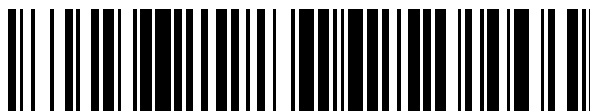


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 761 774**

51 Int. Cl.:

C07F 5/02 (2006.01)

A61K 31/69 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.10.2015 PCT/EP2015/001973**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.04.2016 WO16050358**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.10.2015 E 15778613 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2019 EP 3201206**

54 Título: **Derivados del ácido borónico**

30 Prioridad:

01.10.2014 EP 14003389

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

21.05.2020

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt , DE**

72 Inventor/es:

**KLEIN, MARKUS;
SCHADT, OLIVER;
HASELMAYER, PHILIPP y
KRIER, MIREILLE**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 761 774 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 del ácido borónico

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a derivados del ácido α -amino borónico. Estos compuestos son útiles para inhibir la actividad del inmunoproteosoma (LMP7) y para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que afectan a la actividad del inmunoproteosoma como enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias, enfermedades neurodegenerativas y enfermedades proliferativas. En especial, los compuestos de la presente invención son inhibidores selectivos del inmunoproteosoma.

10 Antecedentes de la invención

El proteosoma (también conocido como macropainá, 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 oscila de 20 000 a 35 000 y son homólogas entre sí pero no con ninguna otra proteasa conocida.

20 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 las subunidades β . Por tanto, *in vivo*, se considera que el proteosoma aparece como una partícula 26S («el proteosoma 26S»). Experimentos *in vivo* han demostrado que la inhibición de la forma 20S del proteosoma puede correlacionarse fácilmente con la inhibición del proteosoma 26S.

30 La escisión de prosequencias aminoterminales de las 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 glucosilasparraginasa 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, $\beta 5$, $\beta 1$ y $\beta 2$, 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.

40 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 proteolíticas del proteosoma parecen suponer la aportación de diferentes sitios catalíticos dentro del núcleo 20S.

50 En eucariotas, la degradación de proteínas está mediada predominantemente a través de la vía de la ubiquitina en la que las proteínas dirigidas 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.

60 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 enfermedades neurodegenerativas y enfermedades como la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) (J Biol Chem 2003, Allen S y cols., Exp Neurol 2005, Puttapparthi K y cols.), síndrome de Sjögren (Arth-

ritis & Rheumatism, 2006, Egerer T y cols.), lupus eritematoso sistémico y nefritis lúpica (LES/NL), (Arthritis & Rheuma 2011, Ichikawa y cols., J Immunol, 2010, Lang VR y cols., Nat Med, 2008, Neubert K y cols.), glomerulonefritis (J Am Soc Nephrol 2011, Bontscho y cols.), artritis reumatoide (Clin Exp Rheumatol, 2009, Van der Heiden JW y cols.), enfermedad intestinal inflamatoria (EII), colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, (Gut 2010, Schmidt N y cols., J Immunol 2010, Basler M y cols., Clin Exp Immunol, 2009, Inoue S y cols.), esclerosis múltiple (Eur J Immunol 2008, Fissolo N y cols., J Mol Med 2003, Elliott PJ y cols., J Neuroimmunol 2001, Hosseini y cols., J Autoimmun 2000, Vanderlugt CL y cols.), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), (Exp Neurol 2005, Puttapparthi K y cols., J Biol Chem 2003, Allen S y cols.), artrosis (Pain 2011, Ahmed S y cols., Biomed Mater Eng 2008, Etienne S y cols.), aterosclerosis (J Cardiovasc Pharmacol 2010, Feng B y cols.), psoriasis (Genes & Immunity, 2007, Kramer U y cols.), miastenia gravis (J Immunol, 2011, Gomez AM y cols.), fibrosis dérmica (Thorax 2011, Mutlu GM y cols., Inflammation 2011, Koca SS y cols., Faseb J 2006, Fineschi S y cols.), fibrosis renal (Nephrology 2011 Sakairi T y cols.), fibrosis cardíaca (Biochem Pharmacol 2011, Ma y cols.), fibrosis hepática (Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2006, Anan A y cols.), fibrosis pulmonar (Faseb J 2006, Fineschi S y cols.), nefropatía por inmunoglobulina A (nefropatía por IgA), (Kidney Int, 2009, Coppo R y cols.), vasculitis (J Am Soc Nephrol 2011, Bontscho y cols.), rechazo de trasplante (Nephrol Dial Transplant 2011, Waiser J y cols.), neoplasias malignas hematológicas (Br J Haematol 2011, Singh AV y cols., Curr Cancer Drug Target 2011, Chen D y cols.) y asma.

Además, 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 del proteosoma autorizado por la FDA para el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple recidivante, no distingue entre las dos formas (Altun y cols., Cancer Res 65:7896, 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).

Además de los inhibidores convencionales del proteosoma, una estrategia novedosa puede ser dirigirse específicamente al inmunoproteosoma específico hematológico, aumentando de este modo la eficacia general y reduciendo los efectos negativos inespecíficos. 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), marzo, 2011).

Por tanto, existe la necesidad de proporcionar nuevos inhibidores del proteosoma que sean selectivos de una forma específica del proteosoma. En especial, existe la necesidad de proporcionar inhibidores selectivos del inmunoproteosoma que puedan utilizarse como fármacos para el tratamiento de, por ejemplo, el LES u otros trastornos inmunitarios o autoinmunitarios en el contexto de la artritis reumatoide. Los inhibidores selectivos del inmunoproteosoma son útiles para minimizar los efectos secundarios no deseados mediados por la inhibición del proteosoma constitutivo u otras dianas no proteosómicas.

En el documento WO 2013/092979 A1 se describen derivados del ácido borónico que muestran selectividad por la inhibición de la actividad LMP7. No obstante, el grado de selectividad que se puede lograr con los tipos de compuestos descritos, es limitado, especialmente con respecto a la división de la actividad inhibidora del proteosoma constitutivo.

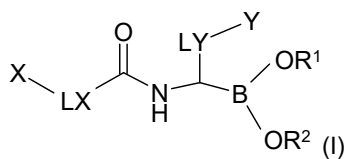
Sorprendentemente se ha encontrado que los derivados del ácido amino borónico según esta invención también inhiben a LMP7 y presentan propiedades ventajosas en términos de su uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades en las que se ve afectada la actividad del inmunoproteosoma con respecto a los compuestos descritos en el documento WO 2013/092979 A1. En especial, los compuestos de la presente invención son capaces de inhibir la actividad del inmunoproteosoma (LMP7) proporcionando una división significativa de la actividad inhibidora del proteosoma constitutivo. Debido al motivo receptor de Michel (p. ej., acrilamida), como parte integral de los compuestos de la presente invención que permite una interacción específica con un aminoácido que solo está presente en el inmunoproteosoma pero no en el proteosoma constitutivo, la selectividad se potencia con tiempos de incubación más largos. Por ejemplo, se observa una selectividad mucho mayor en los ensayos celulares con un tiempo de incubación de 2 h. Además de esto, el ensamblaje estructural de los compuestos permite un ajuste sencillo y directo de las propiedades del compuesto. Son ventajas adicionales importantes sus buenos resultados con respecto a la unión a proteínas plasmáticas, la inhibición del CYP, el perfil FC y la biodisponibilidad oral.

La invención se describe en y mediante las reivindicaciones adjuntas.

Resumen de la invención

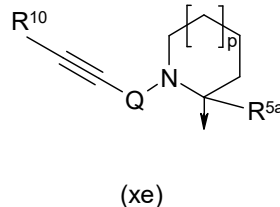
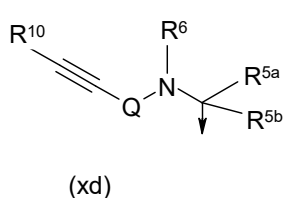
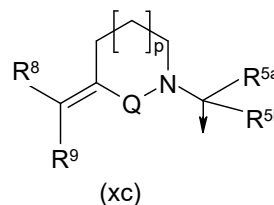
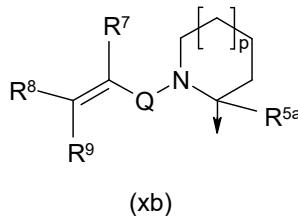
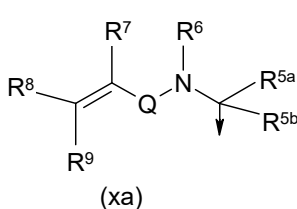
Los compuestos de la presente invención son inhibidores de la subunidad LMP7 del inmunoproteosoma. Estos muestran una selectividad significativa sobre LMP7 con respecto a Beta5 (cP) y buenas propiedades en términos de solubilidad, unión a proteínas plasmáticas, inhibición del CYP, perfil farmacocinético y biodisponibilidad oral.

Se describen compuestos de fórmula (I)

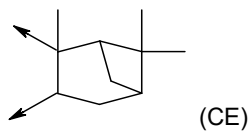


donde

- 5 LX indica $(CH_2)_n$, donde de 1 a 2 átomos de H pueden estar sustituidos por Hal, R^{3a} , OR^{4a} , $(CH_2)_r-OR^{4a}$, cicloalquilo C3-C6, Ar1 y/o Het2, y/o donde 1 grupo CH_2 puede estar sustituido por un grupo cicloalquilo C3-C6, O, S, SO o SO_2 ;
- 10 LY indica $(CH_2)_m$, donde de 1 a 5 átomos de H pueden estar sustituidos por Hal, R^{3a} y/o OR^{4a} , y/o donde 1 o 2 grupos CH_2 no adyacentes pueden estar sustituidos por O, SO y/o SO_2 ;
- 15 X indica una amida o sulfonamida α,β -insaturada de fórmula (xa), (xb), (xc), (xd) o (xe), donde los restos cíclicos de las fórmulas (xb), (xc) y (xe) están cada uno independientemente entre sí no sustituidos o mono o disustituidos con Hal, R^{3a} , OR^{4a} , $(CH_2)_r-OR^{4a}$, $COOR^{4a}$, COR^{4a} , $CONR^{4a}R^{4b}$, $NR^{4a}COR^{4b}$, $NR^{4a}R^{4b}$, Ar1, CH_2 -Ar1, HetAr y/o CH_2 -HetAr, donde Ar1 y HetAr se fusionan o unen con el resto cíclico mediante un enlace sencillo y/o donde 1 o 2 de los grupos CH_2 cíclicos pueden estar sustituidos por C=O, O, S, NR^{4a} , SO o SO_2 ;



- 20 Q indica C=O o SO_2 ;
- Y indica OR^{3c} o Cic;
- 25 R^1, R^2 indican cada uno, independientemente entre sí, H o alquilo C1-C6, o R^1 y R^2 forman juntos un resto según la fórmula (CE)



- 30 R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} indican un alquilo C1-C6 lineal o ramificado, donde de 1 a 5 átomos de H pueden estar sustituidos por Hal, OH y/o OAlq;
- R^{4a}, R^{4b} indican cada uno, independientemente entre sí, H o R^{3a} ;
- 35 R^{5a}, R^{5b} indican cada uno, independientemente entre sí, H, Hal, A1, OH, $(CH_2)_r-OR^{4a}$, Ar1 o Het1, o R^{5a} y R^{5b} forman juntos un resto cicloalquilo C3-C6;
- R^6 indica H, Ar1, Het1 o A1;
- 40 R^7, R^8, R^9, R^{10} indican cada uno, independientemente entre sí, H, Hal, $(CH_2)_p-A1$, $(CH_2)_p-Ar1$, $(CH_2)_p-Het1$, $(CH_2)_p-CN$, $(CH_2)_p-NO_2$, $(CH_2)_p-NR^{4a}R^{4b}$, $(CH_2)_p-COOR^{4a}$ o $(CH_2)_p-CONR^{4a}R^{4b}$;

- 5 A1 indica alquilo C1-C6 o cicloalquilo C3-C6 lineal o ramificado, cada uno, independientemente entre sí, no sustituido o mono, di o trisustituido por Hal, Alq, CN, SR^{4a}, OR^{4a} y/o (CH₂)_r-OR^{4a}, y donde 1, 2 o 3 grupos CH₂ del cicloalquilo C3-C6 pueden estar sustituidos por O, C=O y/o NR^{4a};
- 10 Ar1 indica fenilo, que no está sustituido o esta mono, di o trisustituido por Hal, NO₂, CN, R^{3a}, SR^{4a}, OR^{4a}, CONR^{4a}R^{4b}, NR^{4a}COR^{4b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b}, (CH₂)_r-CONR^{4a}R^{4b}, (CH₂)_r-NR^{4a}COR^{4b}, (CH₂)_r-NR^{4a}R^{4b} y/o (CH₂)_r-OR^{4a};
- 15 Het1 indica un heterociclo de 5 o 6 átomos saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, donde cada heterociclo puede independientemente no estar sustituido o estar mono, di, tri, tetra o pentasustituido por Hal, NO₂, CN, R^{3a}, OR^{4a}, SR^{4a}, CONR^{4a}R^{4b}, NR^{4a}COR^{4b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b}, (CH₂)_r-CONR^{4a}R^{4b}, (CH₂)_r-NR^{4a}COR^{4b}, (CH₂)_r-NR^{4a}R^{4b} y/o (CH₂)_r-OR^{4a};
- 20 Ar2 indica fenilo, bifenilo o naftilo, cada uno independientemente entre sí no sustituido o mono, di o trisustituido por Hal, CN, R^{3a}, OR^{4a}, CONR^{4a}R^{4b}, NR^{4a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b} (CH₂)_r-CONR^{4a}R^{4b}, (CH₂)_r-NR^{4a}COR^{4b}, (CH₂)_r-NR^{4a}R^{4b} y/o (CH₂)_r-OR^{4a};
- 25 Het2 indica un heterociclo de 5 o 6 átomos saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que no está sustituido o está mono, di o trisustituido por Hal, CN, R^{3a}, OR^{4a}, CONHR^{3a}, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b} (CH₂)_r-CONR^{4a}R^{4b}, (CH₂)_r-NR^{4a}COR^{4b}, (CH₂)_r-NR^{4a}R^{4b} y/o (CH₂)_r-OR^{4a};
- 30 HetAr indica un heterociclo de 5 o 6 átomos aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que no está sustituido o está mono, di o trisustituido por Hal, CN, R^{3a}, OR^{4a}, CONR^{4a}R^{4b}, NR^{4a}COR^{4b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b} (CH₂)_r-CONR^{4a}R^{4b}, (CH₂)_r-NR^{4a}COR^{4b}, (CH₂)_r-NR^{4a}R^{4b} y/o (CH₂)_r-OR^{4a};
- 35 Cic indica un hidrocarburo o heterociclo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos mono o bicíclico, cada uno, independientemente entre sí, no sustituido o mono, di, tri, tetra o pentasustituido por Hal, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONR^{4a}R^{4b}, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b}, Ar2, Het2, (CH₂)_r-SR^{3a}, (CH₂)_r-N(R^{4a})₂ y/o (CH₂)_r-OR^{4a}, donde el sistema de hidrocarburo monocíclico es aromático y al menos un anillo del hidrocarburo o heterociclo bicíclico es aromático, y donde el sistema heterocíclico contiene 1, 2, o 3 átomos de N y/u O y/o S;
- 40 n indica 0, 1, 2 o 3;
- m indica 0, 1, 2, 3 o 4;
- 45 p indica 0, 1 o 2;
- r indica 1, 2, 3, 4, 5 o 6;
- Hal indica F, Cl, Br o I;

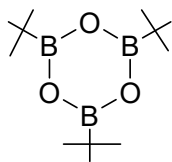
45 y derivados, profármacos, solvatos, tautómeros o estereoisómeros de los mismos, así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

50 Según la invención, la amida o sulfamida α,β -insaturada puede comprender un compuesto α,β -alqueno (véase la fórmula xa), xb) o xc)), que está mono, di, tri o tetrasustituido. Las realizaciones especialmente importantes incluyen compuestos donde el grupo α,β -alqueno está mono o disustituido. En aquellos casos en que el grupo α,β -alqueno está disustituido y uno de los sustituyentes del doble enlace de los grupos R⁸ o R⁹ \neq H pueden estar en configuración *cis* o *trans*.

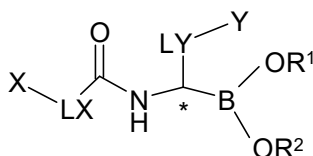
55 Ejemplos muy específicos de la presente invención incluyen compuestos donde:

- (a) R⁷, R⁸ y R⁹ indican H; o
 (b) R⁷ y R⁹ indican H y R⁸ indica F o Cl (preferiblemente Cl), COOCH₃, COOC₂H₅, CN o R^{3a} (preferiblemente metilo etilo, propilo); o
 (c) R⁸ y R⁹ indican H y R⁷ indica R^{3a} (preferiblemente metilo, etilo, propilo).

60 Es sabido que los derivados del ácido borónico como los compuestos de fórmula (I), donde R¹ y R² indican H, forman oligómeros (Boronic Acids. Editado por Dennis G. Hall, Copyright © 2005 WILEY-VCH Verlag, GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8). Estos oligómeros (en especial, pero sin limitaciones, dímeros o trímeros) de compuestos de fórmula (I) se incluyen dentro de esta invención. Los trímeros cíclicos de ácidos borónicos conocidos tienen, por ejemplo, la siguiente estructura:

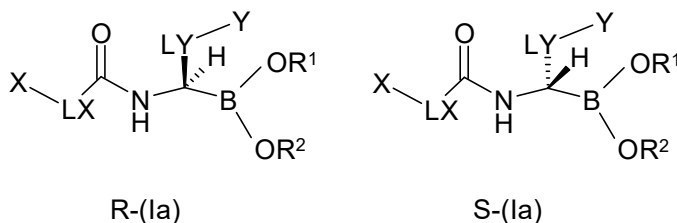


5 Es de destacar que los compuestos de la presente invención contienen un centro estereogénico en el átomo de carbono adyacente al resto de ácido borónico; este se ha indicado con un asterisco (*) en la fórmula (I)* a continuación:



(I)*

10 Los compuestos según la fórmula (I) muestran, por tanto, dos configuraciones diferentes en este centro estereogénico, es decir, la configuración (R) y la configuración (S). Por tanto, los compuestos de la presente invención pueden estar presentes enantiopuros o como una mezcla racémica (1:1) de los dos enantiómeros de fórmula (R)-(Ia) y (S)-(Ia). Esto se aplica convenientemente a los compuestos según la fórmula (PI) como se describe a continuación.



R-(Ia)

S-(Ia)

15 Los compuestos de fórmula (I) también pueden estar presentes en una mezcla en la que uno de los enantiómeros (R)-(Ia) o (S)-(Ia) esté presente en exceso con respecto al otro, por ejemplo, 60:40, 70:30, 80:20, 90:10, 95:5 o similares. En una realización en particular de la presente invención el estereoisómero de fórmula (R)-(Ia) del compuesto de fórmula (Ia) y el estereoisómero de fórmula (S)-(Ia) del compuesto de fórmula (Ia) están presentes en una relación de (R)-(Ia) con respecto a (S)-(Ia) de al menos 90 partes de (R)-(Ia) por no más de 10 partes de (S)-(Ia), preferiblemente de al menos 95 de (R)-(Ia) por no más de 5 de (S)-(Ia), más preferiblemente de al menos 99 de (R)-(Ia) por no más de 1 de (S)-(Ia), incluso más preferiblemente de al menos 99,5 de (R)-(Ia) por no más de 0,5 de (S)-(Ia). En otra realización en particular de la presente invención el estereoisómero de fórmula (S)-(Ia) del compuesto de fórmula (Ia) y el estereoisómero de fórmula (R)-(Ia) del compuesto de fórmula (Ia) están presentes en una relación de (S)-(Ia) con respecto a (R)-(Ia) de al menos 90 partes de (S)-(Ia) por no más de 10 de (R)-(Ia), preferiblemente de al menos 95 de (S)-(Ia) por no más de 5 (R)-(Ia), más preferiblemente de al menos 99 de (S)-(Ia) por no más de 1 de (R)-(Ia), incluso más preferiblemente de al menos 99,5 de (S)-(Ia) por no más de 0,5 de (R)-(Ia). Esto se aplica convenientemente a los compuestos según la fórmula (PI) como se describe a continuación.

30 Pueden obtenerse estereoisómeros enriquecidos o puros de fórmulas (R)-(Ia) y (S)-(Ia) mediante métodos habituales conocidos en la técnica y descritos a continuación en este documento. Un método en particular para su obtención es la cromatografía preparativa en columna, como HPLC o SFC, usando material quiral en columna. Esto se aplica convenientemente a los compuestos según la fórmula (PI) como se describe a continuación.

