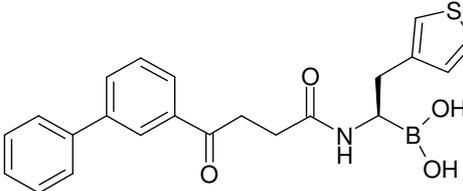
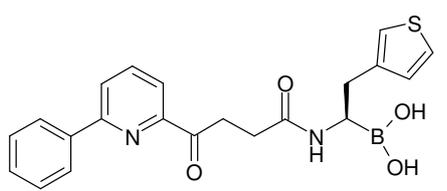
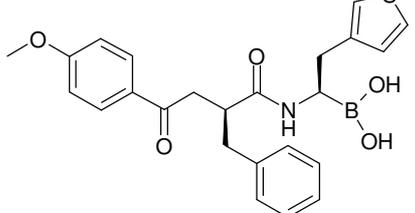
55 Alquilo indica preferiblemente muy en particular alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo. En una realización preferida el alquilo está perfluorado.

ES 2 699 267 T3

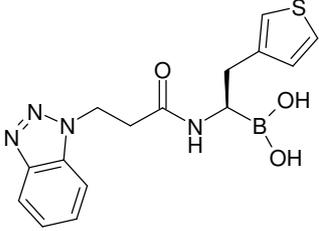
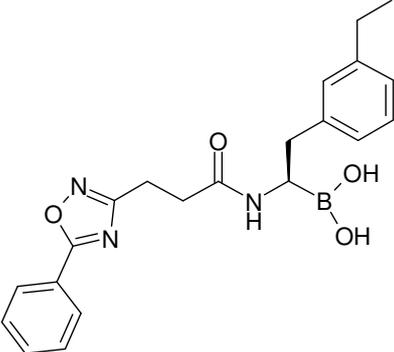
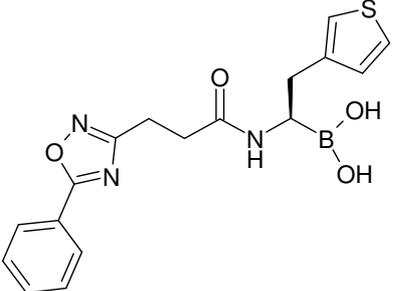
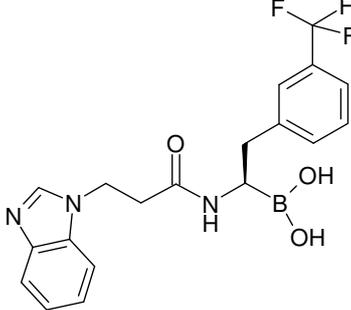
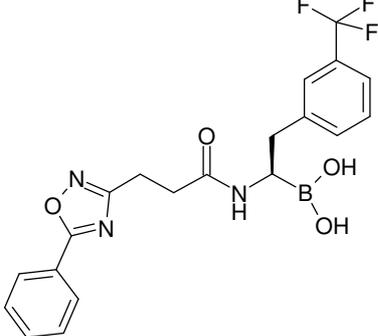
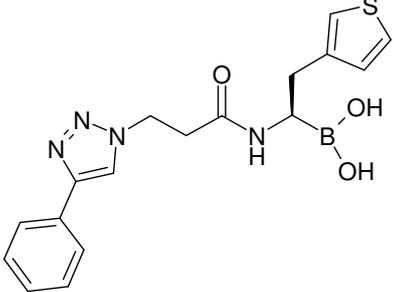
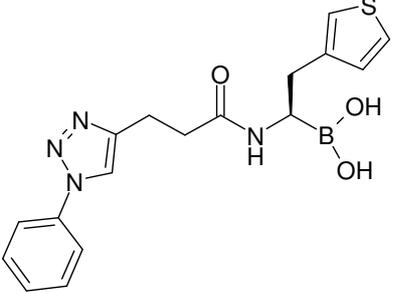
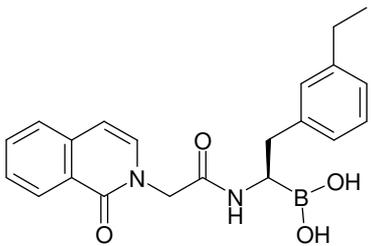
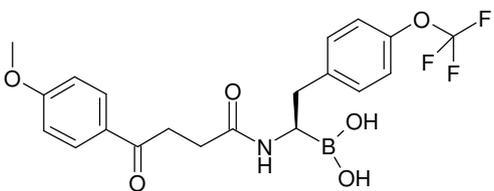
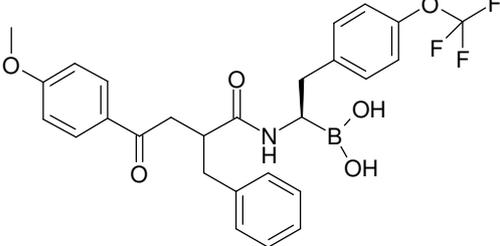
Cicloalquilo preferiblemente indica ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. El cicloalquilo puede estar sustituido preferiblemente por alquilo, OH, O-alquilo, Hal.

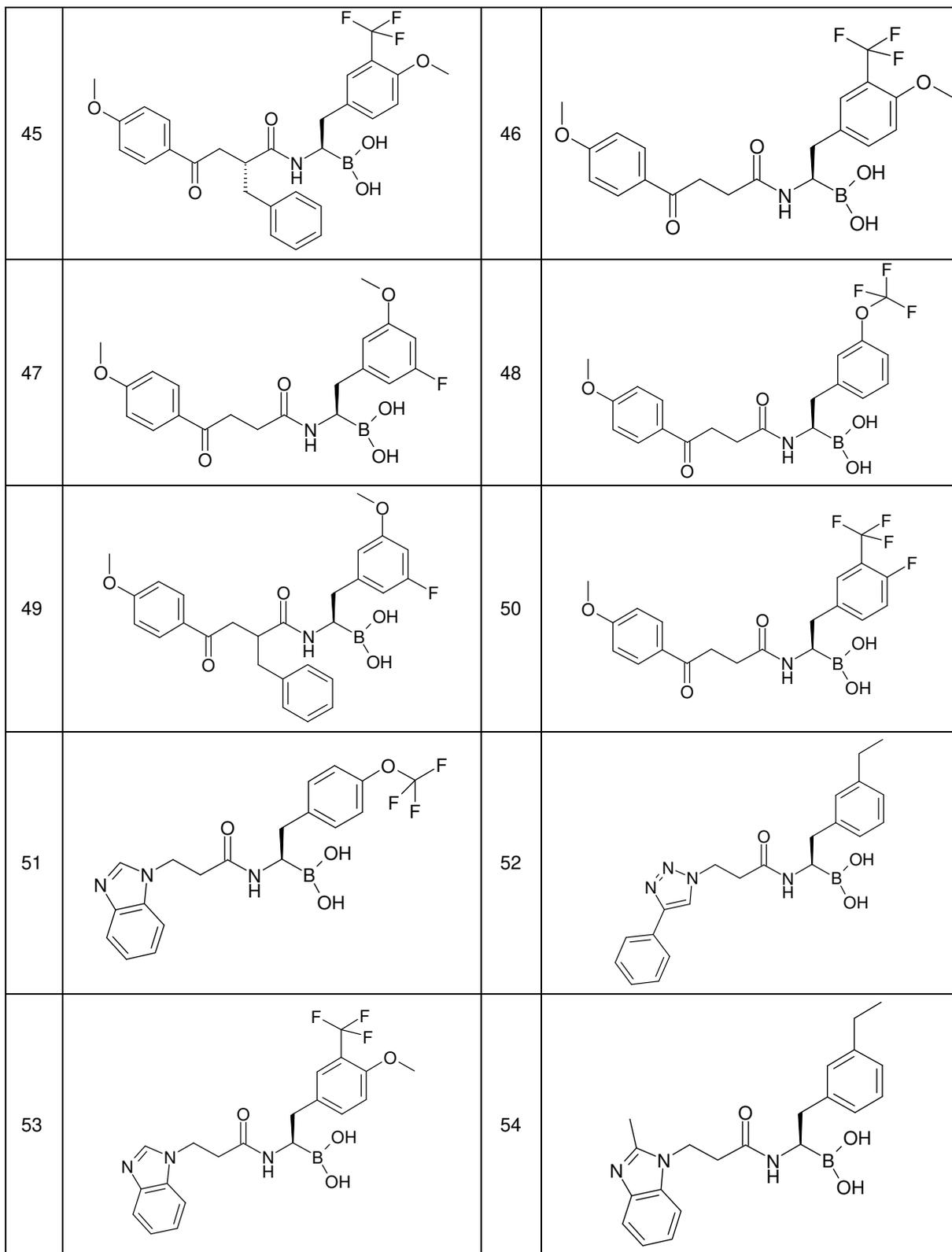
En otra realización específica, los compuestos de la presente invención se seleccionan entre los siguientes ejemplos:

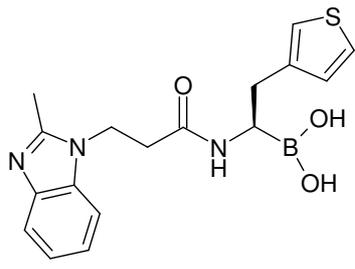
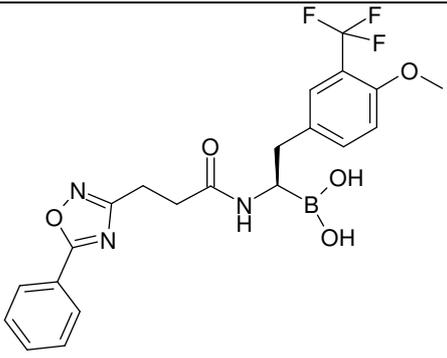
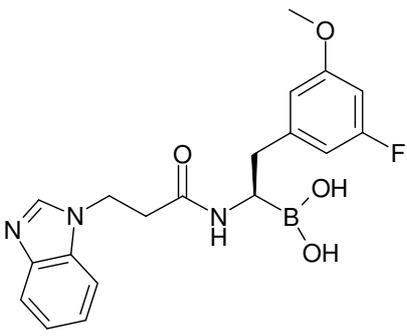
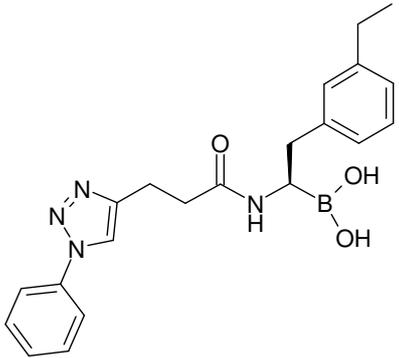
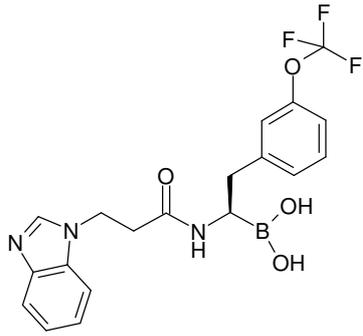
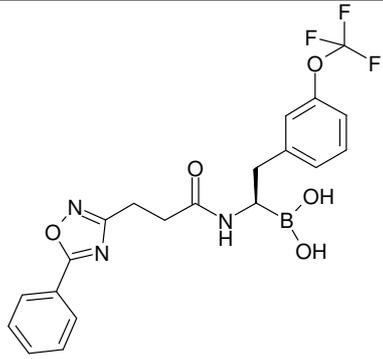
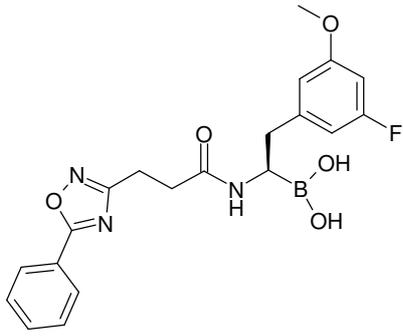
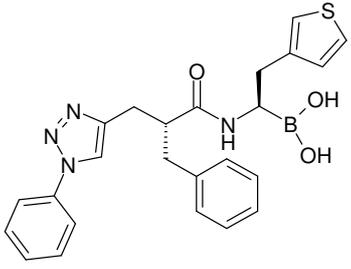
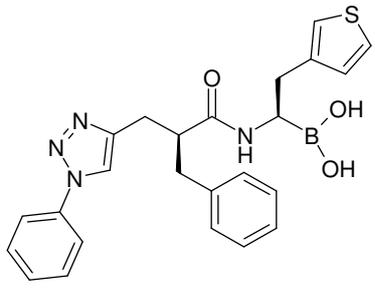
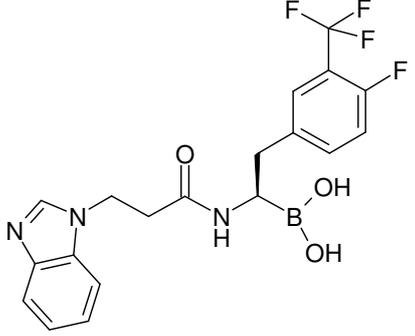
Ej.	Fórmula	Ej.	Fórmula
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	

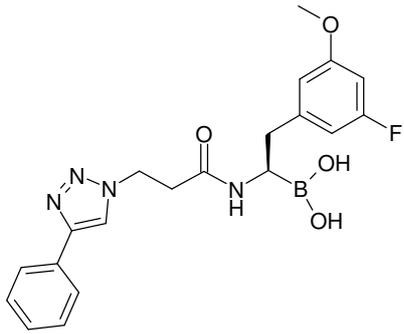
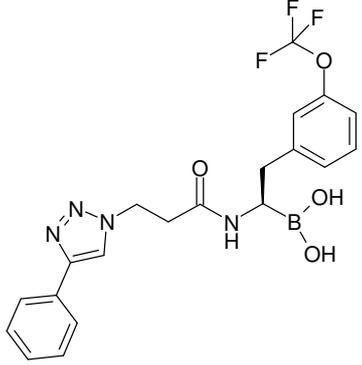
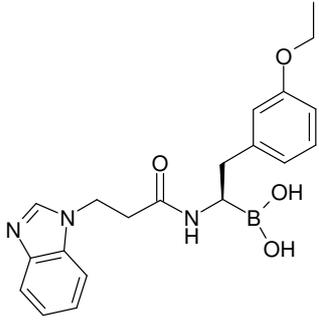
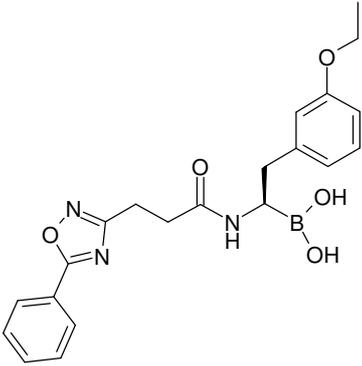
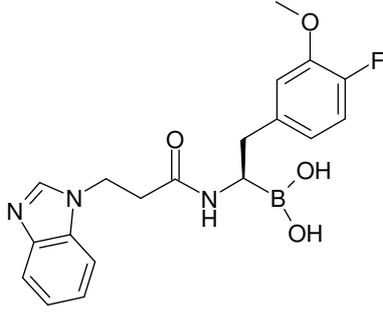
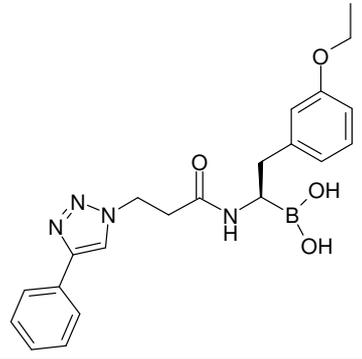
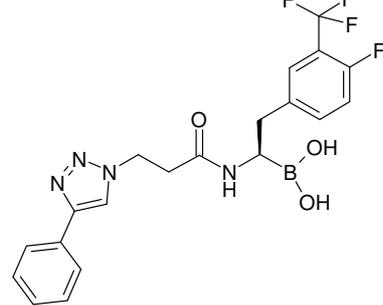
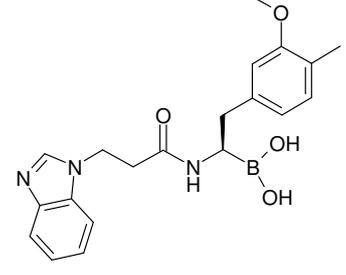
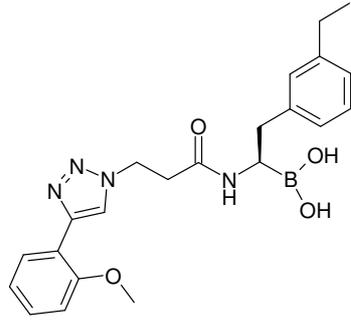
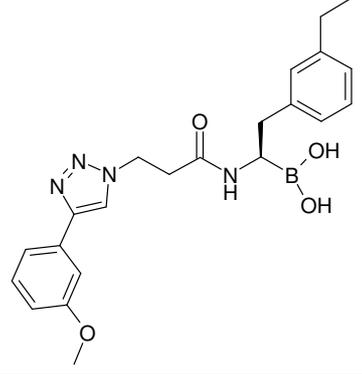
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	

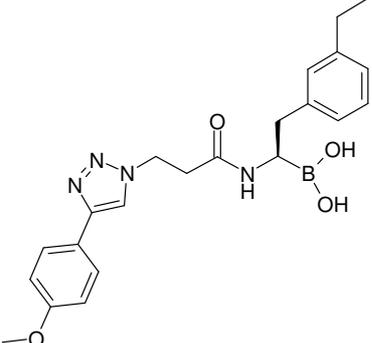
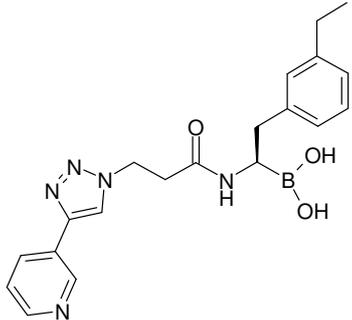
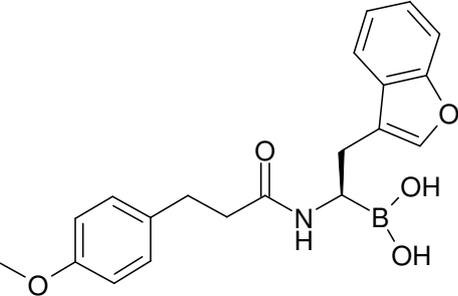
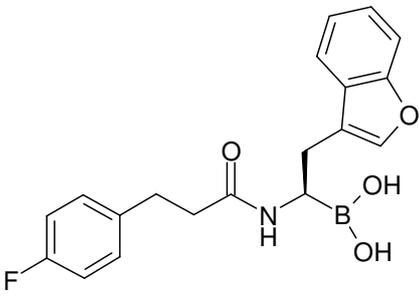
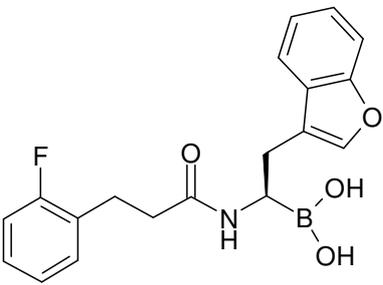
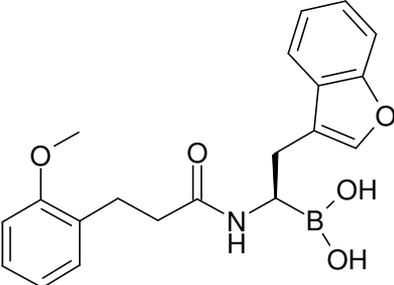
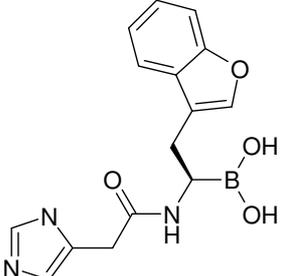
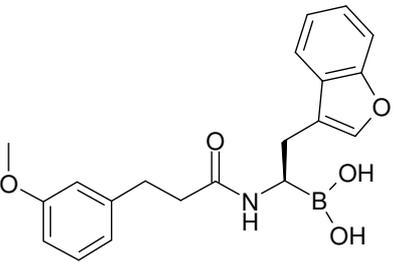
25	<chem>COc1ccc(cc1)C(=O)CC[C@@H](Cc2ccsc2)C(=O)N[C@@H](Cc3ccccc3)B(O)O</chem>	26	<chem>COc1ccc(cc1)C(=O)CC[C@@H](Cc2ccc(cc2)C(F)(F)F)C(=O)N[C@@H](Cc3ccccc3)B(O)O</chem>
27	<chem>COc1ccc(cc1)C(=O)CC[C@@H](Cc2ccc(cc2)C(F)(F)F)C(=O)N[C@@H](Cc3ccccc3)B(O)O</chem>	28	<chem>CCc1ccc(cc1)C[C@@H](C(=O)N[C@@H](Cc2ccccc2)B(O)O)CCc3c[nH]c4ccccc34</chem>
29	<chem>CCc1ccc(cc1)C[C@@H](C(=O)N[C@@H](Cc2ccccc2)B(O)O)CCc3c[nH]c4ccccc34</chem>	30	<chem>CCc1ccc(cc1)C[C@@H](C(=O)N[C@@H](Cc2ccccc2)B(O)O)CCc3c[nH]c4ccccc34S</chem>
31	<chem>CCc1ccc(cc1)C[C@@H](C(=O)N[C@@H](Cc2ccccc2)B(O)O)CCc3c[nH]c4ccccc34</chem>	32	<chem>Cc1ccc(cc1)C[C@@H](C(=O)N[C@@H](Cc2ccsc2)B(O)O)CCc3c[nH]c4ccccc34</chem>
33	<chem>Cc1ccc(cc1)C[C@@H](C(=O)N[C@@H](Cc2ccsc2)B(O)O)CCc3c[nH]c4ccccc34</chem>	34	<chem>Cc1ccc(cc1)C[C@@H](C(=O)N[C@@H](Cc2ccsc2)B(O)O)CCc3c[nH]c4ccccc34S</chem>

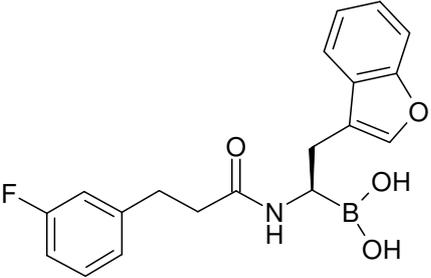
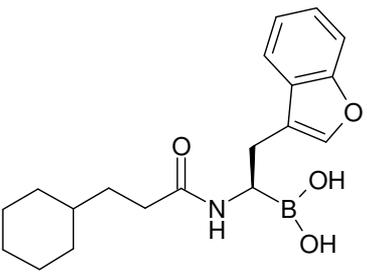
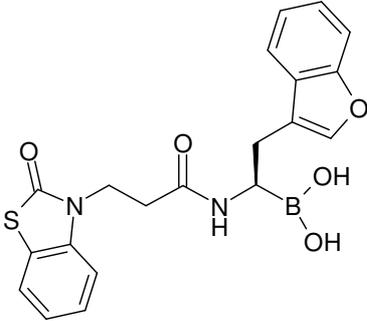
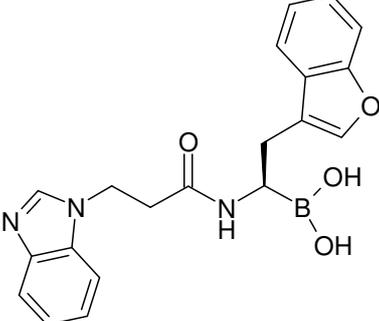
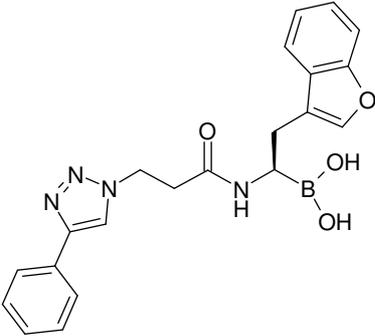
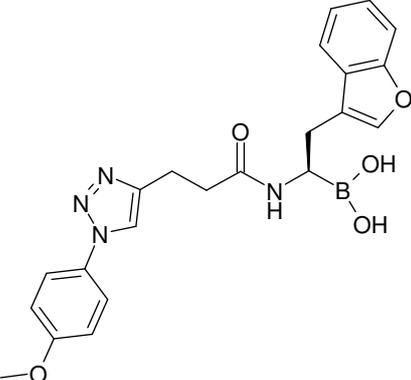
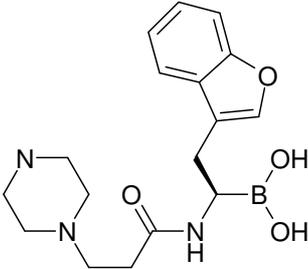
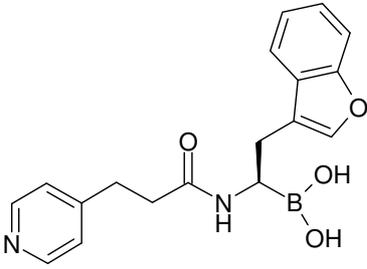
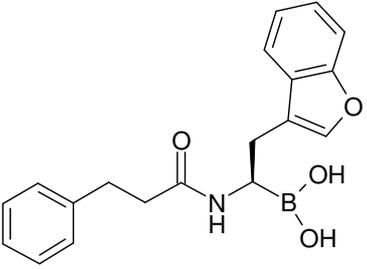
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	

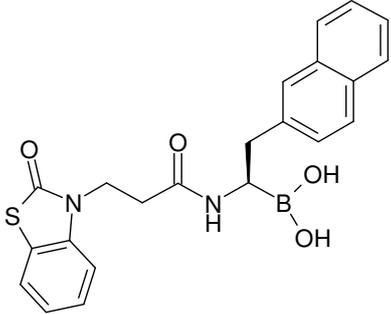
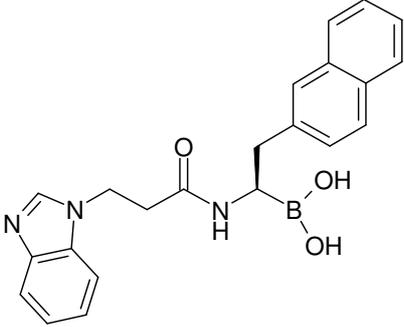
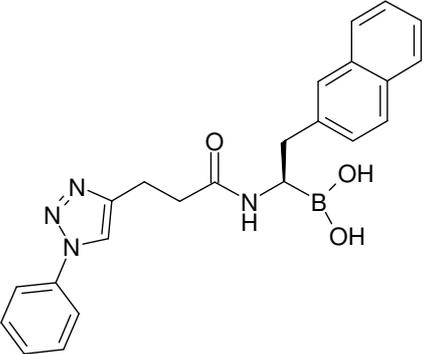
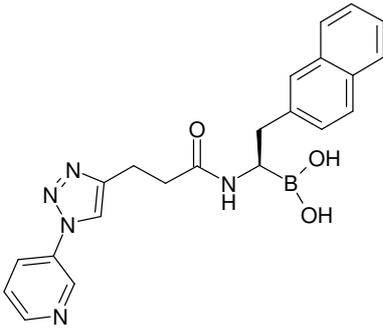
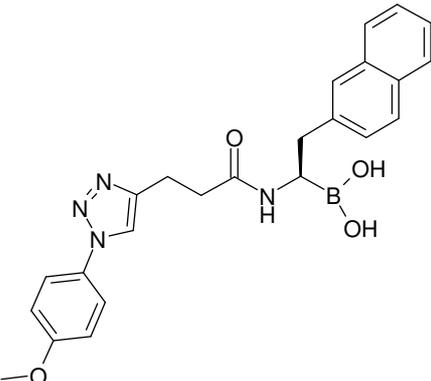
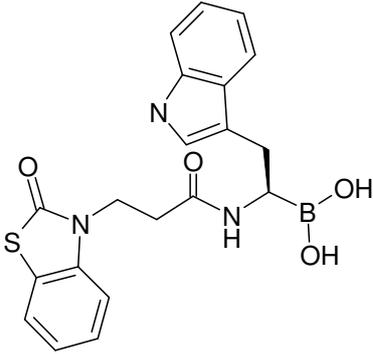
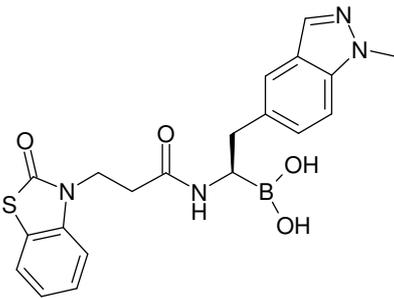


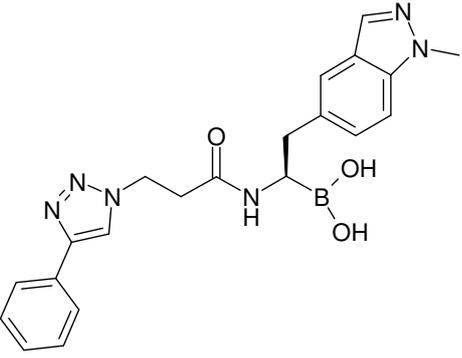
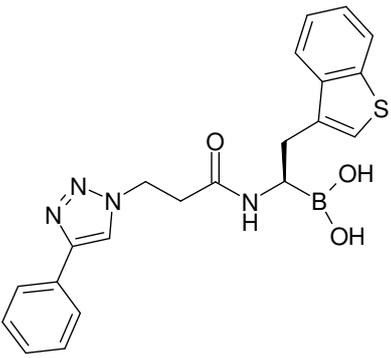
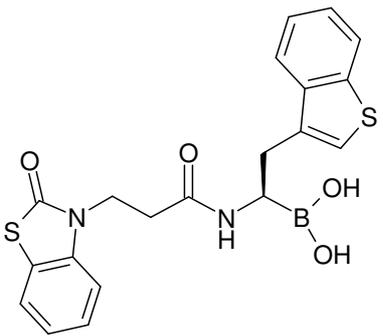
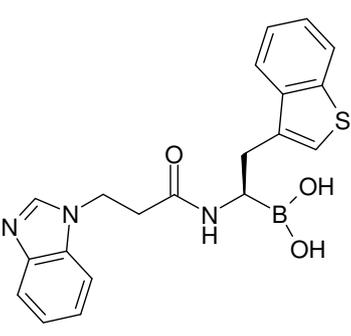
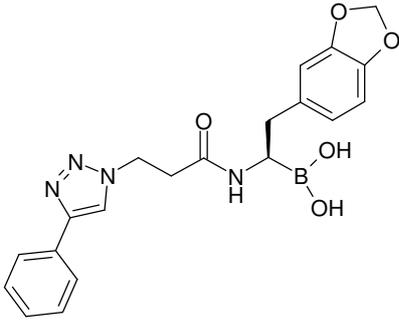
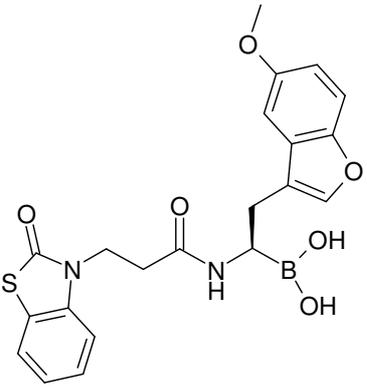
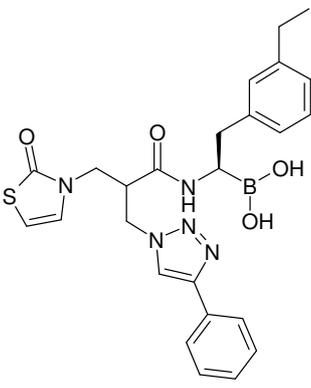
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	

65		66	
67		68	
69		70	
71		72	
73		74	

75		76	
79		80	
81		82	
83		84	

85		86	
87		88	
89		90	
		92	
93		94	

		96	
97		98	
99		100	
101		102	

103		104	
105		106	
107			
109		110	

Las siguientes abreviaturas se refieren a las abreviaturas usadas a continuación:

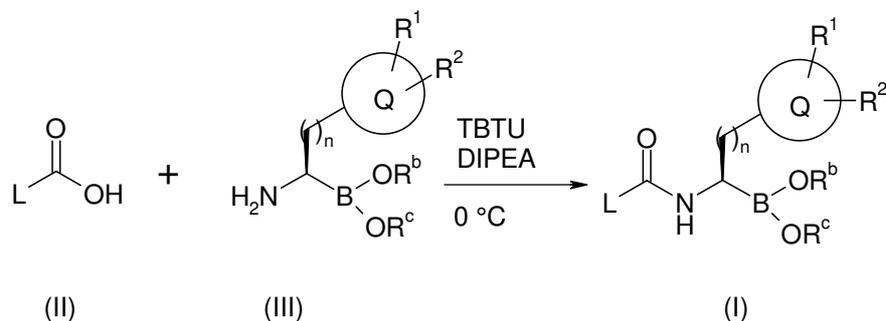
AcOH (ácido acético), BINAP (2,2'-bis(disfenilfosfino)-1,1'-binaftaleno), dba (dibencilidenacetona), tBu (terc-butilo),
 tBuOK (terc-butóxido de potasio), CDI (1,1'-carbonildiimidazol), DBU (1,8-dizabicyclo[5.4.0]undec-7-eno), DCC
 5 (diciclohexilcarbodiimida), DCM (diclorometano), DIAD (diisobutilazodicarboxilato), DIC (diisopropilcarbodiimida),
 DIEA (di-isopropil etilamina), DMA (dimetil acetamida), DMAP (4-dimetilaminopiridina), DMSO (dimetilsulfóxido), DMF
 (N,N-dimetilformamida), EDC.HCl (clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida), EtOAc (acetato de etilo),
 EtOH (etanol), g (gramo), cHex (ciclohexano), HATU (hexafluorofosfato de dimetilamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-
 3-iloxi)-metileno]-dimetil-amonio), HOBT (*N*-hidroxibenzotriazol), HPLC (cromatografía líquida de alta resolución), h
 10 (hora), MHz (megahercio), MeOH (metanol), min (minuto), ml (mililitro), mmol (milimol), mM (milimolar), pf (punto de
 fusión), EM (espectrometría de masas), MO (microondas), NMM (*N*-metil morfolina), RMN (resonancia magnética
 nuclear), NBS (*N*-bromo succinimida), PBS (solución salina tamponada con fosfato), PMB (para-metoxibencil), PyBOP
 (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio), TA (temperatura ambiente), TBAF (floruro de tetra-

butilamonio), TBTU (tetrafluoroborato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(benzotriazol-1-il)uronio), T3P (anhídrido del ácido propanofosfónico), TEA (trietyl amina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), ÉterPet (éter de petróleo), TBME (éter de metil terc-butilo), TLC (cromatografía en capa fina), TMS (trimetilsililo), TMSI (yoduro de trimetilsililo), UV (ultravioleta).

- 5 En general, los compuestos de fórmula (I), donde R¹, n, R^b, R^c, L y Q se definen como anteriormente, pueden obtenerse entre un compuesto de fórmula (II) como se describe en el esquema 1.

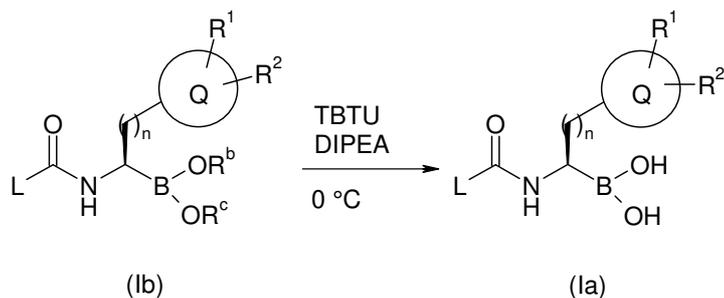
La primera etapa consiste en la reacción de un compuesto de fórmula (II), donde L se define como anteriormente, con un compuesto de fórmula (III), donde R¹, n, R^a, R^b, R^c y Q se definen como anteriormente. La reacción se realiza utilizando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la materia para la preparación de amidas a partir de ácido carboxílico con agentes de conjugación, como por ejemplo, pero sin limitaciones, HATU, TBTU, sal de 1-
10 alquil-2-cloropiridinio con soporte de polímero (reactivo de Mukaiyama con soporte de polímero), yoduro de 1-metil-2-cloropiridinio (reactivo de Mukaiyama), una carbodiimida (como DCC, DIC, EDC) y HOBt, PyBOP® y otros reactivos bien conocidos por los expertos en la materia, preferiblemente TBTU, en presencia o ausencia de bases como TEA, DIEA, NMM, morfolina con soporte de polímero, preferiblemente DIEA, en un solvente adecuado como DCM, THF o
15 DMF, a una temperatura de entre -10 °C y 50 °C, preferiblemente a 0 °C, durante algunas horas, por ejemplo de una hora a 24 h. Alternativamente, los compuestos de fórmula (II) pueden convertirse en derivados de ácido carboxílico como haluros o anhídridos de acilo, mediante métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, como por ejemplo, pero sin limitaciones, el tratamiento con SOCl₂, POCl₃, PCl₅, (COCl)₂, en presencia o ausencia de cantidades catalíticas de DMF, en presencia o ausencia de un solvente adecuado como tolueno, THF, a una temperatura que se eleva de 20 °C a 100 °C, preferiblemente a 50 °C, durante algunas horas, por ejemplo de una hora a 24 h. La conversión de los derivados del ácido carboxílico en compuestos de fórmula (I), puede conseguirse utilizar condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la materia para la preparación de amidas a partir de un derivado de ácido carboxílico (p. ej., cloruro de acilo) con alquil aminas, en presencia de bases como TEA, DIEA, NMM en un solvente adecuado como DCM, THF o DMF, a una temperatura que se eleva de 20 °C a 100 °C, preferiblemente a
25 50 °C, durante algunas horas, por ejemplo de una hora a 24 h.

Esquema 1



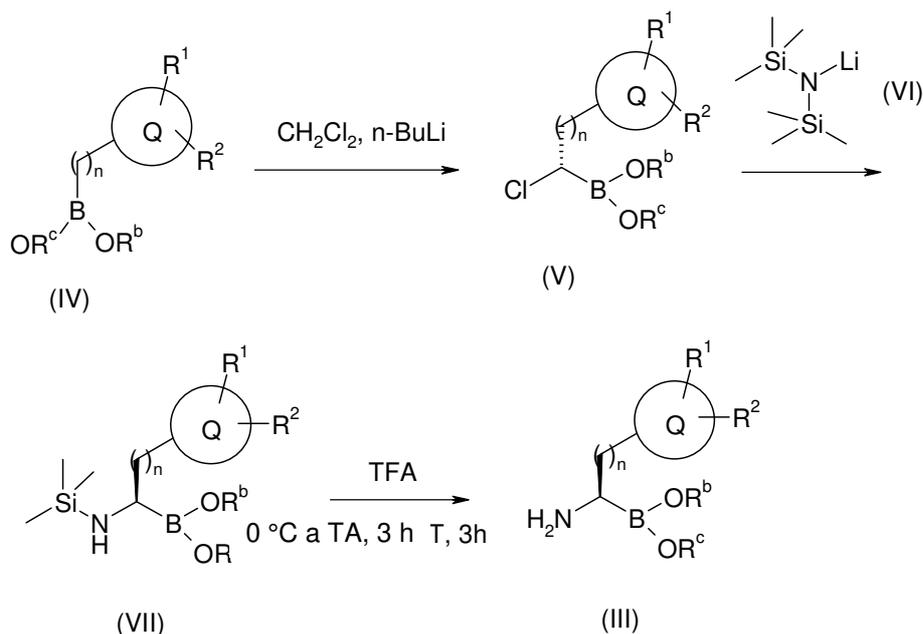
- 30 Los compuestos de fórmula (Ia), donde R¹, n, L y Q se definen como anteriormente y donde R^b y R^c son H, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (Ib), donde R¹, n, L y Q se definen como anteriormente y R^b y R^c son alquilo C₁-C₆; donde R^b y R^c puede estar unidos para formar un anillo de 5 o 6 átomos que contiene los átomos de oxígeno a los que se unen, usando métodos bien conocidos por los expertos en la materia para la hidrólisis de ésteres borónicos, como por ejemplo, pero sin limitaciones, para el tratamiento con HCl, HBr, HI, TFA, en presencia o ausencia
35 de un exceso de un ácido borónico de bajo peso molecular, como por ejemplo, pero sin limitaciones, i-BuB(OH)₂ (esquema 2).

Esquema 2



- 40 Los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar según se describe en el esquema 3.

Esquema 3



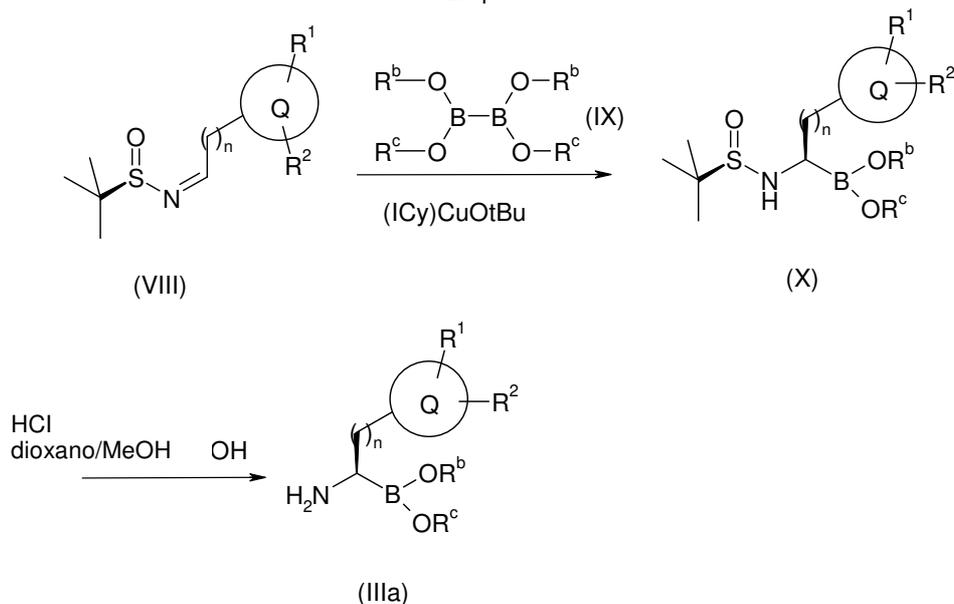
5 La conversión de compuestos de fórmula (IV), donde R^1 , n , R^b , R^c y Q se definen como anteriormente, con la condición de que R^b , R^c no representen H, para obtener compuestos de fórmula (V), donde R^1 , n , R^b , R^c y Q se definen como anteriormente, con la condición de que R^b , R^c no representen H, puede conseguirse mediante el tratamiento con DCM, en presencia de bases fuertes como $n\text{BuLi}$, $t\text{BuLi}$, MeLi , LDA , LiHMDS , preferiblemente $n\text{BuLi}$, en un solvente adecuado como THF o dioxano, preferiblemente THF, a una temperatura que se eleva de $-100\text{ }^\circ\text{C}$ a temperatura ambiente, durante algunas horas, por ejemplo de una hora a 24 h. La reacción puede proporcionar productos enantioméricamente enriquecidos cuando R^b y R^c se seleccionan adecuadamente. Por ejemplo, cuando R^b y R^c en conjunto representan (1S, 2S, 3R, 5S)-(+)-pinanediol, se forma preferiblemente el producto con configuración (S) (Matteson, D. S.; Sadhu, K. M. J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 5241-5242).

15 La conversión de compuestos de fórmula (V), donde R^1 , n , R^b , R^c , L y Q se definen como anteriormente, con la condición de que R^b , R^c no representan H, para obtener los compuestos de fórmula (VII), donde R^1 , n , R^b , R^c y Q se definen como anteriormente, con la condición de que R^b , R^c no representen H, puede conseguirse mediante la reacción con un compuesto de fórmula (VI), en un solvente adecuado como THF o dioxano, preferiblemente THF, a una temperatura que se eleva de $-100\text{ }^\circ\text{C}$ a temperatura ambiente, durante algunas horas, por ejemplo de una hora a 24 h. La reacción generalmente prosigue con la inversión de configuración, por tanto si el compuesto de fórmula (V) tiene una configuración (S), se obtendría un compuesto de fórmula (VII) con configuración (R) (Matteson, D. S.; Sadhu, K. M. J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 5241-5242).

25 Finalmente, la conversión de los compuestos de fórmula (VII) en compuestos de fórmula (III) puede conseguirse mediante el tratamiento con un ácido adecuado, como HCl o TFA, preferiblemente TFA, en presencia de un solvente adecuado como DCM, éter dietílico, éter diisopropílico, o THF, preferiblemente éter dietílico, a una temperatura de entre $-30\text{ }^\circ\text{C}$ y $30\text{ }^\circ\text{C}$, preferiblemente a $-10\text{ }^\circ\text{C}$, durante algunas horas, por ejemplo de una hora a 48 h.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (IIIa), donde R^1 , n , R^b , R^c y Q se definen como anteriormente y R^a representa H, pueden prepararse como se describe en el esquema 4.

Esquema 4



Los compuestos de fórmula (VIII), donde R¹ y Q se definen como anteriormente, pueden convertirse en compuestos de fórmula (X), donde R¹, n, R^b, R^c y Q se definen como anteriormente, mediante reacción con un compuesto de fórmula (IX) donde R^b y R^c se definen como anteriormente, en presencia de un catalizador adecuado como, por ejemplo, pero sin limitaciones, terc-butóxido de (1,3-diciclohexilimidazol-2-ilideno)cobre(I) ((ICy)CuOtBu), en un solvente adecuado como benceno, tolueno, dioxano, THF a una temperatura de entre temperatura ambiente y 80 °C, durante unas horas, por ejemplo de una hora a 48 h.

La desprotección de los compuestos de fórmula (X) para obtener los compuestos de fórmula (IIIa) puede realizarse usando un ácido como HCl o TFA, preferiblemente HCl, en presencia de un solvente adecuado como DCM, éter dietílico, éter diisopropílico, THF, dioxano o metanol, preferiblemente una mezcla de dioxano y metanol, a una temperatura de entre -10 °C y -40 °C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante algunas horas, por ejemplo de una hora a 48 h.

Si los métodos de síntesis generales establecidos anteriormente no fueran aplicables para la obtención de compuestos según la fórmula (I) y/o compuestos intermedios necesarios para la síntesis de compuestos de fórmula (I), podrán usarse métodos de preparación adecuados conocidos por un experto en la materia.

En general, la ruta de síntesis para cualquier compuesto individual de fórmula (I) dependerá de los sustituyentes específicos de cada molécula y de la fácil disponibilidad de productos intermedios necesarios, siendo una vez más apreciados estos factores por los expertos en la materia. Para obtener información sobre todos los métodos de protección y desprotección, consulte Philip J. Kocienski, en «Protecting Groups», Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994 y Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts en «Protective Groups in Organic Synthesis», Wiley Interscience, 3^a Edición 1999.

Los compuestos de esta invención pueden aislarse asociados con moléculas de solvente mediante cristalización a partir de la evaporación de un solvente apropiado. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), que contienen un centro básico, pueden prepararse de forma convencional. Por ejemplo, una solución de la base libre puede tratarse con un ácido adecuado, bien puro o en una solución adecuada, y la sal resultante puede aislarse mediante filtración o evaporación al vacío del solvente de la reacción. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse de forma análoga tratando una solución de compuestos de fórmula (I), que contiene un centro ácido, con una base adecuada. Ambos tipos de sales pueden obtenerse o interconvertirse usando técnicas de resina de intercambio iónico.