35 En una realización preferida de la presente invención, el centro estereogénico en el átomo de carbono adyacente al resto de ácido borónico muestra una configuración (R) como se muestra en la fórmula R-(Ia). Esto se aplica convenientemente a los compuestos según la fórmula (PI) como se describe a continuación.

40 En realizaciones donde X indica una amida o sulfonamida α,β -insaturada de fórmula (xa), (xc) o (xd) y $R^{5a} \neq R^{5b}$, el átomo de carbono al que están unidos R^{5a} y R^{5b} proporciona otro centro estereogénico. Por tanto, los compuestos según la fórmula (I) muestran también dos configuraciones diferentes en este centro estereogénico, es decir, la configuración (R) y la configuración (S). Los compuestos según la fórmula (I) podrían también llevar otros centros estereogénicos, que pueden estar en configuración (R) o (S).

Anteriormente y a continuación, en esos casos, donde se muestra una estructura química con un centro estereogénico y no se indica una estereoquímica específica, las estructuras químicas incluyen todos los posibles estereoisómeros.

5 En general, todos los restos de los compuestos descritos en este documento que aparecen más de una vez pueden ser idénticos o diferentes, es decir, son independientes entre sí. Anteriormente y a continuación, los restos y parámetros tienen el significado indicado para la fórmula (I), siempre que no se indique expresamente otra cosa. Por consiguiente, la invención se refiere, en particular, a los compuestos de fórmula (I) en los que al menos uno de dichos restos tiene uno de los significados preferidos indicados a continuación. Adicionalmente, todas las realizaciones específicas descritas a continuación deberían incluir derivados, profármacos, solvatos, tautómeros o estereoisómeros de las mismas, así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

15 En caso de que Cic indique un hidrocarburo bicíclico o heterocíclico, donde al menos uno de los dos anillos es un anillo aromático, el otro anillo puede ser un anillo saturado, insaturado o aromático. En realizaciones específicas, el enlace covalente entre Cic y el grupo LY adyacente se produce a través de al menos un anillo aromático de Cic. El hidrocarburo bicíclico o el heterociclo preferiblemente tiene 8, 9 o 10 átomos. Adicionalmente, en caso de que Cic sea un heterociclo monocíclico, si preferiblemente contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y/o S, más preferiblemente contiene 1 o 2 heteroátomos. En caso de que Cic sea un heterociclo bicíclico, si preferiblemente contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y/o S, más preferiblemente contiene 1, 2 o 3 heteroátomos.

20 En el caso de que Cic indique un sistema de hidrocarburo aromático monocíclico este es preferiblemente fenilo, que no está sustituido o está mono, di o trisustituido por Hal, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONR^{4a}R^{3a}, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b}, Ar₂, Het₂ y/o (CH₂)-OR^{4a}. Son especialmente preferidas las realizaciones donde Cic indica un fenilo di o trisustituido. En aquellas realizaciones donde Cic indica un fenilo monosustituido, los dos sustituyentes distintos de H están preferiblemente en las posiciones 3-, 4-. En aquellas realizaciones donde Cic indica un fenilo disustituido, los dos sustituyentes están preferiblemente en posición 2,3-, 2,4-, 2,5- o 3,4- (más preferiblemente en posición 2,4- o 3,4-). Y en aquellas realizaciones donde Cic indica un fenilo trisustituido, los tres sustituyentes están preferiblemente en posición 2,3,4- del anillo aromático.

30 En caso de que Cic indique un heterociclo monocíclico, este heterociclo puede ser saturado, insaturado o aromático.

En realizaciones donde n indica 0, LX está ausente. En realizaciones donde m indica 0, LY está ausente.

35 En el contexto de la presente invención «alquilo C1-C6» significa un resto alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y de cadena recta o ramificada. El término «alquilo C3-C6» se refiere a grupos de hidrocarburo cíclico saturado con 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

40 El término «no sustituido» significa que el radical, grupo o resto correspondiente no tiene sustituyentes distintos de H; el término «sustituido» significa que el radical, grupo o resto correspondiente tiene uno o más sustituyentes. Cuando un radical tiene varios sustituyentes, es decir, al menos dos, y se especifica una selección de diversos sustituyentes, los sustituyentes se seleccionan independientemente entre sí y no es necesario que sean idénticos.

Amino se refiere al grupo -NRR', donde R y R' son cada uno independientemente entre sí H o alquilo C1-C6 lineal o ramificado (especialmente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo o *terc*-butilo, pentilo, hexilo).

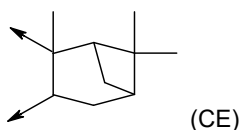
45 El grupo «CO», como por ejemplo cuando se incluye en el grupo COR^{4a}, es un grupo donde C y O están unidos a través de un enlace doble (C=O).

50 Una realización importante en particular de la presente invención incluye compuestos de fórmula (I), donde R⁶ indica Ar₁, Het₁ o A₁ y derivados, profármacos, solvatos, tautómeros o estereoisómeros de los mismos, así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

Realizaciones en particular comprenden compuestos, donde R⁶ indica Ar₁, Het₁ o A₁.

Otra realización comprende compuestos según la fórmula (I), donde:

55 R¹, R² indican H o alquilo C1-C4 o R¹ y R² forman juntos un resto según la fórmula (CE)



60 y

- LX está ausente o indica CH₂, donde de 1 a 2 átomos de H pueden estar sustituidos por Hal, A1, OR^{4a};
- LY indica CH₂ o CH₂CH₂, donde de 1 a 2 átomos de H pueden estar sustituidos por Hal, R^{3a}, OR^{4a};
- 5 Y indica Cic;
- y derivados, profármacos, solvatos, tautómeros o estereoisómeros de los mismos, así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.
- 10 Otra realización específica comprende compuestos según la fórmula (I), donde
- R^{5a}, R^{5b} indican cada uno, independientemente entre sí, H, F, Cl, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, CH₃, CH₂CF₃, CH₂CHF₂, CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₃, OCF₃, OC₂H₅, CN, CH₂CN, C₂H₅OCH₃, CH₂OCH₃, OH; o R^{5a} y R^{5b} forma
- 15 juntos un resto cicloalquilo C3-C6;
- R⁶ indica Ar1, HetAr o A1;
- R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ indican cada uno, independientemente entre sí, H, F, Cl, (CH₂)_p-CN, (CH₂)_p-NR^{4a}R^{4b}, (CH₂)_p-COOR^{4a}, (CH₂)_p-CONR^{4a}R^{4b} o alquilo C1-C4 lineal o ramificado, donde 1 a 5 átomos de H del grupo alquilo pueden estar sustituidos por Hal;
- 20 A1 indica alquilo C1-C6 o cicloalquilo C3-C6 lineal o ramificado, cada uno, independientemente entre sí, no sustituido o mono o disustituido por Hal, CN, Alq, OR^{4a} y/o (CH₂)_r-OR^{4a}, y donde 1 o 2 grupos CH₂ del cicloalquilo C3-C6 pueden estar sustituidos por O, C=O y/o NR^{4a};
- 25 p indica 0 o 1;
- y derivados, profármacos, solvatos, tautómeros o estereoisómeros de los mismos, así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.
- 30 En una realización adicional de la invención, los restos Cic, A1, r y p de los compuestos según la fórmula (I), se definen como sigue:
- Cic indica fenilo que no está sustituido o esta mono, di o trisustituido por Hal, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONR^{4a}R^{4b}, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b}, Ar2, Het2 (CH₂)_r-SR^{3a}, (CH₂)_r-N(R^{4a})₂ y/o (CH₂)_r-OR^{4a}; donde, en caso de monosustitución del resto fenilo, los sustituyentes están en posición 3- o 4-, en caso de disustitución, los sustituyentes están en posición 2,3-, 2,4-, 2,5- o 3,4- y en caso de trisustitución, los sustituyentes están en posición 2,3,4-;
- 35 o
- 1- o 2-naftilo, 4- o 5-indanilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 1-, 2-, 4-, 5- o 6-azulenilo, 1- o 2-tetrahidronaftalino-5- o 6-ilo, 2- o 3-furilo, 2-, 3-tienilo, 4-, 5-, 6- o 7-benzofurilo, 2,3-dihidrobenzofuran-2- o 3-ilo, 2- o 3-benzotienilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiofenilo, metilendioxfenilo, benzodioxan-6- o 7-ilo o 3,4-dihidro-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, cada uno independientemente entre sí, no sustituido o mono, disustituido o trisustituido por Hal, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONR^{4a}R^{4b}, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b}, Ar2, Het2 (CH₂)_r-SR^{3a}, (CH₂)_r-N(R^{4a})₂ y/o (CH₂)_r-OR^{4a};
- 40 A1 indica alquilo C1-C6 o cicloalquilo C3-C6 lineal o ramificado, que no está sustituido o está mono, di o trisustituido por Hal, Alq, CN, OR^{4a} y/o (CH₂)_r-OR^{4a};
- 50 r indica cada uno, independientemente entre sí, 0, 1, 2, 3 o 4;
- p indica 0 o 1;
- 55 y derivados, profármacos, solvatos, tautómeros o estereoisómeros de los mismos, así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.
- Otra realización en particular comprende compuestos según la fórmula (I), donde:
- 60 LX está ausente o indica CH₂, donde de 1 a 2 átomos de H pueden estar sustituidos por F, Cl, CH₃, C₂H₅, OCH₃, OCF₃, OC₂H₅;
- Cic indica fenilo que no está sustituido o está mono, di o trisustituido por Hal, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONR^{4a}R^{4b}, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b}, Ar2, Het2 (CH₂)_r-SR^{3a}, (CH₂)_r-N(R^{4a})₂ y/o (CH₂)_r-OR^{4a}; donde, en caso

de monosustitución del resto fenilo, los sustituyentes están en posición 3- o 4-, en caso de disustitución, los sustituyentes están en posición 2,3-, 2,4-, 2,5- o 3,4- y en caso de trisustitución, los sustituyentes están en posición 2,3,4-;

o

5 1- o 2-naftilo, 2- o 3-benzofurilo, 2,3-dihidrobenzofuran-2- o 3-ilo, 2- o 3-tienilo, 2- o 3-benzotienilo o 2- o 3-indolilo, cada uno independientemente entre sí, no sustituido o mono, disustituido o trisustituido por Hal, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONR^{4a}R^{4b}, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b}, Ar2, Het2, (CH₂)_r-SR^{3a}, (CH₂)_r-N(R^{4a})₂ y/o (CH₂)_r-OR^{4a};

10 A1 indica alquilo C1-C6 o cicloalquilo C3-C6 lineal o ramificado, que no está sustituido o está mono, di o trisustituido por Hal, Alq, CN, OR^{4a} y/o (CH₂)_r-OR^{4a};

r indica cada uno, independientemente entre sí, 0, 1, 2, 3 o 4;

15 p indica 0 o 1;

y derivados, profármacos, solvatos, tautómeros o estereoisómeros de los mismos, así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

20 Otra realización en particular incluye compuestos según la fórmula (I), donde:

R¹, R² indican H o alquilo C1-C4 o R¹ y R² forman juntos un resto según la fórmula (CE);

25 LX está ausente o indica CH₂, indica CH₂, donde de 1 a 2 átomos de H pueden estar sustituidos por F, Cl, CH₃, C₂H₅, OCH₃, OCF₃, OC₂H₅;

LY indica CH₂ o CH₂CH₂, donde de 1 a 2 átomos de H pueden estar sustituidos por Hal, R^{3b}, OR^{4b};

Y indica Cic;

30 R^{5a}, R^{5b} indican cada uno, independientemente entre sí, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, CH₃, CH₂CF₃, CH₂CHF₂, CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₃, OCF₃, OC₂H₅, CH₂CN, CH₂OCH₃, OH; o R^{5a} y R^{5b} forman juntos un resto cicloalquilo C3-C6;

35 R⁶ indica metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, ciclobutilo, CH₂CF₃, CH₂CHF₂, CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₃, OCF₃, CH₂CN, CH₂OCH₃; o fenilo, que no está sustituido o está mono o disustituido por F, Cl, Br, CN, Alq, OAlq, CONR^{4a}R^{4b} y/o (CH₂)_r-OR^{4a};

40 R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ indican cada uno, independientemente entre sí, cicloalquilo C3-C6, Ar1, Het1, (CH₂)₁₋₂-NR^{4a}R^{4b}, COOR^{4a}, CN o NO₂; o alquilo C1-C4 lineal o ramificado, donde de 1 a 5 átomos de H del grupo alquilo pueden estar sustituidos por Hal;

45 Cic indica fenilo que no está sustituido o está mono, di o trisustituido por Hal, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONR^{4a}R^{4b}, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b}, Ar2, Het2 (CH₂)_r-SR^{3a}, (CH₂)_r-N(R^{4a})₂ y/o (CH₂)_r-OR^{4a}; donde, en caso de monosustitución del resto fenilo, los sustituyentes están en posición 3- o 4-, en caso de disustitución, los sustituyentes están en posición 2,4- o 3,4- y en caso de trisustitución, los sustituyentes están en posición 2,3,4-;

o

50 1- o 2-naftilo, 2- o 3-benzofurilo, 2,3-dihidrobenzofuran-2- o 3-ilo, 2- o 3-tienilo, 2- o 3-benzotienilo, o 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, cada uno independientemente entre sí, no sustituido o mono, disustituido o trisustituido por Hal, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONR^{4a}R^{4b}, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b}, Ar2, Het2, (CH₂)_r-SR^{3a}, (CH₂)_r-N(R^{4a})₂ y/o (CH₂)_r-OR^{4a};

55 A1 indica R^{3a} o cicloalquilo C3-C6, que no está sustituido o está mono, di o trisustituido por Hal, Alq, CN, OR^{4a} y/o (CH₂)_r-OR^{4a};

r indica cada uno, independientemente entre sí, 0, 1, 2, 3 o 4;

p indica 0 o 1;

60

y derivados, profármacos, solvatos, tautómeros o estereoisómeros de los mismos, así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

Realizaciones importantes adicionales comprenden compuestos según la fórmula (I), donde R⁷ y R⁹ indican cada uno, independientemente entre sí, H, C₂H₅, CF₃, OCH₃, OC₂H₅, COCF₃, Cl o F; y R⁸ indica H, F, Cl, (CH₂)₁₋₂-CN, (CH₂)₁₋₂-NR^{4a}R^{4b}, (CH₂)₁₋₂-COOR^{4a}, (CH₂)_p-CONR^{4a}R^{4b} o alquilo C1-C4 lineal o ramificado, donde de 1 a 5 átomos de H del grupo alquilo pueden estar sustituidos por Hal.

5 Otras realizaciones específicas comprenden compuestos según la fórmula (I), donde

X es un resto de fórmula xa);

10 R^{5a}, R^{5b} indican cada uno H o R^{5a} es H y R^{5b} indica metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, CH₃, CH₂CF₃, CH₂CHF₂, CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₃, OCF₃, OC₂H₅, CH₂CN, CH₂OCH₃, OH; y

LX está ausente o es CH₂ o CF₂ (preferiblemente ausente).

15 En una realización muy particular, R⁷ y R⁹ indican cada uno, independientemente entre sí, H, Cl, F y R⁸ indica cicloalquilo C3-C6, Ar1, Het1, COOR^{4a}, CN o NO₂.

En otra realización específica R⁷ y R⁹ indican H y R⁸ indica H, CH₃, cicloalquilo C3-C6, Ar1, Het1, (CH₂)₁₋₂-NR^{4a}R^{4b}, COOR^{4a}, CN o NO₂ (CH₃, CF₃, OCH₃, OCF₃, CH₂N(CH₃)₂, COOCH₃ o COOC₂H₅, COOisopropilo).

20 En una realización adicional, R⁷, R⁸ y R⁹ indican H de los compuestos según la fórmula (I).

En otra realización R⁷ y R⁹ indican H y R⁸ indica cicloalquilo C3-C6, Ar1, Het1, NCH₃, (CH₂)₁₋₂-NR^{4a}R^{4b}, COOR^{4a}, CN o NO₂ (preferiblemente CH₃, CF₃, OCH₃, OCF₃, CH₂N(CH₃)₂, COOCH₃ o COOC₂H₅).

25 Una realización importante particular comprende compuestos según la fórmula (I), donde R⁶ indica ciclopropilo, Ar1, Het1, cada uno independientemente entre sí, no sustituido, mono, disustituido o trisustituido por Hal, CN, OCH₃, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ciclopropilo, CH₂-CF₃, CH₂-CHF₂.

30 Otra realización específica importante comprende compuestos según la fórmula (I), donde:

X es un resto de fórmula xa);

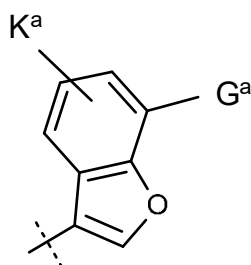
35 R^{5a}, R^{5b} indican cada uno H o R^{5a} es H y R^{5b} indica metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, CH₃, CH₂CF₃, CH₂CHF₂, CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₃, OCF₃, OC₂H₅, CH₂CN, CH₂OCH₃, OH; y

LX está ausente o es CH₂ o CF₂ (preferiblemente ausente);

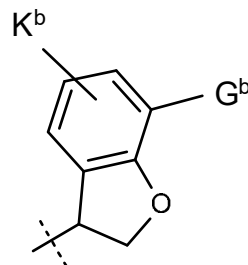
40 Cic indica 2- o 3-tienilo no sustituido o mono o disustituido; fenilo no sustituido o 3-, 4-, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 3,4- o 2,3,4-sustituido; o 1- o 2-naftilo no sustituido o mono o disustituidos, donde en cada caso los sustituyentes se seleccionan cada uno, independientemente entre sí, entre un grupo compuesto por Hal, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONHR^{3a}, CONR^{3b}R^{3a}, CONH₂, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NHR^{3a}, N(R^{3a})₂, (CH₂)_r-SR^{3a}, (CH₂)_r-N(R^{4a})₂ y/o (CH₂)_r-A2 (preferiblemente F, Cl, CH₃, C₂H₅, CF₃, OCH₃, OCF₃, OC₂H₅, CH₂OCH₃);

45 o

Cic es un resto según la fórmula (Fa7) o (Fb7)



(Fa7)



(Fb7)

50 donde,

G^a indica F, Cl, Br, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONHR^{3a}, CONR^{3b}R^{3a}, CONH₂, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NHR^{3a}, N(R^{3a})₂, (CH₂)_r-SR^{3a}, (CH₂)_r-N(R^{4a})₂ y/o (CH₂)_r-A₂;

5 G^b indica H, F, Cl, Br, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONHR^{3a}, CONR^{3b}R^{3a}, CONH₂, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NHR^{3a}, N(R^{3a})₂, (CH₂)_r-SR^{3a}, (CH₂)_r-N(R^{4a})₂ y/o (CH₂)_r-A₂;

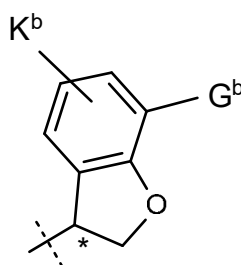
K^a, K^b indican cada uno, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONHR^{3a}, CONR^{3b}R^{3a}, CONH₂, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NHR^{3a}, N(R^{3a})₂, (CH₂)_r-SR^{3a}, (CH₂)_r-N(R^{4a})₂ y/o (CH₂)_r-A₂;

10 R^{3a}, R^{3b} y R^{3c} indican cada uno, independientemente entre sí, alquilo C1-C3 lineal o ramificado, donde de 1 a 5 átomos de H pueden estar sustituidos por F, Cl, OH y/u OCH₃, OC₂H₅;

r indica 1 o 2

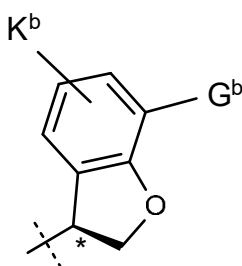
15 y derivados, profármacos, solvatos, tautómeros o estereoisómeros de los mismos, así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

El resto según la fórmula (Fb7) contiene un centro estereogénico en el átomo de carbono próximo a LY; este se ha indicado con un asterisco (*) en la fórmula (Fb7)* a continuación:

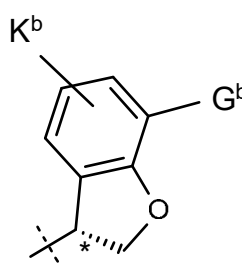


(Fb7)*

25 Los restos según la fórmula (Fb7) muestran, por tanto, dos configuraciones diferentes en este centro estereogénico, es decir, la configuración (R) y la configuración (S). Por tanto, los compuestos de la presente invención pueden estar presentes enantiopuros o como una mezcla racémica (1:1) de los dos enantiómeros de fórmula (R)-(Fb7) y (S)-(Fb7).