Dependiendo de las condiciones usadas, los tiempos de reacción generalmente están entre algunos minutos y 14 días, y la temperatura de reacción está entre aproximadamente -30 °C y 140 °C, normalmente entre -10 °C y 90 °C, en particular entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 70 °C.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener además mediante la liberación de compuestos de fórmula (I) a partir de uno de sus derivados funcionales mediante el tratamiento con un agente solvolizante o hidrogenolizante.

Los materiales de partida preferidos para la solvólisis o hidrogenólisis son aquellos que conforman la fórmula (I), pero que contienen los correspondientes grupos amino y/o hidroxilo protegidos, en lugar de uno o más grupos amino y/o

5 hidroxilo libres, preferiblemente aquellos que llevan un grupo protector de amino en lugar de un átomo de H unido a un átomo de N, en particular aquellos que llevan un grupo R'-N, donde R' indica un grupo protector de amino, en lugar de un grupo HN, y/o aquellos que llevan un grupo protector de hidroxilo en lugar del átomo de H de un grupo hidroxilo, por ejemplo aquellos que conforman la fórmula (I), pero que llevan un grupo -COOR", donde R" indica un grupo protector de hidroxilo, en lugar de un grupo -COOH.

También es posible que en la molécula del material de partida se encuentren diversos grupos (idénticos o diferentes) amino y/o hidroxilo protegidos. Si los grupos protectores presentes son diferentes entre sí, en muchos casos, estos pueden escindirse de forma selectiva.

10 El término «grupo protector de amino» se conoce en términos generales y se refiere a grupos que son adecuados para proteger (bloquear) un grupo amino frente a reacciones químicas, pero que se eliminan fácilmente después de que se haya llevado a cabo la reacción química deseada en cualquier otra parte de la molécula. Son típicos entre estos grupos, en particular, los grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo sustituidos o no sustituidos. Puesto que los grupos protectores de amino se eliminan tras la reacción (o secuencia de reacciones) deseada, su tipo y tamaño no son por otra parte cruciales; sin embargo, se da preferencia a aquellos que tienen de 1 a 20, en particular de 1 a 8
15 átomos de carbono. El término «grupo acilo» debe entenderse en el sentido más amplio en conexión con el presente proceso. Incluye grupos acilo derivados de ácidos sulfónicos o ácidos carboxílicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, y en particular, grupos alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo y especialmente aralcoxicarbonilo. Ejemplos de tales grupos acilo son alcanonoílo, como acetilo, propionilo y butirilo; aralcanoílo, como fenilacetilo; aroílo, como benzoílo y toliilo; ariloxialcanoílo, como POA; alcoxicarbonilo, como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, BOC (terc-butoxicarbonilo) y 2-yodoetoxicarbonilo; aralcoxicarbonilo, como CBZ («carboboenoxi»), 4-metoxibenciloxicarbonilo y FMOC; y arilsulfonilo, como Mtr. Los grupos protectores de amino preferidos son BOC y Mtr, además de CBZ, FMOC, bencilo y acetilo.

25 El término «grupo protector de hidroxilo» es igualmente conocido en términos generales y se refiere a grupos que son adecuados para proteger un grupo hidroxilo frente a reacciones químicas, pero que se elimina fácilmente después de que se haya llevado a cabo la reacción química deseada en cualquier otra parte de la molécula. Son típicos entre estos grupos los grupos arilo, aralquilo o acilo sustituidos o no sustituidos mencionados anteriormente, además de los grupos alquilo. La naturaleza y tamaño de los grupos protectores de hidroxilo no son cruciales ya que se eliminan de nuevo después de la reacción química (o secuencia de reacciones) deseada; se da preferencia a grupos que tienen de 1 a 20, en particular de 1 a 10 átomos de carbono. Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo son, entre otros,
30 bencilo, 4-metoxibencilo, p-nitrobenzoílo, p-toluenosulfonilo, terc-butilo y acetilo, donde bencilo y terc-butilo son especialmente preferidos.

El término «solvatos de los compuestos» se refiere a aducciones de moléculas solventes inertes en los compuestos que se forman gracias a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono o dihidratos o alcoholatos.

35 Los compuestos de fórmula (I) se liberan a partir de sus derivados funcionales (dependiendo del grupo protector utilizado), por ejemplo, usando ácidos fuertes, usando de forma ventajosa TFA o ácido perclórico, pero también usando otros ácidos inorgánicos fuertes, como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, como ácido tricloroacético, o ácidos sulfónicos, como ácido benceno- o p-toluenosulfónico. Es posible la presencia de un solvente inerte adicional, pero no siempre es necesario. Los solventes inertes adecuados son, preferiblemente, orgánicos, por ejemplo ácidos carboxílicos, como ácido acético, éteres, como THF o dioxano, amidas, como DMF,
40 hidrocarburos halogenados, como DCM, además también alcoholes como metanol, etanol o isopropanol, y agua. Adicionalmente, son adecuadas mezclas de los solventes mencionados anteriormente. Se usa preferiblemente TFA en exceso sin adición de otro solvente, y el ácido perclórico se usa preferiblemente en forma de mezcla de ácido acético y ácido perclórico al 70 % en proporción 9:1. Las temperaturas de reacción para la escisión están, de forma ventajosa, entre aproximadamente 0 y aproximadamente 50 °C, preferiblemente entre 15 y 30 °C (TA).

45 Los grupos BOC, OBut y Mtr pueden, por ejemplo, escindirse preferiblemente usando TFA en DCM o usando HCl a aproximadamente 3 a 5 N en dioxano a 15-30 °C, y el grupo FMOC puede escindirse usando una solución de aproximadamente el 5 al 50 % de dimetilamina, dietilamina o piperidina en DMF a 15-30 °C.

50 Los grupos protectores que pueden eliminarse hidrogenolíticamente (por ejemplo, CBZ, bencilo o la liberación del grupo amidino del derivado de oxadiazol de los mismos) pueden escindirse, por ejemplo, mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo, un catalizador de un gas noble, como paladio, de forma ventajosa sobre un soporte como carbono). Los solventes adecuados aquí son aquellos indicados anteriormente, en particular, por ejemplo, alcoholes, como metanol o etanol, o amidas, como DMF. Generalmente, la hidrogenólisis se realiza a temperaturas de entre aproximadamente 0 y 100 °C y presiones de entre aproximadamente 1 y 200 bares, preferiblemente a 20-30 °C y 1-10 bares. La hidrogenólisis del grupo CBZ se produce bien, por ejemplo, con el 5 al
55 10 % de Pd/C en metanol o usando formato de amonio (en lugar de hidrógeno) con Pd/C en metanol/DMF a 20-30 °C.

Son ejemplos de solventes inertes adecuados hidrocarburos, como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorometano, trifluorometilbenceno, cloroformo o DCM; alcoholes, como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres, como

5 éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres glicólicos, como éter monometílico o monoetilico de etilenglicol o éter dimetílico de etilenglicol (diglima); cetonas, como acetona o butanona; amidas, como acetamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona (NMP) o dimetilformamida (DMF); nitrilos, como acetonitrilo; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitrogenados, como nitrometano o nitrobenzoceno; ésteres, como EtOAc, o mezclas de dichos solventes.

Los ésteres pueden estar saponificados, por ejemplo, usando LiOH, NaOH o KOH en agua, agua/THF, agua/THF/etanol o agua/dioxano, a temperaturas de entre 0 y 100 °C. Además, el éster puede estar hidrolizado, por ejemplo, usando ácido acético, TFA o HCl.

10 Los grupos amino libres pueden además acilarse de forma convencional usando un cloruro o un anhídrido de acilo o alquilarse usando un haluro de alquilo sin sustituir o sustituido o hacerse reaccionar con CH₃-C(=NH)-OEt, de forma ventajosa en un solvente inerte, como DCM o THF y/o en presencia de una base, como trietilamina o piridina, a temperaturas de entre -60 °C y +30 °C.

15 A lo largo de la memoria descriptiva, el término grupo saliente preferiblemente indica Cl, Br, I o un grupo OH modificado reactivamente, como por ejemplo, un éster activado, una imidazolida o un grupo alquilsulfoniloxi con 1-6 átomos de carbono (preferiblemente metilsulfoniloxi o trifluorometilsulfoniloxi) o arilsulfoniloxi con 6-10 átomos de carbono (preferiblemente fenil- o p-tolilsulfoniloxi).

20 En la literatura (por ejemplo en trabajos convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) se describen radicales de este tipo para la activación del grupo carboxilo en reacciones típicas de acilación.

Los ésteres activados se forman ventajosamente *in situ*, por ejemplo, mediante la adición de HOBt o N-hidroxisuccinimida.

El término «derivados farmacéuticamente útiles» se refiere, por ejemplo, a las sales de los compuestos de fórmula I y los denominados compuestos profármaco.

25 El término «derivados profármaco» se refiere a compuestos de fórmula I que han sido modificados, por ejemplo, con grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos y que son rápidamente escindidos en el organismo para formar los compuestos activos.

Estos también incluyen derivados de polímeros biodegradables de los compuestos según la invención, como se describe, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

30 Sales farmacéuticas y otras formas

Dichos compuestos de fórmula (I) pueden usarse en su forma final no salina. Por otro lado, la presente invención también se refiere al uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden derivar de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos mediante procedimientos conocidos en la técnica. Las formas salinas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se preparan en su mayor parte mediante métodos convencionales. Si el compuesto de fórmula I contiene un centro ácido, como un grupo carboxilo, se puede formar una de sus sales adecuadas haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para obtener la correspondiente sal de adición de base. Dichas bases son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, como hidróxido de potasio e hidróxido sódico; hidróxidos de metales alcalinotérreos, como hidróxido de magnesio e hidróxido de calcio; y diversas bases orgánicas como piperidina, dietanolamina y N-metil-glucamina (meglumina), benztamina, colina, dietanolamina, etilendiamina, benetamina, dietilamina, piperazina, lisina, L-arginina, amoníaco, trietanolamina, betaína, etanolamina, morfolina y trometamina. En el caso de determinados compuestos de fórmula I, que contienen un centro básico, se pueden formar sales de adición de ácido tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, haluros de hidrógeno, como cloruro de hidrógeno o bromuro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sus sales correspondientes, como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y otros sulfonatos de alquilo y monoarilo, como metanosulfonato, etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes, como carbonato, acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Por consiguiente, entre las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, alcanforato, alcanforsulfonato, caprato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclamato, cinamato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formato, glicolato, fumarato, galacturato (a partir de ácido místico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etano-sulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrógeno-fosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato,

fosfato, fosfonato, ftalato, aunque esto no representa una limitación. Ambos tipos de sales pueden obtenerse o interconvertirse preferiblemente usando técnicas de resina de intercambio iónico.

Además, entre las sales de bases de los compuestos de fórmula I se incluyen las sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro(III), hierro(II), litio, magnesio, manganeso(III), manganeso(II), potasio, sodio y cinc, aunque esto no pretende representar una limitación. De las sales mencionadas anteriormente, se da preferencia a las de amonio, a las sales de metales alcalinos de sodio y potasio y a las sales de metales alcalinotérreos de calcio y magnesio. Las sales de los compuestos de fórmula I que derivan de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, también incluyen aminas naturales sustituidas, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibencil-etilen-diamina (benzatina), dicitohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietil-amino-etanol, 2-dimetil-amino-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etil-piperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina (N-metil-D-glucamina), morfina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris(hidroxi-metil)-metilamina (trometamina), aunque esto no pretende representar una limitación.

Los compuestos de fórmula I de la presente invención que contienen grupos básicos que contienen N₂ pueden cuaternizarse usando agentes como haluros de alquilo (C1-C4), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo; sulfatos de dialquilo (C1-C4), por ejemplo, sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo (C10-C18), por ejemplo, cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo, y haluros de aril-alquilo (C1-C4), por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Tanto los compuestos hidrosolubles como los liposolubles de fórmula I pueden prepararse usando estas sales.

Entre las sales farmacéuticamente aceptables mencionadas anteriormente preferidas se incluyen acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato sódico, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, aunque esto no pretende representar una limitación.

Las sales de adición de ácido de compuestos básicos de fórmula (I) se preparan poniendo la forma de base libre en contacto con una cantidad suficiente del ácido deseado, provocando la formación de la sal de manera convencional. La base libre puede regenerarse poniendo la forma de sal en contacto con una base y aislado la base libre de manera convencional. Las formas de base libre difieren en cierto modo de sus formas de sal correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas, como la solubilidad en solventes polares; sin embargo, para los fines de la invención, las sales se corresponden de otro modo con sus respectivas formas de base libre.

Como se ha mencionado, las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se forman con metales o aminas, como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Los metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Las aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibencil-etilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales de adición de base de compuestos ácidos de fórmula I se preparan poniendo la forma de ácido libre en contacto con una cantidad suficiente de la base deseada, lo que provoca la formación de la sal de manera convencional. El ácido libre puede regenerarse poniendo la forma de sal en contacto con un ácido y aislando el ácido libre de manera convencional. Las formas de ácido libre difieren en cierto modo de sus formas de sal correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas, como la solubilidad en solventes polares; sin embargo, para los fines de la invención, las sales se corresponden por lo demás con sus respectivas formas de ácido libre.

Si un compuesto de fórmula (I) contiene más de un grupo que es capaz de formar sales farmacéuticamente aceptables de este tipo, la fórmula I abarca también sales múltiples. Entre las formas de sales múltiples típicas se incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, aunque esto no pretende representar una limitación.

Con respecto a lo indicado anteriormente, puede observarse que el término «sal farmacéuticamente aceptable» en el presente contexto se entiende como un principio activo que comprende un compuesto de fórmula I en forma de una de sus sales, en particular si esta forma de sal aporta propiedades farmacocinéticas mejoradas al principio activo en comparación con la forma libre del principio activo o cualquier otra forma de sal del principio activo utilizado anteriormente. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del principio activo también puede proporcionar este principio activo por primera vez con una propiedad farmacodinámica deseada que no tenía antes y puede incluso tener una influencia positiva sobre la farmacocinética de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el organismo.

Debido a su estructura molecular, los compuestos de fórmula (I) pueden ser quirales y pueden, en consecuencia, aparecer en diversas formas enantioméricas. Por tanto, pueden existir en forma racémica u ópticamente activa.

Puesto que la actividad farmacéutica de los racematos o estereoisómeros de los compuestos según la invención puede diferir, sería deseable usar los enantiómeros. En estos casos, el producto final, o incluso los productos intermedios, pueden separarse en compuestos enantioméricos por medios químicos o físicos conocidos por el experto en la materia o incluso emplearse tal cual en la síntesis.

- 5 En el caso de aminas racémicas, los diastereómeros se forman a partir de la mezcla mediante reacción con un agente de resolución ópticamente activo. Son ejemplos de agentes de resolución adecuados los ácidos ópticamente activos, como las formas (R) y (S) del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, ácidos amino N protegidos adecuados (por ejemplo, N-benzoilprolina o N-bencenosulfonilprolina) o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos. También resulta ventajosa la resolución cromatográfica de
10 enantiómeros con la ayuda de un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de hidratos de carbono o polímeros de metacrilato quiralmente derivatizados inmovilizados en gel de sílice). Los eluyentes adecuados para este objetivo son mezclas de solventes acuosos o alcohólicos como, por ejemplo hexano/isopropanol/acetronitrilo, por ejemplo en una proporción 82:15:3.

15 La invención adicionalmente se refiere al uso de compuestos de fórmula I y formulas relacionadas en combinación con al menos un principio activo de medicamento adicional, preferiblemente los medicamentos utilizados en el tratamiento de la esclerosis múltiple, como cladribina u otros coagentes, como interferón, por ejemplo, interferones pegilados o no pegilados, preferiblemente interferón beta y/o con compuestos que mejoran la función vascular o en combinación con fármacos inmunomoduladores, por ejemplo, fingolimod; ciclosporinas, rapamicinas o ascomicinas, o sus análogos inmunodepresores, por ejemplo, ciclosporina A, ciclosporina G, FK-506, ABT-281, ASM981, rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, etc.; corticoesteroides; ciclofosfamida; azatiopreno; metotrexato; leflunomida; mizoribina; ácido micofenólico, micofenolato de mofetilo; 15-deoxispergualina; valerato de diflucortolona; difluprednato; dipropionato de alclometasona; amcinonida; amsacrina; asparaginasa; azatioprina; basiliximab; dipropionato de beclometasona; betametasona; acetato de betametasona; dipropionato de betametasona; fosfato sódico de betametasona; valerato de betametasona; budesonida; captoprilo; clorhidrato de clormetina; cladribina; propionato de clobetasol; acetato de cortisona; cortivazol; ciclofosfamida; citarabina; daclizumab; dactinomycin; desonida; desoximetasona; dexametasona; acetato de dexametasona; isonicotinato de dexametasona; metasulfobenzoato sódico de dexametasona; fosfato de dexametasona; tebutato de dexametasona; acetato de diclorisona; clorhidrato de doxorubicina; clorhidrato de epirubicina; acetona de fluclorolona; acetato de fludrocortisona; fludrocortida; pivalato de flumetasona; flunisolida; acetona de fluocinolona; fluocinonida; fluocortolona; hexanoato de fluocortolona; pivalato de fluocortolona; fluorometolona; acetato de fluprednido; propionato de fluticasona; clorhidrato de gemcitabina; halcinonida; hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, hemisuccinato de hidrocortisona; melfalán; meprednisona; mercaptopurina; metilprednisolona; acetato de metilprednisolona; hemisuccinato de metilprednisolona; misoprostol; muromonab-cd3; micofenolato de mofetilo; acetato de parametasona; prednazolina, prednisolona; acetato de prednisolona; caproato de prednisolona; metasulfobenzoato sódico de prednisolona; fosfato sódico de prednisolona; prednisona; prednilideno; rifampicina; rifampicina sódica; tacrolímús; teriflunomida; talidomida; tiotepa; pivalato de tixocortol; triamcinolona; hemisuccinato acetónido de triamcinolona; benetonido de triamcinolona; diacetato de triamcinolona; hexacetónido de triamcinolona; anticuerpos monoclonales inmunodepresores, por ejemplo, anticuerpos monoclonales frente a receptores de leucocitos, como MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, B7, CD40, CD45 o CD58, o sus ligandos; u otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo CTLA41g, u otros inhibidores de moléculas de adhesión, por ejemplo AcM o inhibidores de bajo peso molecular como antagonistas de selectinas y antagonistas de VLA-4. Una composición preferida es con ciclosporina A, FK506, rapamicina o 40-(2-hidroxi)etil-rapamicina y fingolimod. Estos medicamentos adicionales, como el interferón beta, pueden administrarse de forma concomitante o secuencial, por ejemplo, a través de las vías subcutánea, intramuscular u oral.

Estas composiciones pueden usarse como medicamentos en los campos de la medicina y la veterinaria.

- 45 Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis, que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Dicha unidad puede comprender, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, en especial preferiblemente de 5 mg a 100 mg, de un compuesto según la invención, dependiendo de la enfermedad tratada, el método de administración y la edad, peso y estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas se pueden administrar en forma de unidades de dosis que comprendan una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Las formulaciones de unidad de dosis preferidas son aquellas que comprenden una dosis, o parte de la dosis, diaria como se indica anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse usando un proceso, que generalmente es conocido en la técnica farmacéutica.

- 55 Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración mediante cualquier método adecuado deseado, por ejemplo, mediante métodos orales (incluyendo bucal o sublingual), rectales, nasales, tópicos (incluyendo bucal, sublingual o transdérmico), vaginales o parenterales (incluyendo subcutáneo, intramuscular, intravenoso o intradérmico). Estas formulaciones pueden prepararse usando todos los procesos conocidos en la técnica farmacéutica mediante, por ejemplo, combinación del principio activo con el excipiente (o excipientes) o el adyuvante (o adyuvantes).

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral pueden administrarse como unidades independientes, como por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o alimentos en forma de espuma; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

5 Por tanto, por ejemplo, en el caso de administración oral en forma de comprimido o cápsula, el principio activo puede combinarse con un excipiente inerte, oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, como por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similar. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolos con un excipiente farmacéutico triturado de forma similar, como por ejemplo, un hidrato de carbono comestible, como por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes un agente aromatizante, un conservante, un dispersante
10 y un colorante.

Las capsulas se producen preparando una mezcla en polvo como se describe anteriormente y rellenando el envoltorio de gelatina conformado con la mezcla. Pueden añadirse a la mezcla en polvo agentes deslizantes y lubricantes, como por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida antes de la operación de llenado. Del mismo modo, puede añadirse un agente desintegrante o
15 solubilizante, como por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato sódico, para mejorar la disponibilidad del medicamento después de que se haya tomado la cápsula.

Además, si se desea o es necesario, pueden incorporarse también a la mezcla agentes aglutinantes, lubricantes y desintegrantes adecuados, así como colorantes. Entre los aglutinantes adecuados se incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, como por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes a base de maíz, caucho natural y sintético,
20 como por ejemplo, de acacia, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Entre los agentes lubricantes utilizados en estas formas farmacéuticas se incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Entre los agentes desintegrantes se incluyen, sin restricciones, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o prensando en seco la mezcla, añadiendo un
25 lubricante y un desintegrante y prensando la mezcla completa para obtener los comprimidos. Se prepara una mezcla en polvo mezclando el compuesto triturado de forma adecuada con un diluyente o una base, como se describe anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante, como por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de disolución, como por ejemplo, parafina, un acelerador de la absorción, como por ejemplo, una sal cuaternaria, y/o un absorbente, como por ejemplo, bentonita, caolina o fosfato dicálcico. La mezcla
30 en polvo puede granularse humedeciéndola con un aglutinante, como por ejemplo, sirope, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de celulosa o materiales poliméricos y haciéndola pasar a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo puede hacerse pasar a través de una máquina de comprimidos, dando lugar a trozos de forma no uniforme que se rompen para formar los gránulos. Los gránulos pueden lubricarse mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral para evitar que se peguen a los moldes de
35 vaciado de comprimidos. La mezcla con lubricante se prensa a continuación para obtener los comprimidos. Los principios activos pueden también combinarse con un excipiente inerte de flujo libre y, a continuación, prensarse directamente para obtener los comprimidos sin realizar las etapas de granulación o prensado en seco. Puede haber una capa protectora transparente u opaca compuesta por una capa de sellado de laca shellac, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. Pueden añadirse colorantes a estos recubrimientos para diferenciar
40 entre distintas unidades de dosis.

Pueden prepararse líquidos orales, como por ejemplo, soluciones, siropes y elixires, en forma de unidades de dosis, de modo que una cantidad determinada comprenda una cantidad preespecificada de los compuestos. Los siropes pueden prepararse disolviendo los compuestos en una solución acuosa con un aromatizante adecuado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse mediante
45 dispersión de los compuestos en un vehículo no tóxico. Pueden así mismo añadirse solubilizantes y emulsionantes, como por ejemplo, alcoholes de isostearilo etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos aromatizantes, como por ejemplo, aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina, u otros aromatizantes artificiales y similares.

Las formulaciones de unidad de dosis para administración oral pueden, si se desea, encapsularse en microcápsulas.
50 La formulación también puede prepararse de manera que se prolongue o retrase la liberación, por ejemplo, recubriendo o incluyendo el material particulado en polímeros, cera y similares.

Los compuestos de fórmula (I) y sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos y los demás principios activos pueden también administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, como por ejemplo, vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas
55 pueden formarse a partir de varios fosfolípidos como, por ejemplo, colesterol, estearilamina y fosfatidilcolinas.

Los compuestos de fórmula (I) y las sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos y los demás principios activos también pueden administrarse usando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que están conjugadas las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos que dirigen el medicamento. Estos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona,

5 copolímero de pirano, polihidroxipropil-metacrilamidofenol, polihidroxietilaspirtamidofenol u óxido de polietileno-polilisina, sustituidos por radicales palmitoilo. Los compuestos pueden además estar acoplados con una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para conseguir la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo ácido poliláctico, poliépsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de hidrogeles entrecruzados o de bloque anfipáticos.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica pueden administrarse como yesos independientes para un contacto próximo y extenso con la epidermis del receptor. Por tanto, por ejemplo, el principio activo puede administrarse a partir del yeso mediante iontoforesis, como se describe en términos generales en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

10 Los compuestos farmacéuticos adaptados para la administración tópica pueden formularse como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizadores, aerosoles o aceites.

15 Para el tratamiento de los ojos u otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como una pomada o crema tópica. En el caso de la formulación para obtener una pomada, el principio activo puede emplearse con una base de crema parafínica o miscible con agua. Alternativamente, el principio activo puede formularse para obtener una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en los ojos se incluyen colirios, en los que el principio activo se disuelve o resuspende en un vehículo adecuado, en particular, un solvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en la boca abarcan pastillas para chupar, pastillas y colutorios.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.

25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en las que la sustancia vehículo es un sólido comprenden un polvo grueso con un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20 a 500 micrómetros, que se administra de manera que se aspira, es decir, mediante inhalación rápida a través de las fosas nasales a partir de un recipiente que contiene el polvo mantenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para su administración como aerosol nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia vehículo abarcan soluciones de principios activos en agua o aceite.

30 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración mediante inhalación abarcan polvos o vaporizados finamente particulados, que pueden generarse mediante diversos tipos de dispensadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal pueden administrarse como formulaciones de óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o en aerosol.

35 Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral se incluyen soluciones acuosas y no acuosas estériles para inyección que comprenden antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, mediante las cuales la formulación se hace isotónica con la sangre del receptor que se va a tratar, y suspensiones acuosas y no acuosas estériles, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis única o multidosis, por ejemplo, en ampollas y viales sellados, y conservarse liofilizadas, de modo que solo sea necesaria la adición del líquido vehículo estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de que sea necesario su uso.

40 Las soluciones y suspensiones para inyección preparadas según la receta pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

45 Resulta evidente que, además de los constituyentes especialmente mencionados anteriormente, las formulaciones también pueden comprender otros agentes habituales en la técnica con respecto al tipo de formulación en particular; por tanto, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para la administración oral pueden comprender aromatizantes.

50 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I y del otro principio activo depende de diversos factores, como por ejemplo, la edad y el peso del animal, la enfermedad exacta que necesita tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el método de administración y, en última instancia, viene determinada por el médico o veterinario responsable del tratamiento. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto está generalmente en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) al día y, en particular, normalmente en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal al día. Por tanto, la cantidad real al día para un mamífero adulto que pesa 70 kg normalmente está entre 70 y 700 mg, donde esta cantidad puede administrarse como una dosis individual al día

o normalmente en una serie de dosis divididas (como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) al día, de modo que la dosis total diaria sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato, o de un derivado fisiológicamente funcional del mismo puede determinarse como la fracción de la cantidad eficaz de compuesto per se.

5 En la presente invención además se describe un método para tratar a un sujeto que padece un trastorno asociado con esfingosina-1-fosfato que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I). En la presente invención adicionalmente se describe un método en el que el trastorno asociado con la esfingosina-1-fosfato-1 es un trastorno o afección autoinmune asociado con una respuesta inmunitaria hiperactiva.

10 En la presente invención además se describen compuestos para su uso en un método de tratamiento de un sujeto que padece una anomalía inmunorreguladora, que comprende la administración a dicho sujeto de compuestos de fórmula (I) en una cantidad que sea eficaz para el tratamiento de dicha anomalía inmunorreguladora. En la presente invención también se describen compuestos para su uso en un método en el que la anomalía inmunorreguladora es una enfermedad autoinmune o inflamatoria crónica.

Experimental:

Los datos de HPLC proporcionados en los ejemplos descritos a continuación se obtuvieron como sigue.

15 Condición A: Columna Waters Xbridge™ C₈ de 50 mm x 4,6 mm a un caudal de 2 ml/min; gradiente de 8 min desde TFA al 0,1 % en H₂O hasta TFA al 0,07 % en CH₃CN.

Condición B: Columna: XTERRA RP18 (250 x 4,6 mm, 5 μm), a un caudal de 1 ml/min; gradiente de 20 min desde 95 % (K₂HPO₄ 10 mM en H₂O) / 5 % de CH₃CN hasta 100 % de CH₃CN. Temperatura de la columna: 55 °C

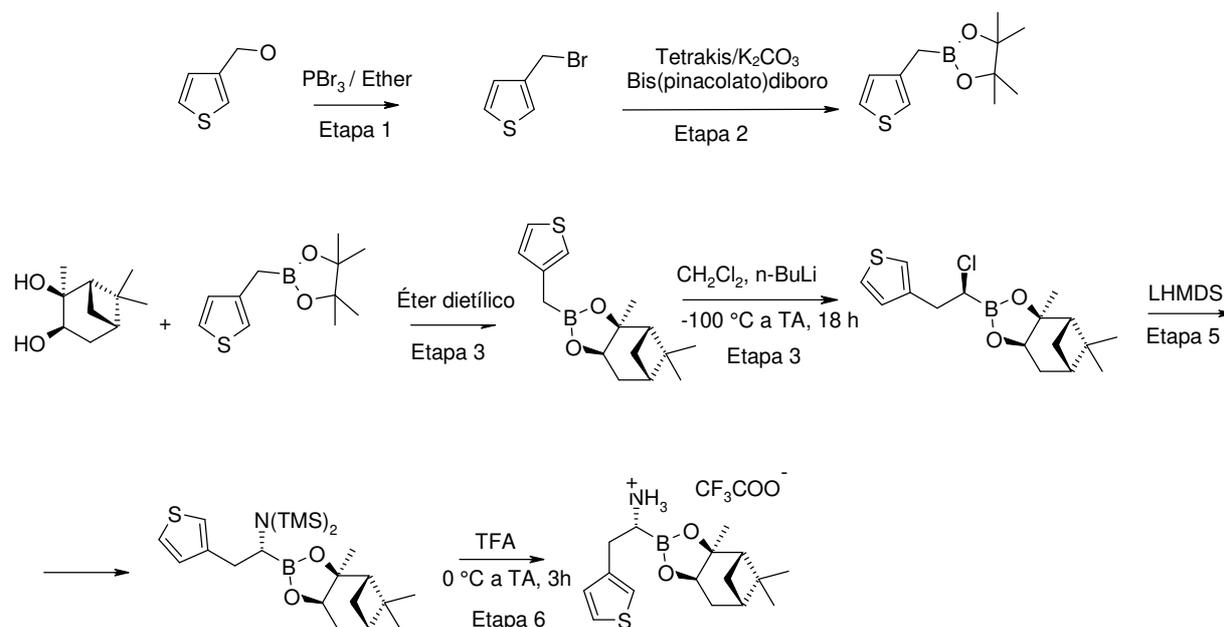
20 HPLC quiral: Columna CHIRALPAK AD-H (250 x 4,6) mm, 5 μm a un caudal de 1 ml/min; fase móvil: TFA al 0,1 % en hexano:alcohol isopropílico (80:20).

Detección por UV (maxplot) para todas las condiciones.

Los datos de espectrometría de masas (EM) proporcionados en los ejemplos descritos a continuación se obtuvieron como sigue: Espectro de masas: CL/EM Waters ZMD (ESI) o Waters Acquity SQD (ESI)

25 Los datos de RMN proporcionados en los ejemplos descritos a continuación se obtuvieron como sigue: RMN ¹H: Bruker DPX 400 MHz. Todas las RMN de los compuestos finales se obtuvieron utilizando d₆-DMSO, con la adición de algunas gotas de D₂O. Los espectros se registraron 15-120 minutos después de la preparación de la muestra.

Los compuestos de la invención se han denominado según los estándares usados en el programa «ACD/Name Batch» de Advanced Chemistry Development Inc., ACD/Labs (versión 7.00). Versión del producto: 7.10, desarrollado: 15 de septiembre de 2003.

Compuesto intermedio 1: trifluoroacetato del éster ácido de (+)-pinanediol del ácido [(1*R*)-1-amino-2-(3-tienil)etil]borónico**Etapa 1: 3-(bromometil)tiofeno**

- 5 Una solución enfriada (0 °C) de 3-tienometanol (5,00 g; 43,7 mmol) en éter dietílico (40 ml) se trató con tribromuro de fósforo (1,35 ml; 14,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó al 0 °C durante 30 min. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró para obtener el compuesto del título (5,23 g; 67 %), el cual se utilizó sin purificación adicional.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 7,32-7,30 (m, 2H), 7,14 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H), 4,54 (s, 1H).

10 Etapa 2: 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-tienilmetil)-1,3,2-dioxaborolano

- Una solución de 3-(bromometil)tiofeno (5,23 g; 29,7 mmol) en 1,4-dioxano degaseada (90 ml) se trató con bis(pinacolato)diboro (9,0 g; 36 mmol), carbonato de potasio (12,3 g; 89,1 mmol) y tetrakis(trifenil fosfina) paladio (1,72 g; 148 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró y el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía en columna de sílice, que se eluyó con un gradiente de acetato de etilo del 5-10 % en éter de petróleo para obtener el compuesto del título (3,55 g; 55 %) como un aceite de color amarillo.
- 15

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,22-7,20 (m, 1H), 6,96-6,93 (m, 2H), 2,28 (s, 2H), 1,24 (s, 12H).

Etapa 3: éster de (+)-pinanediol del ácido (3-tienilmetil)borónico

- Una solución de 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-tienilmetil)-1,3,2-dioxaborolano (3,55 g; 15,8 mmol) en éter dietílico (40 ml) se trató con (1*S*, 2*S*, 3*R*, 5*S*)-(+)-pinanediol (3,1 g; 18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La masa de reacción se lavó con agua (2 x 15 ml) y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para obtener un producto sin procesar que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con el 5 % de acetato de etilo en éter de petróleo, para obtener el compuesto del título (4,0 g; 90 %).
- 20

- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,23 (dd, *J* = 7,8, 3,2 Hz, 1H), 6,97-6,95 (m, 2H), 4,31 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 2,36-2,30 (m, 3H), 2,2-2,18 (m, 1H), 2,07 (t, *J* = 5,2Hz, 1H), 1,92-1,90 (m, 1H), 1,87-1,84 (m, 1H) 1,40 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,10 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 0,84 (s, 3H).
- 25

Etapa 4: éster ácido de (+)-pinanediol del ácido [(1*S*)-1-cloro-2-(3-tienil)etil]borónico

- A una solución enfriada (-100 °C) de diclorometano (1,42 ml; 21,7 mmol) y tetrahydrofurano (10 ml) se le añadió *n*-butilo de litio (2,5 M en THF; 3,18 ml; 7,96 mmol) durante 10 min. Tras agitar durante 20 min, se añadió una solución de éster de (+)-pinanediol del ácido (3-tienilmetil)borónico (2,00 g; 7,24 mmol) en THF (9 ml) durante 10 min, manteniendo la temperatura a -100 °C. A continuación se añadió una solución de cloruro de cinc (0,5 M en THF; 13 ml;
- 30

6,5 mmol) a -100 °C durante 30 min. Se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente, se agitó durante 18 h y se concentró. Al aceite resultante se le añadió éter dietílico y cloruro de amonio saturado (50 ml de cada) y se agitó vigorosamente. La capa acuosa se extrajo tres veces con éter dietílico y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (2,1 g; 89 %), que se utilizó tal cual para la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,26 (dd, *J*= 8,3 Hz, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,03 (dd, *J*= 6,1, 1,1 Hz, 1H), 4,36 (dd, *J*= 10,7, 2 Hz, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 2,07 (t, *J*= 5,2, Hz, 2H), 1,91-1,84 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,05 (d, *J*= 11 Hz, 1H), 0,84 (s, 3H).

Etapa 5: ácido [(1*R*)-1-[bis(trimetilsilil)amino]-2-(3-tienil)etil]borónico

A una solución enfriada (-78 °C) de éster ácido de (+)-pinanediol del ácido [(1*S*)-1-cloro-2-(3-tienil)etil]borónico (2,30 g; 7,09 mmol) en 10 ml de THF anhidro se le añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en THF; 10,6 ml; 10,6 mmol). Se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente, se agitó durante 18 h y se concentró a sequedad. Al residuo resultante se le añadió hexano y a continuación el sólido precipitado se recogió por filtración. El filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (1,72 g; 53 %), que se utilizó tal cual para la siguiente etapa sin purificación adicional.

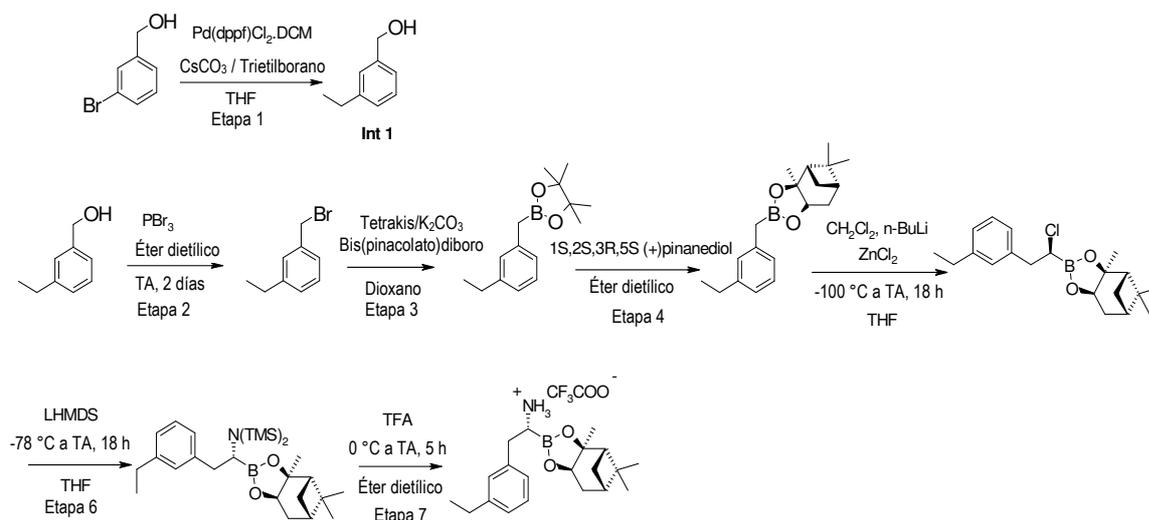
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,19-7,17 (m, 1H), 7,01-6,99 (m, 2H), 4,29-4,27 (m, 1H), 3,07-3,05 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,02 (t, *J*= 5,2 Hz, 1H), 1,87-1,86 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 0,94 (m, 1H), 0,85 (s, 3H), 0,08 (s, 18H).

Etapa 6: trifluoroacetato del éster ácido de (+)-pinanediol del ácido [(1*R*)-1-amino-2-(3-tienil)etil]borónico

A una solución enfriada (0 °C) de ácido [(1*R*)-1-[bis(trimetilsilil)amino]-2-(3-tienil)etil]borónico (1,72 g; 3,82 mmol) en éter dietílico (25 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,88 ml; 11,48 mmol) gota a gota. La reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió con hielo-metanol a -10 °C y el sólido blanco formado se filtró, se lavó con éter y se secó, para obtener el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,8 (sa, 3H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,01-6,99 (dd, *J*= 5,0 hz, 1,2 Hz, 1H), 4,35-4,32 (m, 1H), 3,18-3,10 (m, 3H), 2,28-2,15 (m, 3H), 1,99 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,85 (t, *J*= 5,2 Hz, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,04-1,02 (m, 1H), 0,81 (s, 3H).

Compuesto intermedio 2: trifluoroacetato del éster de (+)-pinanediol del ácido [(1*R*)-1-amino-2-(3-etilfenil)etil]borónico



Etapa 1: (3-etilfenil)metanol

Una solución de alcohol 3-bromo bencílico (5,00 g; 26,7 mmol) en tetrahidrofurano degaseado (50 ml) se colocó en un recipiente a presión y se trató con carbonato de cesio (26,0 g, 80,2 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloro paladio (1:1) formando complejo con DCM (40 mg; 0,54 mmol). Se añadió trietilborano (1,0 M en THF, 80 ml, 80 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 5 h. Los contenidos del recipiente a presión se enfriaron a 0 °C y la reacción se enfrió mediante una solución acuosa de NaOH (10 %) y una solución acuosa de H₂O₂ (30 %). La mezcla

de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, se acidificó con HCl acuoso diluido y se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se secó sobre (Na₂SO₄) y se concentró. El producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, que se eluyó con un gradiente de acetato de etilo del 5-10 % en éter de petróleo para obtener el producto requerido (3,5 g; 90 %) como un líquido de color amarillo pálido.

5 **RMN ¹H** (400MHz, CDCl₃) δ 7,31-7,27 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 3H), 4,68 (s, 2H) 2,70-2,64 (m, 2H), 1,27-1,24 (t, J=7,6, 3H).

Etapa 2: 1-(bromometil)-3-etilbenceno

10 Una solución fría (0 °C) de (3-etilfenil)metanol (3,50 g; 25,7 mmol) en éter dietílico (40 ml) se trató con tribromuro de fósforo (0,8 ml; 8,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó al 0 °C durante 30 min. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo con éter. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto sin procesar (3,1 g; 60 %) se utilizó tal cual para la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 7,29-7,15 (m, 3H), 7,15-7,14 (m, 1H), 4,50 (s, 2H) 2,69-2,63 (m, 2H), 1,27-1,23 (t, J= 7,6, 3H).

Etapa 3: 2-(3-etilbencil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

15 Una solución de 1-(bromometil)-3-etilbenceno (1,7 g, 8,59 mmol) en 1,4-dioxano degaseada (40 ml) se trató con bis(pinacolato)diboro (2,61 g; 10,3 mmol), carbonato de potasio (3,56 g; 25,8 mmol) y tetrakis(trifenil fosfina) paladio(0) (0,497 g; 0,429 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 12 h. El contenido del matraz se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró y el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, que se eluyó con un gradiente de acetato de etilo del 5-10 % en éter de petróleo para obtener el compuesto del título (1,4 g; 66 %) como un aceite de color amarillo.

20 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 7,18-7,14 (m, 3H), 7,03-6,96 (m, 3H), 2,64-2,58 (m, 2H), 2,28 (s, 2H), 1,24-1,21 (m, 15H).

Etapa 4: éster de (+)-pinanediol del ácido (3-etilbencil)borónico

25 Una solución de 2-(3-etilbencil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,4 g; 5,68 mmol) en éter dietílico (30 ml) se trató con (1S, 2S, 3R, 5S)-(+)-pinanediol (1,45 g; 8,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, a continuación la mezcla se lavó dos veces con agua, después con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El producto sin procesar se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, que se eluyó con un 5 % de acetato de etilo en éter de petróleo, para obtener el compuesto del título (1,43 g; 84 %).

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,19-7,15 (m, 1H), 7,04-7,01 (m, 2H), 6,98-6,96 (m, 1H), 4,29-4,27 (m, 1H), 2,64-2,58 (m, 2H), 2,34-2,28 (m, 3H), 2,20-2,19 (m, 1H), 2,07-2,04 (m, 1H), 1,89-1,81 (m, 2H), 1,29 (s, 3H), 1,25-1,21 (m, 3H), 1,1-1,08 (m, 1H), 0,84 (s, 3H). CG/EM: m/z: 298

Etapa 5: éster de (+)-pinanediol del ácido [(1S)-1-cloro-2-(3-etilfenil)etil]borónico

35 A una mezcla enfriada (-100 °C) de diclorometano (0,89 ml; 13,7 mmol) y tetrahidrofurano anhidro (6 ml) se le añadió n-butilo de litio (2,5 M en hexanos; 2,0 ml; 3,7 mmol) durante 10 min. Tras agitar durante 20 min a -100 °C, se añadió una solución de éster de (+)-pinanediol del ácido (3-etilbencil)borónico (1,36 g; 4,56 mmol) en THF anhidro (4 ml) durante 10 min. A continuación se añadió una solución de cloruro de cinc (0,5 M en THF; 8,2 ml; 4,1 mmol) a -100 °C durante 30 min. Se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente, se agitó durante 18 h y se concentró. Al aceite resultante se le añadió éter dietílico y cloruro de amonio saturado (25 ml de cada) y se agitó vigorosamente. La capa acuosa se extrajo tres veces con éter dietílico y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo (1,5 g; 94 %) se recogió tal cual para la siguiente etapa.

40 CG/EM: m/z: 346

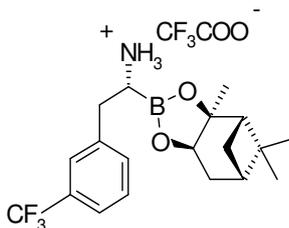
Etapa 6: éster de (+)-pinanediol del ácido [(1R)-1-[bis(trimetilsilil)amino]-2-(3-etilfenil)etil]borónico

45 A una solución enfriada (-78 °C) de éster de (+)-pinanediol del ácido [(1S)-1-cloro-2-(3-etilfenil)etil]borónico (1,5 g; 4,32 mmol) en 15 ml de tetrahidrofurano anhidro se le añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en THF; 6,5 ml; 6,5 mmol). Se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente, se agitó durante 18 h y se concentró a sequedad. Al residuo resultante se le añadió hexano y a continuación el sólido precipitado se recogió por filtración. El filtrado se concentró para obtener el producto sin procesar requerido (1,2 g; 58 %), que se utilizó tal cual para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas 7: trifluoroacetato del éster de (+)-pinanediol del ácido [(1*R*)-1-amino-2-(3-etilfenil)etil]borónico

Una solución enfriada (0 °C) de éster de (+)-pinanediol del ácido [(1*R*)-1-[bis(trimetilsilil)amino]-2-(3-etilfenil)etil]borónico (1,20 g; 2,54 mmol) en éter dietílico (20 ml) se trató con ácido trifluoroacético (0,87 ml; 7,6 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida a una temperatura inferior a 30 °C. El producto sin procesar se recogió en tolueno y se evaporó, y esta secuencia se repitió cuatro veces. El sólido de color blanco obtenido (1,0 g; 89 %) se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,22-7,26 (m, 1H), 7,09-7,11 (m, 3H), 4,31-4,33 (m, 1H), 3,00-3,19 (m, 3H), 2,59-2,65 (m, 2H), 2,18-2,23 (m, 2H), 1,90-1,98 (m, 1H), 1,80-1,89 (m, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,20-1,26 (m, 6H), 1,06 (m, 1H), 0,80 (s, 3H)

10 Compuesto intermedio 3: trifluoroacetato del éster de (+)-pinanediol del ácido [(1*R*)-1-amino-2-(3-trifluorometilfenil)etil]borónico**Etapas 1: 2-(3-trifluorometilbencil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano**

Una solución de bromuro de 3-(trifluorometil)bencilo (5,00 g; 20,9 mmol) en 1,4-dioxano degaseado (100 ml) se trató con bis(pinacolato)diboro (6,4 g; 25 mmol), carbonato de potasio (20,9 g; 62,7 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0) (1,2 g; 1,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 12 h. El contenido del matraz se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró y el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, que se eluyó con un 2 % de acetato de etilo en éter de petróleo para obtener el compuesto del título (5,1 g; 85 %) como un aceite incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,45 (s, 1H), 7,33-7,40 (m, 3H), 2,36 (s, 2H), 1,25 (s, 12H). CG/EM: m/z = 286

Etapas 2: éster de (+)-pinanediol del ácido (3-trifluorometilbencil)borónico

Una solución de 2-(3-trifluorometilbencil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (5,10 g; 17,8 mmol) en éter dietílico (50 ml) se trató con (1*S*, 2*S*, 3*R*, 5*S*)-(+)-pinanediol (4,55 g; 26,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, a continuación la mezcla se lavó dos veces con agua, después con salmuera y se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto sin procesar se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, que se eluyó con un 2 % de acetato de etilo en éter de petróleo, para obtener el compuesto del título (6,0 g; 99 %) como un líquido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,40 (s, 1H), 7,35-7,38 (m, 3H), 4,29 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 2,40 (s, 2H), 2,31-2,36 (m, 1H), 2,17-2,21 (m, 1H), 2,05 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 1,90-1,92 (m, 1H), 1,80-1,85 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,02-1,05 (m, 1H), 0,84 (s, 3H). CG/EM: m/z = 338

Etapas 3: éster de (+)-pinanediol del ácido (1*S*)-1-cloro-2-(3-trifluorometilbencil)-etilborónico

A una mezcla enfriada (-100 °C) de diclorometano (1,70 ml; 26,6 mmol) y tetrahidrofurano anhidro (17 ml) se le añadió *n*-butilo de litio (1,6 M; 6,1 ml; 9,75 mmol) durante 15 min. Tras agitar durante 20 min a -100 °C, se añadió una solución de éster de (+)-pinanediol del ácido (3-trifluorometilbencil)borónico (3,0 g; 8,87 mmol) en THF anhidro (12 ml) durante 15 min. A continuación se añadió una solución de cloruro de cinc (0,5 M en THF; 16,0 ml; 8,0 mmol) a -100 °C durante 30 min. La mezcla se dejó que alcanzara la temperatura ambiente, se agitó durante 18 h y se concentró. Al aceite resultante se le añadió éter dietílico y cloruro de amonio saturado (25 ml de cada) y se agitó vigorosamente. La capa acuosa se extrajo tres veces con éter dietílico y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El líquido amarillo (3,4 g; 99 %) se utilizó tal cual para la siguiente etapa.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,27-7,54 (m, 4H), 4,36 (dd, *J* = 1,6, 8,9 Hz, 1H), 3,63-3,69 (m, 1H), 3,24-3,26 (m, 1H), 3,17-3,19 (m, 1H), 2,32-2,40 (m, 1H), 2,17-2,19 (m, 1H), 2,05-2,08 (m, 1H), 1,84-1,91 (m, 2H), 1,36 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 0,99-1,02 (m, 1H), 0,84 (s, 3H). CG/EM: m/z = 386

Etapas 4: éster de (+)-pinanediol del ácido [(1*R*)-1-[bis(trimetilsilil)amino]-2-(3-trifluorometilfenil)etil]borónico

5 A una solución enfriada (-78 °C) de éster de (+)-pinanediol del ácido [(1*S*)-1-cloro-2-(3-trifluorometilfenil)etil]borónico (3,4 g; 8,8 mmol) en 25 ml de tetrahidrofurano anhidro se le añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en THF; 15 ml; 15 mmol). Se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente, se agitó durante 18 h y se concentró a sequedad. Al residuo resultante se le añadió hexano y a continuación el sólido precipitado se recogió por filtración. El filtrado se concentró para obtener el compuesto del título como un producto sin procesar que se utilizó tal cual para la siguiente etapa sin purificación adicional.