(S)-(Fb7)*

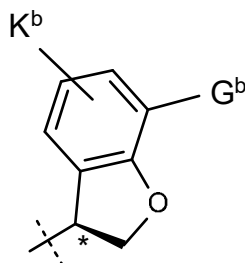


(R)-(Fb7)*

30 Los compuestos de fórmula (I) que incluyen restos según la fórmula (Fb7) también pueden estar presentes en una mezcla en la que uno de los enantiómeros (R)-(Fb) o (S)-(Fb) esté presente en exceso con respecto al otro, por ejemplo, 60:40, 70:30, 80:20, 90:10, 95:5 o similares. En una realización en particular de la presente invención, el estereoisómero de fórmula (R)-(Fb7) del compuesto de fórmula (Ia) y el estereoisómero de fórmula (S)-(Fb7) del compuesto de fórmula (Ia) están presentes en una relación de (R)-(Fb7) con respecto a (S)-(Fb7) de al menos 90 partes de (R)-(Fb7) por no más de 10 partes de (S)-(Fb7), preferiblemente de al menos 95 de (R)-(Fb7) por no más de 5 de (S)-(Fb7), más preferiblemente de al menos 99 de (R)-(Fb7) por no más de 1 de (S)-(Fb7), incluso más preferiblemente de al menos 99,5 de (R)-(Fb7) por no más de 0,5 de (S)-(Fb7). En otra realización en particular de la presente invención, el estereoisómero de fórmula (S)-(Fb7) del compuesto de fórmula (Fb7) y el estereoisómero de fórmula (R)-(Fb7) del compuesto de fórmula (I) están presentes en una relación de (S)-(Fb7) con respecto a (R)-(Fb7) de al menos 90 partes de (S)-(Fb7) por no más de 10 de (R)-(Fb7), preferiblemente de al menos 95 de (S)-(Fb7) por no más de 5 (R)-(Fb7), más preferiblemente de al menos 99 de (S)-(Fb7) por no más de 1 de (R)-(Fb7), incluso más preferiblemente de al menos 99,5 de (S)-(Fb7) por no más de 0,5 de (R)-(Fb7).

En una realización preferida de la presente invención el centro estereogénico en el átomo de carbono en posición 3 del resto dihidrofuranilo muestra una configuración (S). Por tanto, el resto es un resto (3S)-2,3-dihidrobenzofuran-3-ilo (S)-(Fb7):

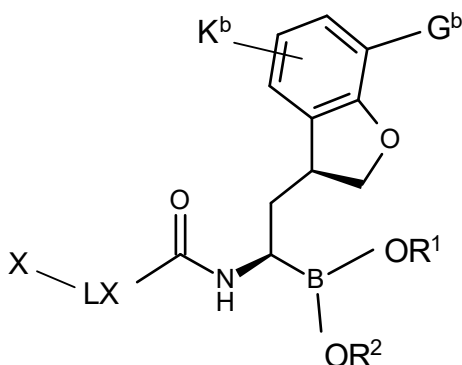
5



(S)-(Fb7)*

Por consiguiente, otra realización muy importante de la presente invención comprende compuestos según la fórmula (I), que incluye un resto según la fórmula (Fb7), donde el centro estereogénico del átomo de carbono en la posición 3 del resto dihidrofuranilo muestra una configuración (S) y el centro estereogénico del átomo de carbono adyacente al resto del ácido borónico muestra una configuración (R):

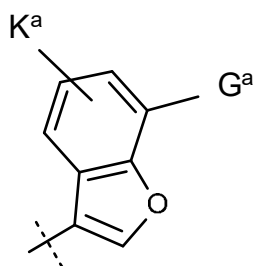
10



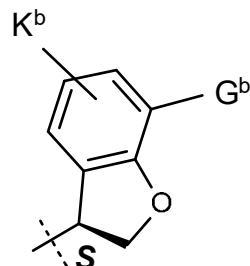
En una realización muy particular, el resto Cic en compuestos según la fórmula (I) indica 2- o 3-tienilo no sustituido o mono o disustituido; fenilo 3-, 4-, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 3,4- o 2,3,4-sustituido o 1- o 2-naftilo no sustituido o mono o disustituido, donde en cada caso los sustituyentes se seleccionan cada uno, independientemente entre sí, entre el grupo compuesto por Hal, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONHR^{3a}, CONR^{3b}R^{3a}, CONH₂, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NHR^{3a}, N(R^{3a})₂, (CH₂)_r-SR^{3a}, (CH₂)_r-N(R^{4a})₂ y/o (CH₂)_r-A2 (preferiblemente F, Cl, CH₃, C₂H₅, CF₃, OCH₃, OCF₃, OC₂H₅, CH₂OCH₃);

20

Cic es un resto según la fórmula (Fa7) o (S)-(Fb7)



(Fa7)



(S)-(Fb7)

25 donde,

G^a indica F, Cl, Br, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONHR^{3a}, CONR^{3b}R^{3a}, CONH₂, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NHR^{3a}, N(R^{3a})₂, (CH₂)_r-SR^{3a}, (CH₂)_r-N(R^{4a})₂ y/o (CH₂)_r-A2;

G^b indica H, F, Cl, Br, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONHR^{3a}, CONR^{3b}R^{3a}, CONH₂, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NHR^{3a}, N(R^{3a})₂, (CH₂)_r-SR^{3a}, (CH₂)_r-N(R^{4a})₂ y/o (CH₂)_r-A2;

5 K^a, K^b indican cada uno, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONHR^{3a}, CONR^{3b}R^{3a}, CONH₂, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NHR^{3a}, N(R^{3a})₂, (CH₂)_r-SR^{3a}, (CH₂)_r-N(R^{4a})₂ y/o (CH₂)_r-A2;

R^{3a}, R^{3b} y R^{3c} indican cada uno, independientemente entre sí, alquilo C1-C3 lineal o ramificado, donde de 1 a 5 átomos de H pueden estar sustituidos por F, Cl, OH y/u OCH₃, OC₂H₅;

10 r indica 1 o 2.

En otra realización específica, Cic indica fenilo no sustituido o 3-, 4-, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 3,4- o 2,3,4-sustituido, donde los sustituyentes en cada caso se seleccionan cada uno, independientemente entre sí, entre el grupo compuesto por Hal, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONHR^{3a}, CONR^{3b}R^{3a}, CONH₂, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NHR^{3a}, N(R^{3a})₂, (CH₂)_r-SR^{3a}, (CH₂)_r-N(R^{4a})₂ y/o (CH₂)_r-A2 (preferiblemente F, Cl, CH₃, C₂H₅, CF₃, OCH₃, OCF₃, OC₂H₅, CH₂OCH₃);

o
Cic es un resto según la fórmula (Fa7), (Fb7) o (S)-(Fb7), donde

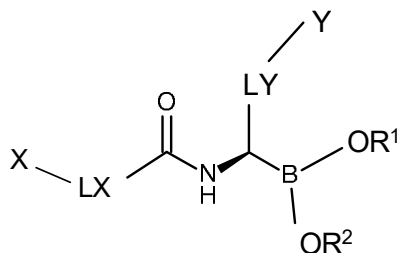
20 G^a indica F, Cl, CH₃, C₂H₅, CF₃, OCH₃, OC₂H₅, COCF₃, SCH₃, SC₂H₅, CH₂OCH₃, N(CH₃)₂, CH₂N(CH₃)₂ o N(C₂H₅)₂;

G^b indica H, F, Cl, CH₃, C₂H₅, CF₃, OCH₃, OC₂H₅, COCF₃, SCH₃, SC₂H₅, CH₂OCH₃, N(CH₃)₂, CH₂N(CH₃)₂ o N(C₂H₅)₂;

K^a, K^b indican cada uno, independientemente entre sí, H, F, Cl, CH₃, C₂H₅, CF₃, OCH₃, OC₂H₅, COCF₃, SCH₃, SC₂H₅, CH₂OCH₃, N(CH₃)₂, CH₂N(CH₃)₂ o N(C₂H₅)₂.

25

En otra realización específica de la invención el centro estereogénico en el átomo de carbono adyacente al resto de ácido borónico muestra una configuración (R).



30

Cic indica fenilo no sustituido o 3-, 4-, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 3,4- o 2,3,4-sustituido, donde los sustituyentes en cada caso se seleccionan cada uno, independientemente entre sí, entre el grupo compuesto por Hal, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONHR^{3a}, CONR^{3b}R^{3a}, CONH₂, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NHR^{3a}, N(R^{3a})₂, (CH₂)_r-SR^{3a}, (CH₂)_r-N(R^{4a})₂ y/o (CH₂)_r-A2 (preferiblemente F, Cl, CH₃, C₂H₅, CF₃, OCH₃, OCF₃, OC₂H₅, CH₂OCH₃);

35

o
Cic es un resto según la fórmula (Fa7), (Fb7) o (S)-(Fb7), donde

G^a indica F, Cl, CH₃, C₂H₅, CF₃, OCH₃, OC₂H₅, COCF₃, SCH₃, SC₂H₅, CH₂OCH₃, N(CH₃)₂, CH₂N(CH₃)₂ o N(C₂H₅)₂;

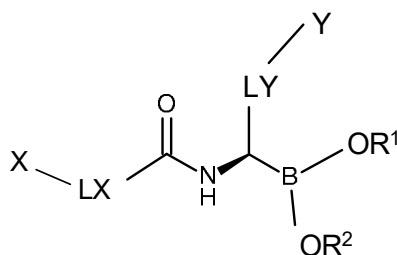
40 G^b indica H, F, Cl, CH₃, C₂H₅, CF₃, OCH₃, OC₂H₅, COCF₃, SCH₃, SC₂H₅, CH₂OCH₃, N(CH₃)₂, CH₂N(CH₃)₂ o N(C₂H₅)₂;

K^a, K^b indican cada uno, independientemente entre sí, H, F, Cl, CH₃, C₂H₅, CF₃, OCH₃, OC₂H₅, COCF₃, SCH₃, SC₂H₅, CH₂OCH₃, N(CH₃)₂, CH₂N(CH₃)₂ o N(C₂H₅)₂;

45 y derivados, profármacos, solvatos, tautómeros o estereoisómeros de los mismos, así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

Una realización preferida particular de la presente invención comprende compuestos de fórmula (I), donde el centro estereogénico en el átomo de carbono adyacente al resto de ácido borónico muestra una configuración (R)

50



y donde:

- 5 Cic indica fenilo no sustituido o 3-, 4-, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 3,4- o 2,3,4-sustituido, donde los sustituyentes en cada caso se seleccionan cada uno, independientemente entre sí, entre el grupo compuesto por Hal, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONHR^{3a}, CONR^{3b}R^{3a}, CONH₂, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NHR^{3a}, N(R^{3a})₂, (CH₂)_r-SR^{3a}, (CH₂)_r-N(R^{4a})₂ y/o (CH₂)_r-A2 (preferiblemente F, Cl, CH₃, C₂H₅, CF₃, OCH₃, OCF₃, OC₂H₅, CH₂OCH₃);
o
- 10 Cic es un resto según la fórmula (Fa7), (Fb7) o (S)-(Fb7), donde
- G^a indica F, Cl, CH₃, C₂H₅, CF₃, OCH₃, OC₂H₅, COCF₃, SCH₃, SC₂H₅, CH₂OCH₃, N(CH₃)₂, CH₂N(CH₃)₂ o N(C₂H₅)₂;
- G^b indica H, F, Cl, CH₃, C₂H₅, CF₃, OCH₃, OC₂H₅, COCF₃, SCH₃, SC₂H₅, CH₂OCH₃, N(CH₃)₂, CH₂N(CH₃)₂ o N(C₂H₅)₂;
- 15 K^a, K^b indican cada uno, independientemente entre sí, H, F, Cl, CH₃, C₂H₅, CF₃, OCH₃, OC₂H₅, COCF₃, SCH₃, SC₂H₅, CH₂OCH₃, N(CH₃)₂, CH₂N(CH₃)₂ o N(C₂H₅)₂;
- 20 A1 indica metilo, etilo, n-propilo o isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, trifluorometilo, trifluoretilo, difluoretilo;
- Ar1 indica 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-(N,N-dimetilamino)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-(metilsulfonil)fenilo, o-, m- o p-metilsulfanilfenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-trifluorometil-fenilo u o-, m- o p-triclorometil-fenilo, 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;
- 35 Ar2 fenilo, bifenilo o naftilo, 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-(N,N-dimetilamino)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-(metilsulfonil)fenilo, o-, m- o p-metilsulfanilfenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-trifluorometil-fenilo u o-, m- o p-triclorometil-fenilo, 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;
- 50 Het1 indica 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 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, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o
- 55

-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-dioxaneño, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo o 1-, 2- o 3-piperazinilo, cada uno no sustituido o mono, di o trisustituido (más preferiblemente monosustituido) por F, Cl, Br, OCH₃, CH₂OCH₃, CH₃ y/o CF₃;

5

10

Het2 indica 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 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, imidazolilo, morfolinilo o piperazinilo;

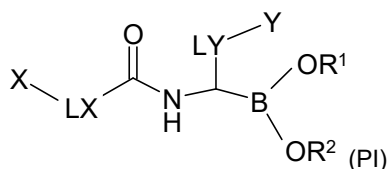
15

HetAr indica 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 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;

20

y derivados, profármacos, solvatos, tautómeros o estereoisómeros de los mismos, así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones. Dentro de esta realización específica X es preferiblemente un resto de fórmula xa); R^{5a}, R^{5b} indican cada uno, H o R^{5a} es H y R^{5b} indica metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, CH₃, CH₂CF₃, CH₂CHF₂, CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₃, OCF₃, OC₂H₅, CH₂CN, CH₂OCH₃, OH; y LX está ausente o es CH₂ o CF₂ (preferiblemente ausente).

La presente invención además proporciona compuestos de fórmula (PI):



25

donde

30

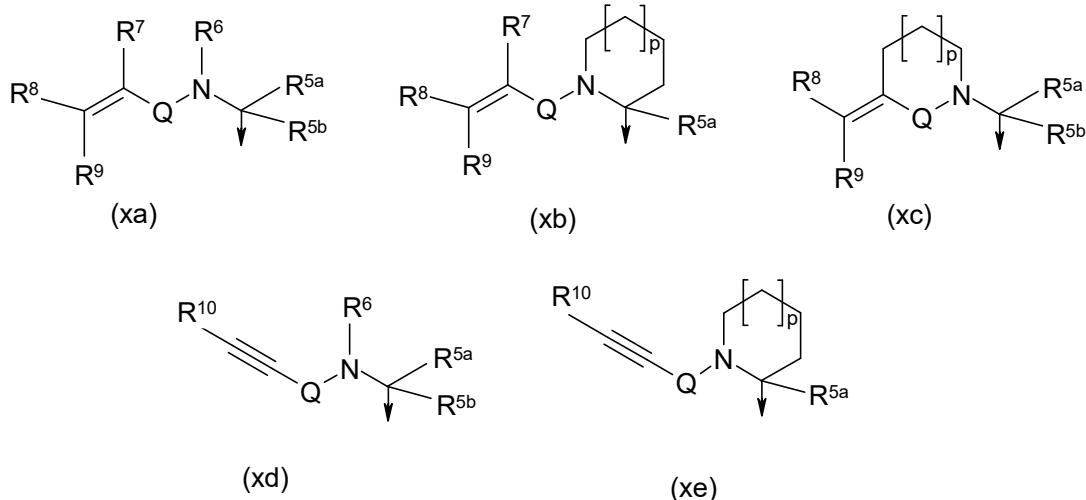
LX indica (CH₂)_n, donde de 1 a 2 átomos de H pueden estar sustituidos por Hal, A1, OR^{4a}, (CH₂)_r-OR^{4a}, Ar1 y/o Het2, y/o donde 1 grupo CH₂ puede estar sustituido por un grupo cicloalquilo C3-C6, O, S, SO o SO₂;

35

LY indica (CH₂)_m, donde de 1 a 5 átomos de H pueden estar sustituidos por Hal, R^{3a} y/o OR^{4a}, y/o donde 1 o 2 grupos CH₂ no adyacentes pueden estar sustituidos por O, SO y/o SO₂;

40

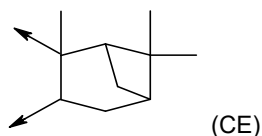
X indica una amida o sulfonamida α,β-insaturada de fórmula xa), xb), xc), xd) o xe), donde los restos cíclicos de las fórmulas xb), xc) y xe) están independientemente entre sí no sustituidos o mono o disustituidos por Hal, R^{3a}, OR^{4a}, (CH₂)_r-OR^{4a}, COOR^{4a}, COR^{4a}, CONR^{4a}R^{4b}, NR^{4a}COR^{4b}, NR^{4a}R^{4b}, Ar1, CH₂-Ar1, HetAr y/o CH₂-HetAr, donde Ar1 y HetAr se fusionan al resto cíclico (por ejemplo, como se muestra en el ejemplo 8) o se unen a través de un enlace sencillo y/o donde 1 o 2 de los grupos CH₂ cíclicos de las fórmulas xb), xc) y xe) pueden estar sustituidos por C=O, O, S, NR^{4a}, SO o SO₂:



Q indica C=O o SO₂;

5 Y indica OR^{3c} o Cic;

R¹, R² indican cada uno, independientemente entre sí, H o alquilo C1-C6, o R¹ y R² forman juntos un resto según la fórmula (CE)



10

R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} indican un alquilo C1-C6 lineal o ramificado, donde de 1 a 5 átomos de H pueden estar sustituidos por Hal, OH y/o OAlq;

15 R^{4a}, R^{4b} indican cada uno, independientemente entre sí, H o R^{3a};

R^{5a}, R^{5b} indican cada uno, independientemente entre sí, H, Hal, A1, (CH₂)_r-OR^{4a}, Ar1 o Het1, o R^{5a} y R^{5b} forman juntos un resto cicloalquilo C3-C6;

20 R⁶ indica H, Ar1, Het1 o A1;

R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ indican cada uno, independientemente entre sí, H, Hal, A1, Ar1, Het1, CN, NO₂, COOR^{4a} o CONR^{4a}R^{4b};

25 A1 indica alquilo C1-C6 o cicloalquilo C3-C6 lineal o ramificado, cada uno, independientemente entre sí, no sustituido o mono, di o trisustituido por Hal, Alq, CN, OR^{4a} y/o (CH₂)_r-OR^{4a}, y donde 1, 2 o 3 grupos CH₂ del cicloalquilo C3-C6 pueden estar sustituidos por O, C=O y/o NR^{4a};

30 Alq indica alquilo C1-C6 lineal o ramificado;

Ar1 indica fenilo, que no está sustituido o está mono, di o trisustituido por Hal, NO₂, CN, R^{3a}, OR^{4a}, CONR^{4a}R^{4b}, NR^{4a}COR^{4b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b} y/o (CH₂)_r-OR^{4a};

35 Het1 indica un heterociclo de 5 o 6 átomos saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, donde cada heterociclo puede independientemente no estar sustituido o estar mono, di, tri, tetra o pentasustituido por Hal, NO₂, CN, R^{3a}, OR^{4a}, CONR^{4a}R^{4b}, NR^{4a}COR^{4b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b} y/o (CH₂)_r-OR^{4a};

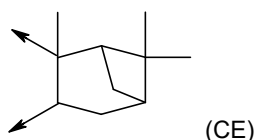
Ar2 indica fenilo, bifenilo o naftilo, cada uno independientemente entre sí no sustituido o mono, di o trisustituido por Hal, CN, R^{3a}, OR^{4a}, CONR^{4a}R^{4b}, NR^{4a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b} y/o (CH₂)_r-OR^{4a};