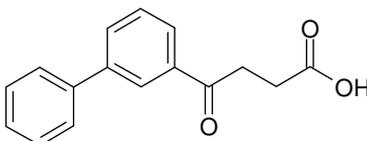
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,27-7,53 (m, 4H), 4,22-4,25 (m, 1H), 3,06-3,07 (m, 1H), 2,91-2,93 (m, 1H), 2,22-2,32 (m, 3H), 2,02-2,03 (m, 1H), 1,87-1,88 (m, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 0,94-0,96 (m, 1H), 0,83 (s, 3H), 0,17 (s, 12H), 0,06 (s, 6H)

10 **Etapa 5: trifluoroacetato del éster de (+)-pinanediol del ácido [(1*R*)-1-amino-2-(3-trifluorometilfenil)etil]-borónico**

15 Una solución enfriada (0 °C) de éster de (+)-pinanediol del ácido [(1*R*)-1-[bis(trimetilsilil)amino]-2-(3-trifluorometilfenil)etil]borónico (1,5 g; 2,93 mmol) en éter dietílico (15 ml) y a 0 °C se trató con ácido trifluoroacético (0,67 ml; 8,8 mmol) gota a gota. La reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida a una temperatura inferior a 30 °C. El producto sin procesar se recogió en tolueno y se evaporó, y esta secuencia se repitió cuatro veces. El producto sin procesar obtenido (1,7 g) se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,27-7,54 (m, 4H), 4,33-4,35 (m, 1H), 3,10-3,39 (m, 2H), 2,15-2,35 (m, 2H), 2,01-2,08 (m, 2H), 1,89-1,95 (m, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 0,94-0,97 (m, 1H), 0,83 (s, 3H)

20 **Compuesto intermedio 4: ácido 4-bifenil-3-il-4-oxo-butírico**



Etapa 1: éster etílico del ácido 4-bifenil-3-il-4-oxo-butírico

25 Una mezcla de éster etílico del ácido 4-(3-bromo-fenil)-4-oxo-butírico (500 mg; 1,75 mmol), ácido fenilborónico (340 mg; 2,62 mmol) y fluoruro de cesio (1,06 g; 7 mmol) en dioxano:agua (2:1, 20 ml) se degaseó con nitrógeno durante 15 min, a continuación se trató con bis(trifenilfosfina)dichloropaladio (II) (11 mg; 0,175 mmol) y la mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas a 90 °C durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de celite, y los solventes se evaporaron bajo presión reducida. El producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando acetato de etilo y éter de petróleo como eluyente, para obtener el compuesto del título (0,40 g, 83 %).

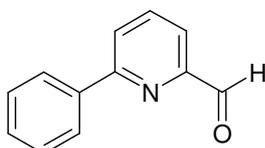
30 EM (ESI+): 283,0, HPLC (método A): tR 5,2 min, pureza en HPLC 95,3 %

Etapa 2: ácido 4-bifenil-3-il-4-oxo-butírico

35 Una solución de éster etílico del ácido 4-bifenil-3-il-4-oxo-butírico (400 mg; 1,41 mmol) en tetrahidrofurano:agua (4:1, 10 ml) se trató con LiOH·H₂O (170 mg; 4,23 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a TA. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa acuosa se acidificó con una solución acuosa de HCl (1,5 N) y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener el compuesto del título (0,3 g; 83 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,20 (s, 1H), 7,92-7,98 (m, 2H), 7,72-7,74 (m, 2H), 7,60-7,64 (m, 1H), 7,50-7,51 (m, 2H), 7,40-7,41 (m, 1H), 3,32-3,35 (m, 2H), 2,59-2,61 (m, 2H). EM (ESI+): 255,0, HPLC tR 4,0 min, pureza en HPLC 99,7 %.

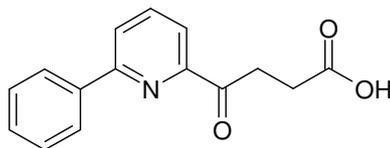
40 **Compuesto intermedio 5: 6-fenil-piridin-2-carbaldehído**



Una mezcla de 6-bromo-piridin-2-carboxaldehído (500 mg; 2,68 mmol), ácido fenilborónico (870 mg; 6,7 mmol) y fluoruro de cesio (610 mg; 4,0 mmol) se recogió en dioxano:agua (2:1) 7,5 ml y se degaseó con nitrógeno durante 15 min. A continuación se añadió bis(trifenilfosfina)dichloropaladio (II) (94 mg; 0,13 mmol) y la mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas a 90 °C durante 2 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de celite y se evaporó. El producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando acetato de etilo y éter de petróleo como eluyente.

EM (ESI+): 184,0, HPLC (método A), tR 3,3 min, pureza en HPLC 95,1 %

Compuesto intermedio 6: ácido 4-oxo-4-(6-fenil-piridin-2-il)-butírico



10 Etapa 1: éster metílico del ácido 4-oxo-4-(6-fenil-piridin-2-il)-butírico

Una solución de 6-fenil-piridin-2-carbaldehído (compuesto intermedio 5; 800 mg; 4,37 mmol) en metanol se trató con acrilato de metilo (0,54 ml; 5,2 mmol), bromuro de 3-etil-5-(2-hidroxietil)-4-metil-1,3-tiazonio (220 mg; 0,87 mmol) y trietilamina (1,8 ml, 13 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 70 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se detuvo con una solución de NH₄Cl saturado en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto sin procesar se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo y éter de petróleo como eluyente (0,80 g; 68 %).

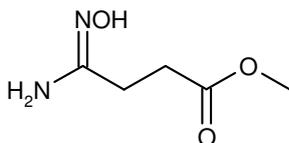
EM (ESI+): 270,0

Etapa 2: ácido 4-oxo-4-(6-fenil-piridin-2-il)-butírico

Una solución de éster metílico del ácido 4-oxo-4-(6-fenil-piridin-2-il)-butírico (600 mg; 2,2 mmol) en tetrahidrofurano:agua (4:1, 10 ml) se trató con LiOH·H₂O (280 mg; 6,68 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a TA. El solvente se eliminó y el residuo se diluyó con agua y se lavó con diclorometano. A continuación, la capa acuosa se neutralizó con una solución acuosa de HCl (1,5 N) y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El sólido obtenido se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa.

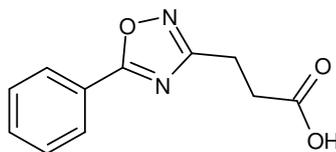
25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,20-8,26 (m, 3H), 8,00-8,10 (m, 1H), 7,88-7,90 (m, 1H), 7,47-7,57 (m, 3H), 3,50-3,53 (m, 2H), 2,62-2,65 (m, 2H). HPLC (método A), tR 3,9 min, pureza en HPLC 99,5 %

Compuesto intermedio 7: éster metílico del ácido 3-(N-hidroxicarbamimidóil)-propiónico



30 Una mezcla de éster metílico del ácido 3-cianopropiónico (2,00 g; 17,7 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (1,80 g; 26,5 mmol) y trietilamina (5 ml; 35 mmol) en etanol se calentó a reflujo a 85 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó y se azeotropó tres veces con tolueno, y se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional (2,5 g; 96 %).

Compuesto intermedio 8: ácido 3-(5-fenil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-propiónico



35 Etapa 1: éster metílico del ácido 3-(5-fenil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-propiónico

ES 2 699 267 T3

Se agitaron ácido benzoico (2,00 g; 16,4 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (3,8 g; 18 mmol) en dimetilformamida (25 ml) a TA durante 2 h. A continuación se añadió éster metílico del ácido 3-(N-hidroxicarbamimidóil)-propiónico (compuesto intermedio 7; 2,5 g; 18 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a TA. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto sin procesar se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyente.

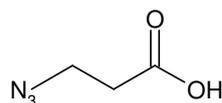
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,06-8,09 (m, 2H), 7,67-7,72 (m, 1H), 7,60-7,64 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,03-3,06 (m, 2H), 2,80-2,84 (m, 2H). EM (ESI⁺): 233,0, HPLC (método A), tR 3,9 min, pureza en HPLC 95,5 %

Etapas 2: ácido 3-(5-fenil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-propiónico

Una solución de éster metílico del ácido 3-(5-fenil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-propiónico (800 mg; 3,44 mmol) en tetrahidrofurano:agua (4:1) se trató con LiOH·H₂O (400 mg; 10,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a TA. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua y se lavó con diclorometano. A continuación, la capa acuosa se neutralizó con una solución acuosa de HCl (1,5 N) y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto se utilizó sin purificación adicional en las siguientes etapas.

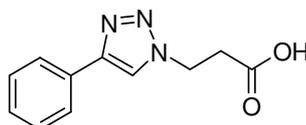
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,07-8,10 (m, 2H), 7,60-7,72 (m, 3H), 2,98-3,01 (m, 2H), 2,71-2,74 (m, 2H). EM (ESI⁺): 219,0, HPLC (método A), tR 3,1 min, pureza en HPLC 99,6 %

Compuesto intermedio 9: ácido 3-azido-propiónico



Una solución de beta-alanina (15,0 g; 168 mmol) en metanol anhidro se trató con carbonato de potasio (46,3 g; 336 mmol), CuSO₄·5H₂O (0,83 g; 3,36 mmol) e imidazol-sulfonilo azida (35,0 g; 202 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida a una temperatura inferior a 30 °C. El residuo se diluyó con agua, se ajustó el pH a 6 y se extrajo con acetato de etilo. El pH de la fase acuosa se ajustó finalmente a 3 y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener ácido 3-azido-propiónico sin procesar.

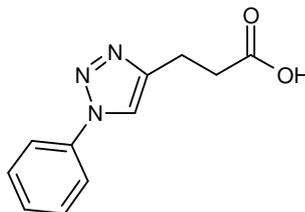
Compuesto intermedio 10: ácido 3-(4-fenil-[1,2,3]triazol-1-il)-propiónico



Una solución de fenil acetileno (1,61 g; 15,8 mmol) y ácido 3-azido-propiónico (2,0 g; 17,4 mmol) en t-BuOH:H₂O (2:1, 45 ml) se trató con ascorbato sódico (469 mg; 2,37 mmol) y CuSO₄·5H₂O (196 mg; 0,79 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y se extrajo con agua. A continuación, la capa orgánica se lavó con agua seguido de salmuera. Las capas orgánicas combinadas se concentraron, se secó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (1,6 g; 46 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,58 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,82 (d, J= 7,4 Hz, 2H), 7,44 (t, J= 7,4 Hz, 2H), 7,32 (t, J= 7,4 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,01 (s, 2H). EM (ESI⁺): 218,0. HPLC (método A), tR 2,7 min, pureza en HPLC 99,7 %.

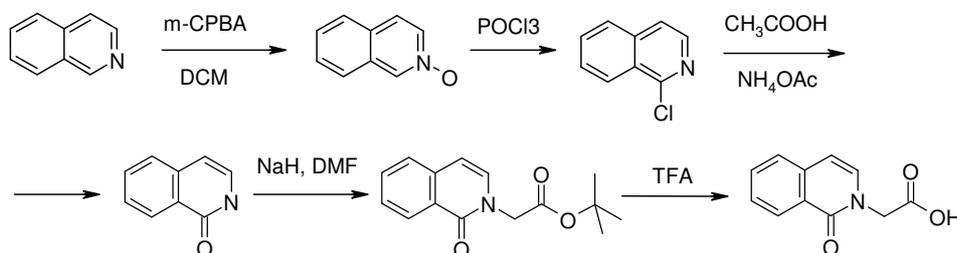
35 **Compuesto intermedio 11: ácido 3-(1-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-propiónico**



Este compuesto intermedio se preparó según el protocolo descrito para el compuesto intermedio 10.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,25 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,87-7,85 (m, 2H), 7,60-7,56 (m, 2H), 7,46 (t, *J*= 7,4 Hz, 1H), 2,93 (t, *J*= 7,4 Hz, 2H), 2,66 (t, *J*= 7,4 Hz, 2H). EM (ESI⁺): 218,2. HPLC (método A), t_R 2,7 min, pureza en HPLC 99,8 %.

5 Compuesto intermedio 11: ácido (1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il)acético



Etapa 1: isoquinolin-N-óxido

Una solución de isoquinolina (20,0 g; 155 mmol) en diclorometano (400 ml) se trató con ácido *m*-cloroperbenzoico (40,0 g; 232 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se evaporó y se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional (20,0 g; 89 %).

EM (ESI⁺): M = 146,3

Etapa 2: 1-cloroisoquinolina

Se añadió oxiclorigenato de fósforo (200 ml) gota a gota en condiciones de enfriamiento en hielo a isoquinolin-N-óxido (20,0 g). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 105 °C durante toda la noche. Se evaporó el oxiclorigenato de fósforo a presión reducida, a continuación el residuo se amortiguó con hielo y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto sin procesar se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo y éter de petróleo como eluyente (21,0 g; 85 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,25-8,31 (m, 2H), 8,08 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 7,88-7,91 (m, 2H), 7,80-7,84 (m, 1H). EM (ESI⁺): 164,0, HPLC (método A), t_R 8,29 min, pureza en HPLC 96,0 %

Etapa 3: isoquinolin-1(2*H*)-ona

Una solución de 1-cloroisoquinolina (8,1 g) en ácido acético glacial (170 ml) se trató con acetato de amonio (25 g). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se amortiguó con hielo y el sólido formado se filtró y secó sobre el filtro (5,8 g; 80 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,24 (s, 1H), 8,18 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,63-7,71 (m, 2H), 7,45-7,49 (m, 1H), 7,15-7,18 (m, 1H), 6,55 (d, *J*= 7,2 Hz, 1H). EM (ESI⁺): 146,0, HPLC (método A), t_R 2,23 min, pureza en HPLC 98,2 %

Etapa 4: (1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il)acetato de *terc*-butilo

Una solución fría (0 °C) de isoquinolin-1(2*H*)-ona **3** (1,0 g; 6,9 mmol) y acetato de butilo terciario (2,0 ml; 13,8 mmol) en dimetil formamida (15 ml) se trató con hidruro sódico (60 % en aceite mineral; 660 mg; 17,2 mmol). Después de 10 minutos la mezcla de reacción se amortiguó con hielo y el sólido formado se filtró y se secó (1,2 g, 60 %).

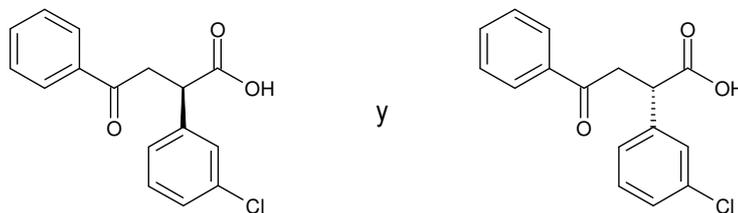
RMN ¹H 400 MHz, CDCl₃: δ 8,42-8,44 (m, 1H), 7,63-7,67 (m, 1H), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,01 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 6,53 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 1,49 (s, 9H). EM (ESI⁺): 204,3, HPLC (método A), t_R 4,08 min, pureza en HPLC 98,4 %

Etapa 5: ácido (1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il)acético

Una solución fría de (1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il)acetato de *terc*-butilo (1,2 g; 4,6 mmol) en diclorometano (20 ml) se trató con ácido trifluoroacético (10 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 3 h. El solvente se evaporó y el residuo se azeotropó con tolueno. El sólido formado se trituró con éter para obtener el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,76 (s, 1H), 8,18-8,20 (m, 1H), 7,64-7,73 (m, 2H), 7,42-7,52 (m, 2H), 6,62 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H). EM (ESI⁺): 204,3, HPLC (método A), t_R 2,34 min, pureza en HPLC 99,3 %

Compuestos intermedios 12 y 13: ácido (+)-2-(3-clorofenil)-4-oxo-4-fenilbutanoico y ácido (-)-2-(3-clorofenil)-4-oxo-4-fenilbutanoico



5 El ácido 2-(3-clorofenil)-4-oxo-4-fenilbutanoico racémico se separó mediante HPLC preparativa quiral en una columna CHIRALPAK IA (250 x 20) mm, 5 μm, fase móvil de hexano:alcohol isopropílico (65:35), caudal: 10 ml/min.

Los dos productos eluyen a 13,7 min (compuesto intermedio 12) y a 18,6 min (compuesto intermedio 13).

Los dos productos se analizaron usando el siguiente método de HPLC:

10 Columna: CHIRALPAK AD-H, (250 x 4,6) mm, 5 μm

Fase móvil: TFA al 0,1 % en hexano:alcohol isopropílico (80:20).

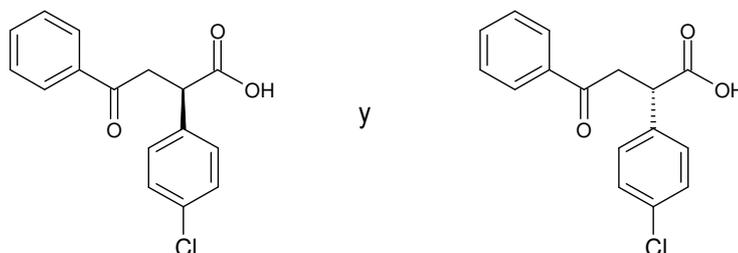
Caudal: 1,0 ml/min

Compuesto intermedio 12: t_R 10,8 min (pureza 100 %); α_D +101,9°; etanol, c = 1,0 g/100 ml

Compuesto intermedio 13: t_R 14,9 min (pureza 99,2 %)

15 La asignación absoluta del centro quiral como (*R*) o (*S*) es arbitraria.

Compuestos intermedios 14 y 15: ácido (+)-2-(4-clorofenil)-4-oxo-4-fenilbutanoico y ácido (-)-2-(4-clorofenil)-4-oxo-4-fenilbutanoico



20 El ácido 2-(4-clorofenil)-4-oxo-4-fenilbutanoico racémico se separó mediante HPLC preparativa quiral en una columna CHIRALPAK IA (250 x 20) mm, 5 μm, fase móvil de hexano:alcohol isopropílico (60:40), caudal: 10 ml/min.

Los dos productos eluyen a 14,2 min (compuesto intermedio 14) y a 21,4 min (compuesto intermedio 15).

Los dos productos se analizaron usando el siguiente método de HPLC:

Columna: CHIRALPAK AD-H, (250 x 4,6) mm, 5 μm

Fase móvil: TFA al 0,1 % en hexano:alcohol isopropílico (80:20)

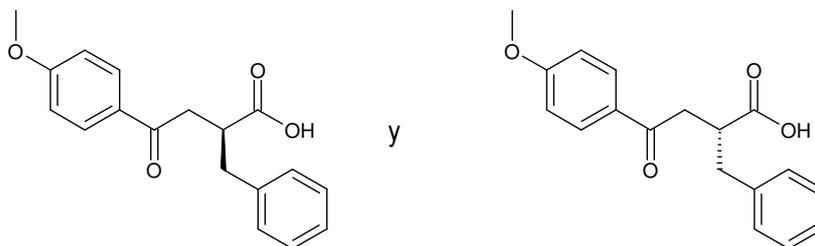
25 Caudal: 1,0 ml/min

Compuesto intermedio 14: t_R 15,4 min (pureza 99,3 %). α_D +103,4°; etanol, c = 0,57 g/100 ml

Compuesto intermedio 15: t_R 22,2 min (pureza 99,3 %). α_D -111,5°; etanol, c = 0,57 g/100 ml

La asignación absoluta del centro quiral como (*R*) o (*S*) es arbitraria.

Compuestos intermedios 16 y 17: ácido (+)-2-bencil-4-(4-metoxifenil)-4-oxo-butírico y ácido (-)-2-bencil-4-(4-metoxifenil)-4-oxo-butírico



- 5 El ácido 2-bencil-4-(4-metoxifenil)-4-oxo-butírico racémico se separó mediante HPLC preparativa quiral en una columna CHIRALCEL OJ-H (250 x 20) mm, 5 μ m, fase móvil de hexano:alcohol isopropílico (75:25), caudal: 10 ml/min.

Los dos productos eluyen a 15,5 min (compuesto intermedio 16) y a 20,2 min (compuesto intermedio 17).

Los dos productos se analizaron usando el siguiente método de HPLC:

Columna: CHIRALCEL OJ (250 x 4,6) mm, 5 μ m

- 10 Fase móvil: TFA al 0,1 % en hexano:alcohol isopropílico (90:10)

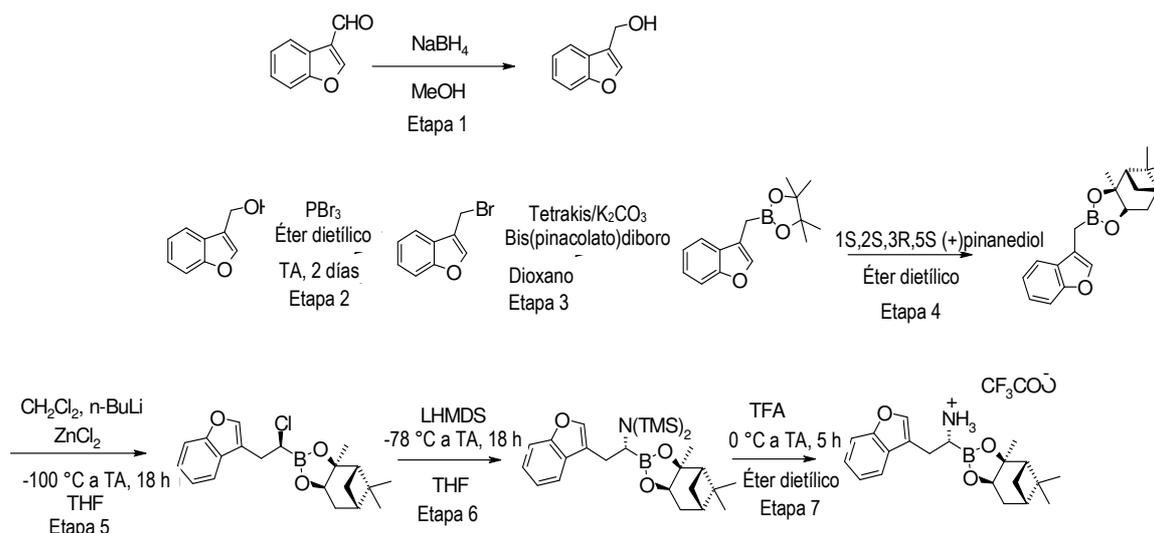
Caudal: 1,0 ml/min

Compuesto intermedio 16: tR 22,3 min (pureza 98,7 %). α D +21,1°; etanol, c = 1,0 g/100 ml

Compuesto intermedio 17: tR 33,6 min (pureza 97,7 %). α D -21,0°; etanol, c = 1,0 g/100 ml

La asignación absoluta del centro quiral como (*R*) o (*S*) es arbitraria.

- 15 **Compuesto intermedio 18: trifluoroacetato de (1R)-2-(benzofuran-3-il)-1-(3a,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metanobenzo[d][1,3,2]dioxaborol-2-il)etanamina**



- 20 **Etapa 1: benzofuran-3-ilmetanol**

Una solución de 1-benzofuran-3-carbaldehído (5 g; 34,2 mmol) en metanol (50 ml) se enfrió con hielo y se añadió borohidruro de sodio (1,9 g; 51,3 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartió entre cloruro de amonio saturado y diclorometano. La

capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto sin procesar (5,0 g; 98 %) se utilizó tal cual para la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,68-7,70 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,50-7,52 (m, 1H), 7,26-7,36 (m, 2H), 4,86 (s, 2H).

Etapa 2: 3-(bromometil)benzofurano

- 5 Una solución fría (0 °C) de benzofuran-3-ilmctanol (5,0 g; 33,7 mmol) en éter dietílico (50 ml) se trató con tribromuro de fósforo (1,1 ml; 11,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó al 0 °C durante 30 min. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo con éter. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto sin procesar (7,1 g; 100 %) se utilizó tal cual para la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ 7,71-7,74 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,31-7,39 (m, 2H), 4,65 (s, 2H).

10 Etapa 3: 2-(benzofuran-3-ilmctil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

- 15 Una solución de 3-(bromometil)benzofurano (7,1 g; 33,8 mmol) en 1,4-dioxano degaseado (70 ml) se trató con bis(pinacolato)diboro (10,3 g; 40,5 mmol), carbonato de potasio (13,9 g; 101,0 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0) (1,9 g; 1,7 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 12 horas. El contenido del matraz se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró y el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, que se eluyó con un gradiente de acetato de etilo del 2-5 % en éter de petróleo para obtener el compuesto del título (6,1 g; 69 %) como un aceite de color amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,52-7,57 (m, 2H), 7,44-7,46 (m, 1H), 7,21-7,30 (m, 2H), 2,23 (s, 2H), 1,29 (s, 12H).

Etapa 4: éster de (+)-pinanediol del ácido 2-(benzofuran-3-ilmctil)borónico

- 20 Una solución de 2-(benzofuran-3-ilmctil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (6,1 g; 23,6 mmol) en éter dietílico (60 ml) se trató con (1S, 2S, 3R, 5S)-(+)-pinanediol (6,0 g; 35,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, a continuación la mezcla se lavó dos veces con agua, después con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El producto sin procesar se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, que se eluyó con un 5 % de acetato de etilo en éter de petróleo, para obtener el compuesto del título (6,3 g; 82 %).

- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,56-7,58 (m, 1H), 7,53-7,55 (m, 1H), 7,44-7,46 (m, 1H), 7,23-7,28 (m, 2H), 4,33 (dd, *J* = 1,88, 8,76 Hz, 1H), 2,32-2,34 (m, 1H), 2,28 (s, 2H), 2,21-2,22 (m, 1H), 2,08 (t, *J* = 5,88 Hz, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,13 (d, *J* = 10,92 Hz, 1H), 0,85 (s, 3H). CG/EM: *m/z*: 310

Etapa 5: éster de (+)-pinanediol del ácido [(1S)-1-cloro-2-(benzofuran-3-ilmctil)borónico

- 30 A una mezcla enfriada (-100 °C) de diclorometano (6,3 ml; 60,9 mmol) y tetrahidrofurano anhidro (36 ml) se añadió *n*-butilo de litio (1,6 M en hexanos; 14,0 ml; (22,3 mmol) durante 20 min. Tras agitar durante 20 min a -100 °C, se añadió una solución de éster de (+)-pinanediol del ácido 2-(benzofuran-3-ilmctil)borónico (6,3 g; 20,3 mmol) en THF anhidro (22 ml) durante 20 min. A continuación se añadió una solución de cloruro de cinc (0,5 M en THF; 36,5 ml, 18,2 mmol) a -100 °C durante 30 min. Se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente, se agitó durante 18 h y se concentró. Al aceite resultante se le añadió éter dietílico y cloruro de amonio saturado (100 ml de cada) y se agitó vigorosamente. La capa acuosa se extrajo tres veces con éter dietílico y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo (7,3 g; 99 %) se recogió tal cual para la siguiente etapa.

- 40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,57-7,60 (m, 2H), 7,47-7,49 (m, 1H), 7,25-7,31 (m, 2H), 4,34-4,36 (m, 1H), 3,29-3,31 (m, 1H), 3,22-3,24 (m, 1H), 2,31-2,35 (m, 1H), 2,12-2,14 (m, 1H), 2,06 (t, *J* = 5,84 Hz, 1H), 1,86-1,90 (m, 2H), 1,42 (s, 3H), 1,04 (d, *J* = 11,04 Hz, 1H), 0,85 (s, 3H). CG/EM: *m/z*: 358,2

Etapa 6: éster de (+)-pinanediol del ácido [(1*R*)-1-[bis(trimetilsilil)amino]-2-(benzofuran-3-ilmctil)borónico

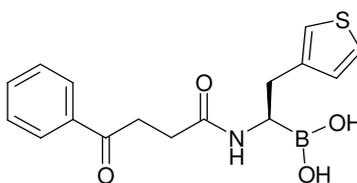
- 45 A una solución enfriada (-78 °C) de éster de (+)-pinanediol del ácido [(1S)-1-cloro-2-(benzofuran-3-ilmctil)borónico (7,3 g; 20,3 mmol) en 40 ml de tetrahidrofurano anhidro se le añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en THF; 25,5 ml; 25,5 mmol). Se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente, se agitó durante 18 h y se concentró a sequedad. Al residuo resultante se le añadió hexano y a continuación el sólido precipitado se recogió por filtración. El filtrado se concentró para obtener el producto sin procesar requerido (6,7 g; 68%), que se utilizó tal cual para la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,59-7,60 (m, 1H), 7,45-7,50 (m, 2H), 7,24-7,28 (m, 2H), 4,31 (dd, *J* = 1,56, 8,70 Hz, 1H), 3,14-3,18 (m, 1H), 2,90-2,92 (m, 1H), 2,72-2,75 (m, 1H), 2,30-2,34 (m, 1H), 2,14-2,15 (m, 1H), 2,03 (t, *J* = 5,68 Hz, 1H), 1,80-1,88 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,01 (d, *J* = 10,88 Hz, 1H), 0,84 (s, 3H), 0,09 (s, 18H).

Etapas 7: trifluoroacetato del éster de (+)-pinanediol del ácido [(1*R*)-1-amino-2-(benzofuran-3-ilmetil)borónico

- 5 A una solución enfriada (0 °C) de éster de (+)-pinanediol del ácido [(1*R*)-1-[bis(trimetilsilil)amino]-2-(benzofuran-3-ilmetil)borónico (6,7 g; 13,9 mmol) en éter dietílico (30 ml) se trató con ácido trifluoroacético (3,2 ml; 41,7 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida a una temperatura inferior a 30 °C. El producto sin procesar se recogió en tolueno y se evaporó, y esta secuencia se repitió cuatro veces. El sólido de color blanco obtenido (2,3 g; 36 %) se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,66 (s, 1H), 7,60-7,61 (m, 1H), 7,45-7,47 (m, 1H), 7,20-7,29 (m, 2H), 4,28-4,30 (m, 1H), 3,16-3,27 (m, 3H), 2,13-2,25 (m, 3H), 1,94 (t, *J* = 5,56 Hz, 1H), 1,81-1,86 (m, 2H), 1,25 (s, 6H), 1,01 (d, *J* = 8,00 Hz, 1H), 0,75 (s, 3H).

Ejemplo 1: ácido [(1*R*)-1-[(4-oxo-4-fenilbutanoil)amino]-2-(3-tienil)etil]borónico



15 Etapas 1: éster de (+)-pinanediol del ácido [(1*R*)-1-[(4-oxo-4-fenilbutanoil)amino]-2-(3-tienil)etil]borónico

- Una solución enfriada (0 °C) del compuesto intermedio 1 (100 mg; 0,24 mmol) en diclorometano anhidro (15 ml) se trató con diisopropiletilamina (0,12 ml; 0,72 mmol) y ácido 3-benzoil propiónico (42 mg; 0,24 mmol) y TBTU (91 mg; 0,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida manteniendo una temperatura externa del baño por debajo de 30 °C y, a continuación se añadieron 10 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto deseado se aisló mediante purificación en cromatografía en gel de sílice, que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo 1:1.
- 20

EM (ESI⁺): 466,3. HPLC (método A): tR 5,44 min 85,0 %

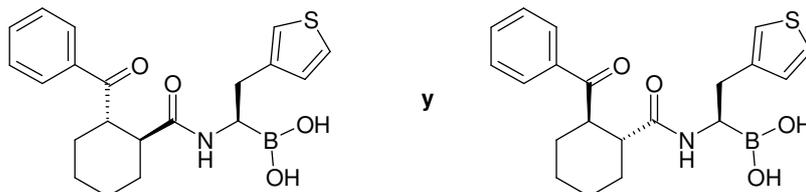
Etapas 2: ácido [(1*R*)-1-[(4-oxo-4-fenilbutanoil)amino]-2-(3-tienil)etil]borónico

- Una solución enfriada (0 °C) de éster de (+)-pinanediol del ácido [(1*R*)-1-[(4-oxo-4-fenilbutanoil)amino]-2-(3-tienil)etil]borónico (74 mg; 0,16 mmol) en metanol/pentano (1:1, 15 ml) con ácido 2-metilpropil borónico (64 mg; 0,636 mmol) y una solución acuosa de HCl (1,5 N; 0,4 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo tres veces con pentano. La capa acuosa de metanol se concentró a temperatura inferior a 30 °C. El residuo se trató con hielo y se basificó con una solución acuosa de NaOH (2 N) y se extrajo tres veces con diclorometano. A continuación la capa acuosa se acidificó con una solución acuosa de HCl (1,5 N) y se extrajo dos veces con diclorometano. La capa de DCM se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró hasta obtener un residuo sólido, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice de alta resolución para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco.
- 30

- RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,66 (s, 1H), 7,89-7,94 (m, 2H), 7,58-7,62 (m, 1H), 7,45-7,49 (m, 2H), 7,29-7,31 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,92-6,93 (m, 1H), 3,24-3,26 (m, 2H), 2,68-2,72 (m, 2H), 2,55-2,58 (m, 3H). EM (ESI⁺): 314,0 [M+H-H₂O], HPLC (método A): tR 2,89 min; pureza en HPLC 95,8 %
- 35

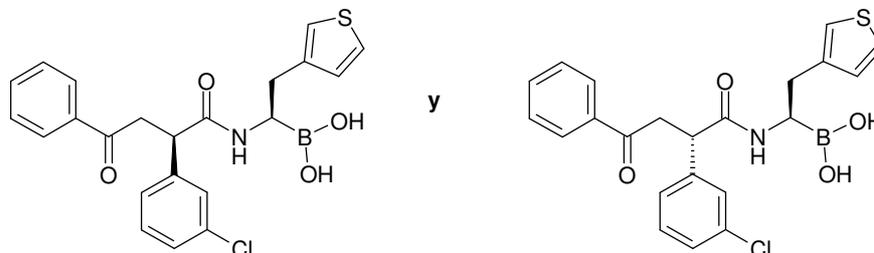
Los siguientes compuestos se sintetizaron empleando el mismo procedimiento seguido para el **ejemplo 1**:

Ejemplo 2: ácido [(1*R*)-1-[(1*RS*,2*RS*)-2-benzoilciclohexil]carbonil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico



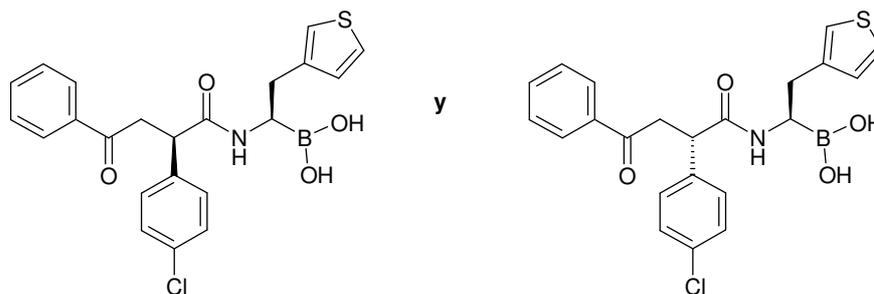
Este ejemplo es una mezcla de diastereoisómeros. Los centros quirales del anillo ciclohexano tienen una configuración *trans*. Se preparó a partir de ácido *trans*-2-benzoilciclohexano-1-carboxílico de Rielke Chemicals. Sólido de color rosa pálido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,14-8,84 (m, 1H), 7,82-7,91 (m, 2H), 7,25-7,58 (m, 4H), 6,77-6,88 (m, 2H), 3,60-3,63 (m, 1H), 2,63-2,69 (m, 1H), 2,43-2,49 (m, 1H), 2,13-2,28 (m, 1H), 1,86-1,89 (m, 1H), 1,66-1,76 (m, 3H), 1,30-1,40 (m, 2H), 1,18-1,23 (m, 3H), 1,06-1,08 (m, 2H). EM (ESI+): 368,0 [M+H-H₂O], HPLC (método A): t_R 3,71 min; pureza en HPLC 50,6 % + 45,6 %

Ejemplo 3: ácido [(1*R*)-1-[[2-(*RS*)-(3-clorofenil)-4-oxo-4-fenilbutanoil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico.



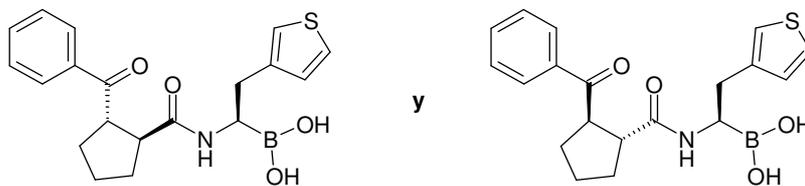
Este ejemplo es una mezcla de diastereoisómeros. Sólido blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,95-7,96 (m, 2H), 7,58-7,60 (m, 1H), 7,48-7,50 (m, 2H), 7,42-7,44 (m, 1H), 7,22-7,34 (m, 4H), 6,88-6,95 (m, 1H), 6,60-6,62 (m, 1H), 4,13 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,75-3,85 (m, 1H), 3,24-3,28 (m, 2H), 2,64-2,73 (m, 2H). EM (ESI+): 424,0 [M+H-H₂O], HPLC (método A): t_R 8,57; 8,96 min; pureza en HPLC 28,7 % + 67,9 %

Ejemplo 4: ácido [(1*R*)-1-[[2-(*RS*)-(4-clorofenil)-4-oxo-4-fenilbutanoil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico



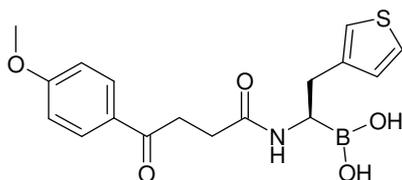
Este ejemplo es una mezcla de diastereoisómeros. Sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,95-7,95 (m, 2H), 7,60-7,62 (m, 1H), 7,48-7,52 (m, 2H), 7,31-7,41 (m, 6H), 6,88-6,97 (m, 1H), 6,63-6,64 (m, 1H), 4,12-4,15 (m, 1H), 3,85-3,95 (m, 1H), 3,25-3,29 (m, 1H), 3,12-3,14 (m, 1H), 2,66-2,75 (m, 2H). EM (ESI+): 424,0 [M+H-H₂O], HPLC (método A): t_R 8,56; 8,97 min; pureza en HPLC 40,0 % + 53,4 %

Ejemplo 5: ácido [1-(((1*RS*,2*SR*)-2-benzoilciclopentil)carbonil)amino]-2-(3-tienil)etil]borónico



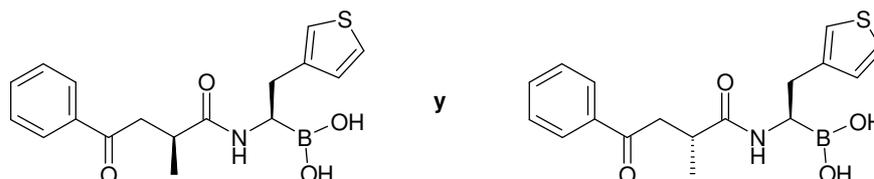
Este ejemplo es una mezcla de diastereoisómeros. Los centros quirales del anillo ciclohexano tienen una configuración *trans*. Se preparó a partir de ácido *trans*-2-benzoilciclopentano-1-carboxílico de Rielke Chemicals. Sólido blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,91-7,93 (m, 1H), 7,82-7,84 (m, 1H), 7,59-7,61 (m, 1H), 7,55-7,57 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,25-7,26 (m, 1H), 6,87-6,92 (m, 1H), 6,78-6,86 (m, 1H), 4,01-4,02 (m, 1H), 3,00-3,15 (m, 2H), 2,66-2,68 (m, 2H), 2,00-2,03 (m, 1H), 1,85-1,92 (m, 1H), 1,56-1,68 (m, 4H). EM (ESI+): 354,3 [M+H-H₂O], HPLC (método A): t_R 3,53 min; pureza en HPLC 92,0 %

Ejemplo 9: ácido [(1*R*)-1-[[4-(4-metoxifenil)-4-oxobutanoil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico



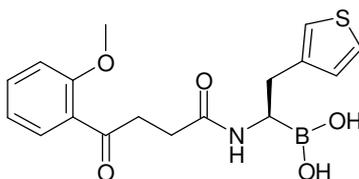
Sólido blanquecino. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,65 (s, 1H), 7,87-7,92 (m, 2H), 7,30-7,35 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,95-6,98 (m, 2H), 6,92-6,93 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,18-3,20 (m, 2H), 2,65-2,74 (m, 2H), 2,52-2,55 (m, 3H). EM (ESI+): 344,3 [M+H-H $_2$ O], HPLC (método A): tR 3,00 min; pureza en HPLC 96,2 %

5 **Ejemplo 10: ácido [(1R)-1-[(2-(RS)-metil-4-oxo-4-fenilbutanoil)amino]-2-(3-tienil)etil]borónico**



Este ejemplo es una mezcla de diastereoisómeros. Los centros quirales del anillo ciclohexano tienen una configuración *trans*. Se preparó a partir del ácido 2-metil-4-oxo-4-fenilbutírico en ABCR. Sólido blanquecino. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,56-8,61 (m, 1H), 7,87-7,91 (m, 2H), 7,57-7,59 (m, 1H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,26-7,28 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,20-3,30 (m, 1H), 3,04-3,09 (m, 1H), 2,93-2,96 (m, 1H), 2,65-2,74 (m, 2H), 2,48-2,50 (m, 1H), 1,02-1,05 (m, 3H). EM (ESI+): 328,3 [M+H-H $_2$ O], HPLC (método A): tR 3,15 min; pureza en HPLC 87,0 %

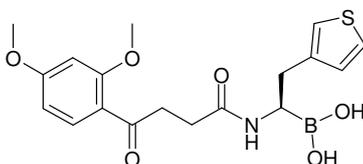
10 **Ejemplo 12: ácido [(1R)-1-[[4-(2-metoxifenil)-4-oxobutanoil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico**



Sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,51-7,53 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,00-7,06 (m, 1H), 6,92-6,94 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,07-3,13 (m, 3H), 2,80-2,81 (m, 1H), 2,76-2,78 (m, 1H), 2,38 (t, J = 7,0 Hz, 2H).

EM (ESI+): 344,0 [M+H-H $_2$ O], HPLC (método A): tR 3,03; pureza en HPLC 93,2 %

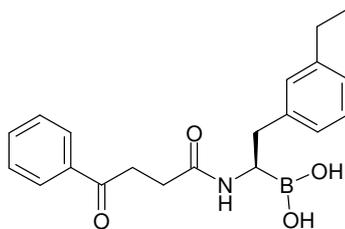
15 **Ejemplo 13: ácido [(1R)-1-[[4-(2,4-dimetoxifenil)-4-oxobutanoil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico**



Sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,63 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,34-7,36 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,57-6,60 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,04-3,10 (m, 3H), 2,75-2,80 (m, 1H), 2,65-2,71 (m, 1H), 2,34-2,35 (m, 2H).