40

- Het2 indica un heterociclo de 5 o 6 átomos saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que no está sustituido o está mono, di o trisustituido por Hal, CN, R^{3a}, OR^{4a}, CONHR^{3a}, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b} y/o (CH₂)_r-OR^{4a};
- 5 HetAr indica un heterociclo de 5 o 6 átomos aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que no está sustituido o está mono, di o trisustituido por Hal, CN, R^{3a}, OR^{4a}, CONR^{4a}R^{4b}, NR^{4a}COR^{4b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b} y/o (CH₂)_r-OR^{4a};
- 10 Cic indica un hidrocarburo o heterociclo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos mono o bicíclico, cada uno, independientemente entre sí, no sustituido o mono, di, tri, tetra o pentasustituido por Hal, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONR^{4a}R^{4b}, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b}, Ar₂, Het₂ y/o (CH₂)_r-OR^{4a}, donde el sistema de hidrocarburo monocíclico es aromático y al menos un anillo del hidrocarburo o heterociclo bicíclico es aromático, y donde el sistema heterocíclico contiene 1, 2, o 3 átomos de N y/u O y/o S;
- 15 n indica 0, 1, 2 o 3;
- m indica 0, 1, 2, 3 o 4;
- p indica 0, 1 o 2;
- 20 r indica 1, 2, 3, 4, 5 o 6;
- Hal indica F, Cl, Br o I;
- 25 y derivados, profármacos, solvatos, tautómeros o estereoisómeros de los mismos, así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones. En las siguientes realizaciones específicas de estos compuestos particulares se describen:

Una realización específica de la presente invención comprende compuestos de fórmula (PI) donde

- 30 R¹, R² indican cada uno, independientemente entre sí, H o alquilo C1-C4 o R¹ y R² forman juntos un resto según la fórmula (CE) (más preferiblemente R¹, R² indica H, metilo o etilo)



- 35 y
- LX está ausente o indica CH₂, donde de 1 a 2 átomos de H pueden estar sustituidos por Hal, A1, OR^{4a};
- 40 LY indica CH₂ o CH₂CH₂, donde de 1 a 2 átomos de H pueden estar sustituidos por Hal, R^{3a}, OR^{4a};
- Y indica Cic;

45 y derivados, profármacos, solvatos, tautómeros o estereoisómeros de los mismos, así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

En esta realización, Cic puede indicar por ejemplo fenilo, 1- o 2-naftilo, 4- o 5-indanilo, 1-, 2-, 4-, 5- o 6-azulenilo, 1- o 2-tetrahidronaftalín-5- o 6-ilo, 2- o 3-furilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzofurilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiofenilo, benzodioxan-6- o 7-ilo, o 3,4-dihidro-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, cada uno independientemente entre sí no sustituido o mono, di, tri, tetra o pentasustituido por Hal, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONR^{4a}R^{4b}, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b}, Ar₂, Het₂ y/o (CH₂)_r-OR^{4a}. En ejemplos específicos de esta realización, Cic no está sustituido o está mono, di o trisustituido. Adicionalmente, en caso de que Cic este sustituido, los sustituyentes se seleccionan preferiblemente entre un grupo compuesto por Hal, R^{3a}, OR^{3a}, Ar₂, Het₂. Por tanto, en estas realizaciones los sustituyentes de Cic pueden seleccionarse, por ejemplo, entre el grupo compuesto por F, Cl, Br, OCH₃, OC₂H₅, CH₂OCH₃, CH₃, C₂H₅, CF₃, OCF₃, fenilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, morfolinilo, piperazinilo, benzofurilo, benzodioxolilo y/o piridilo o, incluso más preferiblemente, seleccionados entre un grupo compuesto por F, Cl, Br, OCH₃, CH₂OCH₃, CH₃, C₂H₅, CF₃, OCF₃ y/o fenilo.

Otra realización específica de la presente invención comprende compuestos de fórmula (PI) donde:

- R^{5a}, R^{5b} indican cada uno, independientemente entre sí, H, Hal o alquilo C1-C4 lineal o ramificado, donde de 1 a 5 átomos de H pueden estar sustituidos por Hal, o R^{5a} y R^{5b} forman juntos un resto cicloalquilo C3-C6;
- 5 R⁶ indica Ar1, HetAr o A1;
- R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ indican cada uno, independientemente entre sí, H, F, Cl, CN, COOR^{4a} o alquilo C1-C4 lineal o ramificado, donde de 1 a 5 átomos de H del grupo alquilo pueden estar sustituidos por Hal;
- 10 A1 indica alquilo C1-C6 o cicloalquilo C3-C6 lineal o ramificado, cada uno, independientemente entre sí, no sustituido o mono o disustituido por Hal, CN, Alq, OR^{4a} y/o (CH₂)_r-OR^{4a}, y donde 1 o 2 grupos CH₂ del cicloalquilo C3-C6 pueden estar sustituidos por O, C=O y/o NR^{4a}
- p indica 0 o 1;
- 15 y derivados, profármacos, solvatos, tautómeros o estereoisómeros de los mismos, así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.
- Una realización adicional específica de la presente invención comprende compuestos de fórmula (PI) donde
- 20 Cic indica fenilo que no está sustituido o está mono, di o trisustituido por Hal, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONR^{4a}R^{4b}, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b}, Ar2, Het2 y/o (CH₂)_r-OR^{4a}; donde, en caso de disustitución, los sustituyentes están en posición 2,4-, 2,5- o 3,4- y en caso de trisustitución, los sustituyentes están en posición 2,3,4-;
- 25 o
1- o 2-naftilo, 4- o 5-indanilo, 1-, 2-, 4-, 5- o 6-azulenilo, 1- o 2-tetrahidronaftalin-5- o 6-ilo, 2- o 3-furilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzofurilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiofenilo, metilendioxfenilo, benzodioxan-6- o 7-ilo o 3,4-dihidro-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, cada uno independientemente entre sí no sustituido o mono, disustituido o trisustituido por Hal, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONR^{4a}R^{4b}, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b}, Ar2, Het2 y/o (CH₂)_r-OR^{4a};
- 30 A1 indica alquilo C1-C6 o cicloalquilo C3-C6 lineal o ramificado, que no está sustituido o está mono, di o trisustituido por Hal, Alq, CN, OR^{4a} y/o (CH₂)_r-OR^{4a};
- r indica cada uno, independientemente entre sí, 0, 1, 2, 3 o 4;
- p indica 0 o 1;
- 35 y derivados, profármacos, solvatos, tautómeros o estereoisómeros de los mismos, así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.
- Después de todo, una realización específica y preferida de la presente invención comprende compuestos de fórmula (I) donde:
- 40 R¹, R² indican cada uno, independientemente entre sí, H o alquilo C1-C4 o R¹ y R² forman juntos un resto según la fórmula (CE) (más preferiblemente R¹, R² indican H, metilo o etilo);
- 45 LX está ausente o indica CH₂, donde de 1 a 2 átomos de H pueden estar sustituidos por Hal, A1, OR^{4a};
- LY indica CH₂ o CH₂CH₂, donde de 1 a 2 átomos de H pueden estar sustituidos por Hal, R^{3b}, OR^{4b};
- Y indica Cic;
- 50 R^{5a}, R^{5b} indican cada uno, independientemente entre sí, H, Hal o alquilo C1-C4 lineal o ramificado, donde de 1 a 5 átomos de H del grupo alquilo pueden estar sustituidos por Hal, o R^{5a} y R^{5b} forman juntos un resto cicloalquilo C3-C6;
- 55 R⁶ metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, ciclobutilo, CH₂CF₃, CH₂CHF₂, CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₃, OCF₃, CH₂CN, CH₂OCH₃ o fenilo que no está sustituido o está mono o disustituido por F, Cl, CN, Alq, OAlq y/o (CH₂)_r-OR^{4a};
- 60 R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ indican cada uno, independientemente entre sí, H, F, Cl, CN, COOR^{4a} o alquilo C1-C4 lineal o ramificado, donde de 1 a 5 átomos de H del grupo alquilo pueden estar sustituidos por Hal;
- Cic indica fenilo que no está sustituido o está mono, di o trisustituido por Hal, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONR^{4a}R^{4b}, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b}, Ar2, Het2 y/o (CH₂)_r-OR^{4a}; donde, en caso de disustitución, los sustituyentes están en posición 2,4-, 2,5- o 3,4- y en caso de trisustitución, los sustituyentes están en posición 2,3,4-;

o

1- o 2-naftilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzofurilo o benzodioxan-6- o 7-ilo, cada uno independientemente entre sí no sustituido o mono, disustituido o trisustituido por Hal, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONR^{4a}R^{4b}, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b}, Ar₂, Het₂ y/o (CH₂)_r-OR^{4a};

5

A1 indica alquilo C1-C6 o cicloalquilo C3-C6 lineal o ramificado, que no está sustituido o está mono, di o trisustituido por Hal, Alq, CN, OR^{4a} y/o (CH₂)_r-OR^{4a};

r indica cada uno, independientemente entre sí, 0, 1, 2, 3 o 4;

10

p indica 0 o 1;

y derivados, profármacos, solvatos, tautómeros o estereoisómeros de los mismos, así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones. Dentro de esta realización específica y preferida, Cic está en particular preferiblemente no sustituido o mono, di o trisustituido por Hal, R^{3a} o OR^{3a}. Adicionalmente, ejemplos muy específicos de esta realización incluyen compuestos donde:

15

(d) R⁷, R⁸ y R⁹ indican H; o

(e) R⁷ y R⁹ indican H y R⁸ indica F o Cl (preferiblemente Cl), COOCH₃, COOC₂H₅, CN o metilo; o

20

(f) R⁸ y R⁹ indican H y R⁷ indica metilo.

Una realización preferida en particular de la presente invención comprende compuestos de fórmula (PI) donde:

R¹, R² indican cada uno, independientemente entre sí, H, metilo o etilo.

25

LX está ausente o indica -CH₂ o CF₂;

LY indica CH₂;

30

X indica una amida o sulfonamida α,β -insaturada de fórmula xa), xb), xc) o xd), donde los restos cíclicos de las fórmulas xb) y xc) están cada uno, independientemente entre sí, no sustituidos o mono o disustituidos por F, Cl, R^{3a}, OR^{4a}, (CH₂)_r-OR^{4a}, Ar₁ y/o HetAr, donde Ar₁ y HetAr están fusionados al resto cíclico (por ejemplo, como se muestra en el ejemplo 8);

35

Y indica Cic;

Alq indica metilo, etilo, n-propilo o isopropilo;

40

R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} indican cada uno, independientemente entre sí, metilo, etilo, n-propilo o isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *tert*-butilo o pentilo, donde de 1 a 5 átomos de H pueden estar sustituidos por F, Cl, OH y OAlq;

R^{4a}, R^{4b} indican cada uno, independientemente entre sí, H, metilo, etilo, n-propilo o isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *tert*-butilo o pentilo, donde de 1 a 5 átomos de H pueden estar sustituidos por F, Cl, OH y OAlq;

45

R^{5a}, R^{5b} indican cada uno H;

R⁶ indica metilo, etilo, n-propilo o isopropilo, ciclopropilo, trifluorometilo, trifluoretilo, difluoretilo, cianometilo, 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-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-trifluorometoxi-fenilo, o-, m- o p-trifluorometil-fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-cianofenilo, piridilo, furilo o tienilo;

50

R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ indican cada uno independientemente entre sí, H, Cl, CN, COOCH₃, COOC₂H₅, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o *tert*-butilo;

55

Cic indica fenilo que no está sustituido o está mono, di o trisustituido por Hal, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONR^{4a}R^{4b}, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b}, Ar₂, Het₂ y/o (CH₂)_r-OR^{4a}; donde, en caso de disustitución, los sustituyentes están en posición 2,4-, 2,5- o 3,4- y en caso de trisustitución, los sustituyentes están en posición 2,3,4-;

60

o

1- o 2-naftilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzofurilo o benzodioxan-6- o 7-ilo, cada uno independientemente entre sí no sustituido o mono, disustituido o trisustituido por Hal, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONR^{4a}R^{4b}, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b}, Ar₂, Het₂ y/o (CH₂)_r-OR^{4a};

A1 indica metilo, etilo, n-propilo o isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, trifluorometilo, trifluoretilo, difluoretilo;

- Ar1 indica 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-(N,N-dimetilamino)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-(metilsulfonil)fenilo, o-, m- o p-metilsulfanilfenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-trifluorometil-fenilo u o-, m- o p-triclorometil-fenilo, 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;
- Ar2 fenilo, bifenilo o naftilo, 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-(N,N-dimetilamino)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-(metilsulfonil)fenilo, o-, m- o p-metilsulfanilfenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-trifluorometil-fenilo u o-, m- o p-triclorometil-fenilo, 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;
- Het1 indica 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 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-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-dioxaneílo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo o 1-, 2- o 3-piperazinilo, cada uno no sustituido o mono, di o trisustituido (más preferiblemente monosustituido) por F, Cl, Br, OCH₃, CH₂OCH₃, CH₃ y/o CF₃;
- Het2 indica 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 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, imidazolilo, morfolinilo o piperazinilo;
- HetAr indica 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 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;

y derivados, profármacos, solvatos, tautómeros o estereoisómeros de los mismos, así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones. Dentro de la realización preferida en particular, los ejemplos específicos incluyen compuestos donde:

- (g) R⁷, R⁸ y R⁹ indican H; o
 (h) R⁷ y R⁹ indican H y R⁸ indica F o Cl (preferiblemente Cl), COOCH₃, COOC₂H₅, CN o metilo; o
 (i) R⁸ y R⁹ indican H y R⁷ indica metilo.

60

En general, los restos incluidos en los compuestos según la fórmula (I) y la fórmula (PI) según se describe anteriormente puede tener el siguiente significado:

LX está preferiblemente ausente o indica $-\text{CH}_2$, donde de 1 a 2 átomos de H pueden estar sustituidos por Hal, R^{3b} y/u OR^{4b} . Adicionalmente, los grupos que sustituyen a los átomos de H se seleccionan preferiblemente entre el grupo compuesto por OH, metilo, etilo isopropilo, CF_3 , CF_2CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-6}-\text{OH}$, $\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-6}-\text{OCH}_3$ u $\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-6}-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$.

LY indica preferiblemente $-\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ donde de 1 a 4 átomos de H pueden estar sustituidos por Hal y/o 1 átomo de H puede estar sustituido por Hal, R^{3b} y/u OR^{4a} , y/o donde 1 o 2 grupos CH_2 no adyacentes pueden estar sustituidos por O, SO y/o SO_2 . No obstante, el número máximo de átomos de H, que pueden estar sustituidos en LX es 5. Más preferiblemente, LY indica $-\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, donde de 1 a 4 átomos de H pueden estar sustituidos por F o Cl y/o 1 o 2 átomos de H pueden estar sustituidos por OH, metilo, etilo, isopropilo, CF_3 , CF_2CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ y/o $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$ y/o donde 1 grupo CH_2 de LY puede sustituirse por O.

En esos casos, donde X indica amida o sulfonamida α,β -insaturada de fórmula $\text{x}b$), $\text{x}c$) o $\text{x}e$), los sustituyentes preferidos de los restos cíclicos se seleccionan entre un grupo compuesto por Cl, F, metilo, etilo, isopropilo, CF_3 , CF_2CF_3 , OCH_3 , bencilo, amino, bencilo y fenilo (que se fusiona con el resto cíclico o se une a él a través de un enlace sencillo).

R^1 , R^2 indican preferiblemente cada uno, independientemente entre sí, H o metilo, etilo, n-propil o isopropilo o R^1 y R^2 forman juntos un resto según la fórmula (CE) como se describe anteriormente. Más preferiblemente R^1 , R^2 indican H, metilo o etilo, y preferiblemente en particular R^1 , R^2 indican H.

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} indican preferiblemente cada uno, independientemente entre sí, metilo, etilo, n-propilo o isopropilo lineal o ramificado, donde de 1 a 5 átomos de H pueden estar sustituidos por F, Cl, OH y OAlq, donde Alq es preferiblemente metilo o etilo. Más preferiblemente R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} indican cada uno, independientemente entre sí, metilo, etilo, n-propilo o isopropilo, donde 1, 2 o 3 átomos de H están sustituidos por F, Cl, OH, OCH_3 , OC_2H_5 u $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$.

R^{4a} y R^{4b} indican preferiblemente cada uno, independientemente entre sí, preferiblemente H, metilo, adicionalmente etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo o pentilo, donde 1, 2 o 3 átomos de H están sustituidos por F, Cl, OH, OCH_3 , OC_2H_5 u $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$.

R^{5a} y R^{5b} indican preferiblemente cada uno, independientemente entre sí, H, metilo, adicionalmente etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo o ciclopropilo, donde 1, 2 o 3 átomos de H están sustituidos por F, Cl, OH, OCH_3 , OC_2H_5 u $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ o R^{5a} y R^{5b} forman juntos un resto ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

En realizaciones donde A1 indica alquilo C1-C6 lineal o ramificado esto indica preferiblemente metilo, además de etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, 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, cada uno no sustituido o mono, di o trisustituido por Hal (preferiblemente F o Cl), OH y/u OAlq. Más preferiblemente A1 se selecciona entre un grupo compuesto por metilo, adicionalmente etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, 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.

En realizaciones donde A1 es un grupo alquilo cíclico (cicloalquilo) este preferiblemente indica ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno no sustituido o mono, di o trisustituido por Hal (preferiblemente F o Cl), Alq, CN, OR^{4a} , Ar1, Het1 y/o $(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^{4a}$, donde 1 o 2 grupos CH_2 del anillo cicloalquilo pueden estar sustituidos por O, C=O o N. Más preferiblemente A1 indica ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno no sustituido o mono o disustituido por Alq o Hal (preferiblemente F o Cl), donde 1 o 2 grupos CH_2 del anillo cicloalquilo puede estar sustituido por O, C=O o N. Por tanto, en caso de que A1 sea un grupo cicloalquilo puede indicar, por ejemplo: ciclopropilo, ciclopentilo, morfolinilo, piperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxopiperidilo o tetrahidropirranilo.

Ar1 puede indicar, por ejemplo, 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-(N,N-dimetilamino)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-(metilsulfonil)fenilo, o-, m- o p-metilsulfanilfenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-trifluorometil-fenilo u o-, m- o p-triclorometil-fenilo, 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.

$N(R^{3a})_2$. Por tanto, Het2 puede, por ejemplo, indicar 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 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, imidazolilo, morfolinilo o piperazinilo.

5 Alq indica preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo o *terc*-butilo, pentilo o hexilo, más preferiblemente, metilo, etilo, propilo o isopropilo, más preferiblemente metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.

Hal indica preferiblemente F, Cl o Br, más preferiblemente F o Cl.

10 n indica preferiblemente 0, 1 o 2, más preferiblemente 0 o 1 y lo más preferiblemente n es 0.

p indica preferiblemente 0, 1 o 2, más preferiblemente 0 o 1 y lo más preferiblemente n es 0.

m indica preferiblemente 0, 1 o 2, más preferiblemente 1 o 2 y lo más preferiblemente 1.

15

r indica preferiblemente 0, 1, 2, 3, o 4 e incluso más preferiblemente 0, 1 o 2.