EM (ESI+): 374,0 [M+H-H $_2$ O], HPLC (método A): tR 3,13; 3,41 min; pureza en HPLC 99,0 %

20 **Ejemplo 6: ácido {(1R)-2-(3-etilfenil)-1-[(4-oxo-4-fenilbutanoil)amino]etil}borónico**



Etapla 1: éster de (+)-pinanediol del ácido {(1*R*)-2-(3-etilfenil)-1-[(4-oxo-4-fenilbutanoil)amino]etil}borónico

5 Una solución fría (-10 °C) del compuesto intermedio 2 (150 mg; 0,34 mmol) en dimetilformamida anhidro (10 ml) se trató con diisopropiletilamina (0,17 ml; 1,0 mmol), ácido 3-benzoil propiónico (60 mg; 0,340 mmol) y TBTU (130 mg; 0,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 3 h, a continuación se concentró a presión reducida manteniendo una temperatura externa del baño por debajo de 30 °C, y después se añadieron 10 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto deseado (120 mg; 72 %) se aisló mediante purificación en cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo 1:1. EM (ESI+): 488,3, HPLC (método A): tR 6,08 min; pureza en HPLC 91,0 %

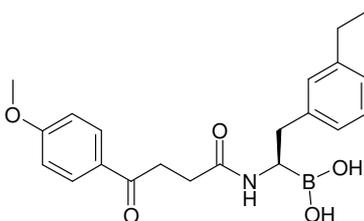
10 **Etapla 2: ácido {(1*R*)-2-(3-etilfenil)-1-[(4-oxo-4-fenilbutanoil)amino]etil}borónico**

15 Una solución fría (0 °C) de éster de (+)-pinanediol del ácido {(1*R*)-2-(3-etilfenil)-1-[(4-oxo-4-fenilbutanoil)amino]etil}borónico (120 mg; 0,25 mmol) en metanol/pentano (1:1; 15 ml) se trató con ácido 2-metilpropil borónico (99 mg; 0,99 mmol) y una solución acuosa de HCl (1,5 N; 0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. A continuación dicha mezcla de reacción se extrajo tres veces con pentano. La capa acuosa de metanol se concentró a una temperatura por debajo de 30 °C. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice de alta resolución para obtener un sólido, que se trituroó con pentano para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,91-7,92 (m, 2H), 7,70-7,72 (m, 1H), 7,60-7,62 (m, 2H), 7,10-7,14 (m, 1H), 6,94-6,98 (m, 3H), 3,12-3,18 (m, 3H), 2,73-2,76 (m, 1H), 2,64-2,67 (m, 1H), 2,51-2,55 (m, 2H), 2,40-2,43 (m, 2H), 1,13 (t, *J*= 7,6 Hz, 3H). EM (ESI+): 336,0 [M+H-H₂O], HPLC (método A): tR 3,75 min; pureza en HPLC 96,8 %

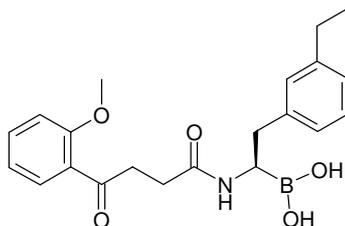
Los siguientes compuestos se sintetizaron empleando el mismo procedimiento seguido para el **ejemplo 6**:

Ejemplo 7: ácido {(1*R*)-2-(3-etilfenil)-1-[[4-(4-metoxifenil)-4-oxobutanoil]amino]etil}borónico



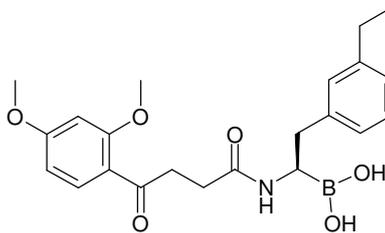
25 Sólido blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,85-7,90 (m, 2H), 6,91-7,13 (m, 6H), 3,81 (s, 3H), 3,52-3,54 (m, 1H), 3,09-3,18 (m, 2H), 2,65-2,68 (m, 2H), 2,52-2,54 (m, 2H), 2,46-2,48 (m, 1H), 2,37-2,40 (m, 1H), 1,06-1,15 (m, 3H). EM (ESI+): 366,3 [M+H-H₂O], HPLC (método A): tR 3,77 min; pureza en HPLC 96,4 %

Ejemplo 8: ácido {(1*R*)-2-(3-etilfenil)-1-[[4-(2-metoxifenil)-4-oxobutanoil]amino]etil}borónico



Sólido blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,49-7,53 (m, 2H), 7,10-7,15 (m, 2H), 6,93-7,02 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 3,05-3,14 (m, 3H), 2,76-2,78 (m, 1H), 2,73-2,74 (m, 1H), 2,48-2,49 (m, 2H), 2,33-2,37 (m, 2H), 1,08-1,14 (m, 3H). EM (ESI⁺): 366,3 [M+H-H₂O], HPLC (método A): tR 3,81 min; pureza en HPLC 90,1 %

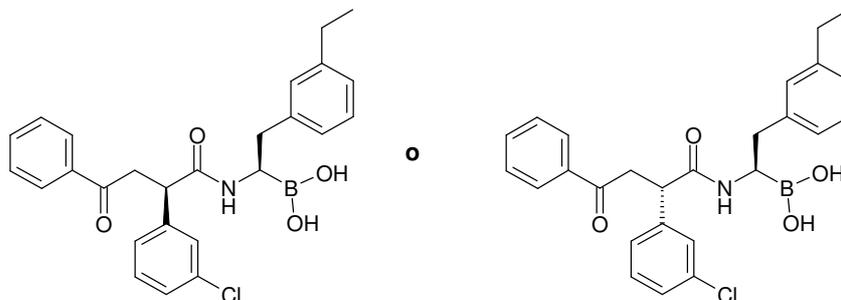
Ejemplo 11: ácido [(1*R*)-1-[[4-(2,4-dimetoxifenil)-4-oxobutanoil]amino]-2-(3-etilfenil)etil]borónico



5 Sólido blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,49 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,04-7,07 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,90-6,93 (m, 2H), 6,52-6,58 (m, 2H), 3,79 (s, 6H), 3,10-3,14 (m, 2H), 2,66-2,74 (m, 2H), 2,48-2,49 (m, 1H), 2,48 (m, 4H), 1,10 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

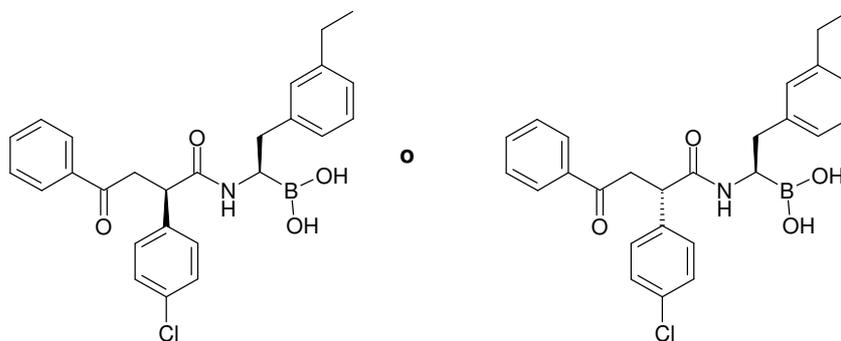
EM (ESI⁺): 396,2 [M+H-H₂O], HPLC (método A): tR 3,85 min; pureza en HPLC 97,7 %

10 **Ejemplo 14: ácido [(1*R*)-1-[[2-(*R*)-2-(3-clorofenil)-4-oxo-4-fenilbutanoil]amino]-2-(3-etilfenil)etil]borónico**



15 Sólido de color blanco. Un diastereoisómero. La configuración de la posición quiral más eliminada del grupo del ácido borónico se asigna arbitrariamente. Este ejemplo se preparó a partir del compuesto intermedio 12 ácido (+)-2-(3-clorofenil)-4-oxo-4-fenilbutanoico (con αD +101,9°; etanol, c = 1,0 g/100 ml). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,95 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,61-7,63 (m, 1H), 7,49-7,53 (m, 2H), 7,27-7,41 (m, 4H), 7,04-7,07 (m, 1H), 6,91-6,96 (m, 2H), 6,79-6,81 (m, 1H), 4,07-4,11 (m, 1H), 3,71-3,76 (m, 1H), 3,29-3,34 (m, 1H), 3,05-3,10 (m, 1H), 2,62-2,73 (m, 2H), 2,48-2,49 (m, 1H), 1,08 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H). EM (ESI⁺): 446,0 [M+H-H₂O], HPLC (método A): tR 5,02 min; pureza en HPLC 85,1 %

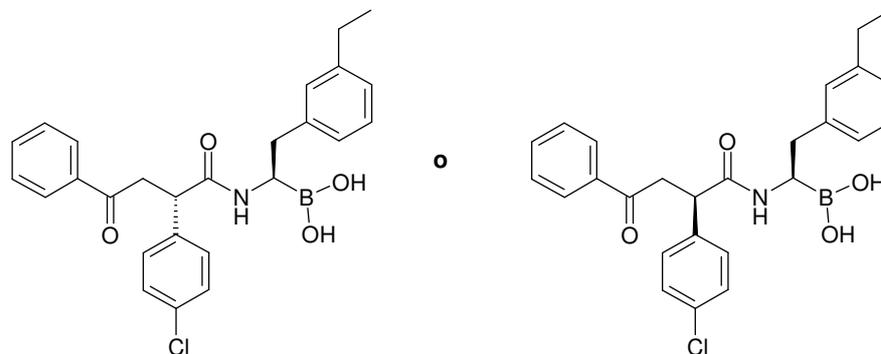
Ejemplo 15: ácido [(1*R*)-1-[[2-(*R*)-2-(4-clorofenil)-4-oxo-4-fenilbutanoil]amino]-2-(3-etilfenil)etil]borónico



20 Un diastereoisómero. La configuración de la posición quiral más eliminada del grupo del ácido borónico se asigna arbitrariamente. Este ejemplo se preparó a partir del compuesto intermedio 14 ácido (+)-2-(4-clorofenil)-4-oxo-4-fenilbutanoico (con αD +103,4°; etanol, c = 0,57 g/100 ml). Sólido blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,50 (s, 1H), 7,93-7,95 (m, 2H), 7,60-7,63 (m, 1H), 7,46-7,49 (m, 2H), 7,14-7,19 (m, 3H), 7,00-7,04 (m, 1H), 6,90-6,92 (m, 1H), 6,78-6,80 (m, 2H), 4,15-4,18 (m, 1H), 3,75-3,82 (m, 1H), 3,32-3,34 (m, 1H), 2,59-2,62 (m, 1H), 2,38-2,44 (m, 2H), 2,21-2,26 (m, 1H), 1,07 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H).

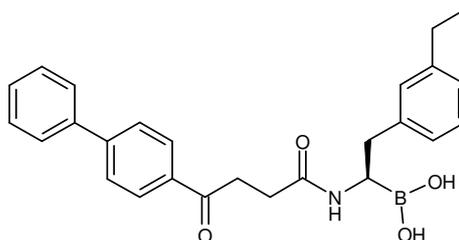
EM (ESI+): 446,3 [M+H-H₂O], HPLC (método A): tR 13,54 min; pureza en HPLC 97,1 %, HPLC QUIRAL tR 5,48 min (98,3 %)

Ejemplo 16: ácido [(1*R*)-1-[[2-(*R*)-2-(4-clorofenil)-4-oxo-4-fenilbutanoil]amino]-2-(3-etilfenil)etil]borónico



- 5 Un diastereoisómero. La configuración de la posición quiral más eliminada del grupo del ácido borónico se asigna arbitrariamente. Este ejemplo se preparó a partir del compuesto intermedio 15 ácido (-)-2-(4-clorofenil)-4-oxo-4-fenilbutanoico (con α D -11,5°; etanol, c = 0,57 g/100 ml). Sólido de color rosa pálido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,75 (s, 1H), 7,85-7,87 (m, 2H), 7,55-7,59 (m, 1H), 7,41-7,43 (m, 2H), 7,30-7,39 (m, 2H), 7,21-7,23 (m, 2H), 7,00-7,04 (m, 1H), 6,89-6,91 (m, 1H), 6,83-6,85 (m, 1H), 4,17-4,21 (m, 1H), 3,67-3,74 (m, 1H), 3,39-3,40 (m, 2H), 2,63-2,67 (m, 1H), 2,57-2,59 (m, 1H), 2,45-2,48 (m, 2H), 1,10 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). EM (ESI+): 446,3 [M+H-H₂O], HPLC (método A): tR 13,58 min; pureza en HPLC 97,1 %, HPLC QUIRAL tR 8,15 min (98,3 %)

Ejemplo 17: ácido [(1*R*)-1-[(4-bifenil-4-il-4-oxobutanoil)amino]-2-(3-etilfenil)etil]borónico



15 **Etapla 1: éster de (+)-pinanediol del ácido [(1*R*)-1-[(4-bifenil-4-il-4-oxobutanoil)amino]-2-(3-etilfenil)etil]borónico**

- Una solución fría (-10 °C) del compuesto intermedio 2 (300 mg, 0,68 mmol) en N, N-dimetilformamida anhidro (25 ml) se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (0,35 ml; 2,0 mmol), ácido 3-(4-fenilbenzoil)propiónico (173 mg; 0,68 mmol) y TBTU (262 mg; 0,815 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 3 h, a continuación se diluyó con acetato de etilo y se lavó repetidamente con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con acetato de etilo y éter de petróleo (líquido gomoso de color amarillo pálido).

EM (ESI+): 564,3; HPLC (método A): tR 6,6 min; pureza en HPLC 97,7 %; HPLC QUIRAL (método A): tR 4,5 min, pureza en HPLC 98,5 %

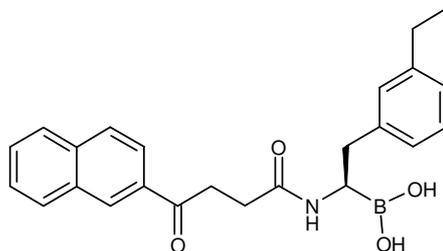
Etapla 2: ácido [(1*R*)-1-[(4-bifenil-4-il-4-oxobutanoil)amino]-2-(3-etilfenil)etil]borónico

- 25 Una solución fría (0 °C) de éster de (+)-pinanediol del ácido [(1*R*)-1-[(4-bifenil-4-il-4-oxobutanoil)amino]-2-(3-etilfenil)etil]borónico (167 mg; 0,296 mmol) en metanol/pentano (1:1, 30 ml) se trató con ácido 2-metilpropil borónico (120 mg; 1,18 mmol) y una solución acuosa de HCl (1,5 N; 0,8 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 h y, a continuación, se evaporó a presión reducida. El producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluyó con diclorometano y metanol para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino.

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,95-7,94 (m, 2H), 7,67-7,73 (m, 4H), 7,41-7,49 (m, 3H), 7,05-7,09 (m, 1H), 6,91-7,09 (m, 3H), 3,27-3,38 (m, 3H), 2,72-2,77 (m, 2H), 2,57-2,62 (m, 2H), 2,46-2,50 (m, 2H), 1,07-1,11 (m, 3H). EM (ESI+): 412,0 [M+H-H₂O]. HPLC (método B): tR 13,1 min; pureza en HPLC 91,9 %

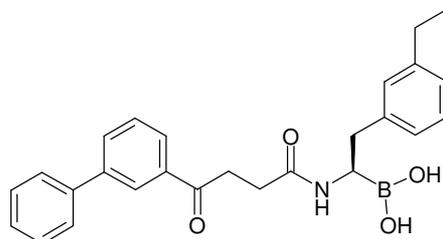
Los productos siguientes se prepararon según el mismo protocolo en dos etapas descrito para el ejemplo 17:

Ejemplo 18: ácido ((1*R*)-2-(3-etilfenil)-1-[[4-(2-naftil)-4-oxobutanoil]amino]etil)borónico



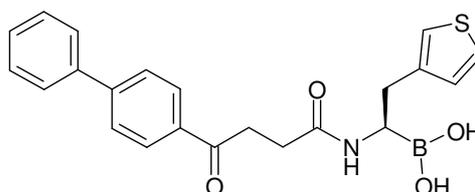
5 Sólido blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,59 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,89-7,95 (m, 3H), 7,55-7,66 (m, 2H), 6,94-7,05 (m, 3H), 6,87-6,89 (m, 1H), 3,40-3,42 (m, 2H), 2,73-2,76 (m, 2H), 2,64-2,66 (m, 2H), 2,40-2,50 (3H, m), 1,07 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). EM (ESI⁺): 386,3 [M+H-H₂O], HPLC (método A): t_R 12,7 min; pureza en HPLC 96,1 %

Ejemplo 19: ácido [(1*R*)-1-[[4-(bifenil-3-il)-4-oxobutanoil]amino]-2-(3-etilfenil)etil]borónico



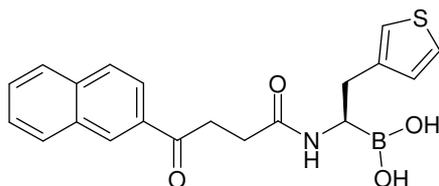
10 Sólido blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,13 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,52-7,56 (m, 1H), 7,42-7,48 (m, 2H), 7,36-7,39 (m, 1H), 7,01-7,03 (m, 1H), 6,93-6,98 (m, 2H), 6,87 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,31-0,00 (m, 2H), 2,70-2,80 (m, 2H), 2,48-2,62 (m, 5H), 1,05-1,09 (m, 3H). EM (ESI⁺): 412,0 [M+H-H₂O]; HPLC (método A): t_R 4,6 min, pureza en HPLC 96,4 %

Ejemplo 20: ácido [(1*R*)-1-[[4-(bifenil-4-il)-4-oxobutanoil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico

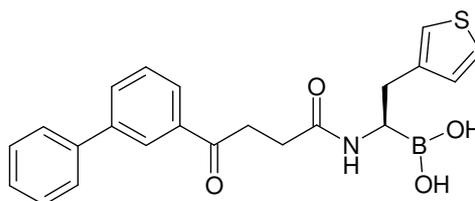


15 Sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,68-7,76 (m, 4H), 7,46-7,52 (m, 2H), 7,39-7,41 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,94 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,29-3,31 (m, 2H), 2,70-2,72 (m, 2H), 2,54-2,59 (m, 3H). EM (ESI⁺): 390,0 [M+H-H₂O]. HPLC (método A): t_R 4,0 min, pureza en HPLC 97,8 %

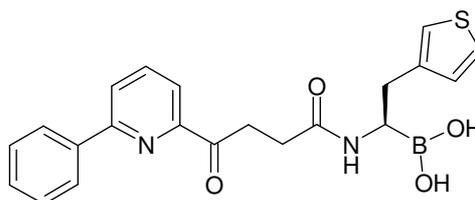
Ejemplo 21: ácido [(1*R*)-1-[[4-(2-naftil)-4-oxobutanoil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico



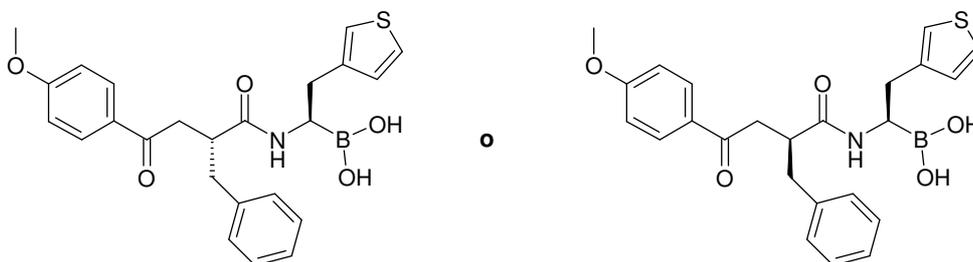
20 Sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,65 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,94-8,02 (m, 3H), 7,59-7,67 (m, 2H), 7,36-7,38 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,95-6,96 (m, 1H), 3,32-3,35 (m, 2H), 3,14-3,17 (m, 1H), 2,70-2,83 (m, 2H), 2,48-2,50 (m, 2H). EM (ESI⁺): 364,0 [M+H-H₂O]; HPLC (método A): t_R 3,6 min, pureza en HPLC 95,6 %

Ejemplo 22: ácido [(1*R*)-1-[(4-bifenil-3-il-4-oxobutanoil)amino]-2-(3-tienil)etil]borónico

Sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,12 (s, 1H), 7,89-7,93 (m, 2H), 7,69 (d, *J*= 7,6 Hz, 2H), 7,59-7,63 (m, 1H), 7,46-7,50 (m, 2H), 7,37-7,40 (m, 1H), 7,32-7,34 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,94 (d, *J*= 4,4 Hz, 1H), 3,24-3,27 (m, 2H), 3,08-3,11 (m, 1H), 2,66-2,81 (m, 2H), 2,45-2,49 (m, 2H). EM (ESI⁺): 390,0 [M+H-H₂O]. HPLC (método A): t_R 4,0 min, pureza en HPLC 96,5 %

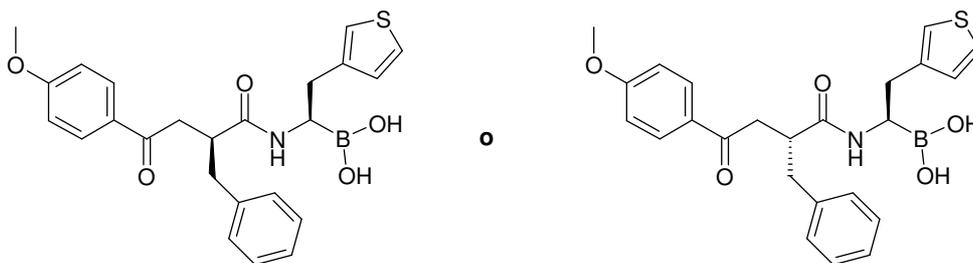
Ejemplo 23: ácido [(1*R*)-1-[[4-oxo-4-(6-fenilpiridin-2-il)butanoil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico

Sólido blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,17-8,23 (m, 3H), 8,07 (t, *J*= 7,6 Hz, 1H), 7,89 (d, *J*= 6,8 Hz, 1H), 7,46-7,56 (m, 3H), 7,35-7,37 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,95 (d, *J*= 5,2 Hz, 1H), 3,47-3,49 (m, 2H), 3,15 (t, *J*= 6,0 Hz, 1H), 2,63-2,83 (m, 3H). EM (ESI⁺): 413,3 [M+Na-H₂O]. HPLC (método A): t_R 3,8 min, pureza en HPLC 94,4 %

Ejemplo 24: ácido [(1*R*)-1-[(2*R*)-2-bencil-4-(4-metoxifenil)-4-oxobutanoil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico

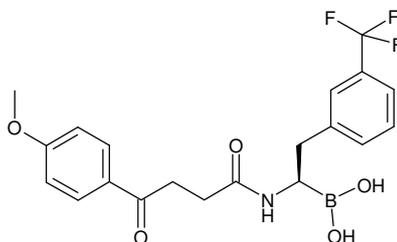
Un diastereoisómero. La configuración de la posición quiral más eliminada del grupo del ácido borónico se asigna arbitrariamente. Este ejemplo se preparó a partir del compuesto intermedio 17 ácido (-)-2-bencil-4-(4-metoxifenil)-4-oxo-butírico (con α_D -21,0°; etanol, c = 1,0 g/100 ml). Sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,86 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 7,32-7,34 (m, 1H), 7,20-7,26 (m, 4H), 7,14-7,18 (m, 1H), 7,00 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,87-6,89 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,24-3,28 (m, 1H), 3,09-3,13 (m, 2H), 2,85-2,90 (m, 1H), 2,56-2,75 (m, 4H). EM (ESI⁺): 434,2 [M+H-H₂O]. HPLC (método A): t_R 4,1 min, pureza en HPLC 95,9 %

Ejemplo 25: ácido [(1*R*)-1-[(2*S*)-2-bencil-4-(4-metoxifenil)-4-oxobutanoil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico

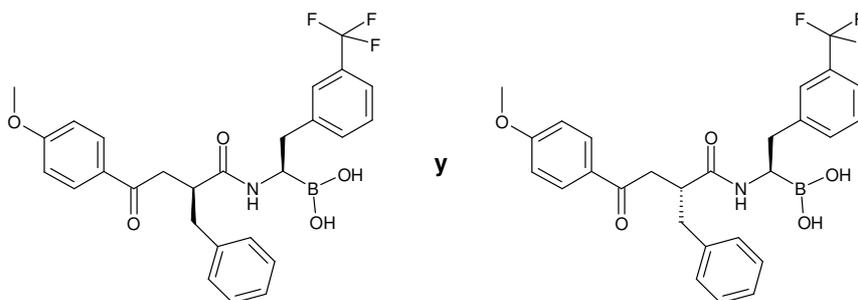
Un diastereoisómero. La configuración de la posición quiral más eliminada del grupo del ácido borónico se asigna arbitrariamente. Este ejemplo se preparó a partir del compuesto intermedio 16 ácido (+)-2-bencil-4-(4-metoxifenil)-4-oxo-butírico (con $\alpha D +21,1^\circ$; etanol, $c = 1,0 \text{ g}/100 \text{ ml}$). Sólido blanquecino. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,86 (d, $J = 8,8 \text{ Hz}$, 2H), 7,30-7,32 (m, 1H), 7,14-7,26 (m, 5H), 6,99 (d, $J = 6,0 \text{ Hz}$, 2H), 6,79-6,83 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,16-3,27 (m, 2H), 3,04-3,00 (m, 1H), 2,75-2,83 (m, 2H), 2,48-2,69 (m, 3H). EM (ESI+): 434,2 [M+H-H $_2$ O]. HPLC (método A): tR 4,2 min, pureza en HPLC 92,7 %

Ejemplo 26: ácido {(1*R*)-1-[4-(4-metoxifenil)-4-oxobutanoil]amino}-2-[3-(trifluorometil)fenil]etil}borónico



Sólido de color marrón pálido. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,89 (d, $J = 8,9 \text{ Hz}$, 2H), 7,45-7,49 (m, 4H), 7,02 (d, $J = 8,9 \text{ Hz}$, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,12-3,16 (m, 1H), 3,06-3,08 (m, 2H), 2,85-2,90 (m, 1H), 2,70-2,76 (m, 1H), 2,35-2,39 (m, 2H). EM (ESI+): 406,0 [M+H-H $_2$ O]. HPLC (método A): tR 3,9 min, pureza en HPLC 97,3 %

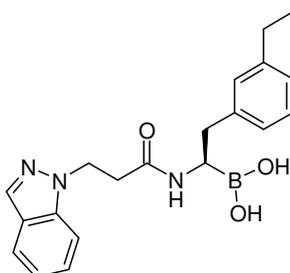
Ejemplo 27: ácido {(1*R*)-1-[2-(*RS*)-bencil-4-(4-metoxifenil)-4-oxobutanoil]amino}-2-[3-(trifluorometil)fenil]etil}borónico



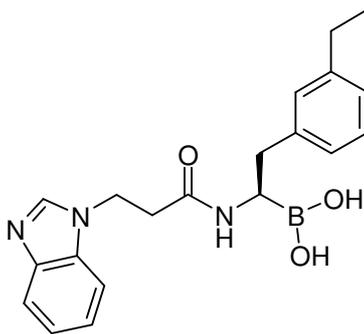
Mezcla de diastereoisómeros. Sólido de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,82 (d, $J = 8,7 \text{ Hz}$, 1H), 7,37-7,46 (m, 3H), 7,30 (d, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 1H), 7,13-7,25 (m, 5H), 6,98 (d, $J = 8,7 \text{ Hz}$, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,37 (s, 1H), 3,21-3,23 (m, 1H), 3,17-3,19 (m, 1H), 3,06-3,10 (m, 1H), 2,97-3,00 (m, 1H), 2,74-2,83 (m, 3H), 2,56-2,67 (m, 2H). EM (ESI+): 496,2 [M+H-H $_2$ O]. HPLC (método A): tR 4,7 min; pureza en HPLC 73,9 % + 14,4 %

Los compuestos siguientes se prepararon según el mismo protocolo en dos etapas descrito para el ejemplo 1:

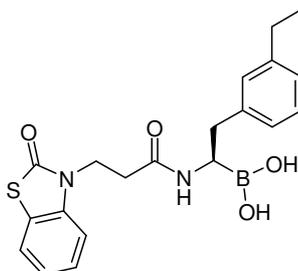
Ejemplo 28: ácido ((1*R*)-2-(3-etilfenil)-1-[3-(1*H*-indazol-1-il)propanoil]amino)etil}borónico



Sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,04 (s, 1H), 7,70-7,75 (m, 1H), 7,56-7,61 (m, 1H), 7,23-7,27 (m, 1H), 7,02-7,10 (m, 2H), 6,90-6,95 (m, 1H), 6,81-6,85 (m, 1H), 6,73-6,75 (m, 1H), 4,61 (t, $J = 6,80 \text{ Hz}$, 2H), 2,78-2,81 (m, 1H), 2,65-2,69 (m, 3H), 2,48-2,50 (m, 2H), 2,35-0,00 (m, 1H), 1,08-1,13 (m, 3H). EM (ESI+): 348,3 [M+H-H $_2$ O]. HPLC (método B): tR 11,8 min; pureza en HPLC 87,9 %

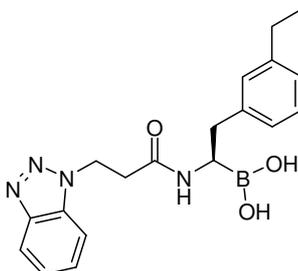
Ejemplo 29: ácido [(1*R*)-1-[[3-(1*H*-benzimidazol-1-il)propanoil]amino]-2-(3-etilfenil)etil]borónico

5 Sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,88 (s, 1H), 7,52-7,61 (m, 2H), 7,15-7,18 (m, 2H), 6,98-7,02 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,72-6,74 (m, 1H), 4,48-4,52 (m, 2H), 2,89-2,90 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,59-2,66 (m, 2H), 2,41-2,45 (m, 2H), 2,36-2,38 (m, 1H), 1,07 (m, 3H). EM (ESI+): 370,3 [M+Na-H₂O]. HPLC (método A): t_R 2,8 min; pureza en HPLC 95,9 %

Ejemplo 30: ácido ((1*R*)-2-(3-etilfenil)-1-[[3-(2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2*H*)-il)propanoil]amino]etil)borónico

10 Sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,51-7,65 (m, 1H), 7,24-7,34 (m, 2H), 7,14-7,18 (m, 1H), 7,05-7,09 (m, 1H), 6,89-6,93 (m, 1H), 6,82-6,91 (m, 2H), 4,12-4,15 (m, 2H), 2,61-2,71 (m, 5H), 2,50-2,52 (m, 1H), 2,30-2,40 (m, 1H), 1,09-1,11 (m, 3H)

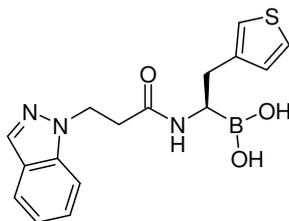
EM (ESI+): 381,0 [M+H-H₂O]. HPLC (método A): t_R 3,8 min; pureza en HPLC 95,7 %

Ejemplo 31: ácido [(1*R*)-1-[[3-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il)propanoil]amino]-2-(3-etilfenil)etil]borónico

15 Sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,61-8,68 (m, 1H), 7,97-8,02 (m, 1H), 7,80-7,84 (m, 1H), 7,41-7,45 (m, 1H), 7,32-7,38 (m, 1H), 7,00-7,04 (m, 1H), 6,90-6,93 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,71 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 4,90-4,93 (m, 2H), 2,92-2,95 (m, 2H), 2,65-2,67 (m, 2H), 2,50-2,45 (m, 2H), 2,30-2,31 (m, 1H), 1,06-1,10 (m, 3H)

EM (ESI+): 349,0 [M+H-H₂O]. HPLC (método A): t_R 3,3 min; pureza en HPLC 96,4 %

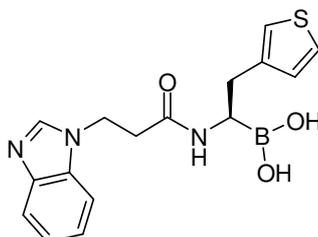
20 **Ejemplo 32: ácido [(1*R*)-1-[[3-(1*H*-indazol-1-il)propanoil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico**



Sólido blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,02 (s, 1H), 7,73 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,58 (d, *J*= 8,8 Hz, 1H), 7,34-7,38 (m, 1H), 7,23-7,25 (m, 1H), 7,09-7,12 (m, 1H), 6,67-6,70 (m, 2H), 4,50-4,56 (m, 2H), 3,03-3,06 (m, 1H), 2,48-2,65 (m, 4H)

5 EM (ESI⁺): 326,0 [M+H-H₂O]; HPLC (método A): tR 3,0 min, pureza en HPLC 95,4 %

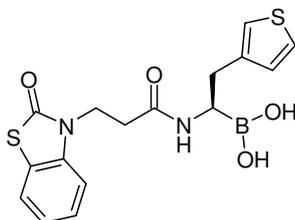
Ejemplo 33: ácido [(1*R*)-1-[[3-(1*H*-bencimidazol-1-il)propanoil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico



Sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,09 (m, 1H), 7,56-7,63 (m, 2H), 7,18-7,26 (m, 3H), 6,72 (d, *J*= 4,4 Hz, 2H), 4,39-4,43 (m, 2H), 3,11-3,14 (m, 1H), 2,59-2,72 (m, 4H). EM (ESI⁺): 348,0 [M+Na-H₂O]. HPLC

10

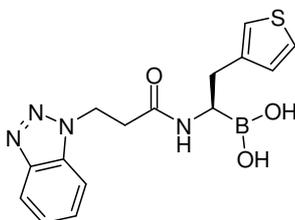
Ejemplo 34: ácido [(1*R*)-1-[[3-(2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2*H*)-il)propanoil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico



Sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,60-7,62 (m, 1H), 7,30-7,37 (m, 3H), 7,15-7,20 (m, 1H), 6,79-6,84 (m, 2H), 4,08 (t, *J*= 7,2 Hz, 2H), 3,11-3,15 (m, 1H), 2,61-2,73 (m, 2H), 2,42-2,48 (m, 2H). EM (ESI⁺): 359,0 [M+H-H₂O]. HPLC (método A): tR 3,1 min, pureza en HPLC 98,9 %

15

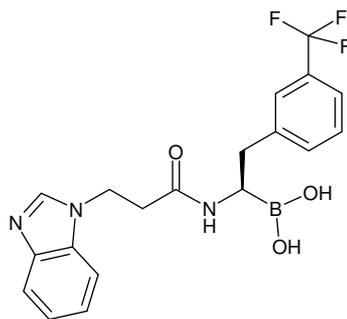
Ejemplo 35: ácido [(1*R*)-1-[[3-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il)propanoil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico



Sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,01 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 7,83 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,51-7,54 (m, 1H), 7,36-7,40 (m, 1H), 7,26-7,28 (m, 1H), 6,72-6,74 (m, 2H), 4,80-4,90 (m, 2H), 3,11-3,15 (m, 1H), 2,76-2,80 (m, 2H), 2,57-2,71 (m, 2H). EM (ESI⁺): 327,0 [M+H-H₂O]. HPLC (método A): tR 2,5 min, pureza en HPLC 86,4 %

20

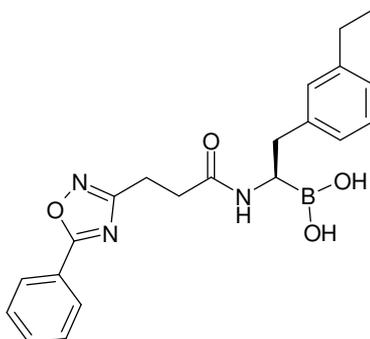
Ejemplo 38: ácido {(1*R*)-1-[[3-(1*H*-bencimidazol-1-il)propanoil]amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]etil]borónico



- 5 Sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,07 (s, 1H), 7,63 (d, *J*= 7,5 Hz, 1H), 7,55 (d, *J*= 7,5 Hz, 1H), 7,44 (d, *J*= 7,9 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,17-7,29 (m, 3H), 7,08 (d, *J*= 7,8 Hz, 1H), 4,38 (t, *J*= 6,7 Hz, 2H), 3,15-3,19 (m, 1H), 2,77-2,82 (m, 1H), 2,63-2,68 (m, 1H), 2,58 (t, *J*= 6,8 Hz, 2H). EM (ESI⁺): 410,0 [M+Na-H₂O]. HPLC (método A): tR 3,0 min, pureza en HPLC 95,3 %

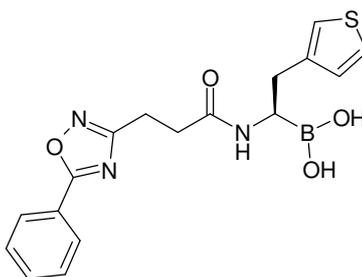
Los compuestos siguientes se prepararon según el mismo protocolo en dos etapas descrito para el ejemplo 6:

Ejemplo 36: ácido ((1*R*)-2-(3-etilfenil)-1-[[3-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propanoíl]amino]etil)borónico



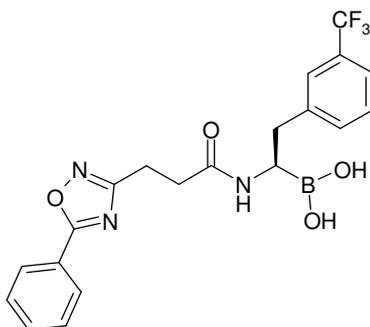
- 10 Sólido de color marrón pálido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,06-8,08 (m, 2H), 7,67-7,71 (m, 1H), 7,59-7,63 (m, 2H), 7,07-7,10 (m, 1H), 6,90-6,97 (m, 3H), 3,17-3,20 (m, 1H), 2,93 (t, *J*= 7,6 Hz, 2H), 2,65-2,79 (m, 2H), 2,48-2,54 (m, 4H), 1,13 (t, *J*= 7,9 Hz, 3H). EM (ESI⁺): 376,3 [M+H-H₂O]. HPLC (método A): tR 4,0 min, pureza en HPLC 97,0 %

Ejemplo 37: ácido [(1*R*)-1-[[3-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propanoíl]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico



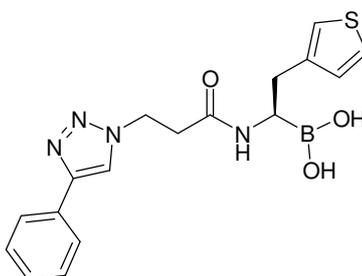
- 15 Sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,06-8,09 (m, 2H), 7,67-7,71 (m, 1H), 7,59-7,63 (m, 2H), 7,31-7,33 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,89-6,91 (m, 1H), 3,15-3,19 (m, 1H), 2,93-2,97 (m, 2H), 2,68-2,83 (m, 2H), 2,55-2,57 (m, 2H). EM (ESI⁺): 354,0 [M+H-H₂O]. HPLC (método A): tR 3,3 min, pureza en HPLC 97,8 %

Ejemplo 39: ácido {(1*R*)-1-[[3-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propanoíl]amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-etil}borónico



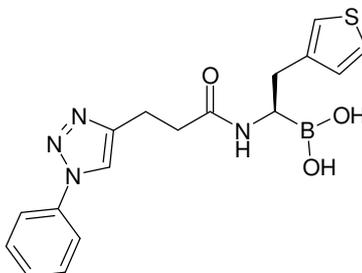
Sólido blanquecino. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,04 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 7,66-7,69 (m, 1H), 7,58-7,62 (m, 2H), 7,40-7,45 (m, 4H), 3,17-3,20 (m, 1H), 2,85-2,91 (m, 3H), 2,70-2,76 (m, 1H), 2,49-2,51 (m, 2H). EM (ESI+): 416,2 [M+H-H $_2$ O]. HPLC (método B): tR 4,1 min, pureza en HPLC 96,9 %

5 **Ejemplo 40: ácido [(1R)-1-[(3-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoic acid)amino]-2-(3-tienil)etil]borónico**



Sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,37 (s, 1H), 7,79 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,42 (t, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,30-7,33 (m, 1H), 7,24-7,26 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,80 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 4,53-4,62 (m, 2H), 3,12-3,16 (m, 1H), 2,63-2,77 (m, 4H). EM (ESI+): 353,0 [M+H-H $_2$ O]. HPLC (método A): tR 3,0 min; pureza en HPLC 99,7 %

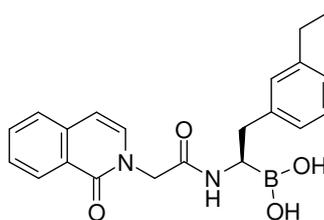
10 **Ejemplo 41: ácido [(1R)-1-[(3-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propanoic acid)amino]-2-(3-tienil)etil]borónico**



Sólido blanquecino. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,39 (s, 1H), 7,78-7,80 (m, 2H), 7,54-7,58 (m, 2H), 7,44-7,47 (m, 1H), 7,27-7,29 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,85 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 2,92-3,11 (m, 1H), 2,88-2,92 (m, 2H), 2,74-2,79 (m, 1H), 2,63-2,69 (m, 1H), 2,46-2,49 (m, 2H). EM (ESI+): 353,0 [M+H-H $_2$ O]. HPLC (método A): tR 2,9 min; pureza en HPLC 95,1 %

15

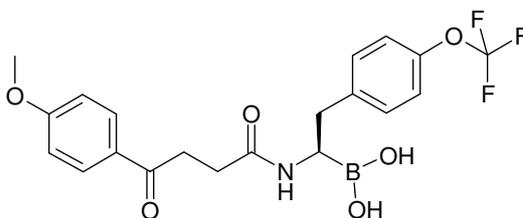
Ejemplo 42: ácido ((1R)-2-(3-etilfenil)-1-[(1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)acetil]amino)etil]borónico



Sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,82 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,66-7,72 (m, 1H), 7,61-7,63 (m, 1H), 7,46-7,50 (m, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,98-7,02 (m, 1H), 6,87-6,92 (m, 2H), 6,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,71-4,76 (m, 2H), 2,66-2,70 (m, 2H), 2,49-2,50 (m, 1H), 2,45-2,48 (m, 2H), 1,08 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H). EM (ESI⁺): 361,3 [M+H-H₂O].

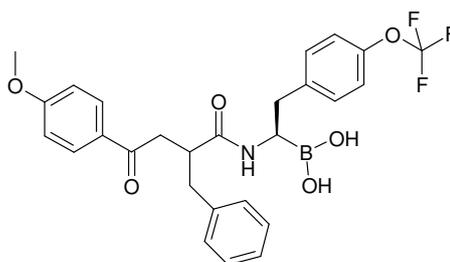
- 5 **Los compuestos siguientes se prepararon según el mismo protocolo en dos etapas descrito para el ejemplo 17:**

Ejemplo 43: ácido (R)-1-(4-(4-metoxifenil)-4-oxobutanamido)-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)etilborónico



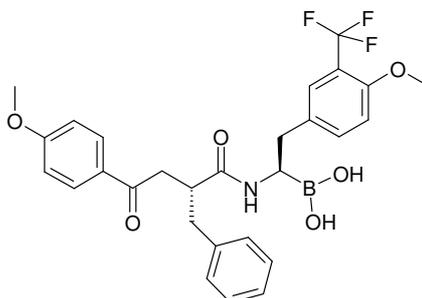
- 10 Sólido de color marrón pálido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,90 (dd, *J* = 1,92, 6,96 Hz, 2H), 7,26 (d, *J* = 8,64 Hz, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,12 Hz, 2H), 7,00-7,03 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,08-3,12 (m, 3H), 2,78-2,83 (m, 1H), 2,65-2,70 (m, 1H), 2,39 (t, *J* = 6,88 Hz, 2H). EM (ESI⁺): 422,2 [M+H-H₂O]. HPLC (método A): tR 4,0 min, pureza en HPLC 97,3 %

Ejemplo 44: ácido ((1R)-1-(2-bencil-4-(4-metoxifenil)-4-oxobutanamido)-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)borónico



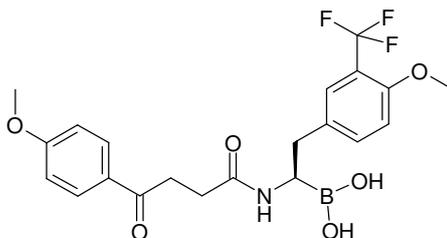
- 15 Sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,82 (d, *J* = 8,88 Hz, 2H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,14-7,18 (m, 3H), 7,05-7,07 (m, 4H), 6,98 (d, *J* = 8,92 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,18-3,24 (m, 1H), 2,95-3,04 (m, 2H), 2,73-2,83 (m, 2H), 2,59-2,71 (m, 3H). EM (ESI⁺): 512,2 [M+H-H₂O]. HPLC (método A): tR 4,9 min; pureza en HPLC 73,2 % + 19,5 %

Ejemplo 45: ácido ((R)-1-((R)-2-bencil-4-(4-metoxifenil)-4-oxobutanamido)-2-(4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)etil)borónico



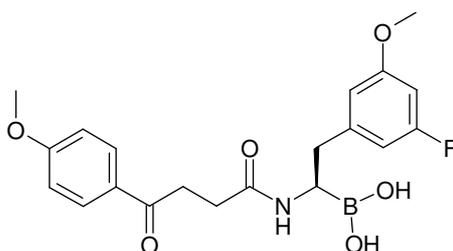
- 20 Sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,82 (d, *J* = 8,92 Hz, 2H), 7,32-7,32 (m, 1H), 7,21-7,26 (m, 3H), 7,13-7,18 (m, 3H), 6,97-6,99 (m, 3H), 3,81-3,83 (m, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,14-3,16 (m, 1H), 2,98-3,07 (m, 2H), 2,68-2,84 (m, 3H), 2,53-2,60 (m, 2H). EM (ESI⁺): 526,2 [M+H-H₂O]. HPLC (método A): tR 4,7 min, pureza en HPLC 95,8 %

Ejemplo 46: ácido (R)-2-(4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)-1-(4-(4-metoxifenil)-4-oxobutanamido)etilborónico



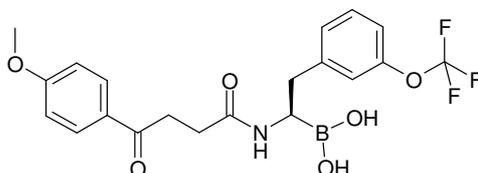
Sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,88-7,92 (m, 2H), 7,38-7,39 (m, 2H), 7,10 (d, $J = 8,84$ Hz, 1H), 7,00-7,04 (m, 2H), 3,81 (s, 6H), 3,05-3,13 (m, 3H), 2,75-2,80 (m, 1H), 2,61-2,67 (m, 1H), 2,32-2,40 (m, 2H). EM (ESI+): 436,2 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]$. HPLC (método A): tR 3,9 min, pureza en HPLC 95,7 %

5 **Ejemplo 47: ácido (R)-2-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1-(4-(4-metoxifenil)-4-oxobutanamido)etilborónico**



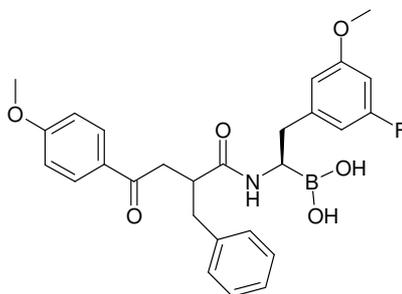
Sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,91 (d, $J = 8,84$ Hz, 2H), 7,02 (d, $J = 8,88$ Hz, 2H), 6,55-6,59 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,09-3,13 (m, 3H), 2,73-2,78 (m, 1H), 2,60-2,66 (m, 1H), 2,49-2,50 (m, 2H), 2,38-2,40 (m, 1H). EM (ESI+): 386,2 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]$. HPLC (método A): tR 3,4 min, pureza en HPLC 99,3 %

10 **Ejemplo 48: ácido (R)-1-(4-(4-metoxifenil)-4-oxobutanamido)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)etilborónico**



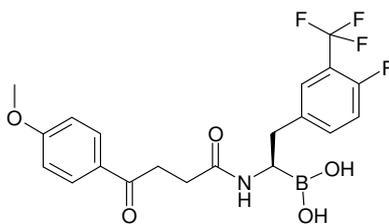
Sólido blanquecino. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,89-7,92 (m, 2H), 7,34-7,38 (m, 1H), 7,18-7,20 (m, 1H), 7,13-7,14 (m, 2H), 7,00-7,04 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,08-3,17 (m, 3H), 2,82-2,87 (m, 1H), 2,70-2,73 (m, 1H), 2,39-2,40 (m, 2H). EM (ESI+): 422,2 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]$. HPLC (método A): tR 4,0 min, pureza en HPLC 99,0 %

15 **Ejemplo 49: ácido ((1R)-1-(2-bencil-4-(4-metoxifenil)-4-oxobutanamido)-2-(3-fluoro-5-metoxifenil)etil)borónico**



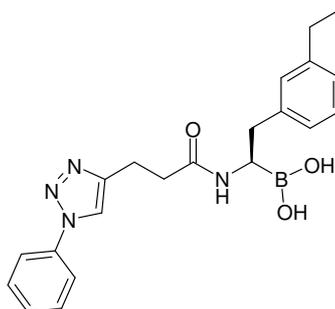
Sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,79-7,80 (m, 2H), 7,11-7,25 (m, 5H), 6,95-6,97 (m, 2H), 6,43-6,49 (m, 2H), 6,35 (d, $J = 9,36$ Hz, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,19-3,25 (m, 1H), 3,00-3,02 (m, 1H), 2,77-2,98 (m, 3H), 2,61-2,66 (m, 2H), 2,44-2,46 (m, 1H). EM (ESI+): 476,2 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]$. HPLC (método A): tR 4,4 min; pureza en HPLC 72,2 % + 23,0 %