Preferiblemente, los compuestos de la presente invención se seleccionan entre el grupo compuesto por:

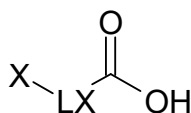
- 20 Compuesto N.º 1: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-(2-fluoro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]etil]borónico;
 Compuesto N.º 2: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-(4-fluoro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]etil]borónico;
 Compuesto N.º 3: ácido [(1R)-1-[[2-[but-2-inoil(propil)amino]acetil]amino]-2-(2,4-dimetilfenil)etil]borónico;
 Compuesto N.º 4: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-(3-fluoro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]etil]borónico;
 Compuesto N.º 5: ácido [(1R)-2-(3,4-dimetilfenil)-1-[[2-[prop-2-enoil(propil)amino]-acetil]amino]etil]borónico;
 25 Compuesto N.º 6: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-[prop-2-enoil(propil)amino]-acetil]amino]etil]borónico;
 Compuesto N.º 7: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-(N-prop-2-inoil-anilino)acetil]-amino]etil]borónico;
 Compuesto N.º 8: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[1-prop-2-enoilindolin-2-carbonil]amino]etil]borónico;
 Compuesto N.º 9: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-[N-prop-2-enoil-4-(trifluorometoxi)anilino]acetil]amino]etil]borónico;
 Compuesto N.º 10: ácido [(1R)-2-(3,4-dimetilfenil)-1-[[2-[metil(vinilsulfonil)amino]-acetil]amino]etil]borónico;
 30 Compuesto N.º 11: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-[metil(prop-2-inoil)amino]-acetil]amino]etil]borónico;
 Compuesto N.º 12: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-[etil(prop-2-inoil)amino]-acetil]amino]etil]borónico;
 Compuesto N.º 13: ácido [(1R)-1-[[2-[[E]-3-cloroprop-2-enoil]-metil-amino]acetil]amino]-2-(2,4-dimetilfenil)etil]borónico;
 Compuesto N.º 14: ácido [(1R)-2-(3,4-dimetilfenil)-1-[[2-[etil(prop-2-enoil)amino]-acetil]amino]etil]borónico;
 Compuesto N.º 15: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-[metil(vinilsulfonil)amino]-acetil]amino]etil]borónico;
 35 Compuesto N.º 16: ácido [(1R)-2-(3,4-dimetilfenil)-1-[[2-[metil(prop-2-enoil)amino]-acetil]amino]etil]borónico;
 Compuesto N.º 17: ácido [(1R)-2-(3,4-dimetilfenil)-1-[[2-(N-prop-2-enoil-anilino)acetil]-amino]etil]borónico;
 Compuesto N.º 18: ácido [(1R)-1-[[2-[[Z]-but-2-enoil]-etil-amino]acetil]amino]-2-(2,4-dimetilfenil)etil]borónico;
 Compuesto N.º 19: ácido [(1R)-1-[[2-[but-2-inoil(etil)amino]acetil]amino]-2-(2,4-dimetilfenil)etil]borónico;
 Compuesto N.º 20: ácido [(1R)-1-[[2-[but-2-inoil(metil)amino]acetil]amino]-2-(2,4-dimetilfenil)etil]-borónico;
 40 Compuesto N.º 21: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-[etil-[[Z]-2-metilbut-2-enoil]-amino]acetil]-amino]etil]borónico;
 Compuesto N.º 22: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-[etil-[[E]-2-metilbut-2-enoil]amino]acetil]amino]etil]borónico;
 Compuesto N.º 23: ácido [(1R)-1-[[2-[[E]-but-2-enoil]-etil-amino]acetil]amino]-2-(2,4-dimetilfenil)-etil]borónico;
 Compuesto N.º 24: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-[etil(3-metilbut-2-enoil)-amino]acetil]-amino]etil]borónico;
 Compuesto N.º 25: ácido [(1R)-2-(4-clorofenil)-1-[[2-[etil(prop-2-enoil)amino]acetil]-amino]etil]-borónico;
 45 Compuesto N.º 26: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-(N-prop-2-enoil-anilino)acetil]-amino]etil]- borónico;
 Compuesto N.º 27: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-[isopropil(prop-2-enoil)amino]-acetil]amino]etil]borónico;
 Compuesto N.º 28: ácido [(1R)-1-[[2-[etil(2-metilprop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-fenil-etil]borónico;
 Compuesto N.º 29: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-[etil(vinilsulfonil)amino]-acetil]amino]etil]-borónico;
 Compuesto N.º 30: ácido [(1R)-1-[[2-[etil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-(4-fluorofenil)etil]-borónico;
 50 Compuesto N.º 31: ácido [(1R)-1-[[2-[etil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-(p-tolil)etil]borónico;
 Compuesto N.º 32: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-[etil(2-metilprop-2-enoil)amino]acetil]amino]etil]borónico;
 Compuesto N.º 33: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-[metil(prop-2-enoil)amino]-acetil]amino]etil]borónico;
 Compuesto N.º 34: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-[etil(prop-2-enoil)amino]-acetil]amino]etil]-borónico;
 Compuesto N.º 35: ácido [(1R)-1-[[2-[isopropil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-fenil-etil]borónico;
 55 Compuesto N.º 36: ácido [(1R)-2-(benzofuran-3-il)-1-[[2-[etil(prop-2-enoil)amino]acetil]-amino]etil]borónico;
 Compuesto N.º 37: ácido [(1R)-1-[[2-[etil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-fenil-etil]borónico;
 Compuesto N.º 38: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-(2R)-1-prop-2-enoilpiperidin-2-carbonil]amino]etil]borónico;
 Compuesto N.º 39: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-(2S)-1-prop-2-enoilpiperidin-2-carbonil]amino]etil]borónico;
 Compuesto N.º 40: ácido [(1R)-2-(2,4-diclorofenil)-1-[[2-[etil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]etil]-borónico;
 60 Compuesto N.º 41: ácido [(1R)-1-[[2-(2,3-difluoro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]-2-(2,4-dimetilfenil)etil]borónico;
 Compuesto N.º 42: ácido [(1R)-1-[[2-(2,5-difluoro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]-2-(2,4-dimetilfenil)etil]borónico;
 Compuesto N.º 43: ácido [(1R)-1-[[2-(2,6-difluoro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]-2-(2,4-dimetilfenil)etil]borónico;
 Compuesto N.º 44: ácido [(1R)-1-[[2-(2-fluoro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]-2-fenil-etil]borónico;
 Compuesto N.º 45: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-(2R)-2-(N-prop-2-enoil-anilino)propanoil]amino]etil]borónico;

- Compuesto N.º 46: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2S]-2-(N-prop-2-enoil-anilino)propanoil]amino]etil]borónico;
 Compuesto N.º 47: ácido [(1R)-2-(3,4-dimetilfenil)-1-[[2R]-2-(N-prop-2-enoil-anilino)propanoil]amino]etil]borónico;
 Compuesto N.º 48: ácido [(1R)-2-(3,4-dimetilfenil)-1-[[2S]-2-(N-prop-2-enoil-anilino)propanoil]amino]etil]borónico;
 Compuesto N.º 49: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2S]-2-[metil(prop-2-enoil)amino]propanoil]amino]etil]borónico;
 5 Compuesto N.º 50: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-etil-[(E)-4-metoxi-4-oxo-but-2-enoil]amino]acetil]amino]etil]borónico;
 Compuesto N.º 51: ácido [(1R)-2-(2,4-diclorofenil)-1-[[2R]-1-prop-2-enoilpiperidin-2-carbonil]amino]etil]borónico;
 Compuesto N.º 52: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2R]-2-[metil(prop-2-enoil)amino]propanoil]amino]etil]borónico;
 Compuesto N.º 53: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2R]-1-prop-2-enoilpirrolidin-2-carbonil]amino]etil]borónico;
 10 Compuesto N.º 54: ácido [(1R)-2-(2,4-diclorofenil)-1-[[2R]-1-prop-2-enoilpirrolidin-2-carbonil]amino]etil]borónico;
 Compuesto N.º 55: ácido [(1R)-2-(4-clorofenil)-1-[[2-(2-fluoro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]etil]borónico;
 Compuesto N.º 56: ácido [(1R)-1-[[2-[cianometil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-(2,4-dimetilfenil)etil]borónico;
 Compuesto N.º 57: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-[prop-2-enoil(2,2,2-trifluoroetil)amino]acetil]amino]etil]borónico;
 Compuesto N.º 58: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2S]-1-prop-2-enoilpirrolidin-2-carbonil]amino]etil]borónico;
 15 Compuesto N.º 59: ácido [(1R)-1-[[2-[ciclopropil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-(2,4-dimetilfenil)etil]borónico;
 Compuesto N.º 60: ácido [(1R)-2-(2,4-diclorofenil)-1-[[2-[prop-2-enoil(2,2,2-trifluoroetil)amino]acetil]amino]etil]borónico;
 Compuesto N.º 61: ácido [(1R)-2-(3,4-dimetilfenil)-1-[[2-[prop-2-enoil(2,2,2-trifluoroetil)amino]acetil]amino]etil]borónico;
 Compuesto N.º 62: ácido [(1R)-1-[[2-[[E]-4-(dimetilamino)-4-oxo-but-2-enoil]-etil-amino]acetil]amino]-2-(2,4-dimetilfenil)etil]borónico;
 20 Compuesto N.º 63: ácido [(1R)-1-[[2-[cianometil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-(3,4-dimetilfenil)etil]borónico;
 Compuesto N.º 64: ácido [(1R)-1-[[2-etil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]etil]borónico;
 Compuesto N.º 65: ácido [(1R)-2-(3,4-diclorofenil)-1-[[2-etil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]etil]borónico;
 Compuesto N.º 66: ácido [(1R)-2-(3,4-diclorofenil)-1-[[2-[metil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]etil]borónico;
 Compuesto N.º 67: ácido [(1R)-1-[[2-[metil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]etil]borónico;
 25 Compuesto N.º 68: ácido [(1R)-2-(3,4-dimetilfenil)-1-[[2S]-2-[metil(prop-2-enoil)amino]propanoil]amino]etil]borónico;
 Compuesto N.º 69: ácido [(1R)-1-[[2-[ciclopropil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-(3,4-diclorofenil)etil]borónico;
 Compuesto N.º 70: ácido [(1R)-1-[[2-[ciclopropil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-(2,4-diclorofenil)etil]borónico;
 Compuesto N.º 71: ácido [(1R)-1-[[2-[ciclopropil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-(3,4-dimetilfenil)etil]borónico;
 Compuesto N.º 72: ácido [(1R)-1-[[2-etil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-(2,3,4-trimetilfenil)etil]borónico;
 30 Compuesto N.º 73: ácido [(1S)-1-[[2-[metil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico;
 Compuesto N.º 74: ácido [(1R)-1-[[2-[metil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-(2,3,4-trimetilfenil)etil]borónico;
 Compuesto N.º 75: ácido [(1R)-1-[[2-[metil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico;
 Compuesto N.º 76: ácido [(1S)-1-[[2-etil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico;
 Compuesto N.º 77: ácido [(1R)-1-[[2-etil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico;
 35 Compuesto N.º 78: ácido [(1R)-1-[[2-(2-fluoro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico;
 Compuesto N.º 79: ácido [(1R)-1-[[2-etil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-(1-naftil)etil]borónico;
 Compuesto N.º 80: ácido [(1R)-1-[[2-[metil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-(1-naftil)etil]borónico;
 Compuesto N.º 81: ácido [(1R)-1-[[2-etil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-(2-naftil)etil]borónico;
 Compuesto N.º 82: ácido [(1R)-1-[[2-[metil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-(2-naftil)etil]borónico;
 40 Compuesto N.º 83: ácido [(1R)-1-[[2-[2,2-difluoroetil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-(3,4-dimetilfenil)etil]borónico;
 Compuesto N.º 84: ácido [(1R)-1-[[2-[2,2-difluoroetil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-(2,4-dimetilfenil)etil]borónico;
 Compuesto N.º 85: ácido [(1R)-2-(2,4-diclorofenil)-1-[[2-[metil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]etil]borónico;
 Compuesto N.º 86: ácido [(1R)-2-(benzofuran-3-il)-1-[[2-(2-fluoro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]etil]borónico;
 Compuesto N.º 87: ácido [(1R)-1-[[2-(2-cloro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]-2-(2,4-dimetilfenil)etil]borónico;
 45 Compuesto N.º 88: ácido [(1R)-2-(3,4-dimetilfenil)-1-[[2-(prop-2-enoilamino)acetil]amino]etil]borónico;
 Compuesto N.º 89: ácido [(1R)-1-[[2-(2-cloro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico;
 Compuesto N.º 90: ácido [(1R)-1-[[2-[ciclopropil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico;
 Compuesto N.º 91: ácido [(1R)-1-[[2-(2-fluoro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]-2-[(3R)-7-metil-2,3-dihidrobenzofuran-3-il]etil]borónico;
 50 Compuesto N.º 92: ácido [(1R)-1-[[2-(N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico;
 Compuesto N.º 93: ácido [1-[[2-(2-etil-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico;
 Compuesto N.º 94: ácido [(1R)-1-[[2-(3-etil-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico;
 Compuesto N.º 95: ácido [(1R)-1-[[2-(3,5-dicloro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico;
 Compuesto N.º 96: ácido [(1R)-1-[[2-(4-etil-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico;
 55 Compuesto N.º 97: ácido [(1R)-1-[[2-(3,4-dicloro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico;
 Compuesto N.º 98: ácido [(1R)-2-(3-fluorofenil)-1-[[2-(2-fluoro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]etil]borónico;
 Compuesto N.º 99: ácido [(1R)-1-[[2-(3,4-dimetoxi-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico;
 Compuesto N.º 100: ácido [(1R)-2-[(3S)-2,3-dihidrobenzofuran-3-il]-1-[[2-(2-fluoro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]etil]borónico;
 60 Compuesto N.º 101: ácido [(1R)-1-[[2-(2-fluoro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]-3-fenil-propil]borónico;
 Compuesto N.º 102: ácido [(1R)-1-[[2-[3-(dimetilcarbamoil)-N-prop-2-enoil-anilino]acetil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico;
 Compuesto N.º 103: ácido [(1R)-1-[[2-[4-(dimetilcarbamoil)-N-prop-2-enoil-anilino]acetil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico;
 Compuesto N.º 104: ácido [(1R)-1-[[2-(4-bromo-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]-2-(2-tienil)etil]borónico; y

Compuesto N.º 105: ácido [(1R)-1-[[2-[[[(E)-4-(dimetilamino)but-2-enil]-etil-amino]acetil]amino]-2-(2,4-dimetilfenil)etil]-borónico.

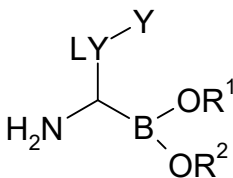
5 y derivados, profármacos, solvatos, tautómeros o estereoisómeros de los mismos, así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

La invención además comprende un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I) según se describe anteriormente y sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, caracterizados porque un compuesto de fórmula (III)



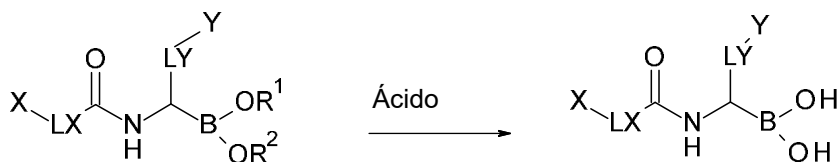
(III)

se acopla con un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

donde todos los restos de fórmula (III) y fórmula (IV) son como se define anteriormente y donde el compuesto obtenido de fórmula (Ib) se convierte posteriormente en un compuesto de fórmula (Ia) mediante el tratamiento con HCl, HBr, HI y/o TFA, en presencia o ausencia de un exceso de ácido borónico de bajo peso molecular



(Ib)

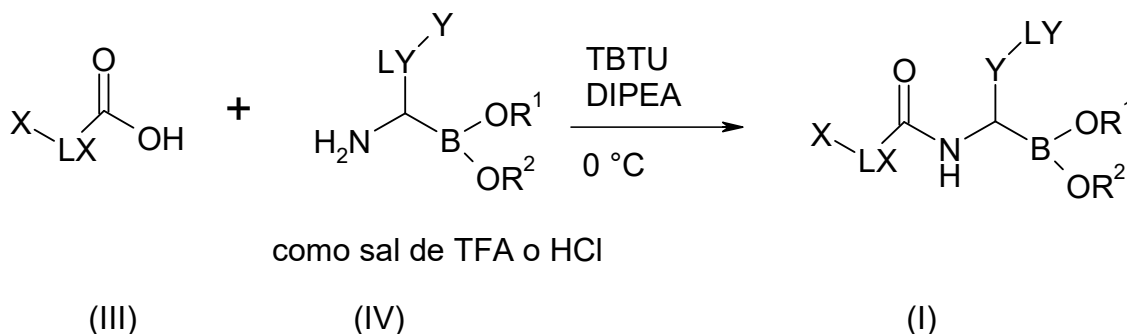
(Ia)

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

25 AcOH (ácido acético), BINAP (2,2'-bis(disfenilfosfino)-1,1'-binaftaleno), dba (dibencilidenacetona), tBu (*terc*-butilo), tBu-OK (*terc*-butóxido de potasio), CDI (1,1'-carbonildiimidazol), DBU (1,8-dizabicyclo[5.4.0]undec-7-eno), DCC (diclohexilcarbodiimida), DCM (diclorometano), DIAD (diisobutilazodicarboxilato), DIC (diisopropilcarbodiimida), DIEA (diisopropil etilamina), DMA (dimetil acetamida), DMAP (4-dimetilaminopiridina), DMSO (dimetilsulfóxido), DMF (N,N-dimetilformamida), EDC.HCl (clohidrato 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)-metilen]-dimetil-amonio), HOBt (*N*-hidroxibenzotriazol), HPLC (cromatografía líquida de alta resolución), h (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-metoxibencilo), PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio), TA (temperatura ambiente), TBAF (fluoruro de tetra-butilamonio), TBTU (tetrafluoroborato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(benzotriazol-1-il)uronio), T3P (anhídrido del ácido propanofosfónico), TEA (triethylamina), 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).

40 En general, los compuestos de fórmula (I), donde todos los restos se definen como anteriormente, pueden obtenerse a partir de un compuesto de fórmula (III) como se describe en el esquema 1.

Esquema 1

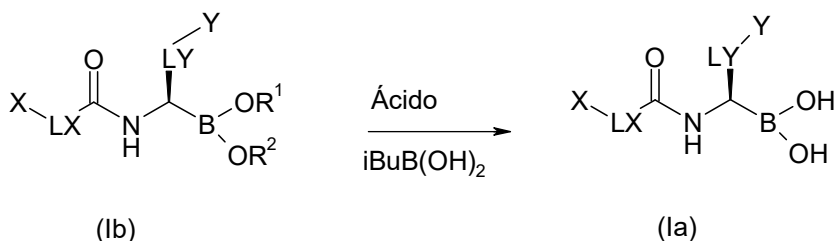


El primer paso consiste en la reacción de un compuesto de fórmula (III) donde X y LX son como se define anteriormente, con un compuesto de fórmula (IV), donde R¹, R², LY e Y son como se define anteriormente. La reacción se realiza utilizando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la materia para la preparación de amidas a partir de un ácido carboxílico con agentes de acoplamiento convencionales, como por ejemplo, pero sin limitaciones, 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), 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 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 (III) pueden convertirse en derivados de ácido carboxílico como haluros o anhídridos de acilo, mediante métodos bien conocidos por los expertos en la materia, 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, DCM, 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 utilizando 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 50 °C, durante algunas horas, por ejemplo de una hora a 24 h.

En el proceso descrito anteriormente, la reacción entre el compuesto de fórmula (III) y el compuesto de fórmula (IV) 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.

Los compuestos de fórmula (Ia), donde LX, X, LY e Y se definen como anteriormente o donde R¹ y R² son H, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (Ib) usando métodos bien conocidos por los expertos en la materia para la hidrólisis de ésteres borónicos, como por ejemplo, pero sin limitaciones, el tratamiento con HCl, HBr, HI, TFA, en presencia o ausencia 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

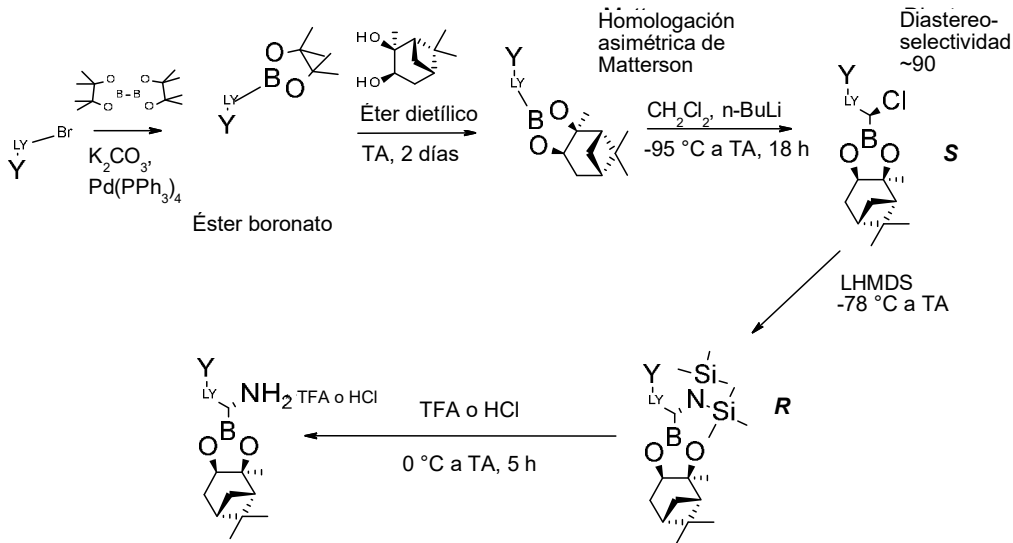


Los compuestos de fórmula (III) o (IV) están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante métodos bien conocidos por los expertos en la materia.

40

En general, los compuestos de fórmula (IV) son accesibles, por ejemplo, mediante el siguiente esquema 3a:

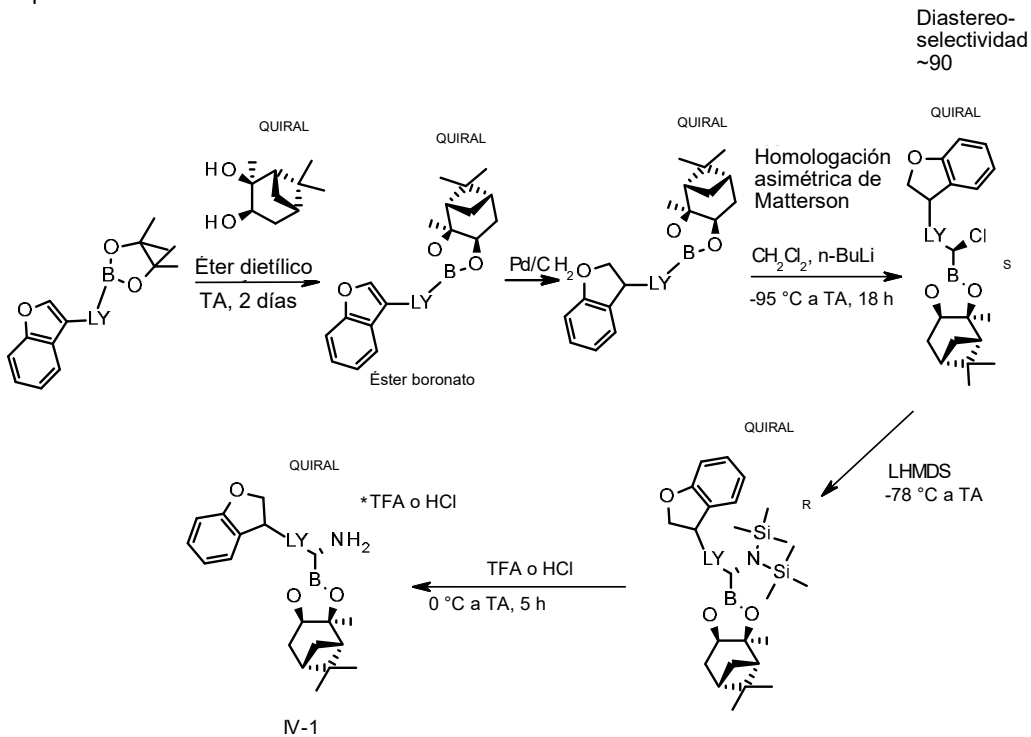
Esquema 3a



Los compuestos de fórmula (IV-1), donde Y es un 2,3-dihidrobencofuran-3-ilo, son accesibles, por ejemplo, mediante el siguiente esquema 3b:

5

Esquema 3b:

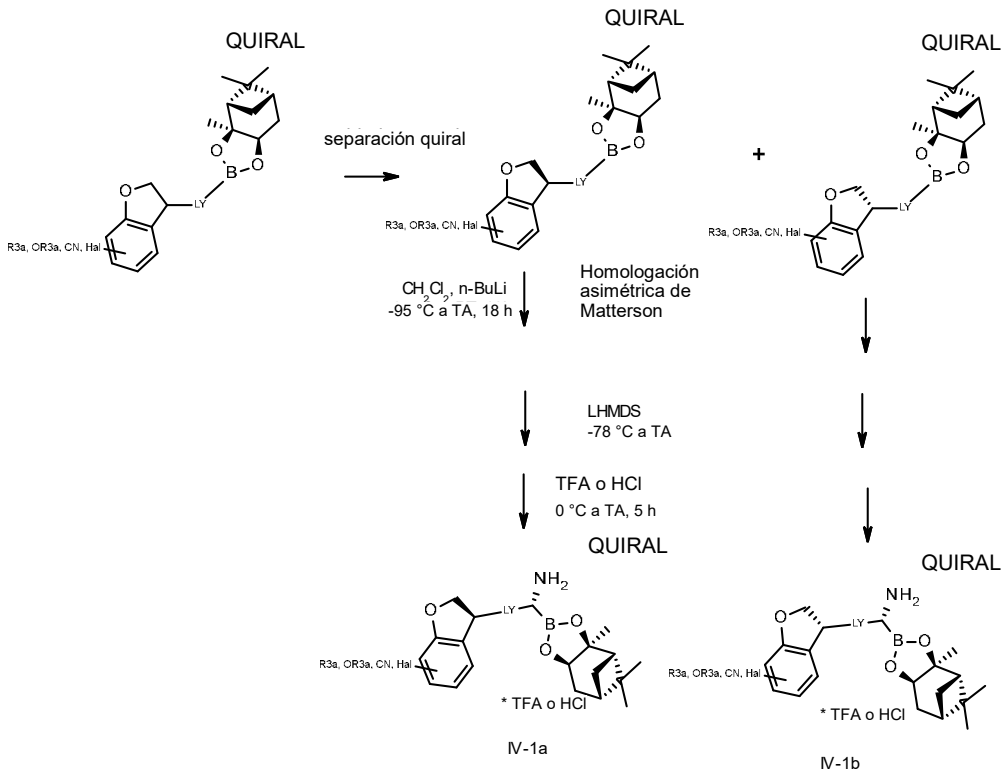


En este caso típicamente se forman ambos isómeros en la posición 3 del 2,3-dihidrobencofurano.

10

Los ácidos amino borónicos de fórmula IV-1a o IV-1b que contienen 2,3-dihidrobencofurano estereoquímicamente puro son accesible mediante el siguiente esquema 4a:

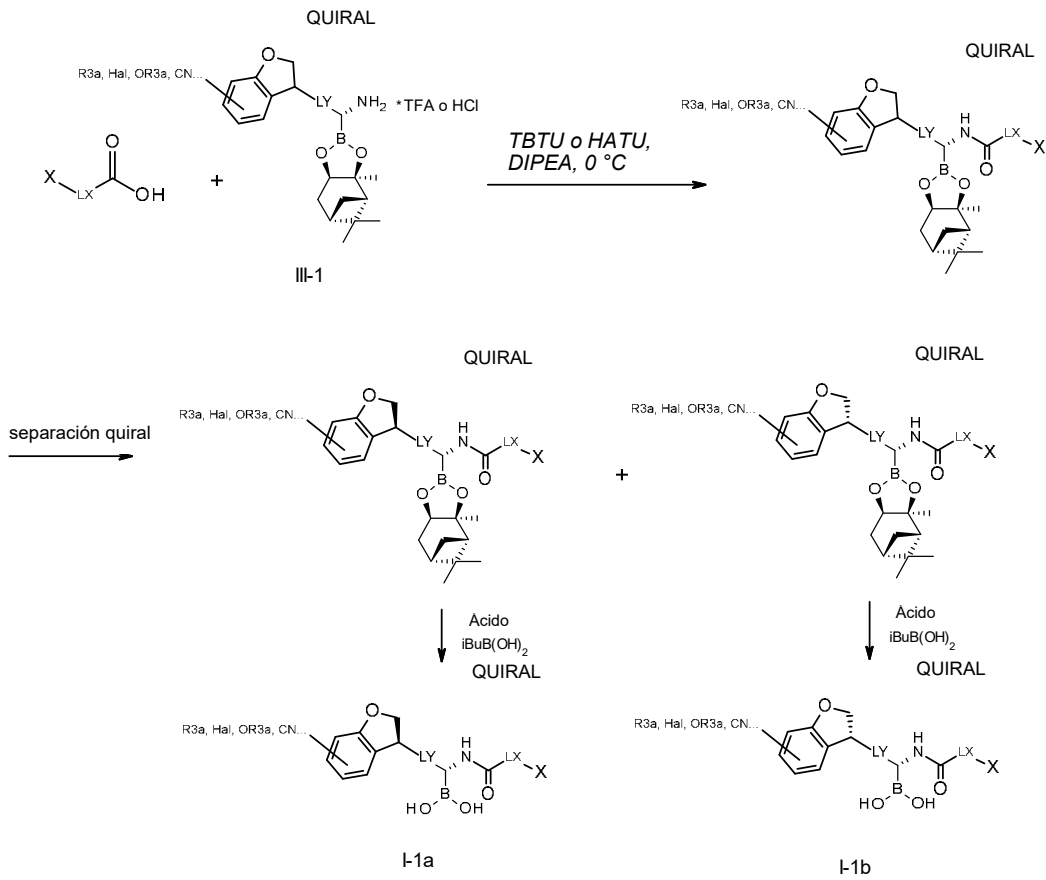
Esquema 4:



Los compuestos de fórmula I-1a y I-1b, donde Y es un 2,3-dihidrobenzofuran-3-ilo, son accesibles, por ejemplo, mediante el siguiente esquema 5:

5

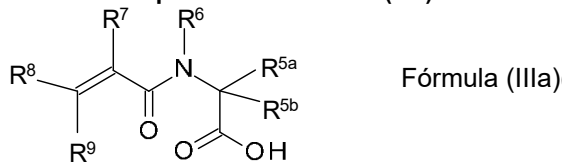
Esquema 5:



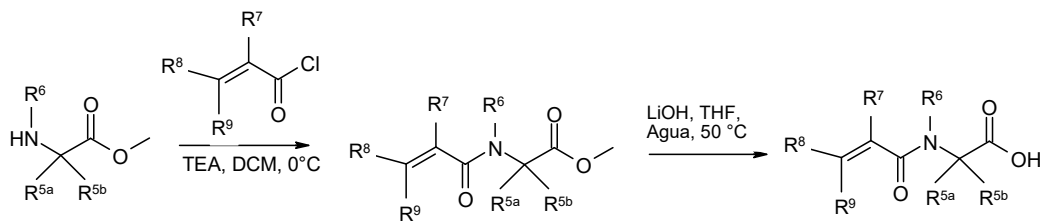
La separación quiral puede realizarse, por ejemplo, mediante HPLC quiral.

5 Los compuestos de fórmula (III) son accesibles, por ejemplo, mediante los siguientes esquemas 4-1, 5-1, 6-1, 7-1, 8-1, 9-1, 10-1, o 11-1:

Para los compuestos de fórmula (IIIa):

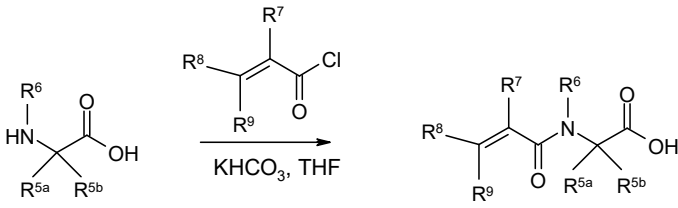


10 Esquema 4-1:

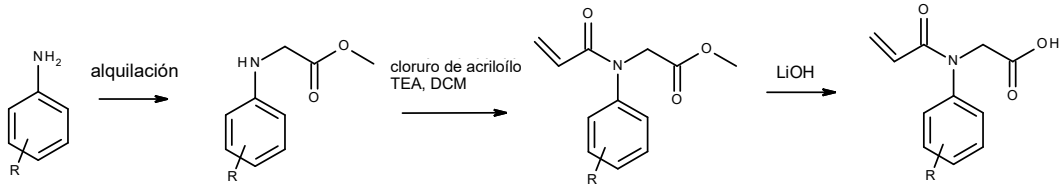


15

o

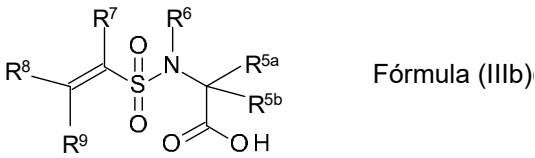


o

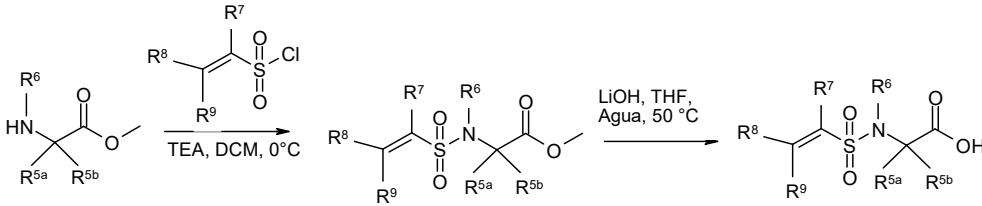


5

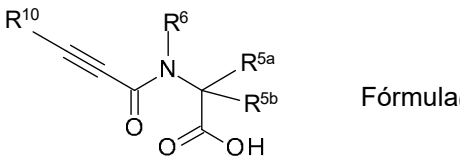
Para los compuestos de fórmula (IIIb):



10 Esquema 5-1:

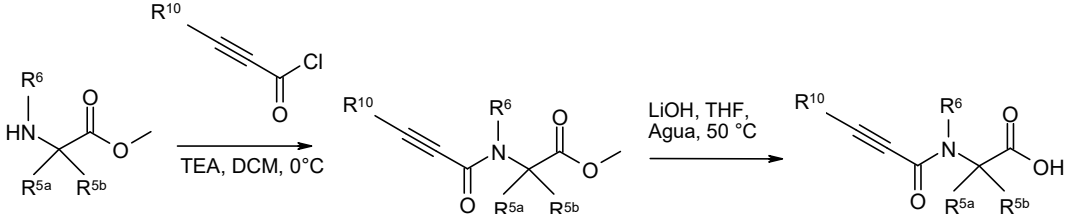


Para los compuestos de fórmula (IIIc):

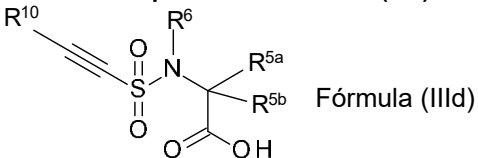


15

Esquema 6-1:

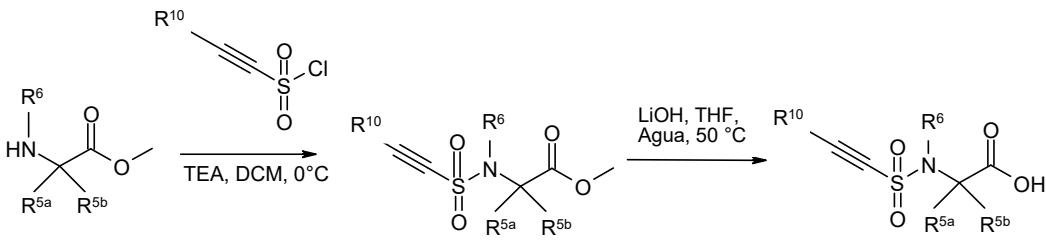


Para los compuestos de fórmula (IIId):

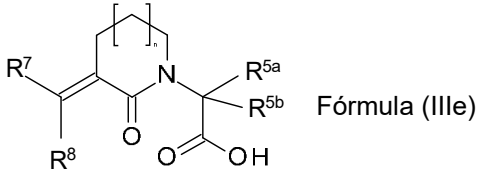


20

Esquema 7-1:

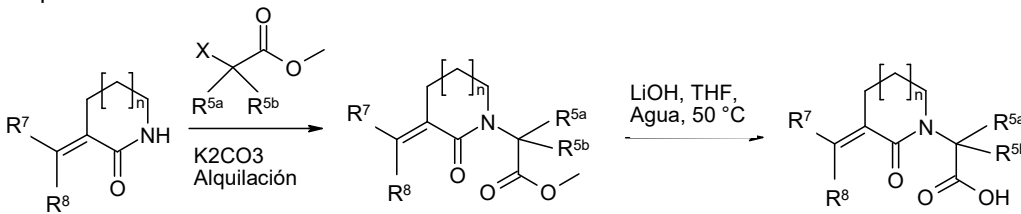


Para los compuestos de fórmula (IIIe):



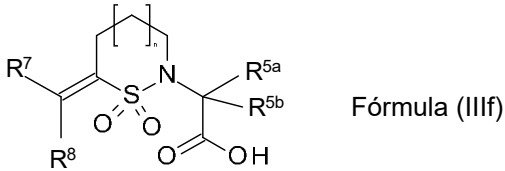
5

Esquema 8-1:

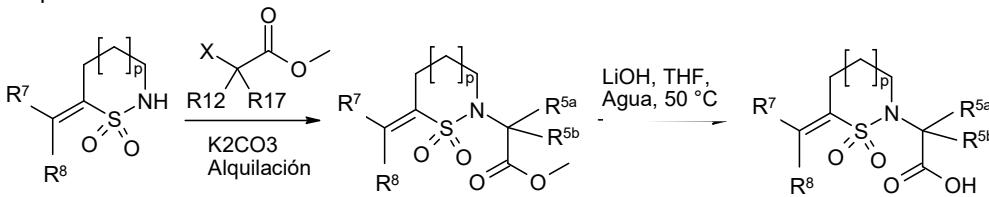


siendo X por ejemplo, I, Br o Cl.

10 Para los compuestos de fórmula (IIIff):

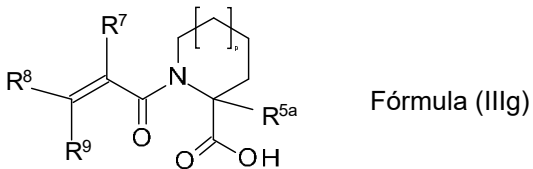


Esquema 9-1:

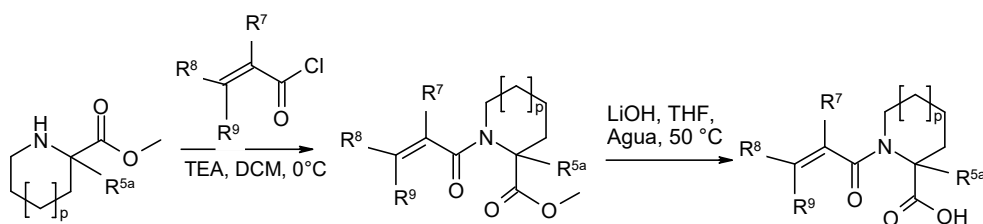


15 siendo X por ejemplo, I, Br o Cl.

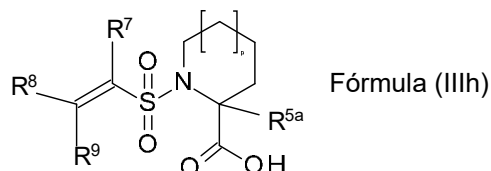
Para los compuestos de fórmula (IIIg):



20 Esquema 10-1:

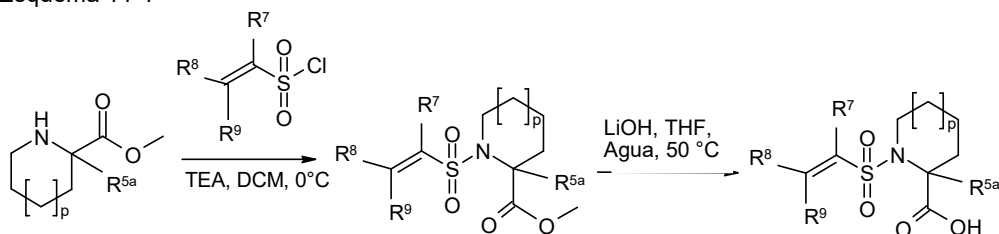


Para los compuestos de fórmula (IIIh):



5

Esquema 11-1



10

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.

15

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 compuestos 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 y Peter G. M. Wuts en «Protective Groups in Organic Synthesis», Wiley Interscience, 3ª Edición 1999.

20

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.

25

30

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.

35

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.

40

Los materiales de partida preferidos para la solvolisis 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 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.

5 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
10 cruciales; sin embargo, se da preferencia a aquellos que tienen de 1 a 20, en particular de 1 a 8 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 alcóxicarbonilo, ariloxicarbonilo y especialmente aralcoxicarbonilo. Ejemplos de tales grupos acilo son alcanóilo, como acetilo, propionilo y butirilo; aralcanóilo, como fenilacetilo; aroílo, como benzoílo y toliilo; ariloxialcanóilo, como POA; alcóxicarbonilo, como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, BOC (*tert*-butoxi-carbonilo) y 2-yodoetoxicarbonilo; aralcoxicarbonilo, como CBZ («carbобензохи»), 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.

20 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 ha 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
25 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, bencilo, 4-metoxibencilo, p-nitrobenzoílo, p-toluenosulfonilo, *tert*-butilo y acetilo, donde bencilo y *tert*-butilo son especialmente preferidos.