Ejemplo 50: ácido (R)-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(4-(4-metoxifenil)-4-oxobutanamido)etilborónico



Sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,89 (d, *J* = 8,00 Hz, 2H), 7,48-7,52 (m, 2H), 7,29-7,34 (m, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,00 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,07-3,12 (m, 3H), 2,81-2,86 (m, 1H), 2,66-2,72 (m, 1H), 2,50-2,51 (m, 2H), 2,35-2,39 (m, 2H). EM (ESI⁺): 424,2 [M+H-H₂O]. HPLC (método A): t_R 4,0 min, pureza en HPLC 98,6 %

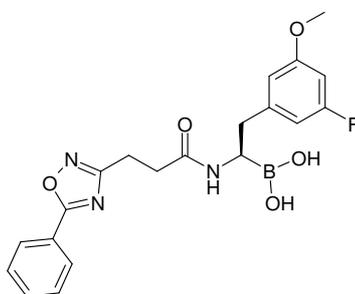
5 **Ejemplo 58: ácido (R)-(2-(3-etilfenil)-1-(3-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propanamido)etil)borónico**



Sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,40 (s, 1H), 7,83-7,83 (m, 2H), 7,54-7,58 (m, 2H), 7,44-7,47 (m, 1H), 7,05-7,09 (m, 1H), 6,87-6,94 (m, 3H), 3,12-3,16 (m, 1H), 2,86-2,90 (m, 2H), 2,73-2,74 (m, 1H), 2,60-2,66 (m, 1H), 2,41-2,51 (m, 4H), 1,11 (t, *J* = 7,60 Hz, 3H). EM (ESI⁺): 375,2 [M+H-H₂O]. HPLC (método A): t_R 3,6 min, pureza en HPLC 96,8 %

10

Ejemplo 61: ácido (R)-(2-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1-(3-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propanamido)etil)borónico

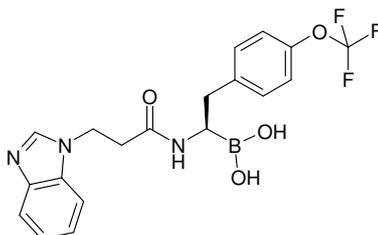


Sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,03-8,03 (m, 2H), 7,57-7,68 (m, 3H), 6,47-6,52 (m, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,11-3,14 (m, 1H), 2,90-2,94 (m, 2H), 2,71-2,76 (m, 1H), 2,58-2,63 (m, 1H), 2,51-2,53 (m, 2H). EM (ESI⁺): 396,2 [M+H-H₂O]. HPLC (método A): t_R 3,6 min, pureza en HPLC 97,1 %

15

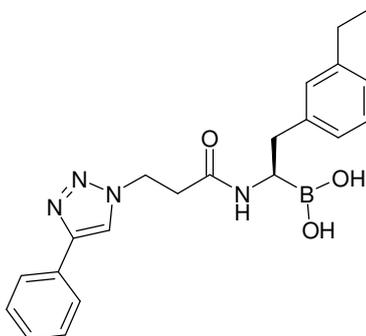
Los compuestos siguientes se prepararon según el mismo protocolo en dos etapas descrito para el ejemplo 1:

Ejemplo 51: ácido (R)-(1-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)propanamido)-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)borónico



Sólido blanquecino. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,09 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 7,56$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 7,68$ Hz, 1H), 7,19-7,28 (m, 2H), 6,96 (d, $J = 8,08$ Hz, 2H), 6,85 (d, $J = 8,56$ Hz, 2H), 4,40 (t, $J = 6,32$ Hz, 2H), 3,07-3,10 (m, 1H), 2,49-2,70 (m, 4H). EM (ESI+): 426,0 [M+Na-H $_2$ O]. HPLC (método A): tR 3,2 min, pureza en HPLC 96,5 %

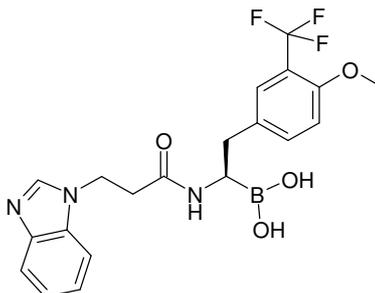
Ejemplo 52: ácido (R)-(2-(3-etilfenil)-1-(3-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)propanamido)etil)borónico



5

Sólido blanquecino. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,30 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 7,20$ Hz, 2H), 7,41 (t, $J = 7,76$ Hz, 3H), 7,29-7,33 (m, 1H), 7,00 (t, $J = 7,52$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 7,88$ Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,75 (d, $J = 7,40$ Hz, 1H), 3,07-3,11 (m, 1H), 2,66-2,70 (m, 3H), 2,55-2,57 (m, 1H), 2,39-2,44 (m, 2H), 1,03 (t, $J = 7,96$ Hz, 3H). EM (ESI+): 397,2 [M+Na-H $_2$ O]. HPLC (método A): tR 3,7 min, pureza en HPLC 96,5 %

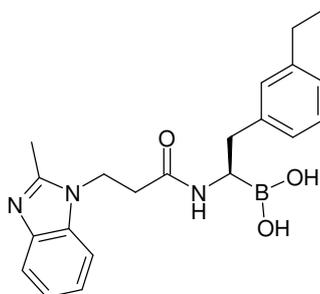
Ejemplo 53: ácido (R)-(1-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)propanamido)-2-(4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)etil)borónico



Sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,09 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,24$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 7,40$ Hz, 1H), 7,19-7,29 (m, 3H), 6,91 (dd, $J = 1,92, 8,54$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 8,56$ Hz, 1H), 4,39 (t, $J = 6,76$ Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,09-3,13 (m, 1H), 2,67-2,70 (m, 1H), 2,54-2,61 (m, 3H). EM (ESI+): 440,0 [M+Na-H $_2$ O]. HPLC (método A): tR 3,0 min, pureza en HPLC 94,5 %

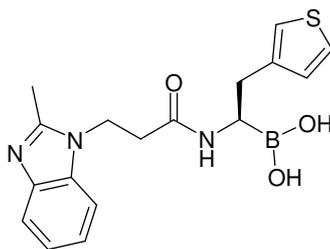
15

Ejemplo 54: ácido (R)-(2-(3-etilfenil)-1-(3-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propanamido)etil)borónico



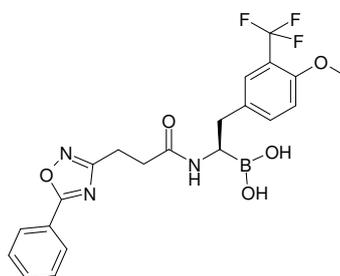
Sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,43-7,50 (m, 2H), 7,13-7,17 (m, 2H), 6,89-6,99 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,59 (d, $J = 7,40$ Hz, 1H), 4,28-4,32 (m, 2H), 3,10-3,13 (m, 1H), 2,52-2,62 (m, 4H), 2,40-2,44 (m, 2H), 1,07 (t, $J = 7,60$ Hz, 3H). EM (ESI+): 384,2 [M+Na-H $_2$ O]. HPLC (método A): tR 3,0 min, pureza en HPLC 98,7 %

20

Ejemplo 55: ácido (R)-(1-(3-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propanamido)-2-(tiofen-3-il)etil)borónico

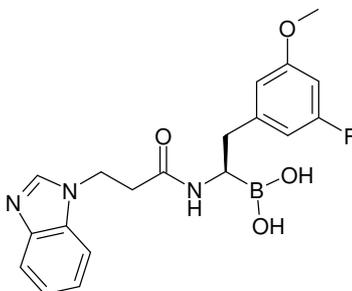
5

Sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,44-7,50 (m, 2H), 7,11-7,25 (m, 3H), 6,65-6,68 (m, 2H), 4,28-4,37 (m, 2H), 3,09-3,12 (m, 1H), 2,51-2,68 (m, 7H). EM (ESI+): 362,2 $[\text{M}+\text{Na}-\text{H}_2\text{O}]$. HPLC (método A): tR 2,0 min, pureza en HPLC 93,7 %

Ejemplo 56: ácido (R)-(2-(4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propanamido)-etil)borónico

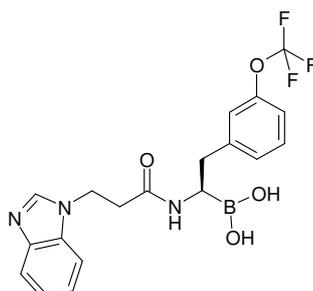
10

Sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (d, $J = 7,20$ Hz, 2H), 7,59-7,70 (m, 3H), 7,31-7,35 (m, 2H), 7,04 (d, $J = 8,44$ Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,14-3,17 (m, 1H), 2,90-2,94 (m, 2H), 2,76-2,81 (m, 1H), 2,63-2,68 (m, 1H), 2,48-2,49,00 (m, 2H). EM (ESI+): 446,2 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]$. HPLC (método A): tR 4,0 min, pureza en HPLC 97,7 %

Ejemplo 57: ácido (R)-(1-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)propanamido)-2-(3-fluoro-5-metoxifenil)etil)borónico

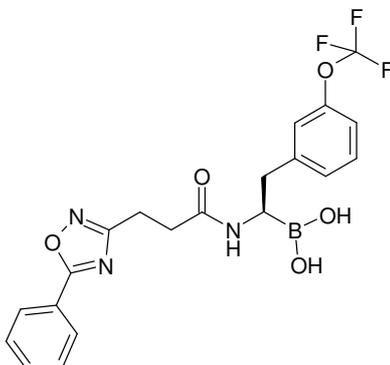
15

Sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,07 (s, 1H), 7,54-7,62 (m, 2H), 7,17-7,26 (m, 2H), 6,51-6,54 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,37-6,45 (m, 1H), 4,36-4,40 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,11-3,14 (m, 1H), 2,53-2,69 (m, 4H). EM (ESI+): 390,2 $[\text{M}+\text{Na}-\text{H}_2\text{O}]$. HPLC (método A): tR 2,5 min, pureza en HPLC 98,8 %

Ejemplo 59: ácido (R)-(1-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)propanamido)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)borónico

Sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,08 (s, 1H), 7,55-7,57 (m, 1H), 7,61-7,63 (m, 1H), 7,15-7,26 (m, 3H), 7,05-7,07 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,81-6,83 (m, 1H), 4,39 (t, *J* = 6,72 Hz, 2H), 3,15 (t, *J* = 5,60 Hz, 1H), 2,73-2,78 (m, 1H), 2,57-2,65 (m, 3H). EM (ESI⁺): 426,2 [M+Na-H₂O]. HPLC (método A): tR 3,1 min, pureza en HPLC 99,6 %

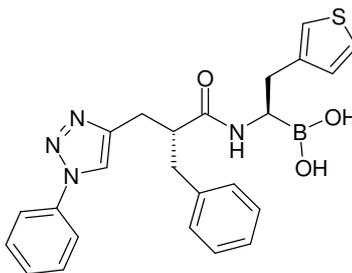
Ejemplo 60: ácido (R)-1-(3-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propanamido)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)etilborónico



5

Sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,04-8,05 (m, 2H), 7,58-7,70 (m, 3H), 7,29-7,33 (m, 1H), 7,08-7,29 (m, 3H), 3,17-3,21 (m, 1H), 2,82-2,93 (m, 3H), 2,67-2,73 (m, 1H), 2,49-2,51 (m, 2H). EM (ESI⁺): 432,0 [M+H-H₂O]. HPLC (método A): tR 4,2 min, pureza en HPLC 98,3 %

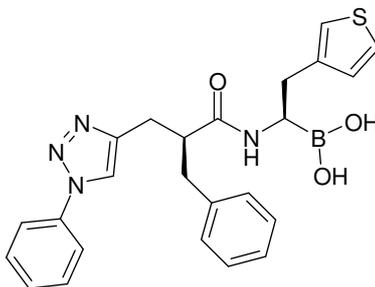
Ejemplo 62: ácido ((R)-1-((R)-2-bencil-3-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propanamido)-2-(tiofen-3-il)etil)borónico



10

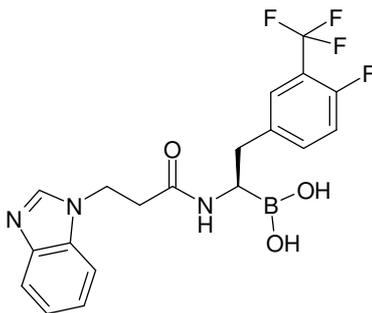
Sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,39 (s, 1H), 7,76-7,78 (m, 2H), 7,53-7,57 (m, 2H), 7,44-7,46 (m, 1H), 7,23-7,27 (m, 3H), 7,16-7,18 (m, 3H), 6,62-6,67 (m, 2H), 3,07-3,10 (m, 1H), 2,81-2,94 (m, 3H), 2,71-2,75 (m, 1H), 2,56-2,66 (m, 3H). EM (ESI⁺): 443,2 [M+H-H₂O]. HPLC (método A): tR 4,0 min, pureza en HPLC 97,7 %

Ejemplo 63: ácido ((R)-1-((S)-2-bencil-3-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propanamido)-2-(tiofen-3-il)etil)borónico

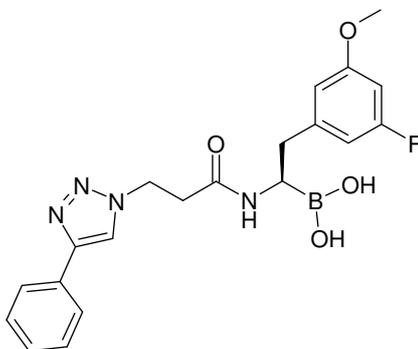


15

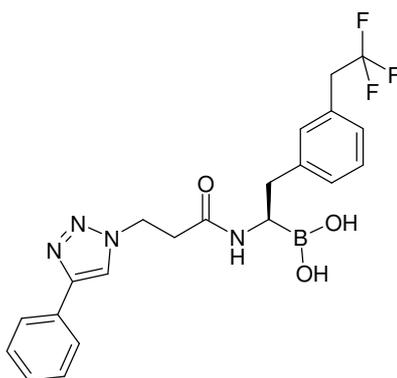
Sólido de color blanco. RMN ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,39 (s, 1H), 7,75-7,77 (m, 2H), 7,52-7,56 (m, 2H), 7,44-7,45 (m, 1H), 7,23-7,27 (m, 2H), 7,15-7,19 (m, 4H), 6,61-6,64 (m, 2H), 2,84-2,95 (m, 4H), 2,63-2,70 (m, 3H), 2,52-2,54 (m, 1H). EM (ESI⁺): 443,2 [M+H-H₂O]. HPLC (método A): tR 4,0 min, pureza en HPLC 99,6 %

Ejemplo 64: ácido (R)-(1-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)propanamido)-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etil)borónico

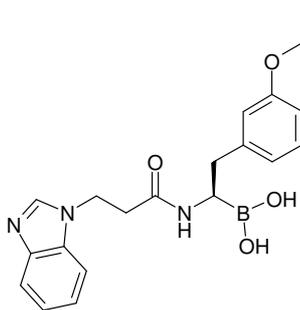
5 Sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,07 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,00 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,00 Hz, 1H), 7,39-7,41 (m, 1H), 7,18-7,27 (m, 2H), 7,04-7,10 (m, 2H), 4,38 (t, *J* = 6,60 Hz, 2H), 3,08-3,12 (m, 1H), 2,71-2,76 (m, 1H), 2,56-2,62 (m, 3H). EM (ESI⁺): 428,0 [M+Na-H₂O]. HPLC (método A): t_R 3,1 min, pureza en HPLC 98,8 %

Ejemplo 65: ácido (R)-(2-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1-(3-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)propanamido)etil)borónico

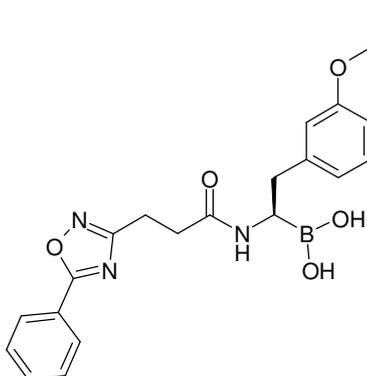
10 Sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,37 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,00 Hz, 2H), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,29-7,32 (m, 1H), 6,46-6,53 (m, 3H), 4,55 (t, *J* = 6,80 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,13-3,17 (m, 1H), 2,58-2,75 (m, 4H). EM (ESI⁺): 395,3 [M+H-H₂O]. HPLC (método A): t_R 3,4 min, pureza en HPLC 98,6 %

Ejemplo 66: ácido (R)-(1-(3-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)propanamido)-2-(3-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)etil)borónico

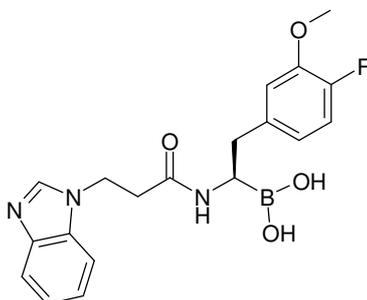
15 Sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,40 (s, 1H), 7,77-7,80 (m, 2H), 7,40-7,43 (m, 2H), 7,23-7,33 (m, 2H), 7,01-7,05 (m, 3H), 4,54 (t, *J* = 6,80 Hz, 2H), 3,15-3,19 (m, 1H), 2,79-2,83 (m, 1H), 2,63-2,69 (m, 3H). EM (ESI⁺): 431,0 [M+H-H₂O]. HPLC (método A): t_R 4,0 min, pureza en HPLC 96,2 %

Ejemplo 67: ácido (R)-(1-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)propanamido)-2-(3-etoxifenil)etil)borónico

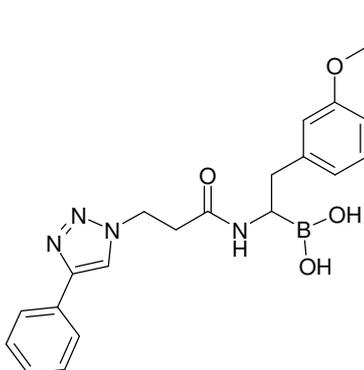
5 Sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,07 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,60 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,60 Hz, 1H), 7,17-7,26 (m, 2H), 6,95 (t, *J* = 8,00 Hz, 1H), 6,58-6,63 (m, 2H), 6,39 (d, *J* = 8,00 Hz, 1H), 4,39 (t, *J* = 6,40 Hz, 2H), 3,85-3,90 (m, 2H), 3,11-3,13 (m, 1H), 2,55-2,64 (m, 4H), 1,24 (t, *J* = 6,80 Hz, 3H). EM (ESI⁺): 386,2 [M+Na-H₂O]. HPLC (método A): t_R 2,5 min, pureza en HPLC 98,5 %

Ejemplo 68: ácido (R)-(2-(3-etoxifenil)-1-(3-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propanamido)etil)borónico

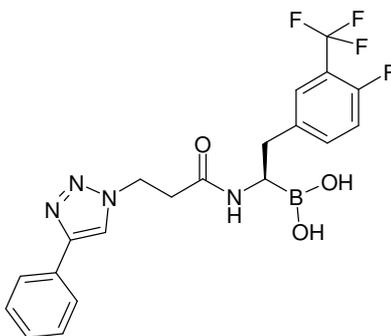
10 Sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,05 (d, *J* = -8,00 Hz, 2H), 7,65-7,69 (m, 1H), 7,58-7,62 (m, 2H), 7,06 (t, *J* = 7,60 Hz, 1H), 6,63-6,67 (m, 3H), 3,89-3,94 (m, 2H), 3,14-3,17 (m, 1H), 2,92 (t, *J* = 7,60 Hz, 2H), 2,71-2,76 (m, 1H), 2,61-2,64 (m, 1H), 2,52-2,59 (m, 2H), 1,26-1,28 (m, 3H). EM (ESI⁺): 392,3 [M+H-H₂O]. HPLC (método A): t_R 3,7 min, pureza en HPLC 98,7 %

Ejemplo 69: ácido (R)-(1-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)propanamido)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)etil)borónico

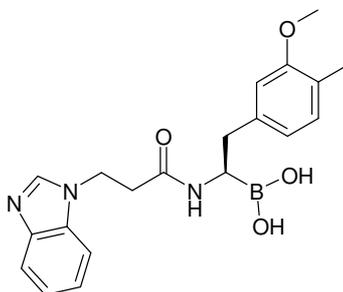
15 Sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,07 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,00 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,00 Hz, 1H), 7,19-7,27 (m, 2H), 6,74-6,81 (m, 2H), 6,27-6,30 (m, 1H), 4,40 (t, *J* = 6,40 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,05-3,09 (m, 1H), 2,60-2,64 (m, 3H), 2,54-2,58 (m, 1H). EM (ESI⁺): 386,2 [M+H-H₂O]. HPLC (método A): t_R 2,4 min, pureza en HPLC 96,6 %

Ejemplo 70: ácido (2-(3-etoxifenil)-1-(3-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)propanamido)etil)borónico

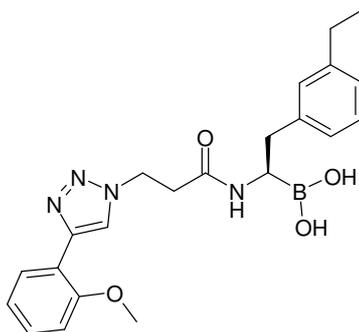
5 Sólido de color blanco. RMN¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,34 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,00 Hz, 2H), 7,42 (t, *J* = 13,88 Hz, 2H), 7,29-7,33 (m, 1H), 6,99-7,03 (m, 1H), 6,59-6,62 (m, 2H), 6,55 (d, *J* = 8,00 Hz, 1H), 4,55 (t, *J* = 7,24 Hz, 2H), 3,85-3,91 (m, 2H), 3,12-3,15 (m, 1H), 2,66-2,71 (m, 3H), 2,58-2,61 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,00 Hz, 3H). EM (ESI⁺): 413,3 [M+Na-H₂O]. HPLC (método A): tR 3,4 min, pureza en HPLC 98,5 %

Ejemplo 71: ácido (R)-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)propanamido)etil)borónico

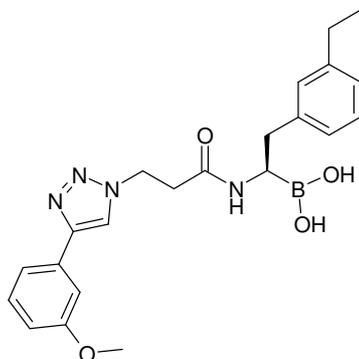
10 Sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,35 (s, 1H), 7,76-7,78 (m, 2H), 7,39-7,45 (m, 3H), 7,29-7,32 (m, 2H), 7,15-7,20 (m, 1H), 4,53 (t, *J* = 8,00 Hz, 2H), 3,11-3,14 (m, 1H), 2,77-2,82 (m, 1H), 2,62-2,69 (m, 3H). EM (ESI⁺): 433,3 [M+H-H₂O]. HPLC (método A): tR 3,9 min, pureza en HPLC 98,1 %

Ejemplo 72: ácido (R)-(1-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)propanamido)-2-(3-metoxi-4-metilfenil)etil)borónico

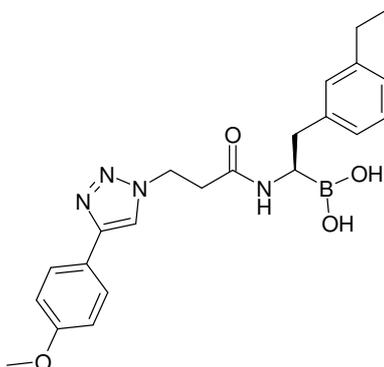
15 Sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,06 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,00 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,00 Hz, 1H), 7,19-7,27 (m, 2H), 6,77 (d, *J* = 8,00 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,26 (d, *J* = 8,00 Hz, 1H), 4,40 (t, *J* = 6,40 Hz, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,09 (t, *J* = 7,20 Hz, 1H), 2,58-2,63 (m, 4H), 1,98 (s, 3H). EM (ESI⁺): 386,2 [M+Na-H₂O]. HPLC (método A): tR 2,7 min, pureza en HPLC 97,1 %

Ejemplo 73: ácido (R)-(2-(3-etilfenil)-1-(3-(4-(2-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propanamido)etil)borónico

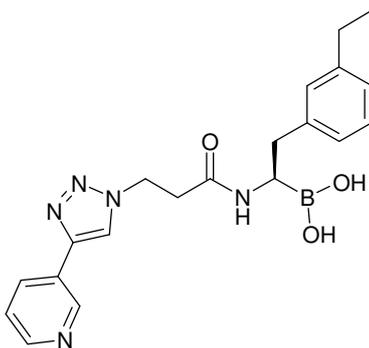
5 Sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,25 (s, 1H), 8,07-8,09 (m, 1H), 7,28-7,32 (m, 1H), 6,97-7,09 (m, 3H), 6,87 (d, *J* = 8,00 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,00 Hz, 1H), 4,56 (t, *J* = 8,00 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,13-3,17 (m, 1H), 2,59-2,71 (m, 4H), 2,37-2,43 (m, 2H), 1,03 (t, *J* = 8,00 Hz, 3H). EM (ESI+): 427,2 [M+Na-H₂O]. HPLC (método A): tR 3,8 min, pureza en HPLC 97,6 %

Ejemplo 74: ácido (R)-(2-(3-etilfenil)-1-(3-(4-(3-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propanamido)etil)borónico

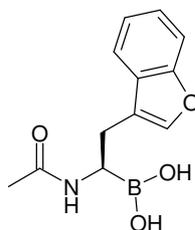
10 Sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,37 (s, 1H), 7,33-7,35 (m, 3H), 6,99-7,03 (m, 1H), 6,84-6,90 (m, 3H), 6,78 (d, *J* = 8,00 Hz, 1H), 4,55 (t, *J* = 12,00 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,10-3,14 (m, 1H), 2,65-2,69 (m, 3H), 2,58-2,60 (m, 1H), 2,41-2,46 (m, 2H), 1,06-1,08 (m, 3H). EM (ESI+): 427,2 [M+Na-H₂O]. HPLC (método A): tR 3,7 min, pureza en HPLC 98,0 %

Ejemplo 75: ácido (R)-(2-(3-etilfenil)-1-(3-(4-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propanamido)etil)borónico

15 Sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,23 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,00 Hz, 2H), 6,96-7,04 (m, 4H), 6,85-6,91 (m, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,00 Hz, 1H), 4,53 (t, *J* = 8,00 Hz, 2H), 3,11-3,15 (m, 1H), 2,54-2,73 (m, 4H), 2,42-2,45 (m, 2H), 1,05-1,09 (m, 3H). EM (ESI+): 427,2 [M+Na-H₂O]. HPLC (método A): tR 3,6 min, pureza en HPLC 98,1 %

Ejemplo 76: ácido (R)-(2-(3-etilfenil)-1-(3-(4-(piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propanamido)etil)borónico

Sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,95 (s, 1H), 8,45-8,49 (m, 2H), 8,15-8,17 (m, 1H), 7,46-7,49 (m, 1H), 6,98-7,02 (m, 1H), 6,83-6,88 (m, 2H), 6,77 (d, *J* = 8,00 Hz, 1H), 4,55-4,59 (m, 2H), 3,11-3,13 (m, 1H), 2,67-2,70 (m, 3H), 2,57-2,59 (m, 1H), 2,39-2,45 (m, 2H), 1,04 (t, *J* = 8,00 Hz, 3H). EM (ESI⁺): 398,3 [M+Na-H₂O]. HPLC (método A): tR 2,4 min, pureza en HPLC 97,9 %

Ejemplo 78: ácido (R)-(1-acetamido-2-(benzofuran-3-il)etil)borónico (compuesto de referencia)**Etapas 1:** éster de (+)-pinanediol del ácido (R)-(1-acetamido-2-(benzofuran-3-yl)etil)borónico

Una solución enfriada (-10 °C) del compuesto intermedio 18 (700 mg; 1,54 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) se trató con diisopropiletilamina (0,8 ml; 4,6 mmol) y cloruro de acetilo (0,09 ml; 1,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida manteniendo una temperatura externa del baño por debajo de 30 °C y, a continuación, se añadieron 25 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto deseado (520 mg, 88 %) se aisló mediante purificación en cromatografía en gel de sílice, que se eluyó con metanol al 2 % en diclorometano.

EM (ESI⁺): 382,3

Etapas 2: ácido (R)-(1-acetamido-2-(benzofuran-3-il)etil)borónico

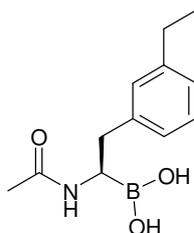
Una solución enfriada (0 °C) de éster de (+)-pinanediol del ácido (R)-(1-acetamido-2-(benzofuran-3-il)etil)borónico (520 mg; 1,35 mmol) en metanol/pentano (1:1, 30 ml) se trató con ácido 2-metilpropil borónico (545 mg; 5,4 mmol) y una solución acuosa de HCl (1,5 N; 1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo tres veces con pentano. La capa acuosa de metanol se concentró a temperatura inferior a 30 °C. El residuo se trató con hielo y se basificó con una solución acuosa de NaOH (2 N) y se extrajo tres veces con diclorometano (desechado). A continuación, la capa acuosa se acidificó con una solución acuosa de HCl (1,5 N) y se extrajo tres veces con diclorometano. La capa de DCM se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró hasta obtener un residuo sólido, que se trituró con éter dietílico y se liofilizó para obtener el compuesto del título (42 mg, 26 %) como un sólido de color blanco.

RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,64 (s, 1H), 7,58-7,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,48-7,50 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,19-7,28 (m, 2H), 3,09-3,13 (m, 1H), 2,81-2,86 (m, 1H), 2,69-2,75 (m, 1H), 1,77 (s, 3H).

EM (ESI⁺): 230,0 [M+H-H₂O], HPLC (método A): tR 2,0 min; pureza en HPLC 98,8 %

Los siguientes compuestos se sintetizaron empleando el mismo procedimiento seguido para el ejemplo 78

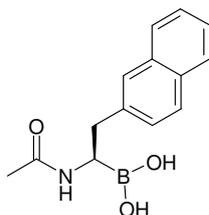
Ejemplo 77: ácido (R)-(1-acetamido-2-(3-etilfenil)etil)borónico (compuesto de referencia)



Sólido de color rosa pálido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,11-7,15 (m, 1H), 6,93-6,98 (m, 3H), 2,98-3,01 (m, 1H), 2,71-2,76 (m, 1H), 2,49-2,54 (m, 3H), 1,77 (s, 3H), 1,10-1,14 (m, 3H).

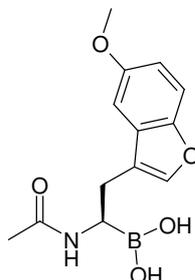
EM (ESI+): 218,0 [M+H-H₂O]. HPLC (método A): tR 2,4 min, pureza en HPLC 98,0 %

5 **Ejemplo 95: ácido (R)-(1-acetamido-2-(naftalen-2-il)etil)borónico (compuesto de referencia)**



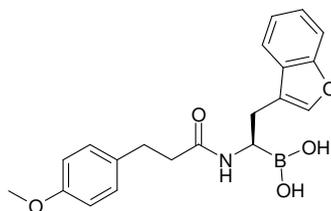
Sólido de color blanco. RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,76-7,78 (m, 3H), 7,61 (s, 1H), 7,38-7,46 (m, 2H), 7,32-7,35 (m, 1H), 3,04-3,08 (m, 1H), 2,90-2,95 (m, 1H), 2,73-2,78 (m, 1H), 1,79 (s, 3H). EM (ESI+): 240,3 [M+H-H₂O]. HPLC (método A): tR 2,6 min, pureza en HPLC 92,4 %

10 **Ejemplo 108: ácido (R)-(1-acetamido-2-(5-metoxibenzofuran-3-il)etil)borónico (compuesto de referencia)**



Sólido de color blanco. RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,60 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,88 Hz, 1H), 7,09-7,10 (m, 1H), 6,84 (dd, J = 2,56, 8,92 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,08-3,12 (m, 1H), 2,78-2,83 (m, 1H), 2,66-2,72 (m, 1H), 1,79 (s, 3H). EM (ESI+): 260,0 [M+H-H₂O]. HPLC (método A): tR 2,2 min, pureza en HPLC 96,5 %

15 **Ejemplo 79: ácido (R)-(2-(benzofuran-3-il)-1-(3-(4-metoxifenil)propanamido)etil)borónico**



Etapa 1: éster de pinacol del ácido (R)-(2-(benzofuran-3-il)-1-(3-(4-metoxifenil)propanamido)etil)borónico.

20 Una solución enfriada (-10 °C) del compuesto intermedio 18 (170 mg; 0,37 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidro (20 ml) se trató con diisopropiletamina (0,2 ml; 1,1 mmol) y ácido 3-(4-metoxifenil)propiónico (67 mg; 0,37 mmol) y TBTU (142 mg; 0,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida manteniendo una temperatura externa del baño por debajo de 30 °C y, a continuación, se añadieron

25 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto deseado (160 mg, 86 %) se aisló mediante purificación en cromatografía en gel de sílice, que se eluyó con acetato de etilo al 40 % en éter de petróleo.

EM (ESI+): 502,2

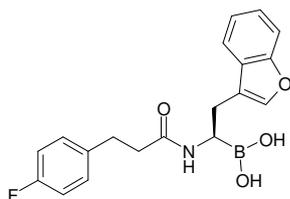
5 **Etapla 2:** ácido (R)-(2-(benzofuran-3-il)-1-(3-(4-metoxifenil)propanamido)etil)borónico

10 Una solución enfriada (0 °C) de éster de pinacol del ácido (R)-(2-(benzofuran-3-il)-1-(3-(4-metoxifenil)propanamido)etil)borónico (160 mg; 0,32 mmol) en metanol/pentano (1:1, 20 ml) se trató con ácido 2-metilpropil borónico (129 mg; 1,3 mmol) y una solución acuosa de HCl (1,5 N; 0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo tres veces con pentano. La capa acuosa de metanol se concentró a temperatura inferior a 30 °C. El residuo se trató con hielo y se basificó con una solución acuosa de NaOH (2 N) y se extrajo tres veces con diclorometano (desechado). A continuación, la capa acuosa se acidificó con una solución acuosa de HCl (1,5 N) y se extrajo tres veces con diclorometano. La capa de DCM se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró hasta obtener un residuo sólido, que se trituró con éter dietílico y se liofilizó para obtener el compuesto del título (25 mg, 21 %) como un sólido de color blanco.

15 RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,57 (d, *J* = 7,68 Hz, 1H), 7,49 (t, *J* = 3,92 Hz, 2H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,06 (d, *J* = 8,44 Hz, 2H), 6,77 (d, *J* = 8,48 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,15-3,17 (m, 1H), 2,65-2,81 (m, 5H), 2,30 (t, *J* = 7,32 Hz, 2H). EM (ESI+): 350,3 [M+H-H₂O]. HPLC (método A): tR 3,5 min, pureza en HPLC 93,8 %

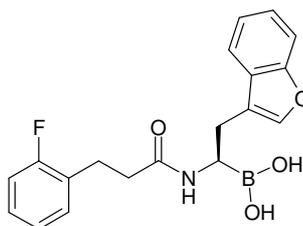
Los siguientes compuestos se sintetizaron empleando el mismo procedimiento seguido para el ejemplo 79

Ejemplo 80: ácido (R)-(2-(benzofuran-3-il)-1-(3-(4-fluorofenil)propanamido)etil)borónico



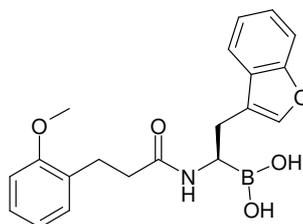
20 Sólido blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 400 MHz, DMSO-d₆: δ 7,57 (d, *J* = 7,16 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 6,88 Hz, 1H), 7,15-7,28 (m, 4H), 6,99-7,04 (m, 2H), 3,18 (t, *J* = 5,72 Hz, 1H), 2,80-2,81 (m, 1H), 2,71-2,75 (m, 3H), 2,32 (t, *J* = 7,28 Hz, 2H). EM (ESI+): 338,3 [M+H-H₂O]. HPLC (método A): tR 3,7 min, pureza en HPLC 99,0 %

Ejemplo 81: ácido (R)-(2-(benzofuran-3-il)-1-(3-(2-fluorofenil)propanamido)etil)borónico



25 Sólido blanquecino. RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,57 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,50-7,52 (m, 2H), 7,18-7,28 (m, 4H), 7,02-7,12 (m, 2H), 3,18-3,21 (m, 1H), 2,73-2,82 (m, 4H), 2,34 (t, *J* = 7,36 Hz, 2H). EM (ESI+): 338,3 [M+H-H₂O]. HPLC (método A): tR 3,7 min, pureza en HPLC 97,9 %

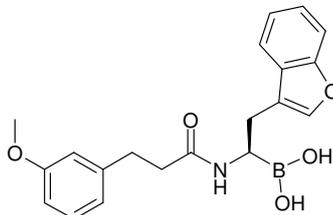
Ejemplo 82: ácido (R)-(2-(benzofuran-3-il)-1-(3-(2-metoxifenil)propanamido)etil)borónico



30

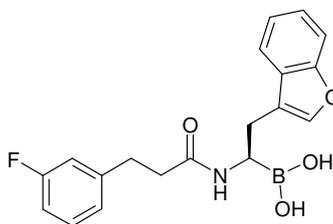
Sólido de color rosa pálido. RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,57 (d, *J* = 7,00 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,36 Hz, 2H), 7,20-7,28 (m, 2H), 7,12-7,19 (m, 1H), 7,05-7,07 (m, 1H), 6,91 (d, *J* = 7,80 Hz, 1H), 6,77-6,81 (m, 1H), 3,73 (s, 1H), 3,12-3,15 (m, 1H), 2,79-2,81 (m, 1H), 2,68-2,74 (m, 3H), 2,29 (t, *J* = 7,20 Hz, 2H). EM (ESI⁺): 350,3 [M+H-H₂O]. HPLC (método A): tR 3,7 min, pureza en HPLC 98,1 %

5 **Ejemplo 84: ácido (R)-(2-(benzofuran-3-il)-1-(3-(3-metoxifenil)propanamido)etil)borónico**



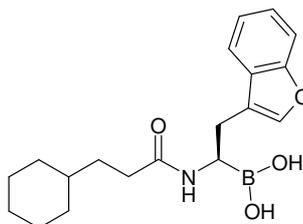
Sólido de color blanco. RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,57 (d, *J* = 7,08 Hz, 1H), 7,47-7,49 (m, 2H), 7,19-7,28 (m, 2H), 7,14 (t, *J* = 7,96 Hz, 1H), 6,70-6,73 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,16-3,19 (m, 1H), 2,80-2,81 (m, 1H), 2,69-2,74 (m, 3H), 2,34 (t, *J* = 7,32 Hz, 2H). EM (ESI⁺): 350,3 [M+H-H₂O]. HPLC (método A): tR 3,6 min, pureza en HPLC 99,7 %

10 **Ejemplo 85: ácido (R)-(2-(benzofuran-3-il)-1-(3-(3-fluorofenil)propanamido)etil)borónico**



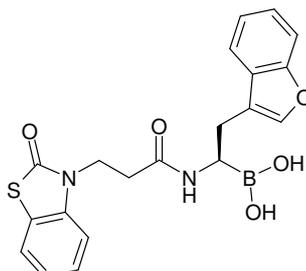
Sólido de color blanco. RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,56-7,58 (m, 1H), 7,47-7,49 (m, 2H), 7,19-7,28 (m, 3H), 6,93-7,00 (m, 3H), 3,17-3,20 (m, 1H), 2,68-2,85 (m, 4H), 2,36 (t, *J* = 7,36 Hz, 2H). EM (ESI⁺): 338,3 [M+H-H₂O]. HPLC (método A): tR 3,7 min, pureza en HPLC 98,4 %

15 **Ejemplo 86: ácido (R)-(2-(benzofuran-3-il)-1-(3-(ciclohexil)propanamido)etil)borónico**



Sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,58-7,62 (m, 2H), 7,48 (d, *J* = 7,92 Hz, 1H), 7,19-7,28 (m, 2H), 3,10-3,13 (m, 1H), 2,80-2,85 (m, 1H), 2,68-2,72 (m, 1H), 2,05 (t, *J* = 7,92 Hz, 2H), 1,56-1,59 (m, 5H), 1,27-1,32 (m, 2H), 1,04-1,08 (m, 4H), 0,74-0,80 (m, 2H). EM (ESI⁺): 326,3 [M+H-H₂O]. HPLC (método A): tR 4,2 min, pureza en HPLC 99,2 %

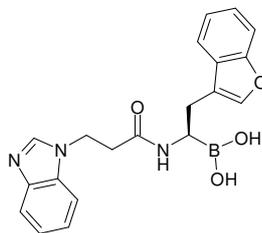
20 **Ejemplo 87: ácido (R)-(2-(benzofuran-3-il)-1-(3-(2-oxobenzod[tiazol-3(2H)-il)propanamido)etil)borónico**



ES 2 699 267 T3

Sólido de color blanco. RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,57 (d, *J* = 7,84 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,56 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,04 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,13-7,34 (m, 5H), 4,05-4,09 (m, 2H), 3,14-3,84 (m, 1H), 2,75-2,80 (m, 1H), 2,64-2,70 (m, 1H), 2,43-2,49 (m, 2H). EM (ESI⁺): 393,0 [M+H-H₂O]. HPLC (método A): tR 3,6 min, pureza en HPLC 98,8 %

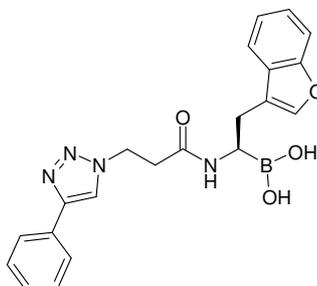
Ejemplo 88: ácido (R)-(1-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)propanamido)-2-(benzofuran-3-il)etil)borónico



5

Sólido de color blanco. RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,09 (s, 1H), 7,61-7,63 (m, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,44 Hz, 1H), 7,43-7,46 (m, 2H), 7,18-7,27 (m, 4H), 7,09-7,13 (m, 1H), 4,39-4,43 (m, 2H), 3,13-3,17 (m, 1H), 2,72-2,86 (m, 1H), 2,50-2,66 (m, 3H). EM (ESI⁺): 382,3 [M+Na-H₂O]. HPLC (método A): tR 2,6 min, pureza en HPLC 94,3 %

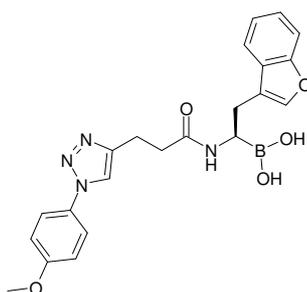
Ejemplo 89: ácido (R)-(2-(benzofuran-3-il)-1-(3-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)propanamido)etil)borónico



10

Sólido de color blanco. RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,34 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,48 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 7,28 Hz, 2H), 7,41 (t, *J* = 7,52 Hz, 3H), 7,31 (t, *J* = 7,40 Hz, 1H), 7,23 (t, *J* = 7,52 Hz, 1H), 7,16 (t, *J* = 7,16 Hz, 1H), 4,55-4,56 (m, 2H), 3,16-3,18 (m, 1H), 2,77-2,86 (m, 1H), 2,66-2,73 (m, 3H). EM (ESI⁺): 409,2 [M+Na-H₂O]. HPLC (método A): tR 3,5 min, pureza en HPLC 94,8 %

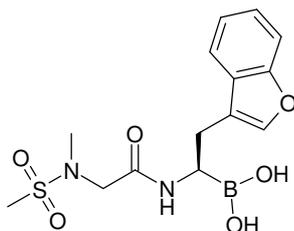
15 Ejemplo 90: ácido (R)-(2-(benzofuran-3-il)-1-(3-(1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propanamido)etil)borónico



20

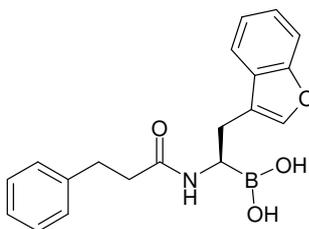
Sólido de color blanco. RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,31 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,92 Hz, 2H), 7,55-7,57 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 7,96 Hz, 1H), 7,18-7,27 (m, 2H), 7,08 (d, *J* = 9,00 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,17-3,21 (m, 1H), 2,82-2,90 (m, 3H), 2,67-2,76 (m, 1H), 2,43-2,50 (m, 2H). EM (ESI⁺): 439,3 [M+Na-H₂O]. HPLC (método A): tR 3,4 min, pureza en HPLC 95,0 %

Ejemplo 91: ácido (R)-(2-(benzofuran-3-il)-1-(2-(N-metilmetilsulfonamido)acetamido)etil)borónico (compuesto de referencia)



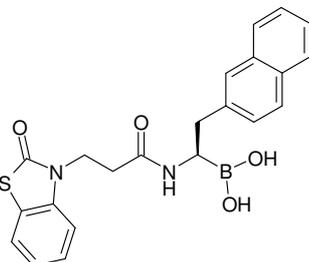
Sólido de color blanco. RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,60-7,60 (m, 2H), 7,48 (d, *J* = 7,84 Hz, 1H), 7,19-7,28 (m, 2H), 3,68 (d, *J* = 8,12 Hz, 2H), 3,33-3,36 (m, 1H), 2,87-2,92 (m, 4H), 2,76-2,82 (m, 1H), 2,66 (s, 3H). EM (ESI⁺): 337,0 [M+H-H₂O]. HPLC (método A): tR 2,8 min, pureza en HPLC 97,5 %

5 **Ejemplo 94: ácido (R)-2-(benzofuran-3-il)-1-(3-fenilpropanamido)etil)borónico**



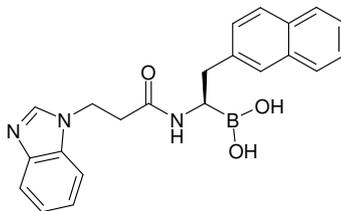
Sólido de color blanco. RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,56 (d, *J* = 7,68 Hz, 1H), 7,46-7,49 (m, 2H), 7,18-7,28 (m, 4H), 7,11-7,15 (m, 3H), 3,13-3,15 (m, 1H), 2,79-2,80 (m, 1H), 2,71-2,75 (m, 3H), 2,34 (t, *J* = 7,32 Hz, 2H). EM (ESI⁺): 320,2 [M+H-H₂O]. HPLC (método A): tR 3,6 min, pureza en HPLC 97,6 %

10 **Ejemplo 96: ácido (R)-2-(naftalen-2-il)-1-(3-(2-oxobenzo[d]tiazol-3(2H)-il)propanamido)etil)borónico**



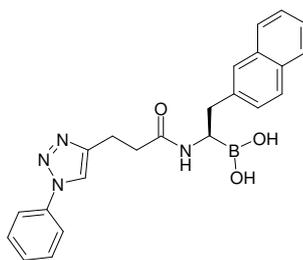
Sólido de color blanco. RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): 400 MHz, DMSO-d₆: δ 7,80 (d, *J* = 8,32 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,48 Hz, 2H), 7,60 (d, *J* = 7,76 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 3H), 7,30-7,34 (m, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,00 Hz, 1H), 7,15-7,18 (m, 2H), 4,04 (t, *J* = 6,96 Hz, 2H), 3,19-3,23 (m, 1H), 2,82-2,87 (m, 1H), 2,71-2,77 (m, 1H), 2,41 (t, *J* = 7,00 Hz, 2H). EM (ESI⁺): 403,0 [M+H-H₂O]. HPLC (método A): tR 3,9 min, pureza en HPLC 98,6 %