30 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.

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
35 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, hidrocarburos halogenados, como DCM, además también alcoholes, como metanol, etanol o isopropanol, y agua. Adicionalmente, son
40 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 una 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.

Los grupos protectores que pueden eliminarse hidrogenolíticamente (por ejemplo, CBZ, bencilo o la liberación del grupo
50 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
55 1-10 bares. La hidrogenólisis del grupo CBZ se produce bien, por ejemplo, con el 5 al 10 % de Pd/C en metanol o usando formato de amonio (en lugar de hidrógeno) en Pd/C en metanol/DMF a 20-30 °C.

60 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 *tert*-butanol; éteres, como 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 nitrobencono; ésteres, como EtOAc, o mezclas de dichos solventes.

5 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 no sustituido 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 alquilsulfonilo con 1-6 átomos de carbono (preferiblemente metilsulfonilo o trifluorometilsulfonilo) o arilsulfonilo con 6-10 átomos de carbono (preferiblemente fenil- o p-tolilsulfonilo).

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.

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

30 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).

35 La presente invención se refiere a un proceso de fabricación de los compuestos según la fórmula (I) y fórmulas relacionadas.

40 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de fórmula (I) donde todos los restos son como se define anteriormente, o los derivados, profármacos, solvatos, tautómeros o estereoisómeros de los mismos, así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, como principio activo, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 A los fines de la presente invención, el término «composición farmacéutica» se refiere a una composición o producto que comprende uno o más principios activos, y uno o más excipientes que constituyen el vehículo, así como cualquier producto que sea el resultado, directo o indirecto, de la combinación, formación de complejos o agregación de cualquiera de dos o más de componentes, o de la disociación de uno o más de los componentes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los componentes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición obtenida mezclando al menos un compuesto de la presente invención y un transportador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también abarca cualquier composición que además comprende un segundo principio activo o los derivados, profármacos, solvatos, tautómeros o estereoisómeros del mismo, así como sus sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, en la que ese segundo principio activo es distinto de un compuesto de fórmula (I) donde todos los restos se definen como anteriormente.

55 La invención se refiere a compuestos según la fórmula (I) o cualquier realización específica descrita anteriormente y las sales, tautómeros, solvatos y estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente útiles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis (prevención) de una anomalía inmunorreguladora o neoplasias malignas hematológicas.

60 A los fines de la presente invención la anomalía inmunorreguladora es una enfermedad autoinmunitaria o inflamatoria crónica seleccionada entre el grupo compuesto por: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide crónica, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), aterosclerosis, escleroderma, hepatitis autoinmune, síndrome de Sjögren, nefritis lúpica, glomerulonefritis, artritis reumatoide, psoriasis, miastenia gravis, nefropatía por inmunoglobulina A, vasculitis, rechazo de trasplante, miositis, púrpura de Henoch-Schönlein y asma; y la

neoplasia maligna hematológica es una enfermedad seleccionada entre el grupo compuesto por: mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide aguda, linfoma de células del manto.

5 La invención se refiere a compuestos según la fórmula (I) o cualquier realización específica descrita anteriormente y derivados, profármacos, solvatos, tautómeros o estereoisómeros de los mismos, así como las sales fisiológicamente aceptables de cada una de las anteriores, incluidas sus mezcla en todas las proporciones, para su uso en la prevención y/o tratamiento de enfermedades que se ven afectadas por la inhibición de LMP7. La invención también se refiere a compuestos según la fórmula (I) a o cualquier realización específica descrita anteriormente y los derivados, profármacos, solvatos, tautómeros o estereoisómeros de los mismos, así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en la prevención y/o tratamiento de una anomalía inmunorreguladora o neoplasias malignas hematológicas. En particular, en aquellos casos en que la anomalía inmunorreguladora se selecciona entre esclerosis lateral amiotrófica, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, glomerulonefritis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, 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.

Las preparaciones farmacéuticas pueden emplearse como medicamentos en medicina humana y veterinaria.

20 La presente invención también se refiere a un set (kit) compuesto de envases independientes de
 (a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones,
 y
 (b) una cantidad eficaz de un principio activo adicional de un medicamento.

25

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 de sodio; hidróxidos de metales alcalinotérreos, como hidróxido de magnesio e hidróxido de calcio; y diversas bases orgánicas, como piperidina, dietanolamina y N-metil-glucamina (meglumina), benztatina, colina, dietanolamina, etilendiamina, benetamina, dietilamina, piperazina, lisina, L-arginina, amoniaco, 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 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, bisulfato, bromuro, alcanforato, alcanforsulfonato, caprato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclamato, cinamato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formato, glicolato, fumarato, galacturato (a partir de ácido múcico), 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 (benztatina), dicitclohexilamina, 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), morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliami-

60

na, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris(hidroxi-metil)-metilamina (trometamina), aunque esto no pretende representar una limitación.

5 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.

10 Entre las sales farmacéuticas 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.

15 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 por lo demás con sus respectivas formas de base libre.

20 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'-dibenciletildiamina, cloro-procaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

25 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.

30 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.

35 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 salina aporta propiedades farmacocinéticas mejoradas al principio activo en comparación con la forma libre del principio activo o cualquier otra forma salina 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 farmacocinética deseada que no tenía antes y puede incluso tener una influencia positiva sobre la farmacodinámica de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el organismo.

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

45 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 compuestos 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.

50 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 alcanforsulfónicos ópticamente activos. También resulta ventajosa la resolución cromatográfica de 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.

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)etilrapamicina, 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; captopril; clorhidrato de clormetina; cladribina; propionato de clobetasol; acetato de cortisona; cortivazol; ciclofosfamida; citarabina; daclizumab; dactinomicina; desonida; desoximetasona; dexametasona; acetato de dexametasona; isonicotinato de dexametasona; metasulfobenzato sódico de dexametasona; acetato de dexametasona; tebutato de dexametasona; acetato de diclorisona; clorhidrato de doxorubicina; clorhidrato de epirubicina; acetona de fluciclorolona; acetato de fludrocortisona; fludroxicortida; 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; metasulfobenzato sódico de prednisolona; fosfato sódico de prednisolona; prednisona; prednilideno; rifampicina; rifampicina sódica; tacrolimús; 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)etilrapamicina 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.

Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis, que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Esta 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 pueden administrarse en forma de unidades de dosis que comprenden una cantidad predeterminada del principio activo por unidad de dosis. Las formulaciones de unidad de dosis preferidas son aquellas que comprenden una dosis diaria, o parte de la dosis, 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.

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 excipientes 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.

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 similares. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo 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 y un colorante.

Las capsulas se producen preparando una mezcla de 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 solubilizante, como por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, para mejorar la disponibilidad del medicamento después de que se haya tomado la cápsula.

5 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, como por ejemplo, de acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Entre los agentes lubricantes utilizados en estas formas farmacéuticas se incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio 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 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 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 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 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 los pasos 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 entre distintas unidades de dosis.

30 Pueden prepararse líquidos orales, como por ejemplo, soluciones, jarabes y elixires, en forma de unidades de dosis, de modo que una cantidad determinada comprenda una cantidad preespecificada de los compuestos. Los jarabes 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 dispersión de los compuestos en un vehículo no tóxico. Pueden, asimismo, 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. 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.

45 Los compuestos de fórmula (I) y las 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 pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, como por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

50 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 acopladas las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos que dirigen el medicamento. Estos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropil-metacrilamidofenol, polihidroxiethylaspartamido-fenol u óxido de polietileno-polilisina, sustituidos por radicales palmitoilo. Los compuestos pueden además estar conjugados 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 bloques anfipáticos.

60 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica pueden administrarse como yesos independientes para un contacto próximo y prolongado 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).

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

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.

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

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

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

15 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.

20 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.

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

30 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.

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

40 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.

45 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*.

55 La presente invención además se refiere a 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). La presente invención preferiblemente se refiere a un método donde el trastorno asociado con la esfingosina-1-fosfato-1 es un trastorno o afección autoinmune asociado con una respuesta inmunitaria hiperactiva.

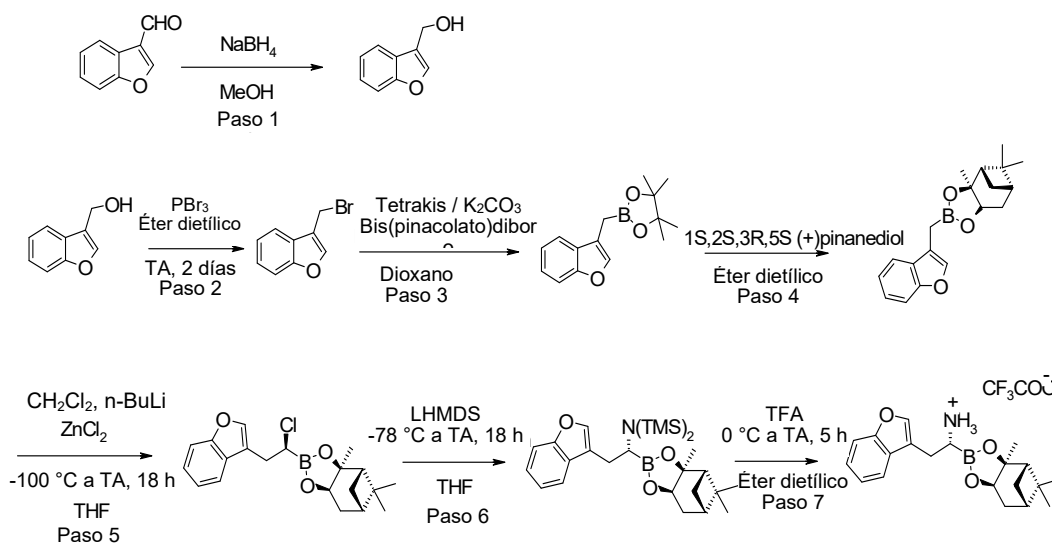
60 La presente invención además se refiere a un método de tratamiento de un sujeto que padece una anomalía inmunorreguladora o neoplasias malignas hematológicas, que comprende la administración a dicho sujeto de compuestos de fórmula (I) en una cantidad que sea eficaz para el tratamiento de dicha anomalía inmunorreguladora o neoplasia maligna hematológica. La presente invención preferiblemente se refiere a un método donde la anomalía inmunorreguladora es una enfermedad autoinmune o inflamatoria crónica.

EjemplosRMN ¹H:

5 Bruker 400 MHz

HPLC:

10 Método: HPLC A19/533 EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 µm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B

Compuesto intermedio 1a:

15

Paso 1: benzofuran-3-ilmetanol

Una solución de 1-benzofurano-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 etilacetato. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto sin procesar (5,0 g; líquido incoloro, 98 %) se utilizó tal cual para el siguiente paso sin purificación adicional.

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

Paso 2: 3-(bromometil)benzofurano

Una solución fría (0 °C) de benzofuran-3-ilmetanol (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 a 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 de sodio y se concentró. El material sin procesar (7,1 g; líquido de color amarillo, 100 %) se utilizó tal cual para el siguiente paso sin purificación adicional.

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

Paso 3: 2-(benzofuran-3-ilmetil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Una solución de 3-(bromometil)benzofurano (7,1 g; 33,8 mmol) en 1,4-dioxano desgaseado (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 hasta 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 ultrarrápida de gel de sílice, que se eluyó con el 2-5 % de acetato de etilo 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 7,57-7,52 (m, 2H), 7,46-7,44 (m, 1H), 7,30-7,21 (m, 2H), 2,23 (s, 2H), 1,29 (s, 12H).

Paso 4: éster de (+)-pinanediol del ácido 2-(benzofuran-3-ilmetil)borónico

Una solución de 2-(benzofuran-3-ilmetil)-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 de sodio 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 %).

5

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,58-7,56 (m, 1H), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,46-7,44 (m, 1H), 7,28-7,23 (m, 2H), 4,33 (dd, *J* = 1,88, 8,76 Hz, 1H), 2,34-2,32 (m, 1H), 2,28 (s, 2H), 2,22-2,21 (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.

10 Paso 5: éster de (+)-pinanediol del ácido [(1S)-1-cloro-2-(benzofuran-3-ilmetil)borónico

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-ilmetil)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. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo (7,3 g; 99 %) se recogió tal cual para el siguiente paso.

15

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

20

25 Paso 6: éster de (+)-pinanediol del ácido [(1R)-1-[bis(trimetilsilil)amino]-2-(benzofuran-3-ilmetil)borónico

A una solución enfriada (-78 °C) de éster de (+)-pinanediol del ácido [(1S)-1-cloro-2-(benzofuran-3-ilmetil)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 hasta sequedad. Al residuo resultante se 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 el siguiente paso sin purificación adicional.

30

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

35

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

Una solución enfriada (0 °C) de éster de (+)-pinanediol del ácido [(1R)-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) añadido gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a continuación a TA durante 3 horas. Se observó precipitación. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se filtró. El sólido filtrado se lavó con éter frío y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (2,3 g, sólido de color blanco, 36 %).

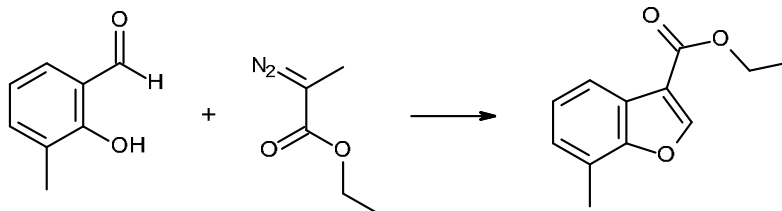
40

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,66 (s, 1H), 7,61-7,60 (m, 1H), 7,47-7,45 (m, 1H), 7,29-7,20 (m, 2H), 4,30-4,28 (m, 1H), 3,27-3,16 (m, 3H), 2,25-2,13 (m, 3H), 1,94 (t, *J* = 5,56 Hz, 1H), 1,86-1,81 (m, 2H), 1,25 (s, 6H), 1,01 (d, *J* = 8,00 Hz, 1H), 0,75 (s, 3H).

45

Compuesto intermedio 1b: clorhidrato de 2-(7-metil-benzofuran-3-il)-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-il)-etilamina

Paso 1: éster etílico del ácido 7-metil-benzofurano-3-carboxílico



50

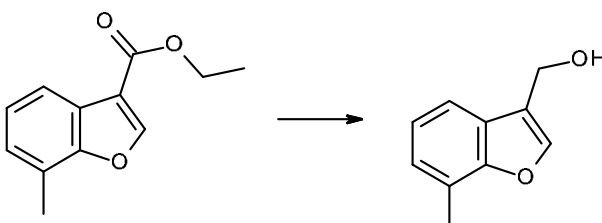
A una solución de 2-hidroxi-3-metil-benzaldehído (20,00 g; 139,55 mmol; 1,00 eq.) en diclorometano (120 ml) se le añadió complejo de ácido tetrafluorobórico y éter dietílico (1,88 ml; 13,96 mmol; 0,10 eq.). A la mezcla de color rojo oscuro resultante se añadió gota a gota etildiazoacetato (31,70 ml, 300,04 mmol; 2,15 eq.) en diclorometano (80 ml) lentamente a 25-30 °C (temperatura interna) durante aproximadamente 50 min (nota: se observó la evolución de N₂). Después de 16 h, se añadió H₂SO₄ concentrado. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. A continuación, la mezcla de reacción se neutralizó con NaHCO₃ sólido, se filtró a través de celite y el filtrado se concentró para obtener un residuo sin

55

procesar. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando acetato de etilo al 2 % en éter de petróleo para obtener éster etílico del ácido 7-metil-benzofuran-3-carboxílico (19,00 g; 86,83 mmol; 62,2 %, aceite de color amarillo, producto purificado).

5 HPLC (método A): tR 4,98 min (pureza en HPLC 93 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,27 (s, 1H), 7,88-7,90 (m, 1H), 7,25-7,29 (m, 1H), 7,17 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 4,39-4,45 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,44 (t, J = 7,16 Hz, 3H).

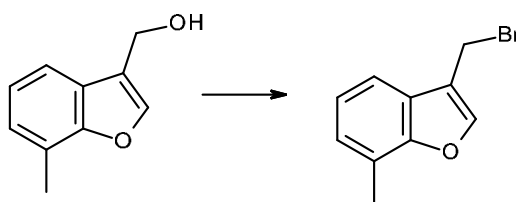
Paso 2: (7-metil-benzofuran-3-il)-metanol



10 A una solución de éster etílico del ácido 7-metil-benzofurano-3-carboxílico (19,00 g; 86,83 mmol; 1,00 eq.) en diclorometano (190,00 ml; 10,00 V) bajo atmósfera de nitrógeno se le añadió hidruro de diisobutilaluminio (1,0 M en tolueno) (191,03 ml; 191,03 mmol; 2,20 eq.) gota a gota a -78 °C. Se permitió que la mezcla de reacción llegara a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se detuvo con una solución acuosa de HCl 1,5 N. La mezcla resultante (que era una masa sólida pegajosa resuspendida en solvente) se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. El lecho de celite se lavó abundantemente con acetato de etilo y diclorometano. El filtrado se evaporó para obtener un residuo sin procesar. Se recogió el sólido que permaneció en el lecho de celite y se trituró con acetato de etilo y se filtró. El filtrado se mezcló junto con el residuo sin procesar y se evaporó. De este modo, el residuo obtenido se recogió en acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de HCl 1,5 N y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 40-50 % en éter de petróleo como eluyente para obtener (7-metil-benzofuran-3-il)metanol (8,20 g; 48,40 mmol; 55,7 %, aceite de color amarillo, producto purificado).

25 HPLC (método A): tR 3,33 min, (pureza en HPLC 95,7 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 7,64 (s, 1H), 7,50-7,52 (m, 1H), 7,17-7,21 (m, 1H), 7,14 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 4,86-4,86 (m, 2H), 2,54 (s, 3H).

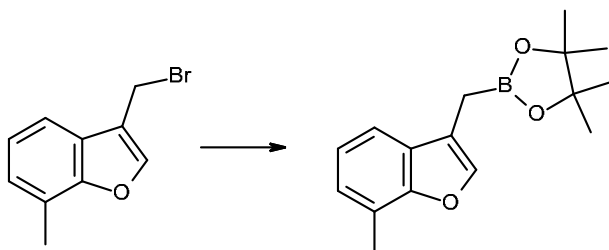
Paso 3: 3-(bromometil)-7-metil-benzofurano



35 A una solución enfriada en hielo de (7-metil-benzofuran-3-il)-metanol (8,20 g; 48,40 mmol; 1,00 eq.) en éter dietílico (82,00 ml; 10,00 V) bajo atmósfera de nitrógeno se añadió tribromuro de fósforo (1,53 ml; 16,12 mmol; 0,33 eq.) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó en condiciones de enfriamiento en hielo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo y se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para obtener 3-bromometil-7-metil-benzofurano (10,00 g; 44,43 mmol; 91,8 %; aceite incoloro). El producto sin procesar se llevó al siguiente paso sin purificación.

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 7,71 (s, 1H), 7,53-7,55 (m, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,16 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 2,48 (s, 3H).

Paso 4: 7-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-ilmetil)-benzofurano

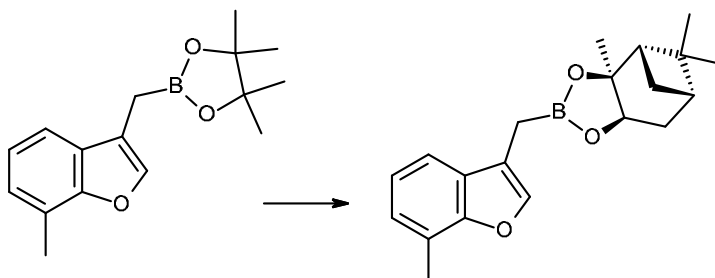


5 A una solución de 3-bromometil-7-metil-benzofurano (10,00 g; 44,43 mmol; 1,00 eq.) en dioxano-1,4 desgaseado (100,00 ml; 10,00 V) se añadió bis(pinacolato)diboro (13,68 g; 53,31 mmol; 1,20 eq.), se secó con K_2CO_3 (18,61 g; 133,28 mmol; 3,00 eq.) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (2,57 g; 2,22 mmol; 0,05 eq.). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El material sin procesar se purificó mediante cromatografía en columna utilizando acetato de etilo al 2 % en éter de petróleo para obtener 7-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-ilmetil)-benzofurano (5,00 g; 18,37 mmol; 41,4 %; líquido incoloro; producto purificado).