15 **Ejemplo 97: ácido (R)-1-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)propanamido)-2-(naftalen-2-il)etil)borónico**

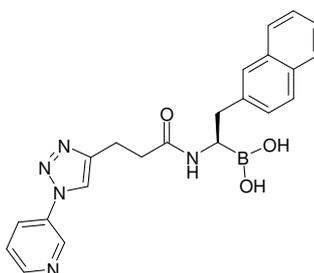


Sólido de color blanco. RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,09 (s, 1H), 7,75-7,77 (m, 1H), 7,59-7,65 (m, 3H), 7,54 (dd, *J* = 2,04, 6,80 Hz, 1H), 7,36-7,41 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,20-7,27 (m, 2H), 7,06 (dd, *J* = 1,52, 8,40 Hz, 1H), 4,38-4,41 (m, 2H), 3,20 (d, *J* = 2,32 Hz, 1H), 2,74-2,81 (m, 1H), 2,59-2,61 (m, 1H), 2,49-2,57 (m, 2H). EM (ESI⁺): 392,3 [M+Na-H₂O]. HPLC (método A): tR 2,9 min, pureza en HPLC 96,5 %

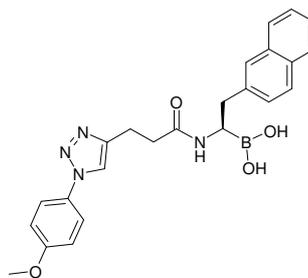
20

Ejemplo 98: ácido (R)-(2-(naftalen-2-il)-1-(3-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propanamido)etil)borónico

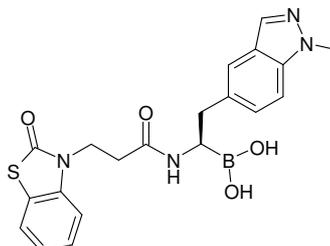
5 Sólido de color blanco. RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,37 (s, 1H), 7,78-7,78 (m, 3H), 7,69-7,72 (m, 2H), 7,52-7,57 (m, 3H), 7,46 (d, *J* = 7,40 Hz, 1H), 7,36-7,41 (m, 2H), 7,25 (dd, *J* = 1,48, 8,44 Hz, 1H), 3,17-3,20 (m, 1H), 2,87-2,94 (m, 3H), 2,75-2,81 (m, 1H), 2,42-2,50 (m, 2H). EM (ESI⁺): 419,2 [M+Na-H₂O]. HPLC (método A): tR 3,7 min, pureza en HPLC 96,7 %

Ejemplo 99: ácido (R)-(2-(naftalen-2-il)-1-(3-(1-(piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propanamido)etil)borónico

10 Sólido de color blanco. RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,90 (s, 1H), 8,58-8,59 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,04 Hz, 1H), 7,57-7,71 (m, 4H), 7,44 (s, 1H), 7,33-7,35 (m, 2H), 7,20 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H), 3,04-3,07 (m, 1H), 2,86-2,94 (m, 3H), 2,65-2,71 (m, 1H), 2,49-2,50 (m, 2H). EM (ESI⁺): 420,2 [M+Na-H₂O]. HPLC (método A): tR 2,7 min, pureza en HPLC 95,9 %

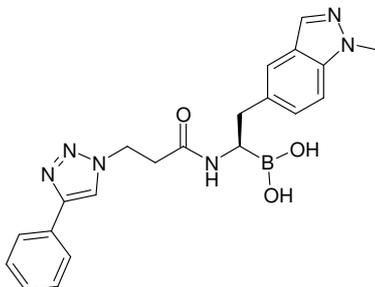
Ejemplo 100: ácido (R)-(1-(3-(1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propanamido)-2-(naftalen-2-il)etil)borónico

15 Sólido de color blanco. RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,24 (s, 1H), 7,65-7,78 (m, 5H), 7,51 (s, 1H), 7,38-7,42 (m, 2H), 7,23-7,26 (m, 1H), 7,06-7,08 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,15-3,18 (m, 1H), 2,85-2,94 (m, 3H), 2,74-2,80 (m, 1H), 2,42-2,50 (m, 2H). EM (ESI⁺): 449,2 [M+Na-H₂O]. HPLC (método A): tR 3,7 min, pureza en HPLC 90,2 %

Ejemplo 102: ácido (R)-(2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1-(3-(2-oxobenzod[tiazol-3(2H)-il)propanamido)-etil)borónico

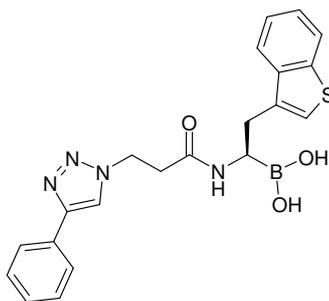
Sólido de color blanco. RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,85 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,68 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,64 Hz, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,26 (d, *J* = 7,56 Hz, 1H), 7,19-7,15 (m, 2H), 7,04 (dd, *J* = 1,36, 8,66 Hz, 1H), 4,05 (t, *J* = 7,00 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,15-3,14 (m, 1H), 2,74 (t, *J* = 5,36 Hz, 1H), 2,66 (t, *J* = 5,28 Hz, 1H), 2,41 (t, *J* = 6,92 Hz, 2H). EM (ESI⁺): 429,2 [M+Na-H₂O]. HPLC (método A): tR 2,8 min, pureza en HPLC 98,0 %

5 **Ejemplo 103: ácido (R)-(2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1-(3-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)propanamido)etil)borónico**



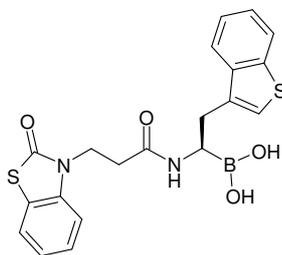
10 Sólido de color blanco. RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,36 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,40 Hz, 3H), 7,44-7,43 (m, 2H), 7,34-7,33 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,05 (dd, *J* = 1,48, 8,66 Hz, 1H), 4,60-4,58 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,15 (t, *J* = 5,64 Hz, 1H), 2,80 (t, *J* = 5,36 Hz, 1H), 2,74-2,72 (m, 1H), 2,68 (t, *J* = 6,52 Hz, 2H). EM (ESI⁺): 423,3 [M+Na-H₂O]. HPLC (método A): tR 2,7 min, pureza en HPLC 95,0 %

Ejemplo 104: ácido (R)-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-1-(3-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)propanamido)etil)borónico



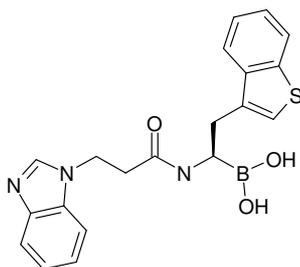
15 Sólido de color blanco. RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,34 (s, 1H), 7,83-7,86 (m, 1H), 7,76-7,78 (m, 2H), 7,68-7,71 (m, 1H), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,28-7,34 (m, 3H), 7,12 (s, 1H), 4,56 (t, *J* = 6,68 Hz, 2H), 3,22-3,25 (m, 1H), 2,96-3,01 (m, 1H), 2,81-2,87 (m, 1H), 2,69 (t, *J* = 6,56 Hz, 2H). EM (ESI⁺): 425,2 [M+Na-H₂O]. HPLC (método A): tR 3,6 min, pureza en HPLC 94,8 %

Ejemplo 105: ácido (R)-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-1-(3-(2-oxobenzo[d]tiazol-3(2H)-il)propanamido)etil)borónico

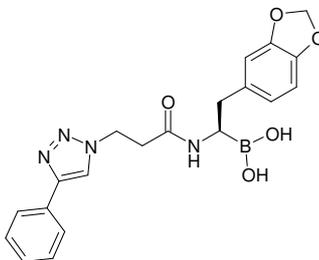


20 Sólido de color blanco. RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,87-7,89 (m, 1H), 7,72-7,74 (m, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,20 Hz, 1H), 7,26-7,37 (m, 4H), 7,14-7,18 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,05-4,08 (m, 2H), 3,20-3,24 (m, 1H), 2,93-2,98 (m, 1H), 2,83-2,86 (m, 1H), 2,41-2,49 (m, 2H).

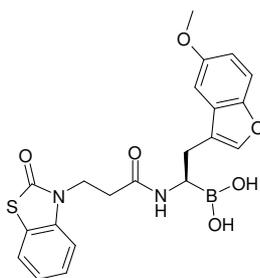
EM (ESI⁺): 409,0 [M+H-H₂O]. HPLC (método A): tR 3,8 min, pureza en HPLC 86,0 %

Ejemplo 106: ácido (R)-(1-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)propanamido)-2-(benzo[b]tiofen-3-il)etil)borónico

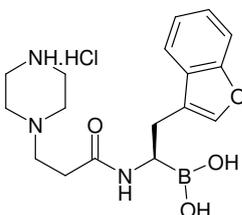
5 Sólido de color blanco. RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,09 (s, 1H), 7,85-7,87 (m, 1H), 7,67-7,70 (m, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,48 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,56 Hz, 1H), 7,28-7,30 (m, 2H), 7,19-7,26 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,39-4,42 (m, 2H), 3,18-3,21 (m, 1H), 2,92-2,95 (m, 1H), 2,76-2,82 (m, 1H), 2,58-2,61 (m, 2H). EM (ESI⁺): 398,0 [M+Na-H₂O]. HPLC (método A): tR 2,7 min, pureza en HPLC 96,0 %

Ejemplo 107: ácido (R)-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(3-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il) propanamido)etil)borónico

10 Sólido de color blanco. RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,25 (s, 1H), 7,72-7,74 (m, 2H), 7,38-7,42 (m, 2H), 7,29-7,33 (m, 1H), 6,45-6,48 (m, 2H), 6,25 (d, *J* = 7,92 Hz, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,59-4,61 (m, 2H), 2,74-2,84 (m, 3H), 2,49-2,56 (m, 1H), 2,26-2,32 (m, 1H). EM (ESI⁺): 413,0 [M+Na-H₂O]. HPLC (método A): tR 3,1 min, pureza en HPLC 95,2 %

Ejemplo 109: ácido (R)-(2-(5-metoxibenzofuran-3-il)-1-(3-(2-oxobenzo[d]tiazol-3(2H)-il)propanamido)etil)borónico

15 Sólido de color marrón pálido. RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,58 (d, *J* = 7,16 Hz, 1H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,16 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 7,36 Hz, 1H), 7,13-7,17 (m, 1H), 7,07-7,08 (m, 1H), 6,83 (dd, *J* = 2,56, 8,88 Hz, 1H), 4,06 (t, *J* = 7,68 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,17-3,20 (m, 1H), 2,73-2,74 (m, 1H), 2,64-2,68 (m, 1H), 2,42-2,46 (m, 2H). EM (ESI⁺): 423,0 [M+H-H₂O]. HPLC (método A): tR 3,6 min, pureza en HPLC 92,6 %

Ejemplo 92: clorhidrato del ácido (R)-(2-(benzofuran-3-il)-1-(3-(piperazin-1-il)propanamido)etil)borónico

Etapa 1: éster de pinacol del ácido (R)-(2-(benzofuran-3-il)-1-(3-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)propanamido)etil)borónico.

Una solución enfriada (-10 °C) del compuesto intermedio 18 (300 mg; 0,66 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidro (10 ml) se trató con diisopropiletilamina (0,3 ml; 1,9 mmol) y ácido 3-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)propanoico (170 mg; 0,66 mmol) y TBTU (254 mg; 0,79 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida manteniendo una temperatura externa del baño por debajo de 30 °C y, a continuación, se añadieron 25 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto deseado (350 mg, 87%) se aisló mediante purificación en cromatografía en gel de sílice, que se eluyó con metanol al 4 % en diclorometano.

EM (ESI+): 580,4

Etapa 2: ácido (R)-(2-(benzofuran-3-il)-1-(3-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)propanamido)etil)borónico.

Una solución enfriada (0 °C) de éster de pinacol del ácido (R)-(2-(benzofuran-3-il)-1-(3-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)propanamido)etil)borónico (350 mg; 0,6 mmol) en metanol/pentano (1:1, 30 ml) se trató con ácido 2-metilpropil borónico (242 mg; 2,4 mmol) y una solución acuosa de HCl (1,5 N; 0,7 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo tres veces con pentano. La capa acuosa de metanol se concentró a temperatura inferior a 30 °C. El residuo se trató con hielo y se basificó con una solución acuosa de NaOH (2 N) y se extrajo tres veces con diclorometano (desechado). A continuación, la capa acuosa se acidificó con una solución acuosa de HCl (1,5 N) y se extrajo tres veces con diclorometano. La capa de DCM se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto deseado (85 mg, 31 %) se aisló mediante purificación en cromatografía en gel de sílice, que se eluyó con metanol al 30 % en diclorometano.

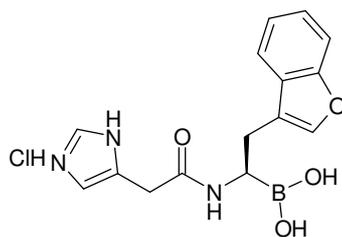
EM (ESI+): 450,2 [M+Na-H₂O].

Etapa 3: clorhidrato del ácido (R)-(2-(benzofuran-3-il)-1-(3-(piperazin-1-il)propanamido)etil)borónico.

El compuesto ácido (R)-(2-(benzofuran-3-il)-1-(3-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)propanamido)etil)borónico (0,085 g; 0,19 mmol) se recogió en 1,4-dioxano (5 ml) y se enfrió a 10 °C. A este se añadió HCl 4 N en dioxano (5 ml) y se agitó a TA durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con éter dietílico para obtener un sólido. El sólido se liofilizó adicionalmente para obtener el compuesto del título (47 mg, 64 %) como un sólido de color marrón pálido.

RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,66 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7,24 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,12 Hz, 1H), 7,21-7,29 (m, 2H), 3,25-3,37 (m, 11H), 2,88-2,93 (m, 1H), 2,75-2,81 (m, 1H), 2,55-2,56 (m, 2H). EM (ESI+): 350,3 [M+Na-H₂O]. HPLC (método A): tR 2,0 min, pureza en HPLC 93,5 %

Ejemplo 83: clorhidrato del ácido (R)-(1-(2-(1H-imidazol-5-il)acetamido)-2-(benzofuran-3-il)etil)borónico



Etapa 1: éster de pinacol del ácido (R)-(1-(2-(1H-imidazol-5-il)acetamido)-2-(benzofuran-3-il)etil)borónico.

Una solución enfriada (-10 °C) del compuesto intermedio 18 (170 mg; 0,37 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidro (20 ml) se trató con diisopropiletilamina (0,2 ml; 1,1 mmol) y ácido 2-(1H)-imidazol-5-il-acético (47 mg; 0,37 mmol) y TBTU (142 mg; 0,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida manteniendo una temperatura externa del baño por debajo de 30 °C y, a continuación, se añadieron 25 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto deseado (110 mg, 66 %) se aisló mediante purificación en cromatografía en gel de sílice, que se eluyó con metanol al 7 % en diclorometano.

EM (ESI+): 448,2

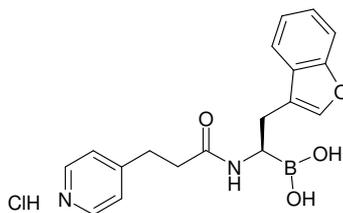
Etapa 2: clorhidrato del ácido (R)-(1-(2-(1H-imidazol-5-il)acetamido)-2-(benzofuran-3-il)etil)borónico

Una solución enfriada (0 °C) de éster de pinacol del ácido (R)-(1-(2-(1H-imidazol-5-il)acetamido)-2-(benzofuran-3-il)etil)borónico (110 mg; 0,24 mmol) en metanol/pentano (1:1, 20 ml) se trató con ácido 2-metilpropil borónico (96 mg; 0,96 mmol) y una solución acuosa de HCl (1,5 N; 0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo tres veces con pentano. La capa acuosa de metanol se concentró a temperatura por debajo de 30 °C. Se añadió agua al residuo y se extrajo tres veces con diclorometano. La capa acuosa se liofilizó para obtener el compuesto del título (25 mg, 32 %) como un semisólido de color marrón pálido.

RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,68 (s, 1H), 7,58 (t, *J* = 7,60 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,08 Hz, 1H), 7,18-7,28 (m, 3H), 3,52 (s, 2H), 3,26-3,30 (m, 2H), 2,86-2,88 (m, 1H), 2,78-2,80 (m, 1H). EM (ESI+): 318,3 [M+Na-H₂O]. HPLC (método A): tR 2,1 min, pureza en HPLC 95,2 %

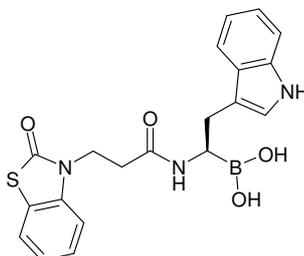
El siguiente compuesto se sintetizó empleando el mismo procedimiento seguido para el ejemplo 83

Ejemplo 93: clorhidrato del ácido (R)-(2-(benzofuran-3-il)-1-(3-(piridin-4-il) propanamido)etil)borónico



Semisólido de color marrón pálido. RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,65 (d, *J* = 6,56 Hz, 2H), 7,83 (d, *J* = 6,48 Hz, 2H), 7,55-7,58 (m, 2H), 7,48 (d, *J* = 7,96 Hz, 1H), 7,19-7,28 (m, 2H), 3,20-3,23 (m, 1H), 3,03 (t, *J* = 7,16 Hz, 2H), 2,81-2,86 (m, 1H), 2,66-2,73 (m, 1H), 2,54-2,51 (m, 2H). EM (ESI+): 343,2 [M+Na-H₂O]. HPLC (método A): tR 2,0 min, pureza en HPLC 96,1 %

Ejemplo 101: ácido (R)-(2-(1H-indol-3-il)-1-(3-(2-oxobenzod[tiazol-3(2H)-il)propanamido)etil)borónico



Etapla 1: 3-((2R)-2-(3-(2-oxobenzod[tiazol-3(2H)-il)propanamido)-2-(3a,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metanobenzo[d][1,3,2]dioxaborol-2-il)etil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo.

Una solución enfriada (-10 °C) de trifluoroacetato del éster de (+)-pinanediol del ácido [(1*R*)-1-amino-2-(1H-indol-3-il)etil]borónico (500 mg; 0,90 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidro (20 ml) se trató con diisopropiletilamina (0,5 ml; 2,7 mmol) y ácido [3-(2-oxo-benzotiazol-3-il) propiónico] (190 mg; 0,9 mmol) y TBTU (346 mg; 1,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida manteniendo una temperatura externa del baño por debajo de 30 °C y, a continuación, se añadieron 25 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto deseado (280 mg, 48 %) se aisló mediante purificación en cromatografía en gel de sílice, que se eluyó con acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo.

EM (ESI+): 644,2

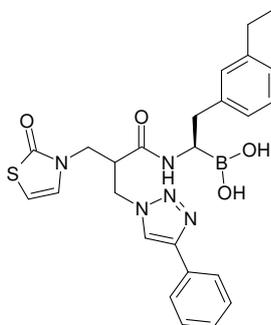
Etapla 2: clorhidrato de N-((1R)-2-(1H-indol-3-il)-1-(3a,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metanobenzo[d][1,3,2]dioxaborol-2-il)etil)-3-(2-oxobenzod[tiazol-3(2H)-il)propanamida.

El compuesto 3-((2R)-2-(3-(2-oxobenzod[tiazol-3(2H)-il)propanamido)-2-(3a,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metanobenzo[d][1,3,2]dioxaborol-2-il)etil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (280 mg; 0,43 mmol) se recogió en diclorometano (10 ml) y se enfrió a 10 °C. A este se añadió HCl 4 N en dioxano (10 ml) y se agitó a TA durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con éter dietílico para obtener el producto deseado (200 mg, 85 %).

Etapla 3: ácido (R)-2-(1H-indol-3-il)-1-(3-(2-oxobenzod[tiazol-3(2H)-il)propanamido)etil)borónico

Una solución enfriada (0 °C) de clorhidrato de N-((1R)-2-(1H-indol-3-il)-1-(3a,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metanobenzo[d][1,3,2]dioxaborol-2-il)etil)-3-(2-oxobenzod[tiazol-3(2H)-il)propanamida (200 mg; 0,36 mmol) en metanol/pentano (1:1, 20 ml) se trató con ácido 2-metilpropil borónico (145 mg; 1,4 mmol) y una solución acuosa de HCl (1,5 N; 0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo tres veces con pentano. La capa acuosa de metanol se concentró a temperatura inferior a 30 °C. El residuo se trató con hielo y se basificó con una solución acuosa de NaOH (2 N) y se extrajo tres veces con diclorometano (desechado). A continuación, la capa acuosa se acidificó con una solución acuosa de HCl (1,5 N) y se extrajo tres veces con diclorometano. La capa de DCM se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró hasta obtener un residuo sólido, que se trituró con éter dietílico y se liofilizó para obtener el compuesto del título (13 mg, 15 %) como un sólido blanquecino.

RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,59 (d, *J* = 7,80 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 7,92 Hz, 1H), 7,26-7,34 (m, 3H), 7,17 (t, *J* = 7,36 Hz, 1H), 7,01 (t, *J* = 7,60 Hz, 1H), 6,88-6,93 (m, 2H), 4,05-4,09 (m, 2H), 3,17-3,21 (m, 1H), 2,80-2,85 (m, 1H), 2,70-2,75 (m, 1H), 2,41-2,44 (m, 2H). EM (ESI+): 392,0 [M+H-H₂O]. HPLC (método A): tR 3,2 min, pureza en HPLC 92,1 %.

Ejemplo 110: ácido ((1R)-2-(3-etilfenil)-1-(3-(2-oxotiazol-3(2H)-il)-2-((4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)propanamido)etil)borónico**Etapla 1: etil-2-(azidometil)acrilato**

A una solución de etil-2-(bromometil)acrilato (5 g; 26,1 mmol) en DMSO (50 ml) se le añadió azida sódica (2,5 g; 38,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La reacción se detuvo con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El producto sin procesar (5,0 g) se recogió para la siguiente etapa sin purificación adicional (se encontró que el etil-2-(azidometil)acrilato) era inestable con el tiempo después de algunas horas).

Etapla 2: etil-2-((4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)acrilato

A una solución de fenil acetileno (3,0 g, 29,4 mmol) y etil-2-(azidometil)acrilato (5,0 g; 32,3 mmol) en t-BuOH:H₂O (2:1) (50 ml) se añadió ascorbato sódico (0,87 g; 4,4 mmol) y CuSO₄·5H₂O (0,36 g; 1,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y una solución de salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El sólido obtenido (3,0 g; 39 %) se recogió para la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,5 (s, 1H), 7,8 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,4 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,30-7,34 (m, 1H), 6,4 (s, 1H), 5,8 (s, 1H), 5,3 (s, 2H), 4,2 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,2 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H)

Etapla 3: etil-3-(2-oxotiazol-3(2H)-il)-2-((4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil) propanoato

A una solución de etil-2-((4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)acrilato (3,0 g; 11,6 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se añadió tiazol-2(3H)-ona (1,2 g; 11,6 mmol) y DBU (2,6 g; 17,4 mmol) a TA y la mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua y una solución de salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El compuesto sin procesar se purificó mediante cromatografía en columna utilizando acetato de etilo y éter de petróleo como eluyente, para obtener el compuesto del título (1,2 g; 28 %).

EM (ESI+): 359,2 [M+H]

Etapla 4: ácido 3-(2-oxotiazol-3(2H)-il)-2-((4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)propanoico

A una solución de propanoato de etil-3-(2-oxotiazol-3(2H)-il)-2-((4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metilo) (1,2 g; 3,3 mmol) en THF:H₂O (20 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (0,41 g; 9,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche. La mezcla de reacción se evaporó. Se añadió agua al residuo y se extrajo tres veces con diclorometano (desechado). A continuación, la capa acuosa se acidificó y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó después sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para obtener el compuesto del título (200 mg; 18 %).

EM (ESI+): 331,0 [M+H]

Etapla 5: éster de pinacol del ácido ((1R)-2-(3-etilfenil)-1-(3-(2-oxotiazol-3(2H)-il)-2-((4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)propanamido)etil)borónico.

Una solución enfriada (-10 °C) de trifluoroacetato del éster de (+)-pinanediol del ácido [(1R)-1-amino-2-(3-etilfenil)etil]borónico (200 mg, 0,45 mmol) en N,N-dimetil formamida anhidro (10 ml) se trató con diisopropiletilamina (0,2 ml, 1,3 mmol) y ácido 3-(2-oxotiazol-3(2H)-il)-2-((4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)propanoico (148 mg; 0,45 mmol) y TBTU (173 mg; 0,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida manteniendo una temperatura externa del baño por debajo de 30 °C y, a continuación, se añadieron 25 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto deseado (290 mg, 99 %) se aisló mediante purificación en cromatografía en gel de sílice, que se eluyó con acetato de etilo al 25 % en éter de petróleo.

EM (ESI+): 640,3

Etapla 6: ácido ((1R)-2-(3-etilfenil)-1-(3-(2-oxotiazol-3(2H)-il)-2-((4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)propanamido)etil)borónico

Una solución enfriada (0 °C) de éster de pinacol del ácido ((1R)-2-(3-etilfenil)-1-(3-(2-oxotiazol-3(2H)-il)-2-((4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)propanamido)etil)borónico (290 mg; 0,45 mmol) en metanol/pentano (1:1, 20 ml) se trató con ácido 2-metilpropil borónico (181 mg; 1,8 mmol) y una solución acuosa de HCl (1,5 N; 0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo tres veces con pentano. La capa acuosa de metanol se concentró a temperatura inferior a 30 °C. El residuo se trató con hielo y se basificó con una solución acuosa de NaOH (2 N) y se extrajo tres veces con diclorometano (desechado). A continuación, la capa acuosa se acidificó con una solución acuosa de HCl (1,5 N) y se extrajo tres veces con diclorometano. La capa de DCM se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró hasta obtener un residuo sólido, que se trituró con éter dietílico y se liofilizó para obtener el compuesto del título (61 mg, 26 %) como un sólido de color rosa pálido.

RMN ¹H:(400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,20 (d, *J* = 8,56 Hz, 1H), 7,79-7,82 (m, 2H), 7,43 (t, *J* = 7,76 Hz, 2H), 7,33-7,37 (m, 1H), 6,93-7,08 (m, 3H), 6,80-6,86 (m, 1H), 6,71-6,75 (m, 1H), 6,31-6,35 (m, 1H), 4,56-4,62 (m, 1H), 4,37-4,44 (m, 1H), 3,82-3,84 (m, 1H), 3,33-3,34 (m, 1H), 3,20-3,22 (m, 1H), 2,62-2,67 (m, 2H), 2,44-2,49 (m, 2H), 1,05-1,11 (m, 3H).

EM (ESI+): 488,3 [M+H-H₂O]. HPLC (método A): t_R 4,4 min, pureza en HPLC 91,0 %

Ejemplo 111: Determinación de la actividad LMP7

La medida de la inhibición de LMP7 se realiza en un formato de 384 pocillos basado en un ensayo de intensidad de fluorescencia.

El inmunoproteosoma humano purificado (0,5 nM) y los compuestos diluidos en serie en DMSO (intervalo de concentraciones de 10 μM a 38 pM) o los controles (DMSO al 0,5 %) se incubaron durante 30 minutos a 37 °C en tampón de ensayo que contenía Tris 50 mM pH 7,4 y SDS al 0,03 %. La reacción se inicia con la adición del sustrato peptídico fluorogénico, Suc-LLVY-AMC (Bachem I-1395), a una concentración de 40 μM. Después de 90 minutos de incubación a 37 °C, se mide la intensidad de fluorescencia a λ_{ex} = 350 nm y λ_{em} = 450 nm con un lector de fluorescencia (Lector BMG Pherastar o equivalente).

Para los ejemplos 79, 80, 83, 84, 85, 87, 88, 89, 90, 91, 93, 94, 96, 97, 101 y 110 la medida de la inhibición de LMP7 se realiza en un formato de 384 pocillos basado en un ensayo de intensidad de fluorescencia.

El inmunoproteosoma humano purificado (0,25 nM) y los compuestos diluidos en serie en DMSO (intervalo de concentraciones de 10 μM a 38 pM) o los controles (DMSO al 0,5 %) se incubaron durante 30 minutos a 37 °C en tampón de ensayo que contenía Tris 50 mM pH 7,4 y SDS al 0,03 %. La reacción se inicia con la adición del sustrato peptídico fluorogénico, Suc-LLVY-AMC (Bachem I-1395), a una concentración de 40 μM. Después de 90 minutos de

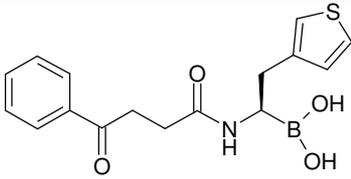
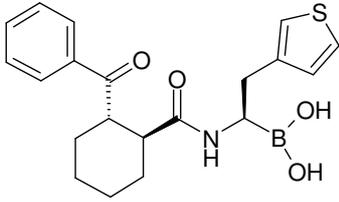
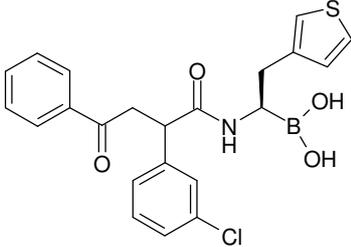
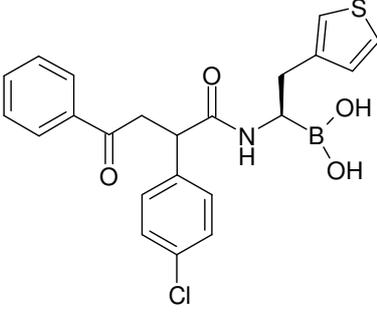
incubación a 37 °C, se mide la intensidad de fluorescencia a $\lambda_{ex} = 350$ nm y $\lambda_{em} = 450$ nm con un lector de fluorescencia (Lector BMG Pherastar o equivalente).

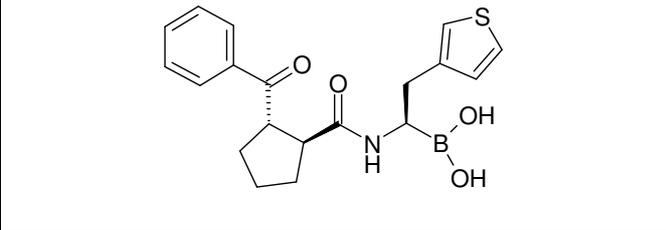
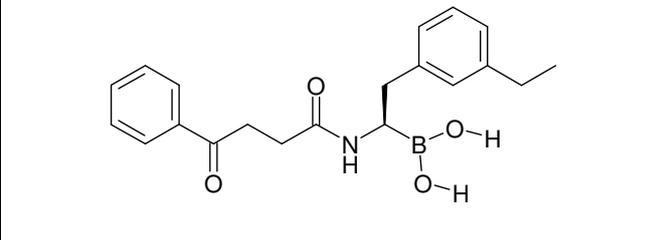
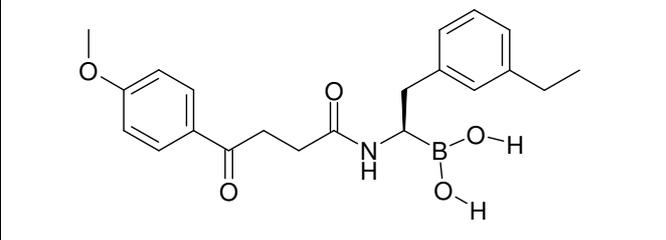
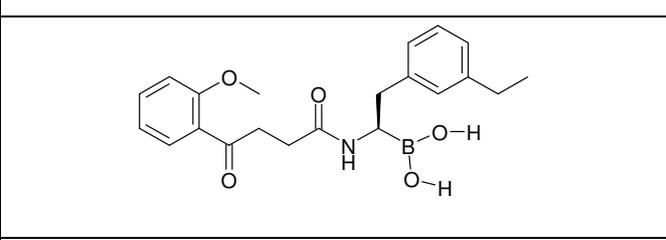
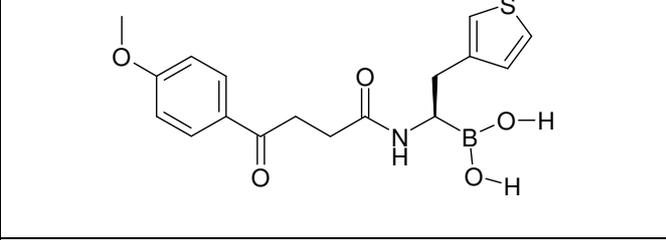
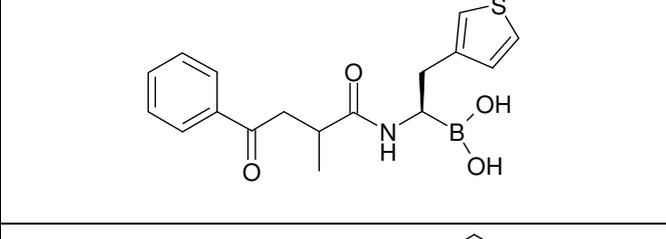
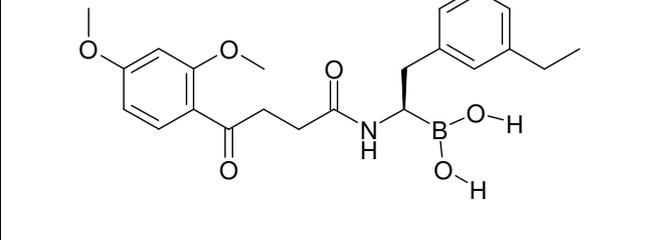
Ejemplo 112: Determinación de la actividad Beta5

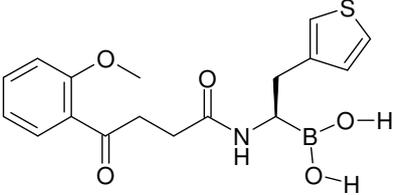
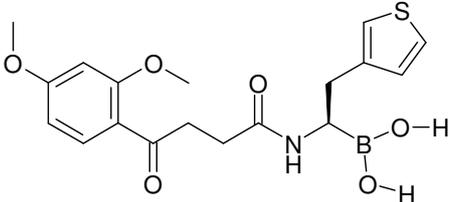
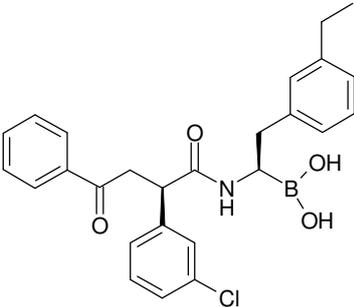
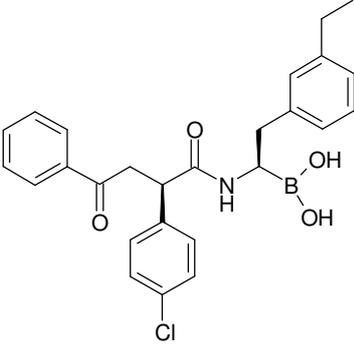
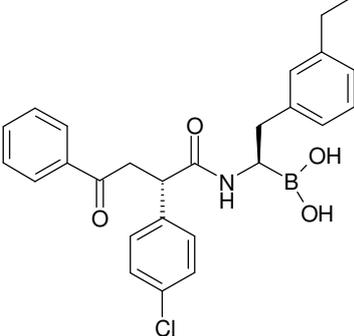
5 La medida de la inhibición de Beta5 se realiza en un formato de 384 pocillos basado en un ensayo de intensidad de fluorescencia.

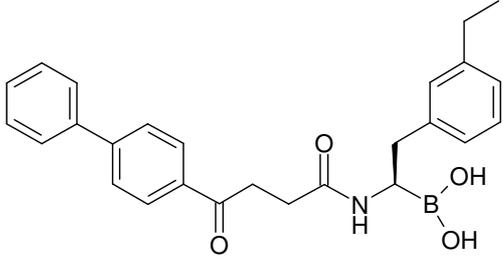
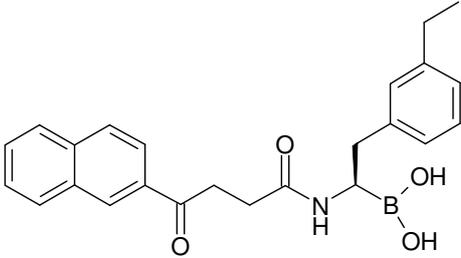
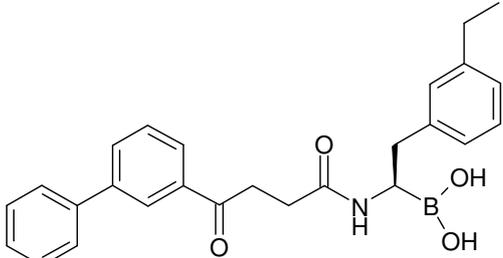
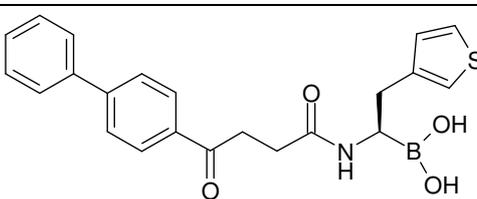
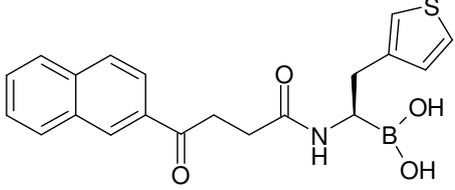
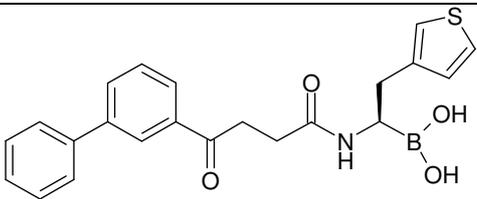
10 El proteosoma constitutivo humano purificado (1,0 nM) y los compuestos diluidos en serie en DMSO (intervalo de concentraciones de 10 μ M a 38 pM) o los controles (DMSO al 0,5 %) se incubaron durante 30 minutos a 37 °C en tampón de ensayo que contenía Tris 50 mM pH 7,4 y SDS al 0,03 %. La reacción se inicia con la adición del sustrato peptídico fluorogénico, Suc-LLVY-AMC (Bachem I-1395), a una concentración de 40 μ M. Después de 90 minutos de incubación a 37 °C, se mide la intensidad de fluorescencia a $\lambda_{ex} = 350$ nm y $\lambda_{em} = 450$ nm con un lector de fluorescencia (Lector BMG Pherastar o equivalente).

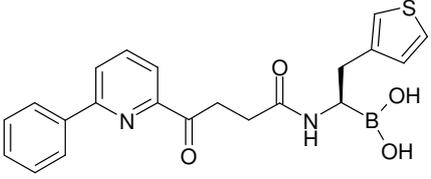
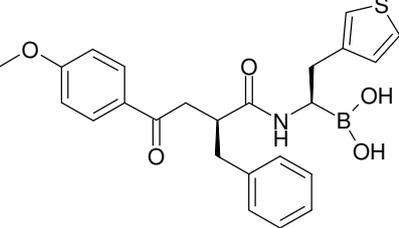
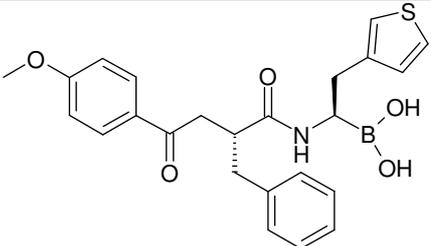
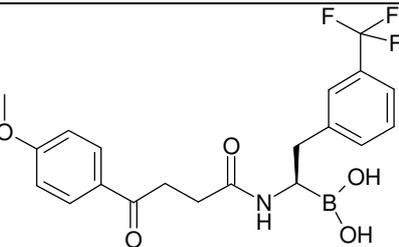
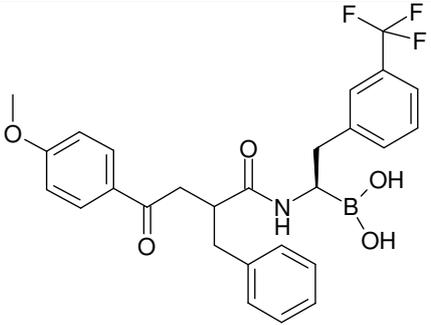
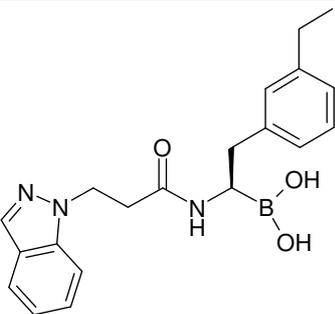
La actividad biológica de los compuestos se resume en la siguiente tabla:

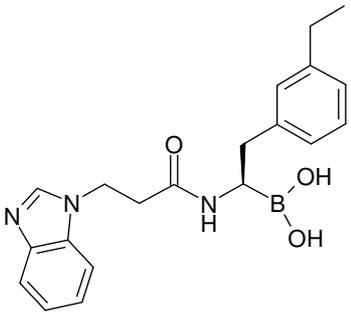
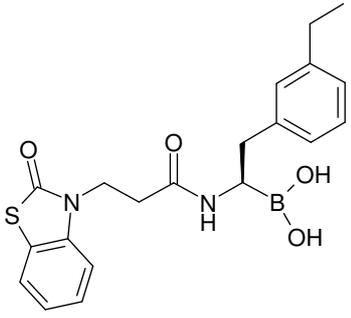
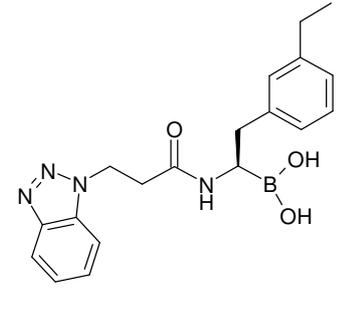
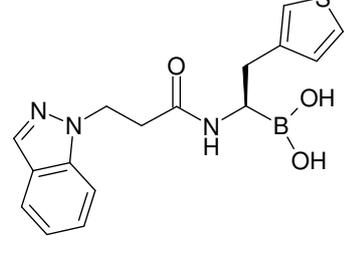
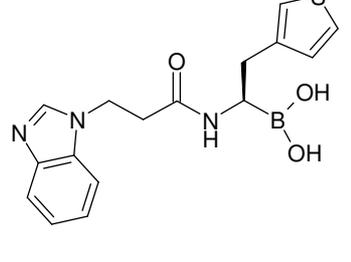
Ej.	Fórmula	IC50 de LMP7 (M)	IC50 de Beta5 (M)	Selectividad LMP7 frente a Beta5
1		***	**	++
2		**	*	nd
3		***	*	+++
4		***	**	+++

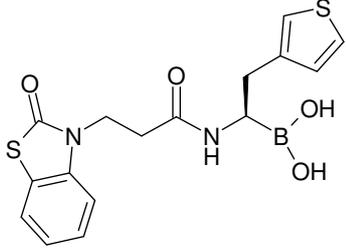
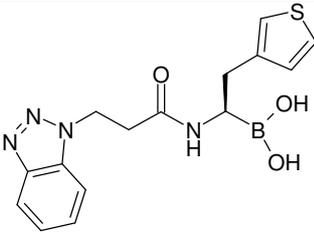
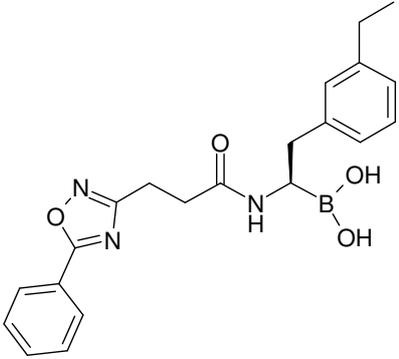
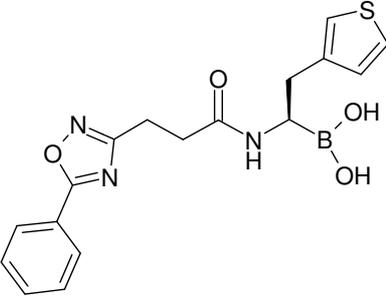
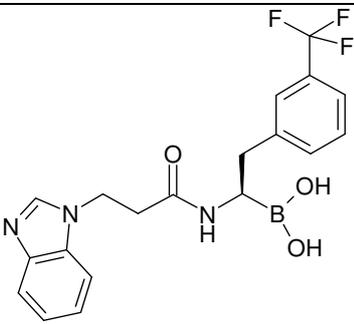
5		**	*	nd
6		***	*	+++
7		***	*	+++
8		***	*	nd
9		***	**	++
10		**	*	nd
11		***	*	+++

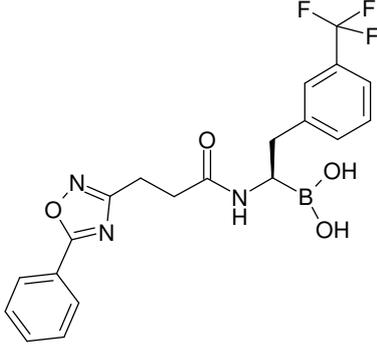
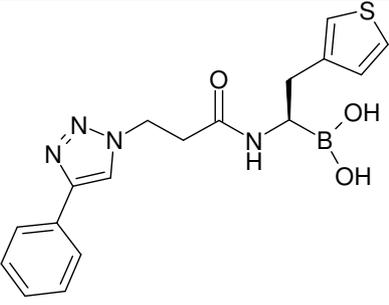
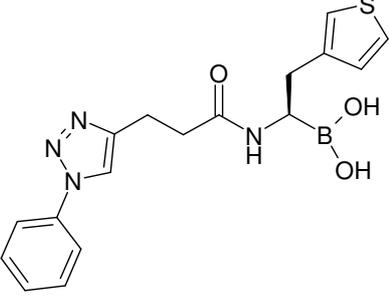
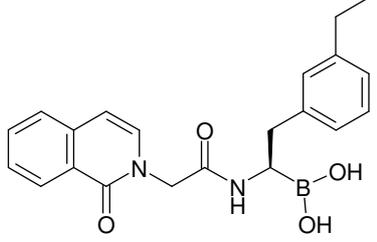
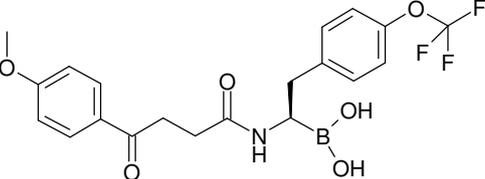
12		**	*	nd
13		***	*	++
14		***	**	+++
15		***	*	+++
16		**	*	nd

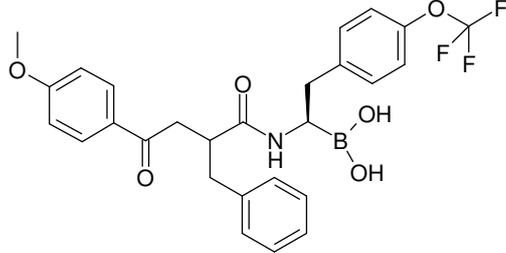
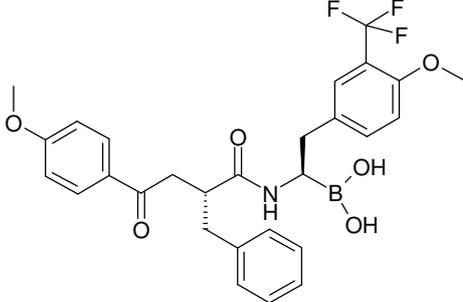
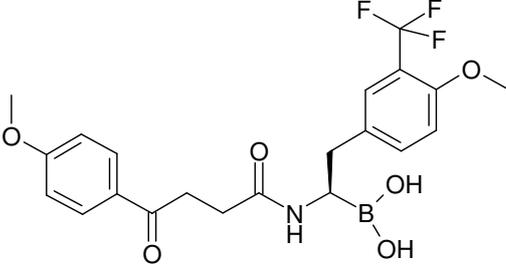
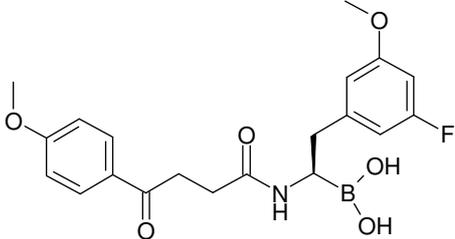
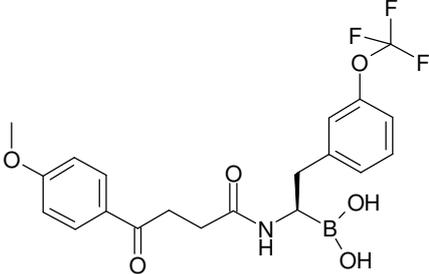
17		***	**	++
18		***	**	+++
19		***	**	++
20		***	**	+
21		***	**	++
22		***	**	++

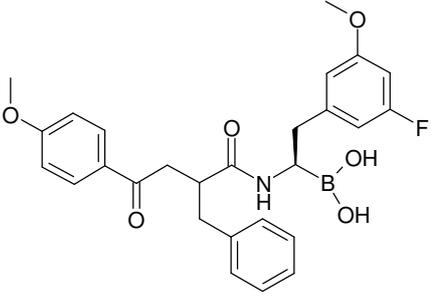
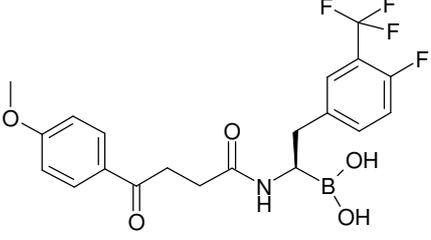
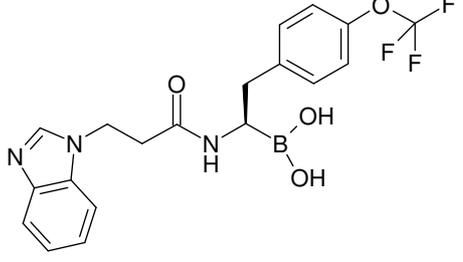
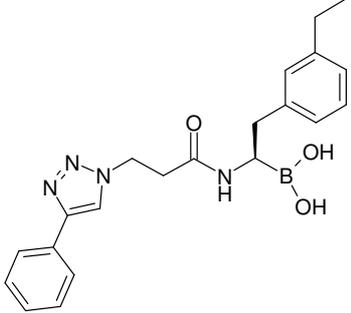
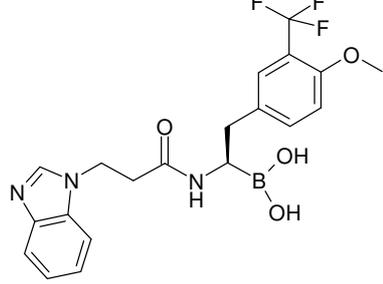
23		***	**	++
24		****	***	+++
25		***	*	+++
26		***	*	+++
27		****	**	+++
28		***	**	++

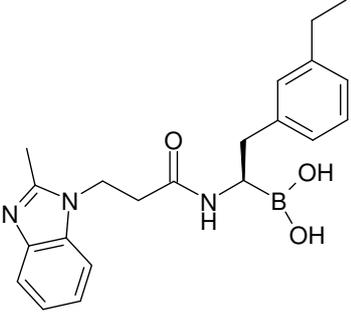
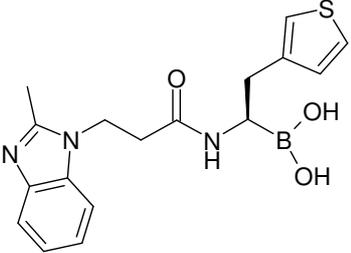
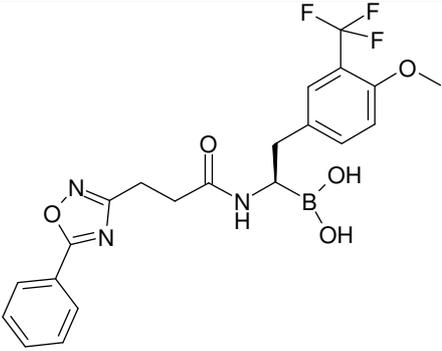
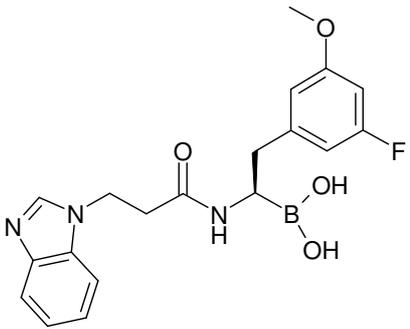
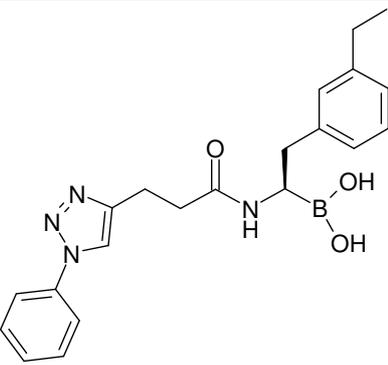
29		****	***	++
30		****	***	++
31		****	***	++
32		***	***	+
33		***	***	+

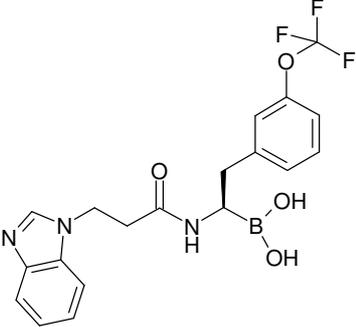
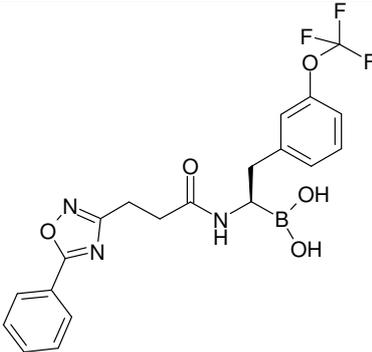
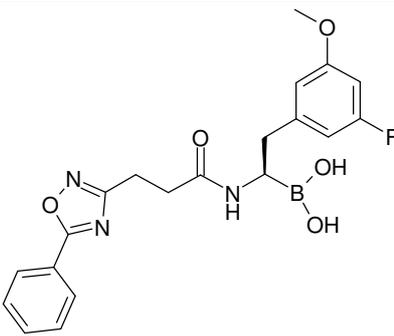
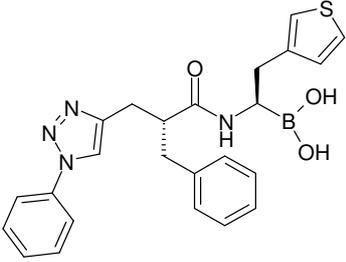
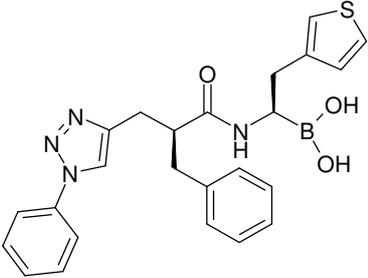
34		****	***	+
35		****	***	+
36		****	**	+++
37		***	**	++
38		****	***	++

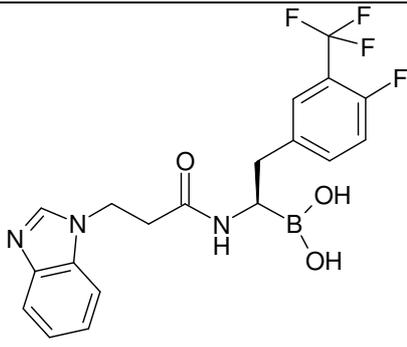
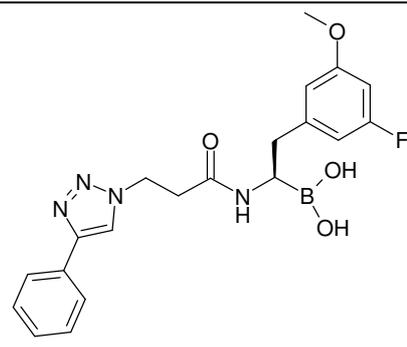
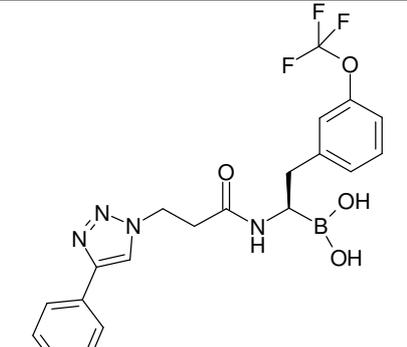
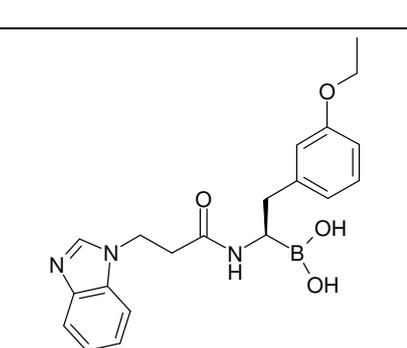
39		***	**	+++
40		****	***	++
41		****	**	+++
42		***	**	++
43		***	**	++

44		****	***	++
45		****	**	+++
46		***	*	nd
47		***	*	+++
48		***	**	++

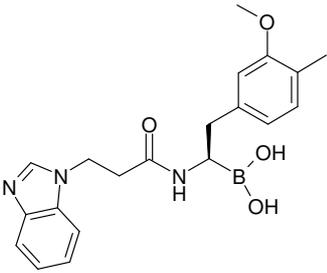
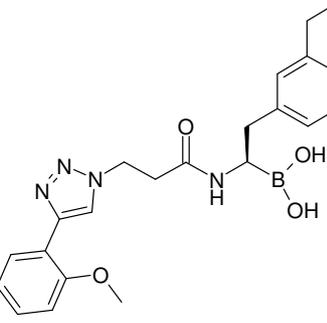
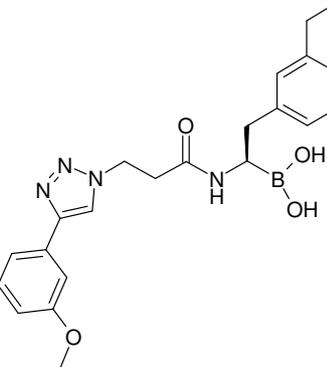
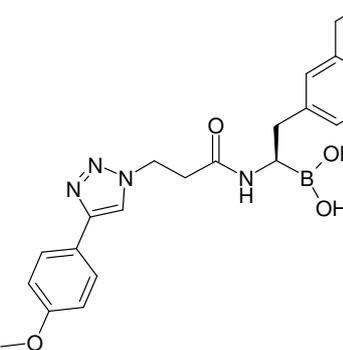
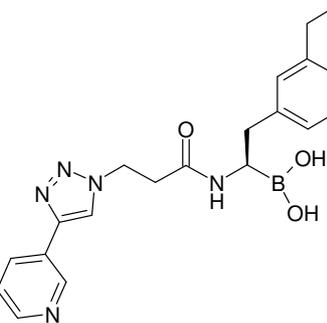
49		****	***	++
50		***	*	++
51		****	***	+
52		****	***	+++
53		****	***	+

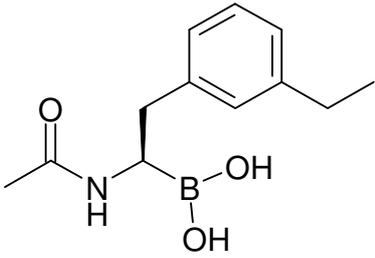
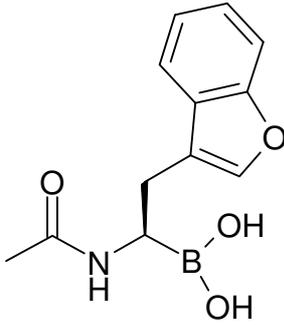
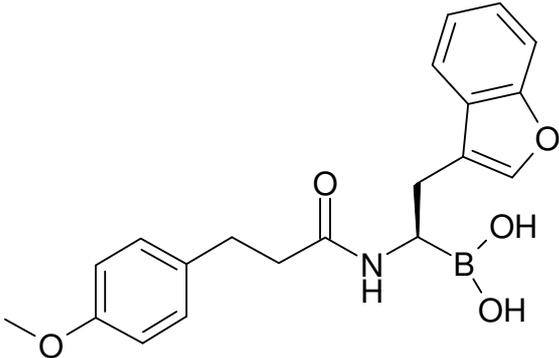
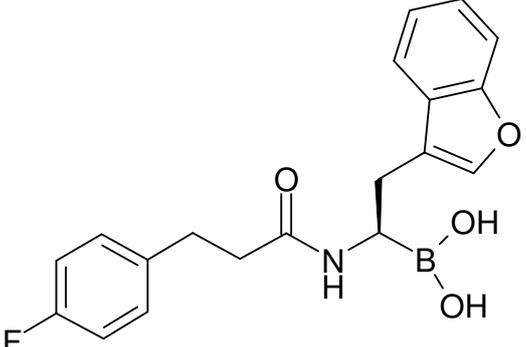
54		****	***	++
55		****	***	+
56		***	**	++
57		****	***	++
58		***	*	+++

59		****	***	+
60		***	**	++
61		****	**	+++
62		****	***	++
63		****	****	++

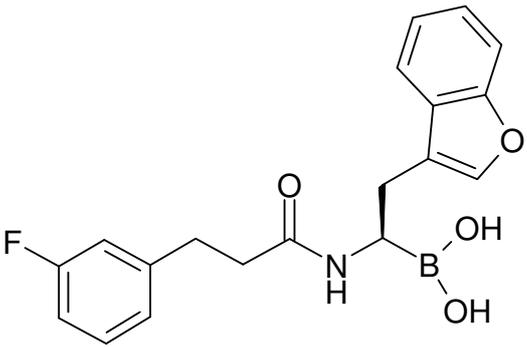
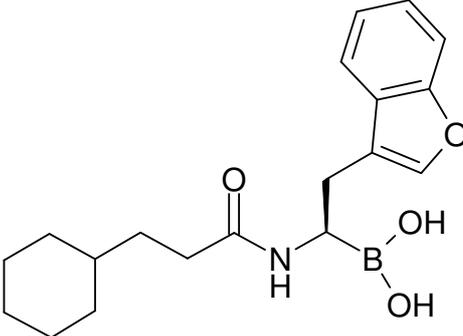
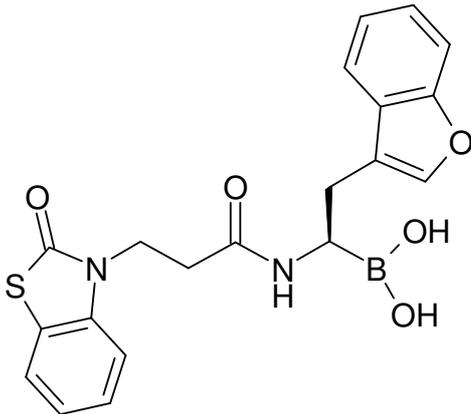
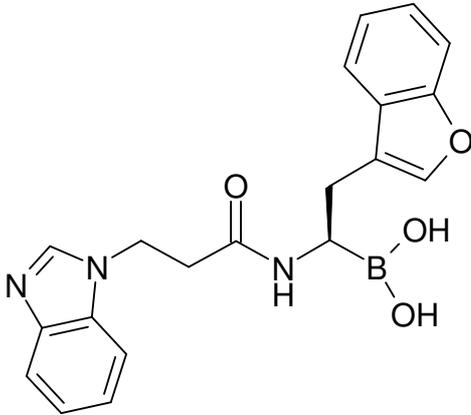
64		****	***	++
65		****	***	++
66		****	***	++
67		****	***	++

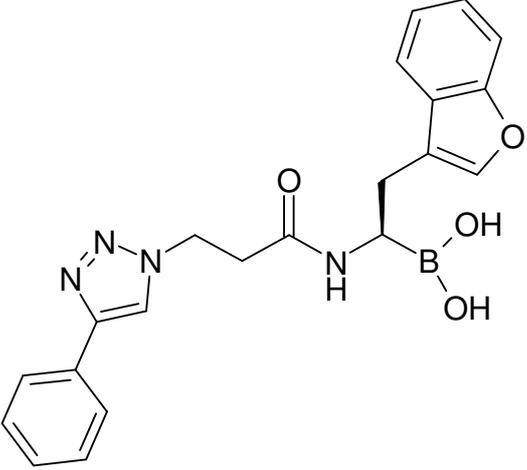
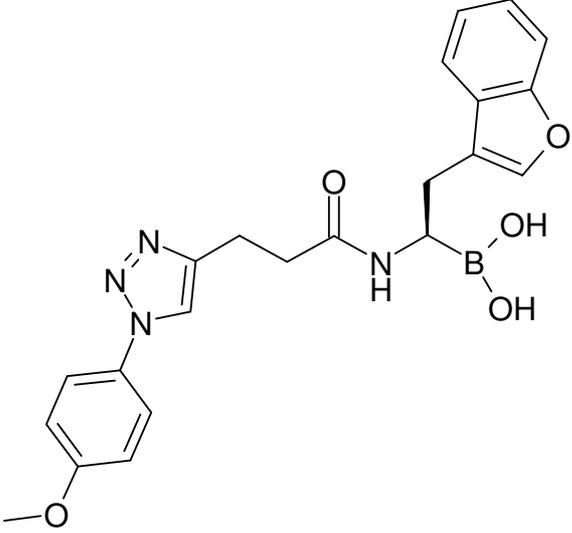
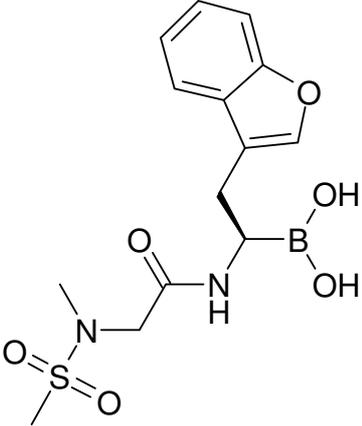
68	<chem>COc1ccc(cc1)C[C@@H](C(=O)NCCC2=NC(=O)N2)B(O)O</chem>	****	**	+++
69	<chem>COc1cc(F)ccc1C[C@@H](C(=O)NCCC2=CN3C=CC=C3N2)B(O)O</chem>	***	**	+
70	<chem>COc1ccc(cc1)C[C@@H](C(=O)NCCC2=NN3C=CC=C3N2)B(O)O</chem>	****	***	++
71	<chem>Fc1cc(F)c(F)cc1C[C@@H](C(=O)NCCC2=NN3C=CC=C3N2)B(O)O</chem>	****	***	++

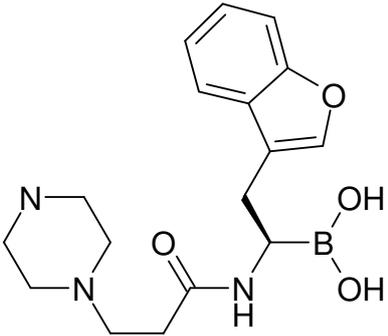
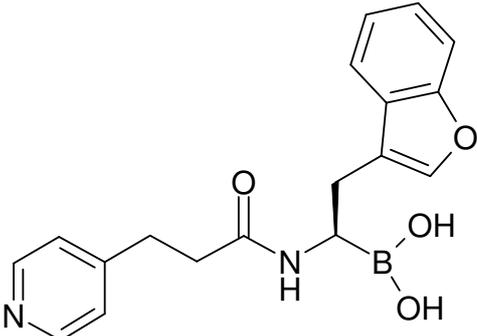
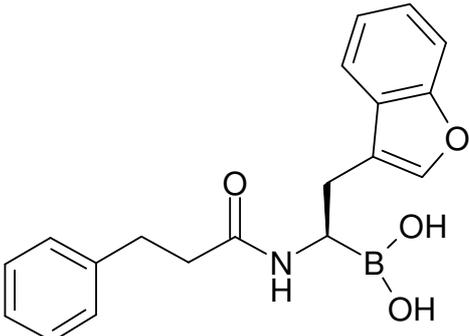
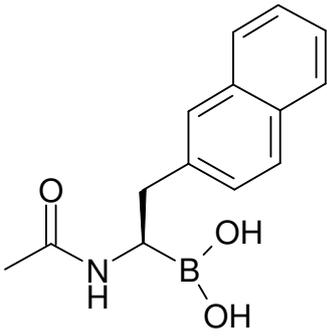
72		***	**	++
73		****	***	+++
74		****	***	+++
75		****	***	+++
76		****	**	+++

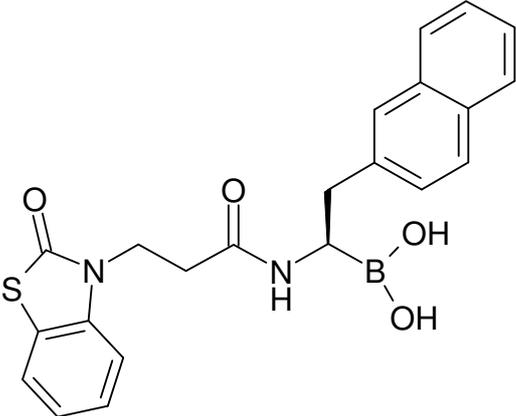
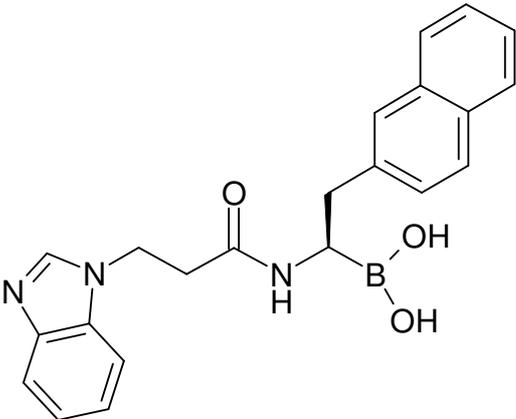
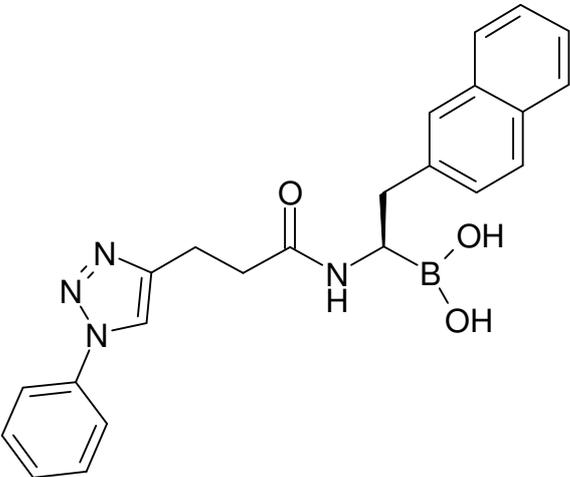
77	 <p>(compuesto de referencia)</p>	**		nd
78	 <p>(compuesto de referencia)</p>	****	**	+++
79		****	***	+++
80		****	****	+++

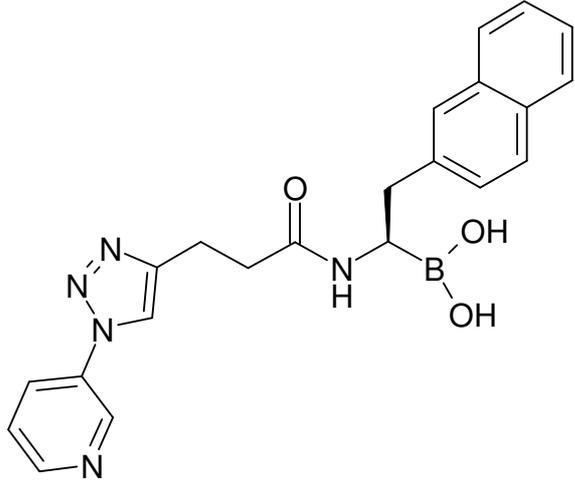
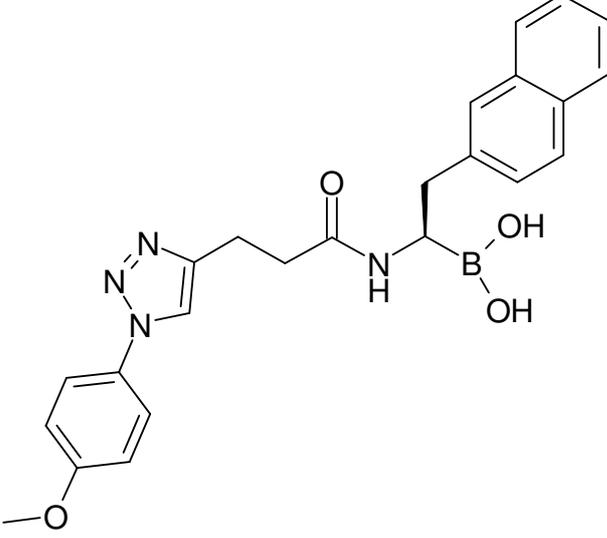
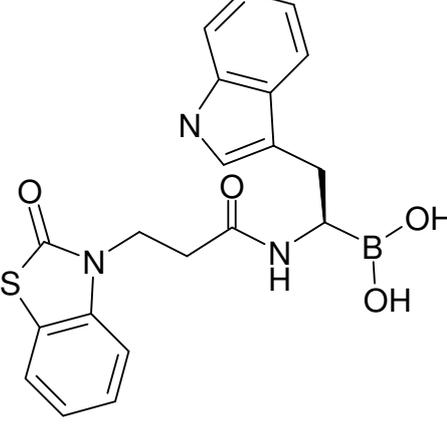
81	<chem>COc1ccc(O)cc1CNC(=O)CCc2cc(F)ccc2</chem>	****	****	++
82	<chem>COc1ccc(O)cc1CNC(=O)CCc2cc(OC)ccc2</chem>	****	****	++
83	<chem>C1=CN=C(C1)CCNC(=O)C[C@@H](O)B(O)O</chem>	****	***	++
84	<chem>COc1ccc(O)cc1CNC(=O)CCc2cc(OC)ccc2</chem>	****	****	++

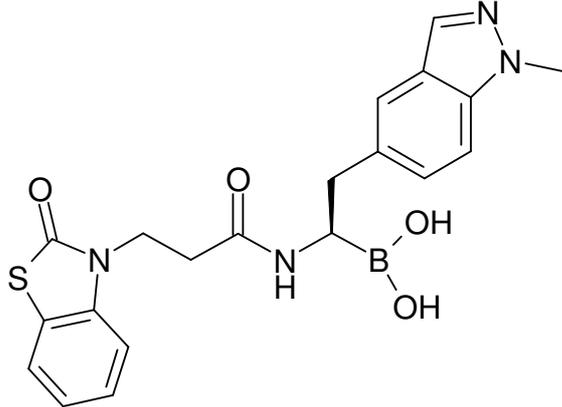
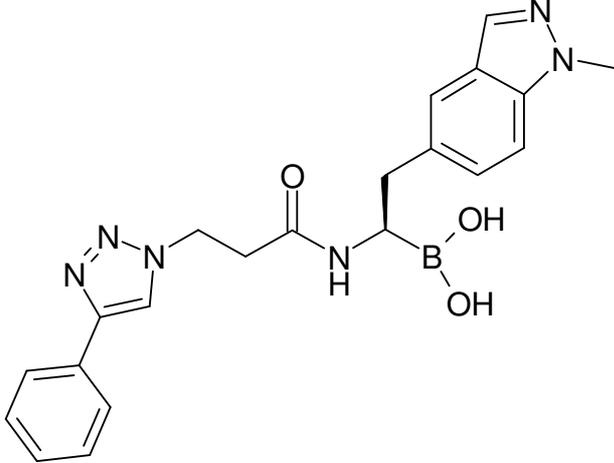
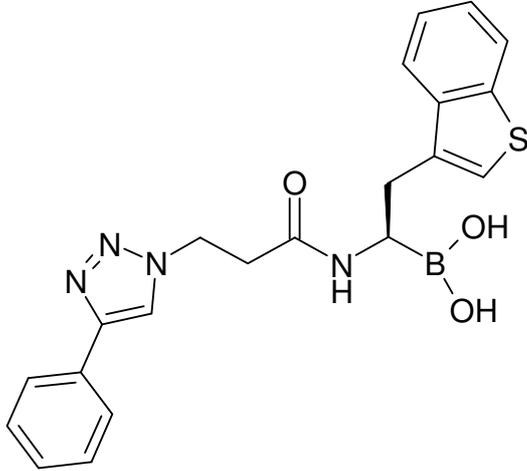
85	 <chem>Fc1ccc(cc1)CCC(=O)N[C@@H](COc2ccccc2O)B(O)O</chem>	****	****	+++
86	 <chem>C1CCCCC1CCC(=O)N[C@@H](COc2ccccc2O)B(O)O</chem>	****	***	+++
87	 <chem>O=C1N(C1c2ccccc2)CCC(=O)N[C@@H](COc3ccccc3O)B(O)O</chem>	****	****	++
88	 <chem>C1=CN2C=CC=C12CCC(=O)N[C@@H](COc3ccccc3O)B(O)O</chem>	****	****	++

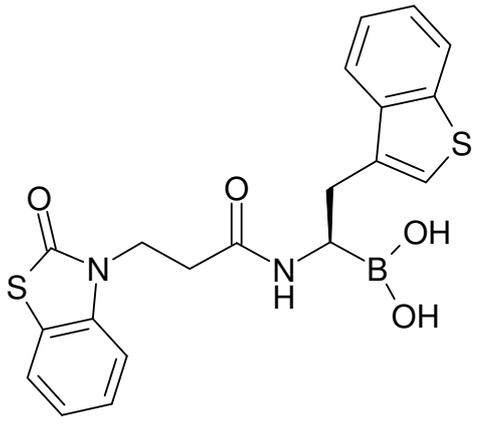
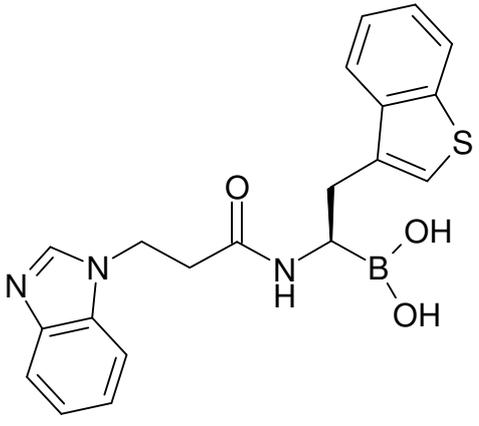
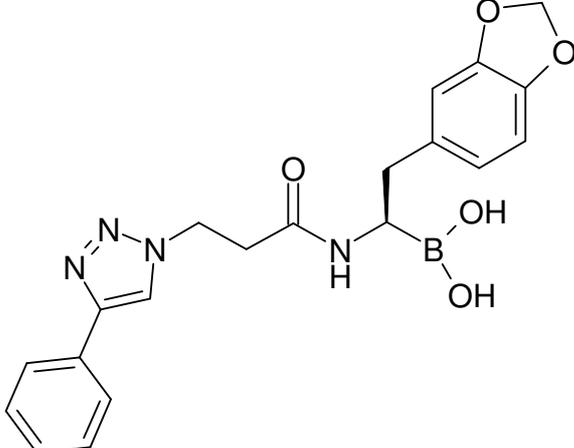
89		****	****	++
90		****	****	+++
91	 <p>(compuesto de referencia)</p>	****	***	+++

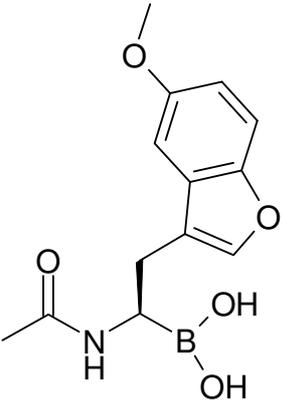
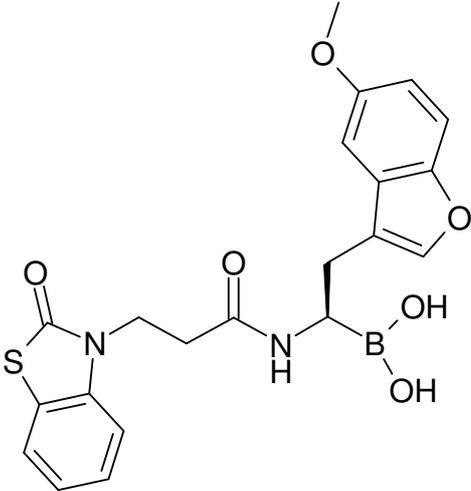
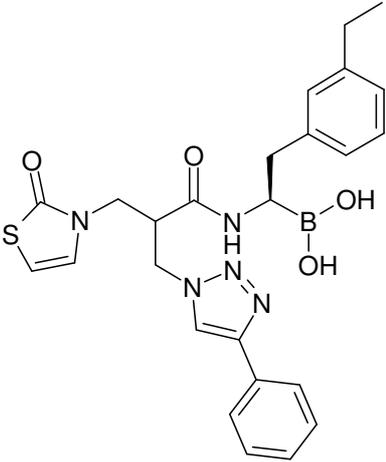
92		****	***	+++
93		****	****	++
94		****	****	+++
95	 <p>(compuesto de referencia)</p>	***	**	+++

96		****	****	+++
97		****	****	++
98		****	***	++

99	 <chem>C1=CC=C(C=C1)C[C@@H](C1(O)O(O)B1)NC(=O)CCC2=CN3C=CN=C3N2c4cccnc4</chem>	****	**	+++
100	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)N2C=CN=C2CCC(=O)N[C@@H](C1=CC=CC=C1)C(O)(O)B(O)O</chem>	****	***	++
101	 <chem>C1=CC=C(C=C1)C[C@@H](C1(O)O(O)B1)NC(=O)CCC2=CN3C=CC=C3S2</chem>	****	****	+++

102		****	****	++
103		****	****	++
104		****	****	+

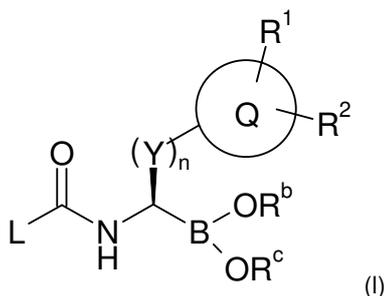
105		****	****	++
106		****	****	++
107		****	****	++

108	 <p>(compuesto de referencia)</p>	*	*	+
109		****	***	+
110		****	****	++

*: $IC_{50} > 5 \mu M$, **: $0,5 \mu M < IC_{50} < 5 \mu M$, ***: $0,05 \mu M < IC_{50} < 0,5 \mu M$, ****: $IC_{50} < 0,05 \mu M$, +: Selectividad < 10 , ++: $10 < \text{Selectividad} < 30$, +++: Selectividad > 30 , nd: no determinado.

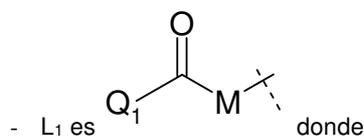
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)

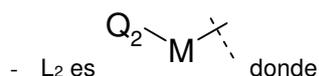


donde

- 5 - R^b y R^c se seleccionan independientemente entre sí a partir de H o alquilo C₁-C₆; donde R^b y R^c pueden estar unidos a un anillo de 5 o 6 átomos que contiene los átomos de oxígeno a los que se unen.
- Q indica Ar o Het;
- R¹, R² indican independientemente entre sí H, OR^a, Hal, alquilo C₁-C₆ donde 1 a 5 átomos de H pueden estar independientemente sustituidos por OH o Hal;
- 10 - Y indica CH₂ o C(CH₃)₂;
- L indica L₁ o L₂;
- n es 1;



- 15 Q₁ es Ar o Het, preferiblemente fenilo, naftilo o piridina, opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos que se seleccionan independientemente entre OR^a, Hal, fenilo, y alquilo C₁-C₆ donde 1 a 5 átomos de H pueden estar independientemente sustituidos por OH o Hal;



- 20 Q₂ es un sistema bicíclico fusionado que contiene 1 átomo de nitrógeno y de 1 a 3 grupos adicionales seleccionados independientemente entre O, S, N o CO, y donde al menos uno de los anillos es aromático, por lo que el sistema bicíclico fusionado está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados independientemente entre OR^a, Hal, fenilo, y alquilo C₁-C₆ donde 1 a 5 átomos de H pueden estar independientemente sustituidos por OH o Hal;

o

- 25 Q₂ es un sistema de anillo de 5 átomos insaturado o aromático que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S y CO y opcionalmente sustituidos con un anillo fenilo o anillo piridina donde el anillo fenilo y el anillo piridina están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre OR^a, Hal, fenilo, y alquilo C₁-C₆ donde 1 a 5 átomos de H pueden estar independientemente sustituidos por OH o Hal;

- M es un alquileo lineal o ramificado con 1 a 5 átomos de carbono donde 1 o 2 átomos de H pueden estar sustituidos por OR^a o un anillo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados independientemente entre Hal, OR^a, y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados independientemente entre OH, y Hal; o

- 30 M indica un cicloalquileo con 3 a 7 átomos de carbono; o

M indica un grupo tiazolidinilo.

- R^a es H o alquilo C₁-C₆ donde 1 a 5 átomos de H pueden estar independientemente sustituidos por OH o Hal;

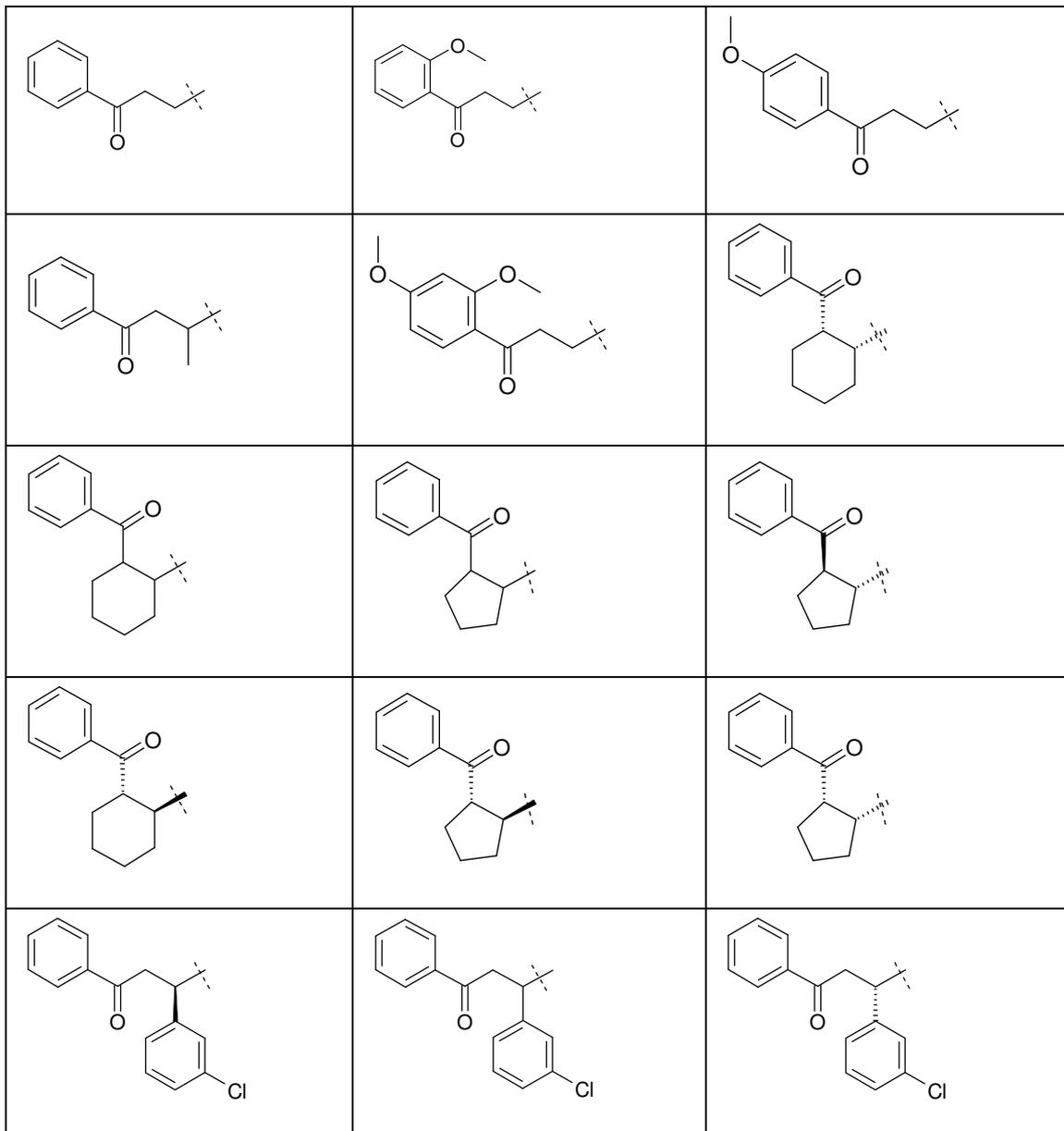
- Ar indica un anillo carbocíclico aromático con 6 átomos opcionalmente fusionado con otro anillo carbocíclico saturado, insaturado o aromático con 5 a 8 átomos de carbono;

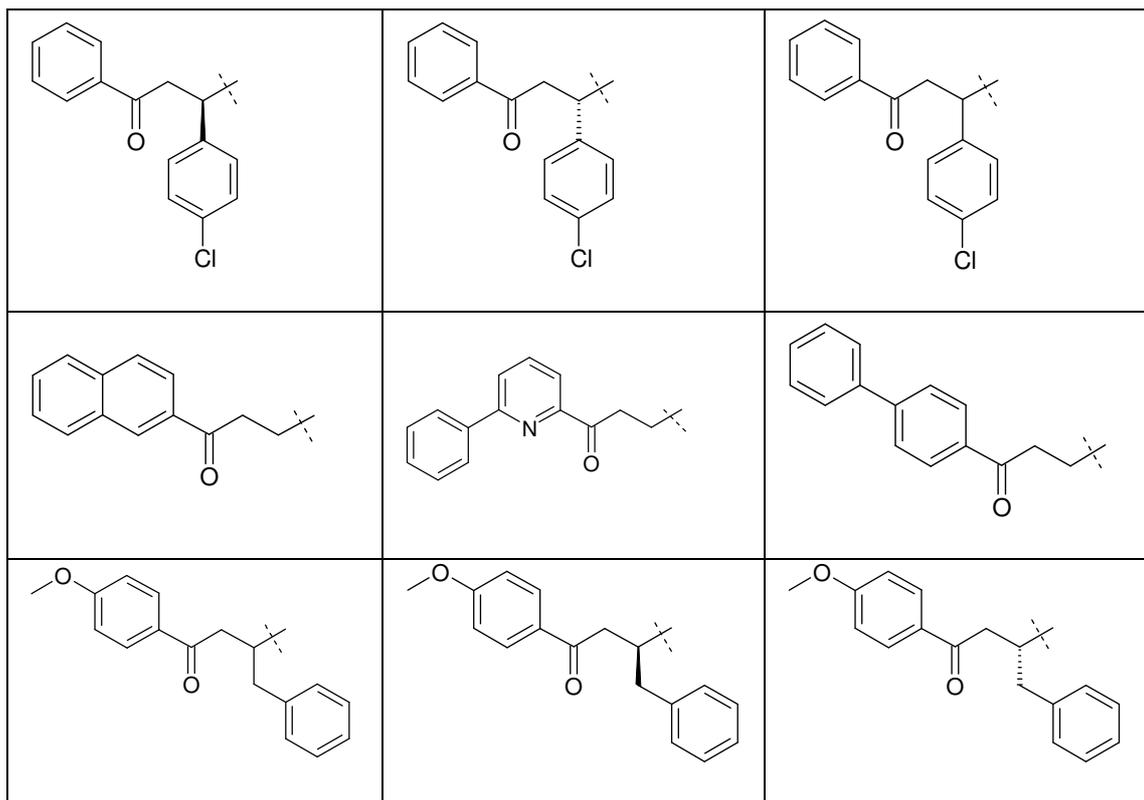
5 - Het indica un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático de 5 o 6 átomos con 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, N+O-, O, S, SO y SO₂, y opcionalmente fusionado con otro anillo saturado, insaturado o aromático con 5 a 8 átomos y que opcionalmente contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S;

- Hal indica Cl, Br, I o F; preferiblemente Cl o F,

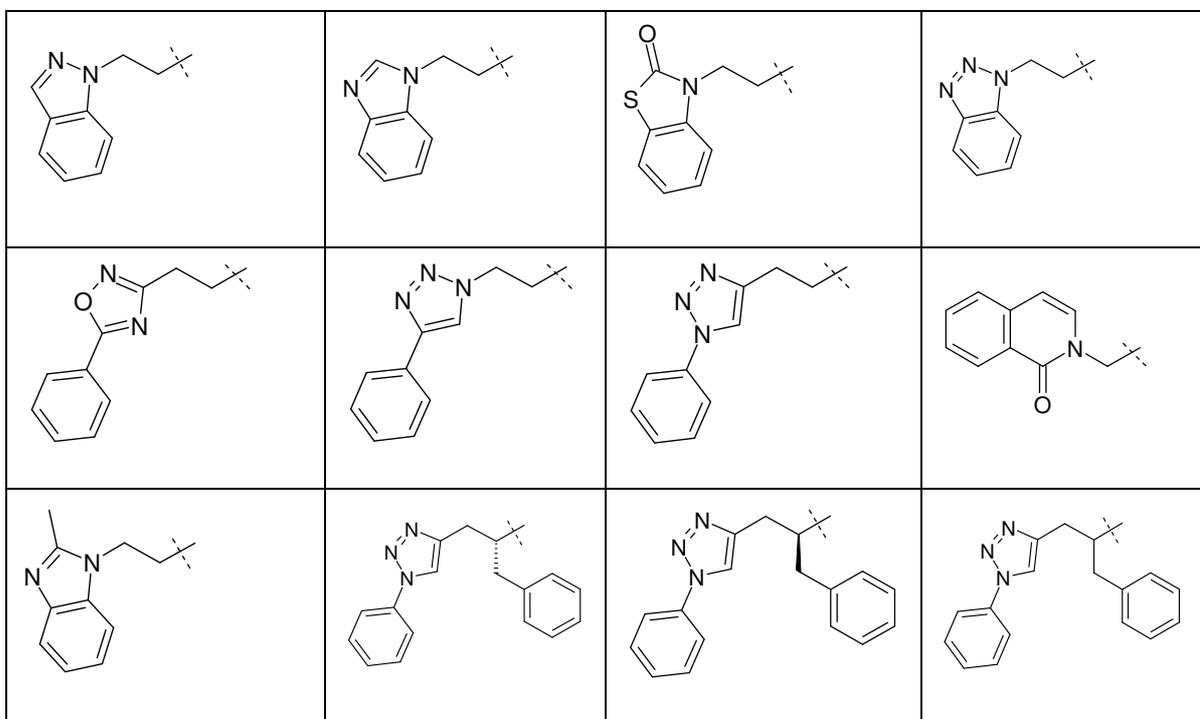
10 Así como enantiómeros, diastereoisómeros, y sus sales farmacéuticamente aceptables;

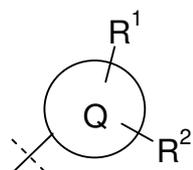
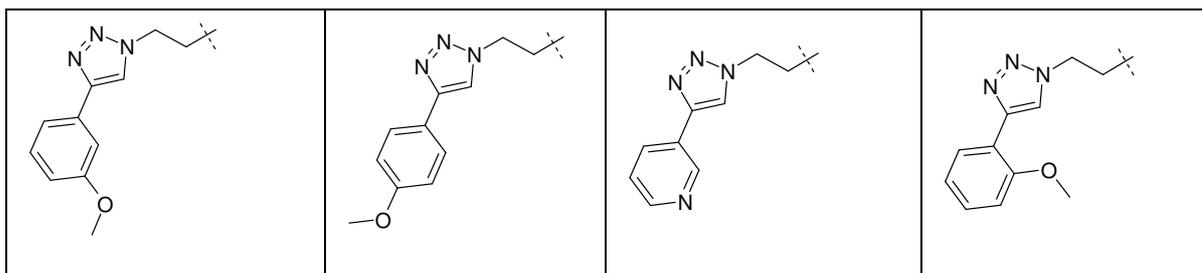
2. El compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en el que L se selecciona entre los siguientes grupos:



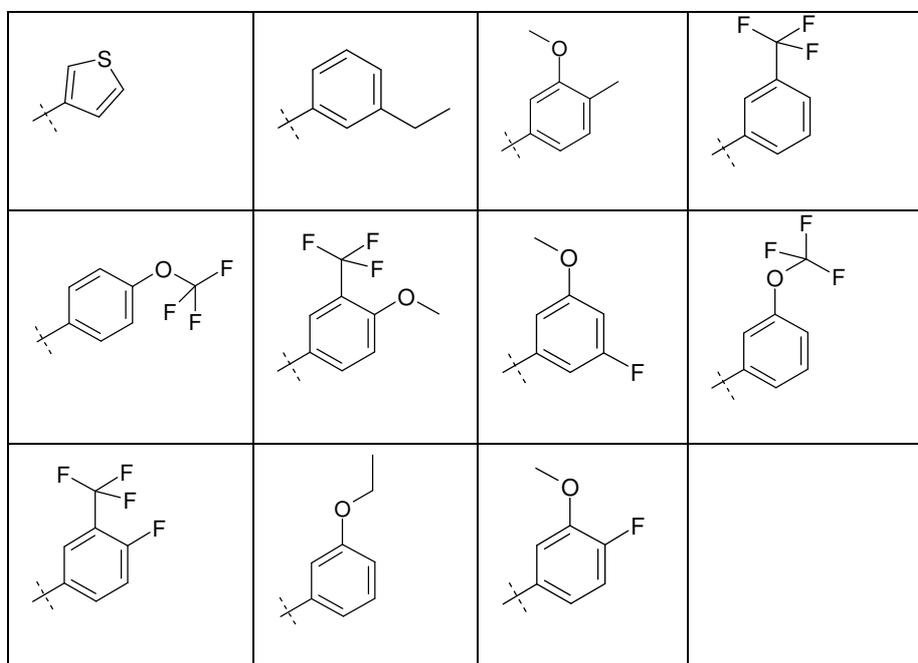


O donde L se selecciona entre los siguientes grupos:

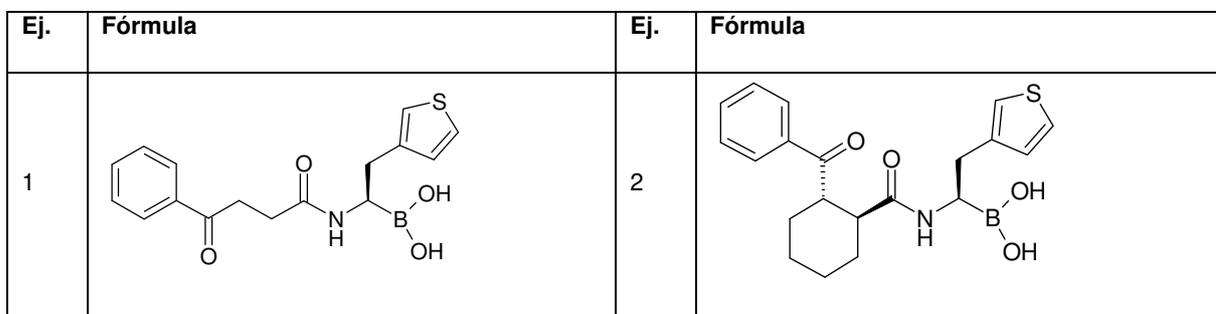




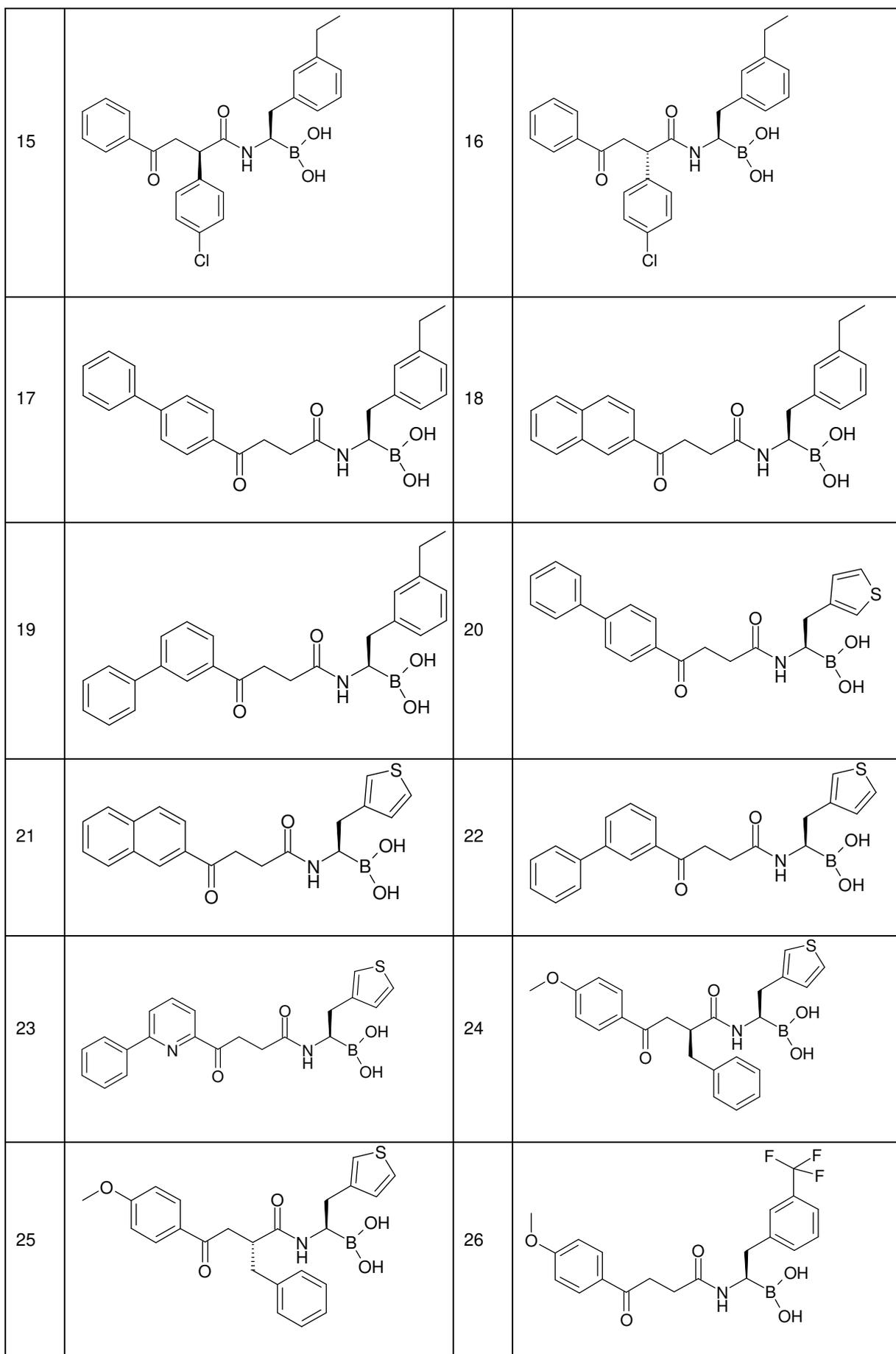
3. El compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o 2 donde el grupo se selecciona entre los siguientes grupos:



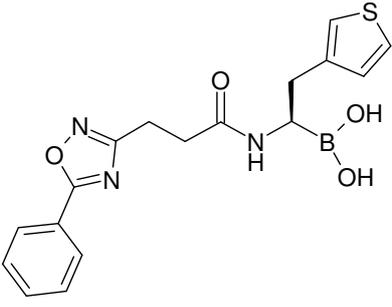
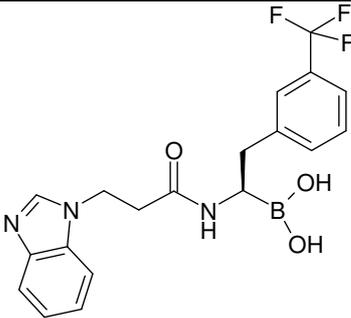
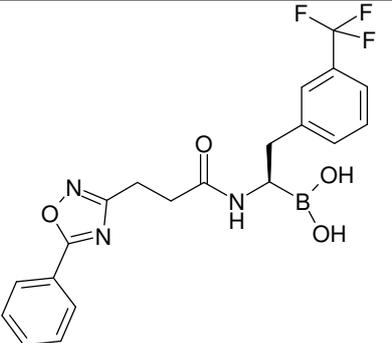
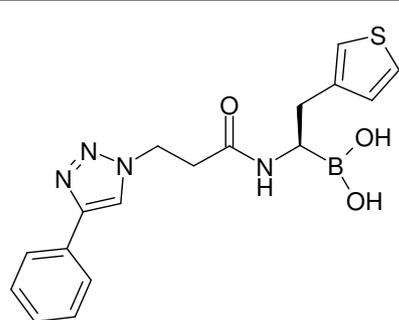
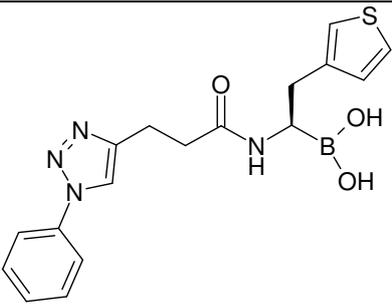
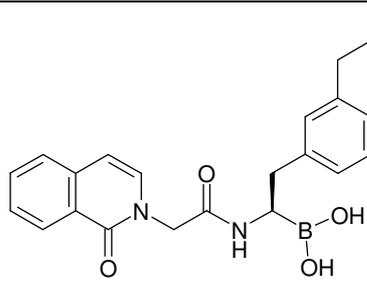
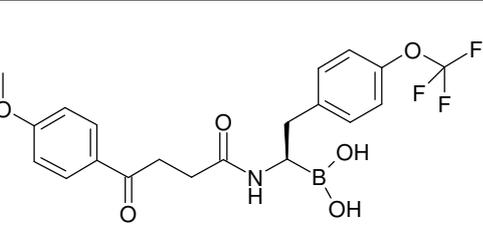
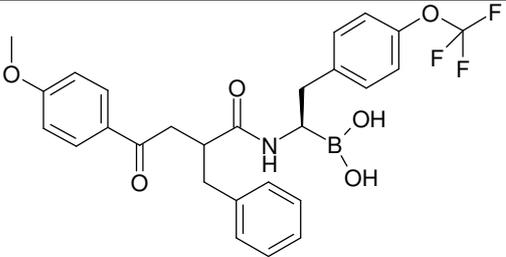
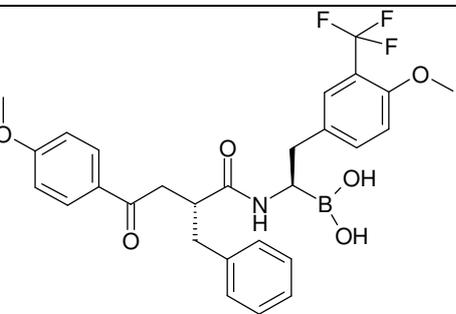
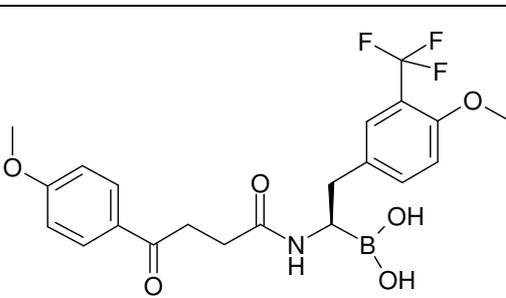
5 4. El compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en el que el compuesto se selecciona entre el siguiente grupo.



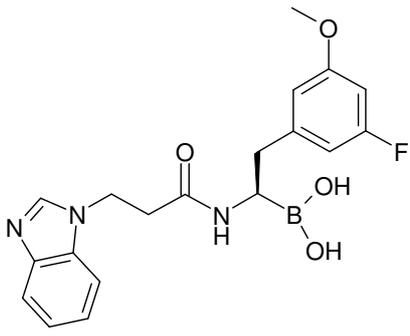
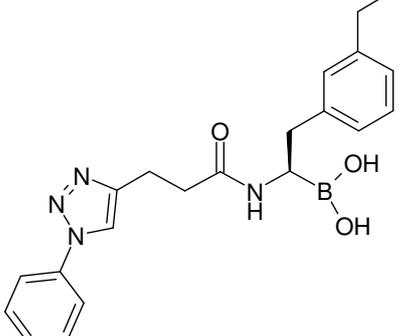
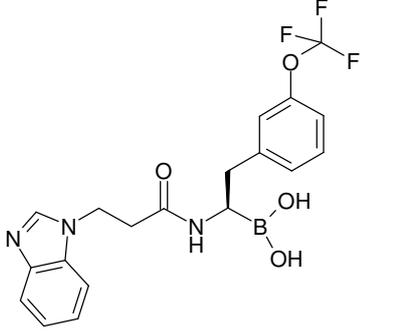
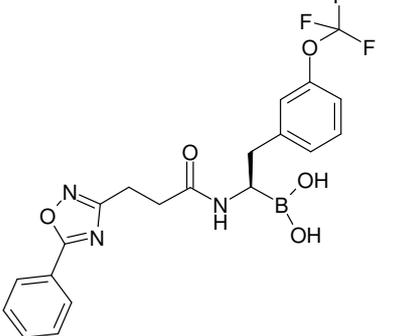
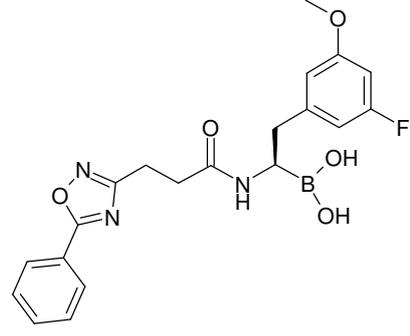
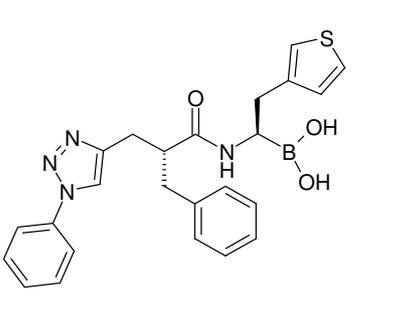
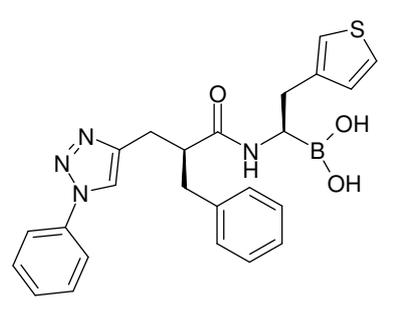
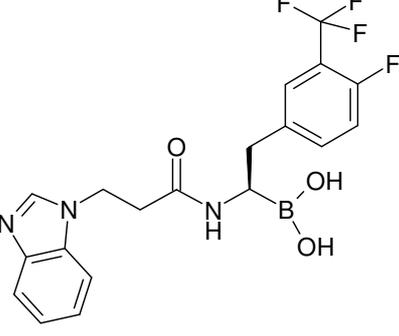
3	<chem>O=C(O)C(O)C(NC1=CC=C(S1)CC)C(=O)CC(=O)c2cc(Cl)ccc2</chem>	4	<chem>O=C(O)C(O)C(NC1=CC=C(S1)CC)C(=O)CC(=O)c2ccc(Cl)cc2</chem>
5	<chem>O=C(O)C(O)C(NC1=CC=C(S1)CC)C(=O)C2CCCC2C(=O)c3ccccc3</chem>	6	<chem>O=C(O)C(O)C(NC1=CC=C(C=C1)CC)C(=O)CCC(=O)c2ccccc2</chem>
7	<chem>O=C(O)C(O)C(NC1=CC=C(C=C1)CC)C(=O)CCC(=O)c2ccc(OC)cc2</chem>	8	<chem>O=C(O)C(O)C(NC1=CC=C(C=C1)CC)C(=O)CCC(=O)c2cc(OC)ccc2</chem>
9	<chem>O=C(O)C(O)C(NC1=CC=C(S1)CC)C(=O)CCC(=O)c2ccc(OC)cc2</chem>	10	<chem>O=C(O)C(O)C(NC1=CC=C(S1)CC)C(=O)C(C)C(=O)c2ccccc2</chem>
11	<chem>O=C(O)C(O)C(NC1=CC=C(C=C1)CC)C(=O)CCC(=O)c2cc(OC)c(OC)cc2</chem>	12	<chem>O=C(O)C(O)C(NC1=CC=C(S1)CC)C(=O)CCC(=O)c2cc(OC)ccc2</chem>
13	<chem>O=C(O)C(O)C(NC1=CC=C(S1)CC)C(=O)CCC(=O)c2cc(OC)c(OC)cc2</chem>	14	<chem>O=C(O)C(O)C(NC1=CC=C(C=C1)CC)C(=O)C(C(=O)c2ccccc2)c3cc(Cl)ccc3</chem>

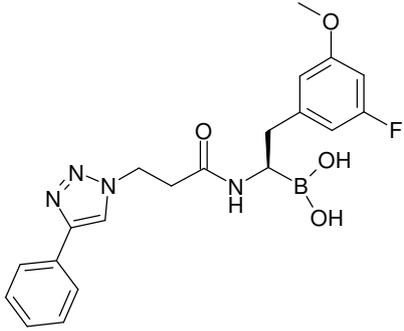
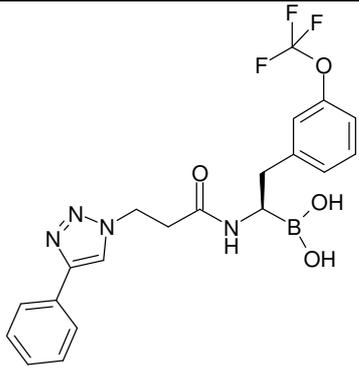
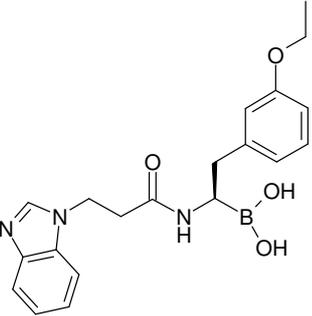
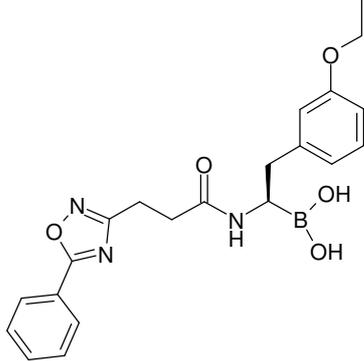
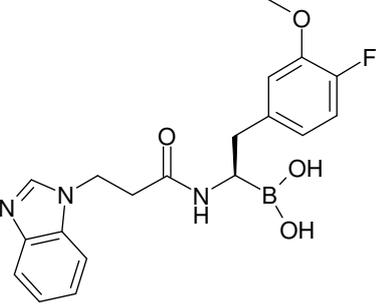
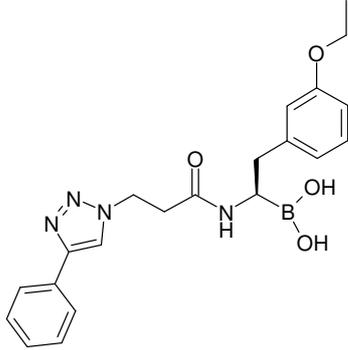
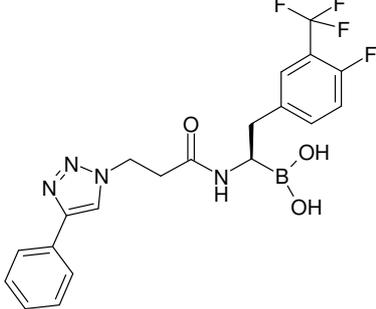
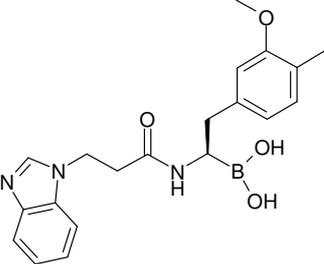


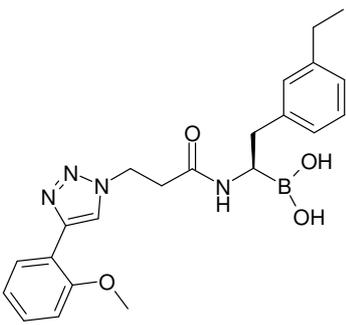
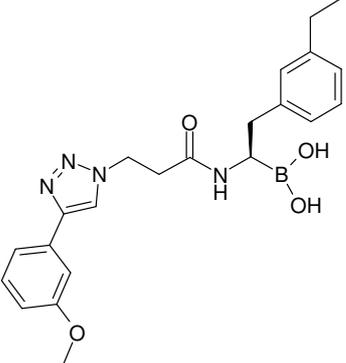
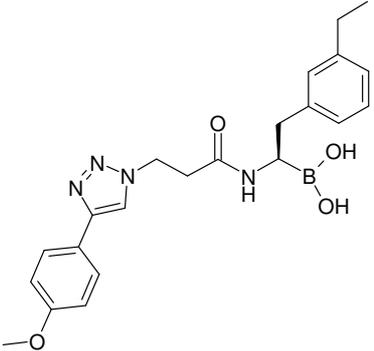
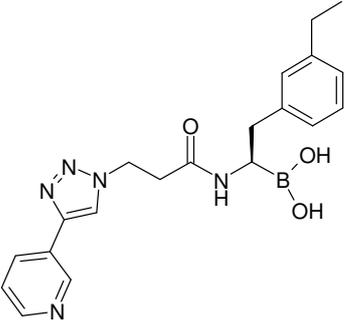
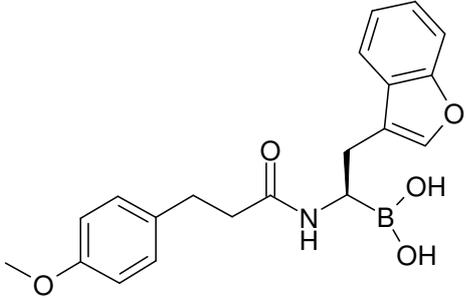
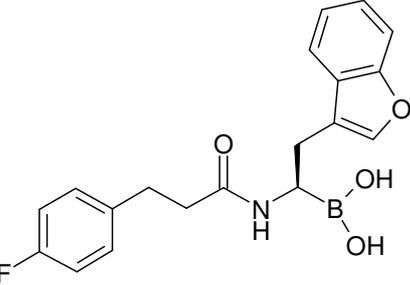
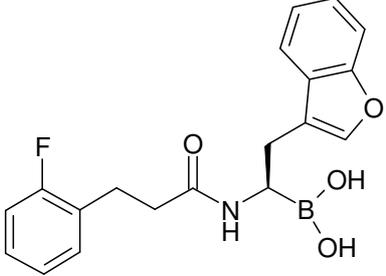
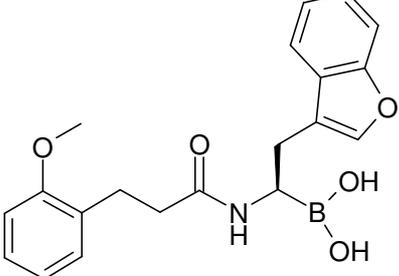
27	<chem>COc1ccc(cc1)C(=O)CC(=O)N[C@@H](Cc2ccccc2)C(B(O)O)C(B(O)O)Cc3ccc(cc3)C(F)(F)F</chem>	28	<chem>CCc1ccc(cc1)C[C@@H](N)C(=O)CCn2c3ccccc3n2</chem>
29	<chem>CCc1ccc(cc1)C[C@@H](N)C(=O)CCn2c3ccccc3n2</chem>	30	<chem>CCc1ccc(cc1)C[C@@H](N)C(=O)CCn2c3ccccc3s2</chem>
31	<chem>CCc1ccc(cc1)C[C@@H](N)C(=O)CCn1nc2ccccc2n1</chem>	32	<chem>CCc1ccc(cc1)C[C@@H](N)C(=O)CCn2c3ccccc3n2</chem>
33	<chem>CCc1ccc(cc1)C[C@@H](N)C(=O)CCn2c3ccccc3n2</chem>	34	<chem>CCc1ccc(cc1)C[C@@H](N)C(=O)CCn2c3ccccc3s2</chem>
35	<chem>CCc1ccc(cc1)C[C@@H](N)C(=O)CCn2c3ccccc3n2</chem>	36	<chem>CCc1ccc(cc1)C[C@@H](N)C(=O)CCn2c3ccccc3n2</chem>

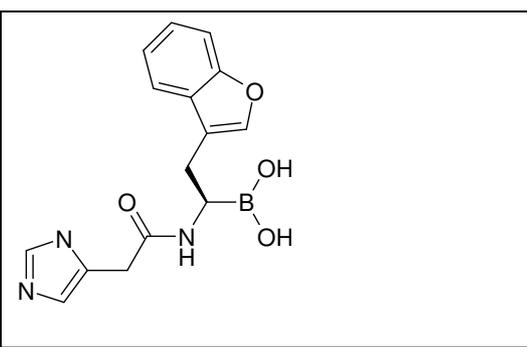
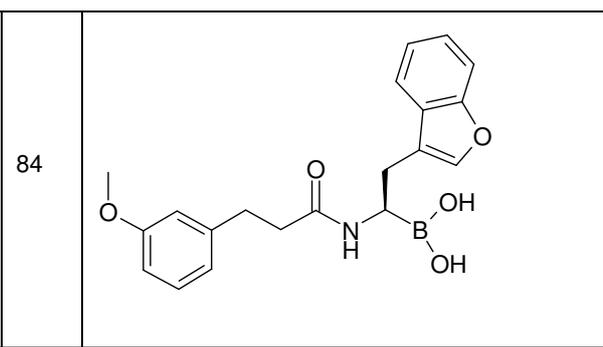
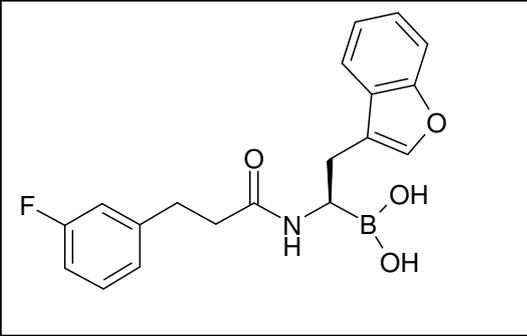
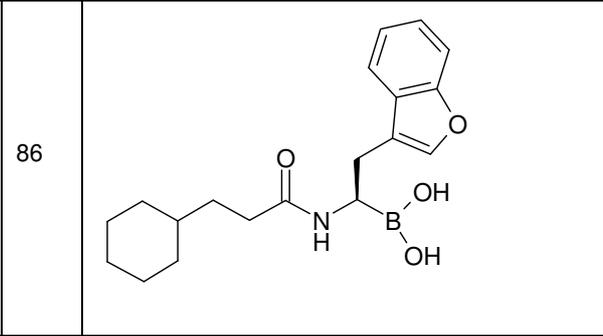
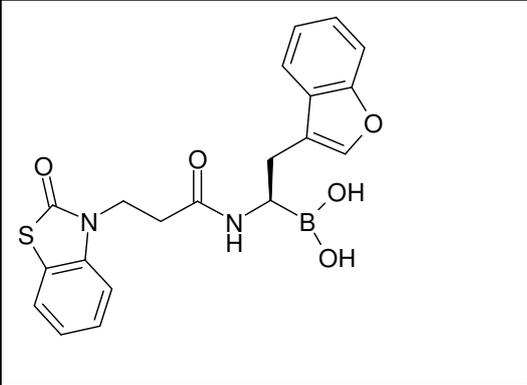
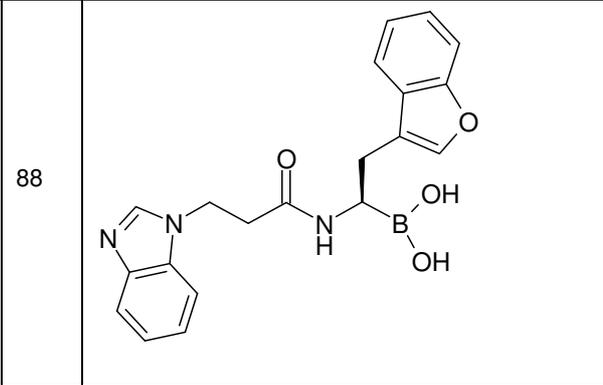
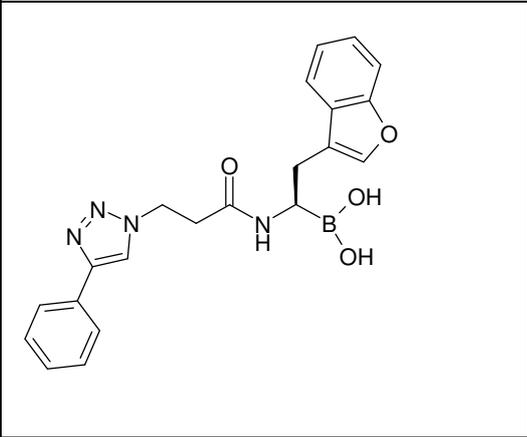
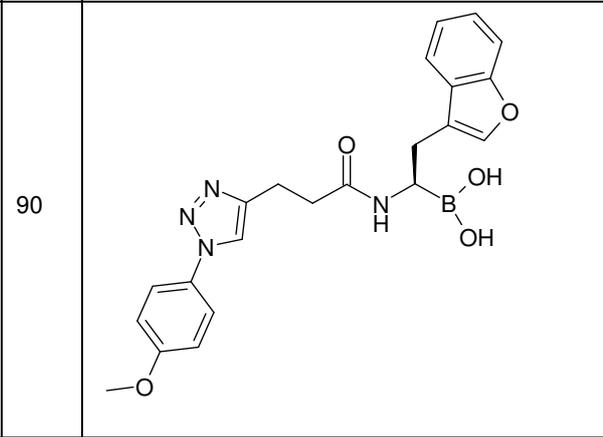
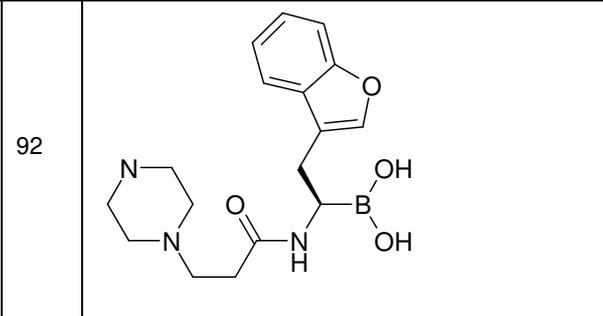
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	

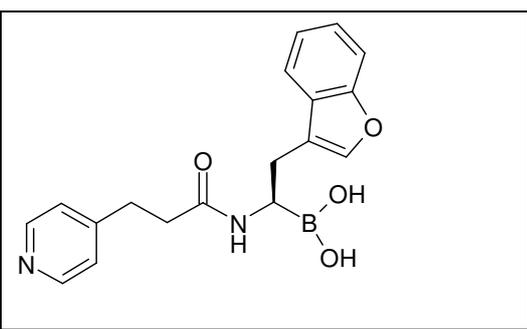
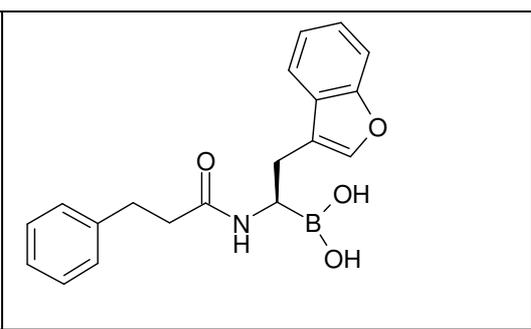
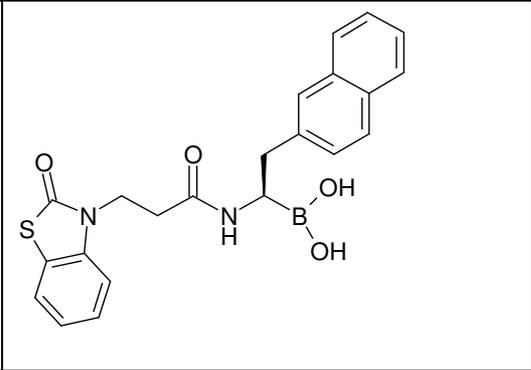
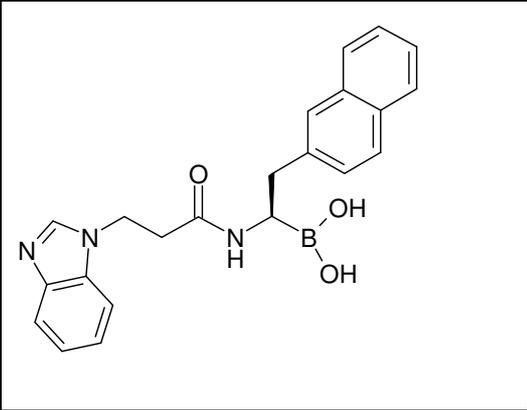
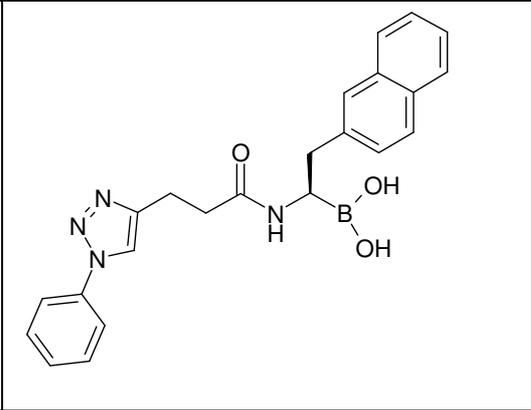
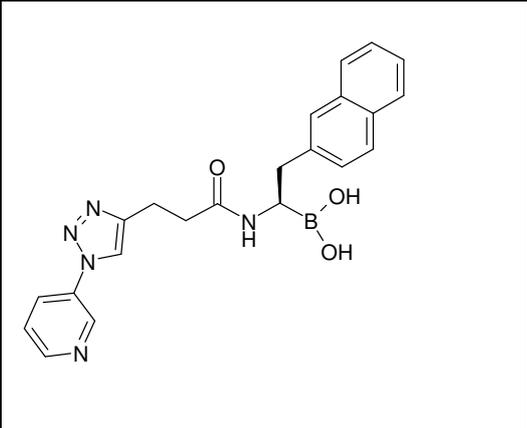
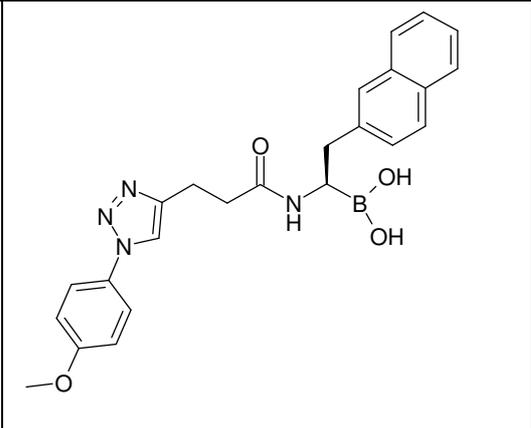
47	<chem>COc1ccc(cc1)C(=O)CC(=O)NC(Cc1cc(F)c(OC)cc1)B(O)O</chem>	48	<chem>COc1ccc(cc1)C(=O)CC(=O)NC(Cc1ccc(OC(F)(F)F)cc1)B(O)O</chem>
49	<chem>COc1ccc(cc1)C(=O)CC(=O)NC(Cc1ccccc1)C(Cc1cc(F)c(OC)cc1)B(O)O</chem>	50	<chem>COc1ccc(cc1)C(=O)CC(=O)NC(Cc1cc(F)c(F)c(F)c1)B(O)O</chem>
51	<chem>C1=CN2C=CC=CC=C2N1CC(=O)NC(Cc1ccc(OC(F)(F)F)cc1)C(Cc1ccccc1)B(O)O</chem>	52	<chem>CCc1ccc(cc1)C(Cc1ccccc1)C(=O)NC(Cc1cc2ncn1c2)B(O)O</chem>
53	<chem>COc1ccc(cc1)C(Cc1ccc(OC(F)(F)F)cc1)C(=O)NC(Cc1cc2ncn1c2)B(O)O</chem>	54	<chem>CCc1ccc(cc1)C(Cc1cc2nc(C)n1c2)C(=O)NC(Cc1ccccc1)B(O)O</chem>
55	<chem>Cc1c2ncn1c2CC(=O)NC(Cc1ccsc1)B(O)O</chem>	56	<chem>COc1ccc(cc1)C(Cc1ccc(OC(F)(F)F)cc1)C(=O)NC(Cc1cc2ncn1c2)C(Cc1ccccc1)B(O)O</chem>

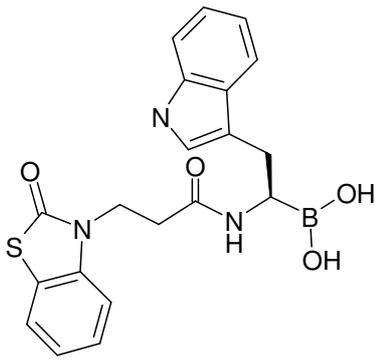
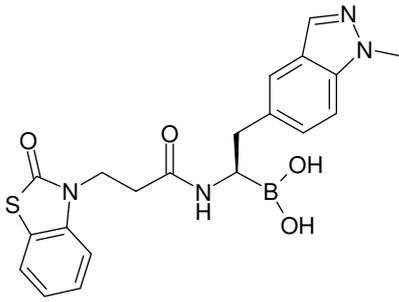
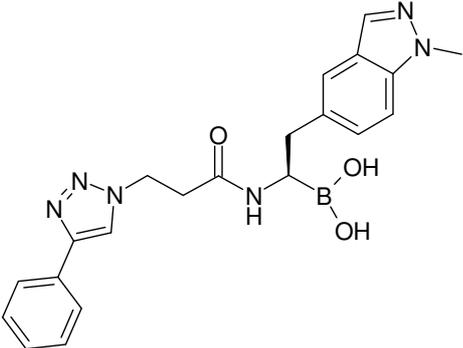
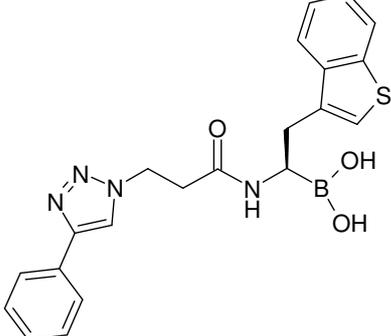
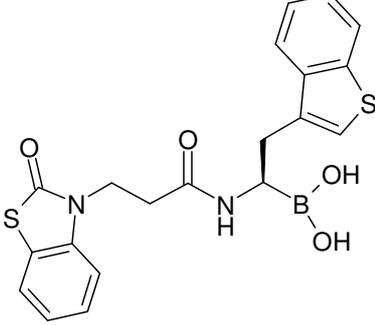
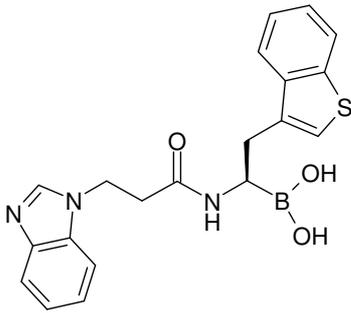
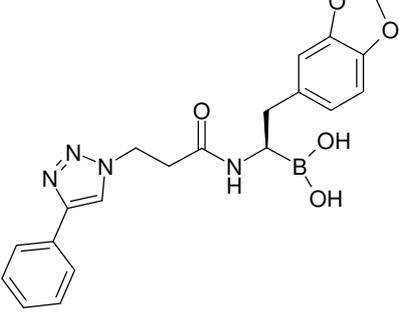
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	

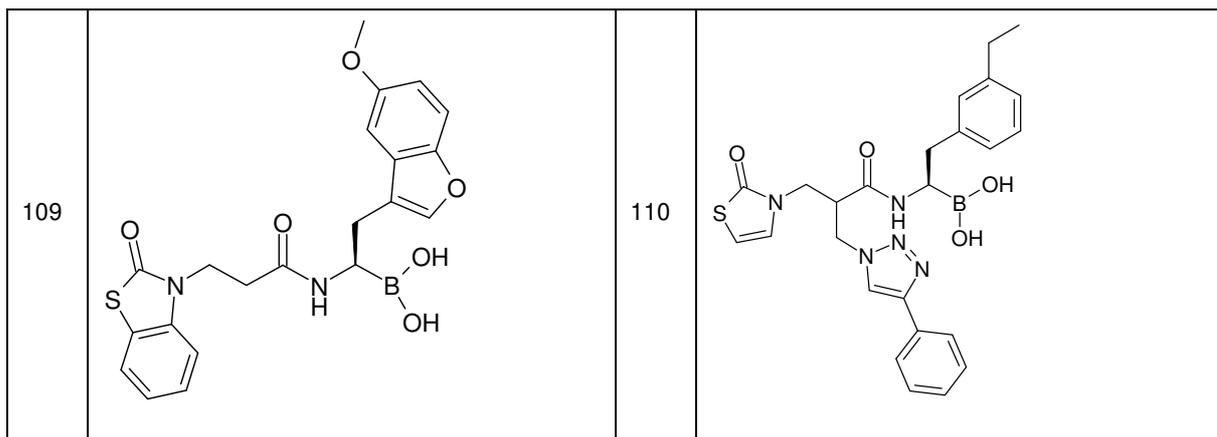
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	

73		74	
75		76	
79		80	
81		82	

83	 <chem>O=C(O)C(Cc1c2ccccc2o1)NC(=O)CCn1cnc1</chem>	84	 <chem>COc1ccc(cc1)CCC(=O)NC(Cc2c3ccccc3o2)B(O)O</chem>
85	 <chem>Fc1ccc(cc1)CCC(=O)NC(Cc2c3ccccc3o2)B(O)O</chem>	86	 <chem>C1CCC(CC1)CCC(=O)NC(Cc2c3ccccc3o2)B(O)O</chem>
87	 <chem>O=C1NC(=O)c2ccccc2S1CCC(=O)NC(Cc3c4ccccc4o3)B(O)O</chem>	88	 <chem>C1=CN=C2C=CC=CC12CCC(=O)NC(Cc3c4ccccc4o3)B(O)O</chem>
89	 <chem>O=C1NC(=O)C2=NN=C(N2)c3ccccc3CCC(=O)NC(Cc4c5ccccc5o4)B(O)O</chem>	90	 <chem>COc1ccc(cc1)C2=NN=C(N2)CCC(=O)NC(Cc3c4ccccc4o3)B(O)O</chem>
		92	 <chem>C1CCNCC1CCC(=O)NC(Cc2c3ccccc3o2)B(O)O</chem>

93		94	
		96	
97		98	
99		100	

101		102	
103		104	
105		106	
107			



5. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 4 y/o sales, solvatos y estereoisómeros del mismo farmacéuticamente útiles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y, opcionalmente, excipientes y/o adyuvantes.

5 6. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) según una o más de las reivindicaciones 1 a 4 y/o sales, solvatos y estereoisómeros del mismo farmacéuticamente útiles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y al menos un principio activo adicional.

7. Set (kit) compuesto por envases independientes de

10 (a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) según uno o más de las reivindicaciones 1 a 4 y/o sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones,

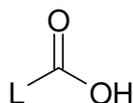
y

(b) una cantidad eficaz de un principio activo adicional de un medicamento.

15 8. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, y sales, tautómeros, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de una anomalía inmunorreguladora, donde la anomalía inmunorreguladora es una enfermedad inflamatoria autoinmune o crónica seleccionada entre el grupo compuesto por: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide crónica, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, esclerosis amiotrófica lateral (ELA), aterosclerosis, escleroderma, hepatitis autoinmune, síndrome de Sjogren, nefritis lúpica, glomerulonefritis, artritis reumatoide, psoriasis, miastenia gravis, nefropatía por inmunoglobulina A, vasculitis, rechazo de trasplante y asma.

25 9. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 4 y sales, tautómeros, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de un trastorno asociado con LMP7, donde el trastorno asociado con LMP7 se selecciona entre esclerosis lateral amiotrófica, síndrome de Sjogren, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, glomerulonefritis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, artrosis, aterosclerosis, psoriasis, miastenia gravis, fibrosis dérmica, fibrosis renal, fibrosis cardíaca, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, nefropatía por inmunoglobulina A, vasculitis, rechazo de trasplante, neoplasias malignas hematológicas y asma.

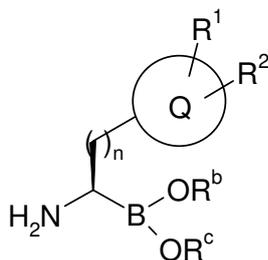
30 10. Un proceso para la síntesis de un compuesto de fórmula (I) según se define en la reivindicación 1 que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



(II)

Donde L es como se define en la reivindicación 1,

Con un compuesto de fórmula (III)



(III)

Donde R1, R2, Q, Ra, Rb y n son como se define en la reivindicación 1.

- 5 **11.** Un proceso según la reivindicación 10 donde la reacción entre el compuesto de fórmula (II) y el compuesto de fórmula (III) se realiza en presencia de un agente de acoplamiento seleccionado entre HATU, TBTU, sal de 1-alkil-2-cloropiridinio con soporte de polímero (reactivo de Mukaiyama con soporte de polímero), yoduro de 1-metil-2-cloropiridinio (reactivo de Mukaiyama) y una carbodiimida.
- 12.** Un compuesto según las reivindicaciones 1 a 4 para su uso como medicamento.