10

RMN 1H , 400 MHz, DMSO- d_6 : 7,65 (s, 1H), 7,33-7,35 (m, 1H), 7,07-7,13 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,13 (s, 2H), 1,16 (s, 12H).

Paso 5: trimetil-4-(7-metil-benzofuran-3-ilmetil)-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0 2,6]decano



15

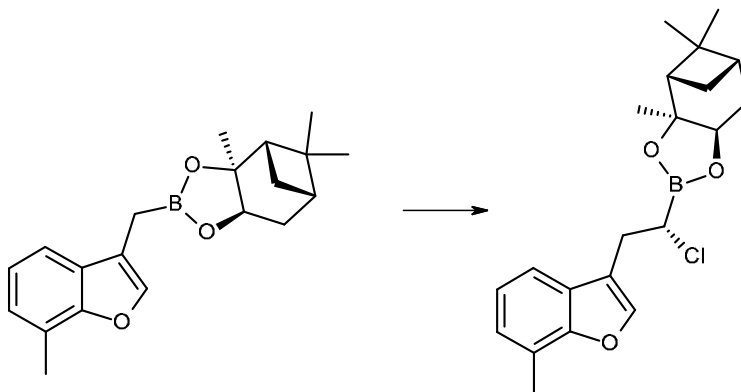
15 A una solución enfriada en hielo de 7-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-ilmetil)-benzofurano (5,00 g; 18,37 mmol; 1,00 eq.) en Et_2O (50,00 ml; 10,00 V) bajo atmósfera de nitrógeno se le añadió 1S, 2S, 3R, 5S-(+)-2,3-pinanodiol (4,69 g; 27,56 mmol; 1,50 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 14 h. El análisis mediante TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El material sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna utilizando acetato de etilo al 2 % en éter de petróleo para obtener (1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimetil-4-(7-metil-benzofuran-3-ilmetil)-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0 2,6]decano (5,00 g; 13,00 mmol; 70,7 %; líquido incoloro; producto purificado).

20

CG/EM: m/z: 324,2.

25 RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): 7,53-7,55 (m, 1H), 7,39-7,40 (m, 1H), 7,12-7,27 (m, 1H), 7,06-7,08 (m, 1H), 4,31-4,34 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,30-2,37 (m, 1H), 2,26 (s, 2H), 2,18-2,23 (m, 1H), 2,07 (t, J = 5,76 Hz, 1H), 1,84-1,93 (m, 2H), 1,42 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,12-1,15 (m, 1H), 0,85 (s, 3H).

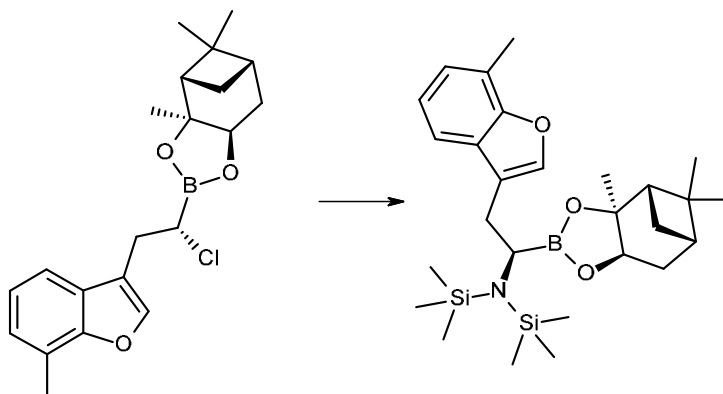
30 **Paso 6: (1S,2S,6R,8S)-4-[1-cloro-2-(7-metil-benzofuran-3-il)-etil]-2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0 2,6]decano**



Se tomó diclorometano (2,96 ml; 46,26 mmol; 3,00 eq.) en THF (40 ml) en un matraz RB a presión positiva de nitrógeno y se enfrió a -95 °C usando una mezcla de nitrógeno líquido y etanol. A esta se añadió n-butilo de litio (1,6 M en hexanos) (10,60 ml; 16,96 mmol; 1,10 eq.) gota a gota por las paredes del matraz RB (a una velocidad media, la adición llevó aproximadamente 30 min) de modo que la temperatura interna se mantuvo entre -95 °C y -100 °C. Tras la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. Durante el transcurso de la reacción se formó un precipitado de color blanco (la temperatura interna se mantuvo entre -95 °C y -100 °C). A continuación se añadió una solución de (1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimetil-4-(7-metil-benzofuran-3-ilmetil)-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0^{2,6}]decano (5,00 g; 15,42 mmol; 1,00 eq.) en THF (20 ml) gota a gota por las paredes del matraz RB (aproximadamente 25 min) de modo que la temperatura interna se mantuvo entre -95 °C y -100 °C. Tras la adición, se añadió inmediatamente cloruro de cinc (0,5 M en THF) (27,76 ml; 13,88 mmol; 0,90 eq.) gota a gota por las paredes del matraz RB (a una velocidad media, la adición llevó aproximadamente 45 min) de modo que la temperatura interna se mantuvo entre -95 °C y -100 °C. A continuación, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara lentamente la TA y se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró (temperatura del baño 30 °C). El residuo se separó entre éter dietílico y solución saturada de NH₄Cl. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró (temperatura del baño 30 °C) para obtener (1S,2S,6R,8S)-4-[1-cloro-2-(7-metil-benzofuran-3-il)-etil]-2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0^{2,6}]decano (5,90 g; 15,83 mmol; 102,7 %; líquido de color marrón, producto sin procesar).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 7,57 (s, 1H), 7,42-7,44 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,09-7,18 (m, 1H), 4,34-4,36 (m, 1H), 3,74-3,76 (m, 1H), 3,28-3,30 (m, 1H), 3,20-3,22 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,32-2,34 (m, 1H), 2,07 (t, J = 5,88 Hz, 1H), 1,85-1,91 (m, 2H), 1,42 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,06-1,09 (m, 1H), 0,85 (s, 3H).

Paso 7: ((1S,2S,6R,8S)-4-[1-(1,1,1,3,3,3-hexametil-disilazan-2-il)-2-(7-metil-benzofuran-3-il)-etil]-2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0^{2,6}]decano

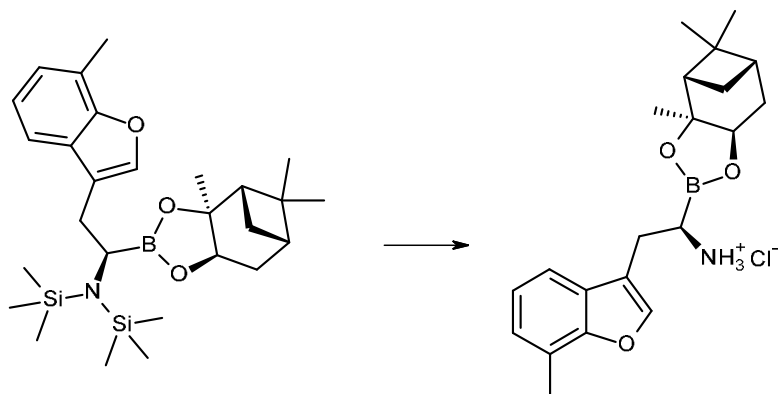


Una solución de (1S,2S,6R,8S)-4-[1-cloro-2-(7-metil-benzofuran-3-il)-etil]-2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0^{2,6}]decano (5,90 g; 15,83 mmol; 1,00 eq.) en THF (40,00 ml; 6,78 V) a presión positiva de atmósfera de nitrógeno se enfrió a -78 °C. A esta solución se añadió (bistrimetilsilil)amida de litio (1,0 M en THF) (17,41 ml; 17,41 mmol; 1,10 eq.) gota a gota durante un periodo de 30 minutos. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la TA y se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se evaporó a 30 °C. El residuo se trituró con n-hexano y el sólido formado se filtró. El filtrado se concentró a 30 °C para obtener (1S,2S,6R,8S)-4-[1-(1,1,1,3,3,3-hexametil-disilazan-2-il)-2-(7-metil-benzofuran-3-il)-etil]-2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0^{2,6}]decano (6,00 g; 12,06 mmol; 76,2 %; aceite de color marrón oscuro; producto sin procesar).

El producto sin procesar se llevó al siguiente paso sin purificación. El producto se confirmó mediante RMN ¹H y era inestable en condiciones de CL/EM.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 7,50 (s, 1H), 7,41-7,43 (m, 1H), 7,12-7,16 (m, 1H), 7,06-7,08 (m, 1H), 4,29-4,32 (m, 1H), 3,17-3,09 (m, 1H), 2,70-2,89 (m, 1H), 2,52-2,70 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,28-2,31 (m, 1H), 2,14-2,14 (m, 1H), 2,03 (t, J = 5,68 Hz, 1H), 1,78-1,89 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,01-1,04 (m, 1H), 0,90-0,92 (m, 2H), 0,88 (s, 3H), 0,12 (s, 18H).

Paso 8: clorhidrato de 2-(7-metil-benzofuran-3-il)-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-il)-etilamina



Una solución en agitación de (1S,2S,6R,8S)-4-[1-(1,1,1,3,3,3-hexametil-disilazan-2-il)-2-(7-metil-benzofuran-3-il)-etil]-2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0.2,6]decano (6,00 g; 12,06 mmol; 1,00 eq.) en éter dietílico (60,00 ml; 10,00 V) bajo atmósfera de nitrógeno se enfrió a -10 °C. A esta solución se le añadió ácido clorhídrico 2 M en éter dietílico (15,07 ml; 30,14 mmol; 2,50 eq.) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó a 30 °C. Se añadió éter dietílico (20 ml) al residuo y el sólido formado se recogió mediante filtración, se lavó con éter dietílico frío y se secó al vacío para obtener clorhidrato de 2-(7-metil-benzofuran-3-il)-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0.2,6]dec-4-il)-etilamina (3,50 g; 8,98 mmol; 74,5 %; sólido de color marrón anaranjado; producto sin procesar).

5

10

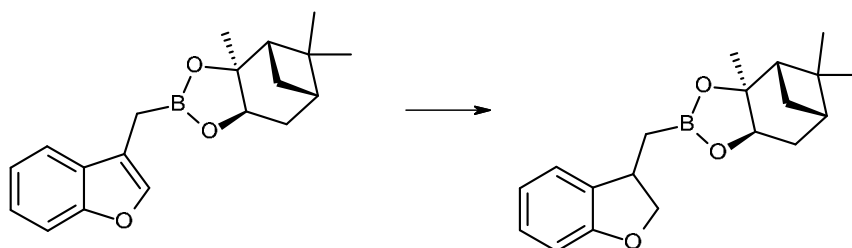
RMN ¹H, 400 MHz, DMSO-d₆: 8,09 (s, 3H), 7,83 (s, 1H), 7,52-7,53 (m, 1H), 7,12-7,19 (m, 2H), 4,39 (dd, J = 1,84, 8,62 Hz, 1H), 3,07-3,13 (m, 1H), 3,03-3,07 (m, 2H), 2,43 (s, 4H), 2,28-2,30 (m, 1H), 2,07-2,08 (m, 1H), 1,92 (t, J = 5,68 Hz, 1H), 1,82-1,84 (m, 1H), 1,71-1,75 (m, 1H), 1,19-1,25 (m, 8H), 1,00-1,08 (m, 1H), 0,78 (s, 3H).

15

Compuesto intermedio 1c: clorhidrato de (R)-2-(2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0.2,6]dec-4-il)-etilamina

Paso 1: (1S,2S,6R,8S)-4-(2,3-dihidro-benzofuran-3-ilmetil)-2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0.2,6]decano

20



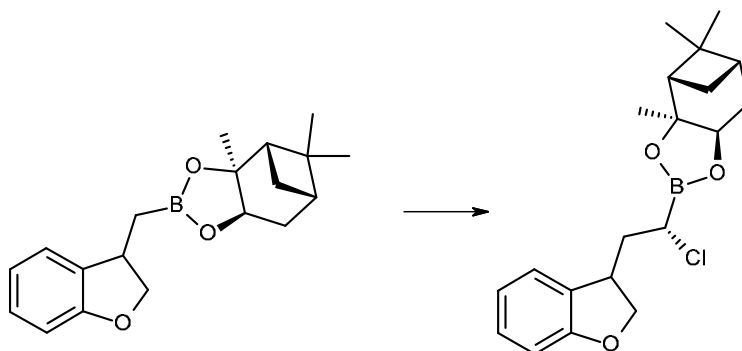
A una solución de (1S,2S,6R,8S)-4-benzofuran-3-ilmetil-2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0.2,6]decano (5,00 g; 10,72 mmol; 1,00 eq.) en metanol (100,00 ml; 20,00 V) en un minirreactor a presión se le añadió paladio en carbono (10 % en peso) (2,28 g; 2,14 mmol; 0,20 eq.). El contenido se hidrogenó a presión de H₂ de 5 kg/cm² durante 3 h. El análisis mediante TLC mostró una conversión completa. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se evaporó. El producto sin procesar se purificó mediante cromatografía en columna Biotage-isolera (columna C18; fase móvil: ACN/H₂O; 50:50 isocrático) para obtener (1S,2S,6R,8S)-4-(2,3-dihidro-benzofuran-3-ilmetil)-2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0.2,6]decano (4,10 g; 13,13 mmol; 122,5 %; líquido de color amarillo pálido; producto sin purificar).

25

30

CG/EM: m/z: 312,3.

Paso 2: (1S,2S,6R,8S)-4-[1-cloro-2-(7-metil-benzofuran-3-il)-etil]-2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0.2,6]decano

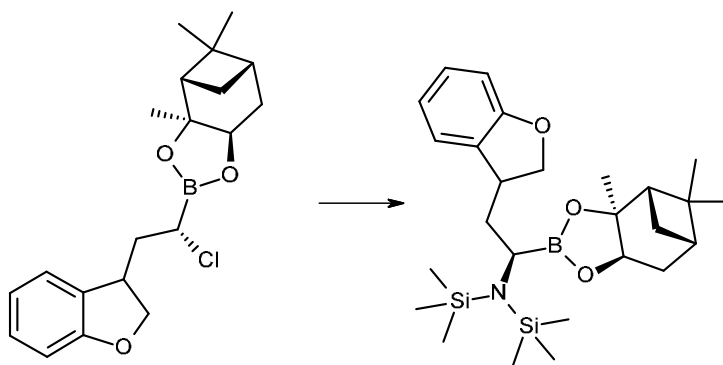


Se tomó diclorometano (2,46 ml; 38,44 mmol; 3,00 eq.) en THF (40,00 ml; 10,00 V) en un matraz RB a presión positiva de nitrógeno y se enfrió a $-95\text{ }^{\circ}\text{C}$ usando una mezcla de nitrógeno líquido y etanol. A esta se añadió n-butilo de litio (1,6 M en THF) (8,81 ml; 14,09 mmol; 1,10 eq.) gota a gota por las paredes del matraz RB (a una velocidad media, la adición llevó aproximadamente 20 min) de modo que la temperatura interna se mantuvo entre $-95\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$. Tras la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 25 minutos. Durante el transcurso de la reacción se formó un precipitado de color blanco (la temperatura interna se mantuvo entre $-95\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$). A continuación se añadió una solución de (1S,2S,6R,8S)-4-(2,3-dihidro-benzofuran-3-ilmetil)-2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0.2.6]decano (4,00 g; 12,81 mmol; 1,00 eq.) en THF (15,00 ml; 3,75 V) gota a gota por las paredes del matraz RB (aproximadamente 25 min) de modo que la temperatura interna se mantuvo entre $-95\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$. Tras la adición, se añadió inmediatamente cloruro de cinc (0,5 M en THF) (25,62 ml; 12,81 mmol; 1,00 eq.) gota a gota por las paredes del matraz RB (a una velocidad media, la adición llevó aproximadamente 25 min) de modo que la temperatura interna se mantuvo entre $-95\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$. A continuación, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara lentamente la TA y se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró (temperatura del baño $30\text{ }^{\circ}\text{C}$). El residuo se separó entre éter dietílico y solución saturada de NH_4Cl . La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró (temperatura del baño $30\text{ }^{\circ}\text{C}$) para obtener (1S,2S,6R,8S)-4-[(S)-1-cloro-2-(2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-etil]-2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0.2.6]decano (4,60 g; 12,75 mmol; 99,5 %; aceite de color amarillo, producto sin procesar). El producto era inestable en condiciones de CL/EM y HPLC y se confirmó mediante RMN ^1H .

No pudieron obtenerse datos de quiralidad para el producto. Se asumió que el producto era el isómero S principal.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 7,29 (d, $J = 6,72\text{ Hz}$, 1H), 7,21-7,10 (m, 1H), 6,90-6,77 (m, 2H), 4,68-4,65 (m, 1H), 4,32-4,29 (m, 2H), 3,65-3,60 (m, 1H), 2,40-2,08 (m, 4H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,42 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,17-1,15 (m, 1H), 0,86 (s, 3H).

Paso 3: (1S,2S,6R,8S)-4-[(R)-2-(2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-1-(1,1,1,3,3,3-hexametil-disilazan-2-il)-etil]-2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0.2.6]decano



Una solución de (1S,2S,6R,8S)-4-[(S)-1-cloro-2-(2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-etil]-2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0.2.6]decano (4,60 g; 12,75 mmol; 1,00 eq.) en THF (45,00 ml; 9,78 V) a presión positiva de atmósfera de nitrógeno se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. A esta solución se le añadió (bistrimetilsilil)amida de litio (1,0 M en THF) (16,58 ml; 16,58 mmol; 1,30 eq.) gota a gota durante un periodo de 30 minutos. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la TA y se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se evaporó a $30\text{ }^{\circ}\text{C}$. El residuo se trituró con hexano y el sólido formado se filtró. Se dejó reposar el filtrado durante algún tiempo al vacío y se filtró de nuevo si se formaba material sólido. El filtrado se concentró a $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ para obtener (1S,2S,6R,8S)-4-[(R)-2-(2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-1-(1,1,1,3,3,3-hexametil-disilazan-2-il)-etil]-2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0.2.6]decano (3,77 g; 7,76 mmol; 60,9 %; aceite

de color amarillo; producto sin procesar). El producto sin procesar se llevó al siguiente paso sin purificación. El producto se confirmó mediante RMN ^1H y era inestable en condiciones de CL/EM.

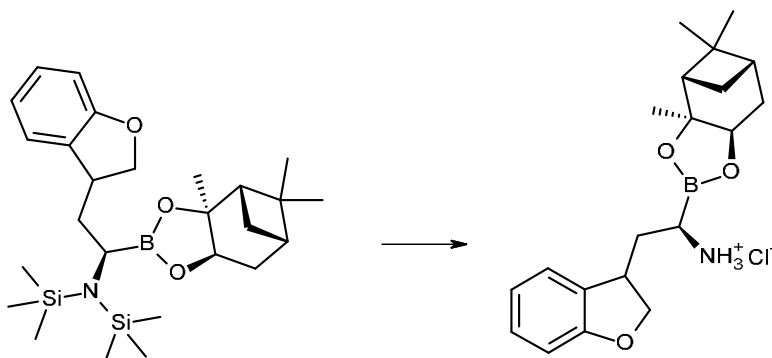
El producto principal formado es el isómero R.

5

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 7,22-7,10 (m, 2H), 6,90-6,79 (m, 2H), 4,62-4,59 (m, 1H), 4,33-4,27 (m, 1H), 2,34-2,20 (m, 2H), 2,07-2,05 (m, 1H), 1,94-1,84 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,15-1,13 (m, 1H), 0,86 (s, 3H), 0,10 (s, 18H).

10

Paso 4: clorhidrato de (R)-2-(2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0 2,6]dec-4-il)-etilamina



15

Una solución en agitación de (1S,2S,6R,8S)-4-[(R)-2-(2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-1-(1,1,1,3,3,3-hexametil-disilazan-2-il)-etil]-2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0 2,6]decano (3,77 g; 7,76 mmol; 1,00 eq.) en Et_2O (35,00 ml; 9,28 V) bajo atmósfera de nitrógeno se enfrió a $-10\text{ }^\circ\text{C}$. A esta solución se le añadió ácido clorhídrico 2 M en éter dietílico (9,70 ml; 19,41 mmol; 2,50 eq.) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad a presión reducida para obtener un sólido. El sólido formado se trituró con éter dietílico, se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío para obtener clorhidrato de (R)-2-(2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0 2,6]dec-4-il)-etilamina (2,30 g; 5,25 mmol; 67,7 %; sólido de color marrón pálido; producto purificado).

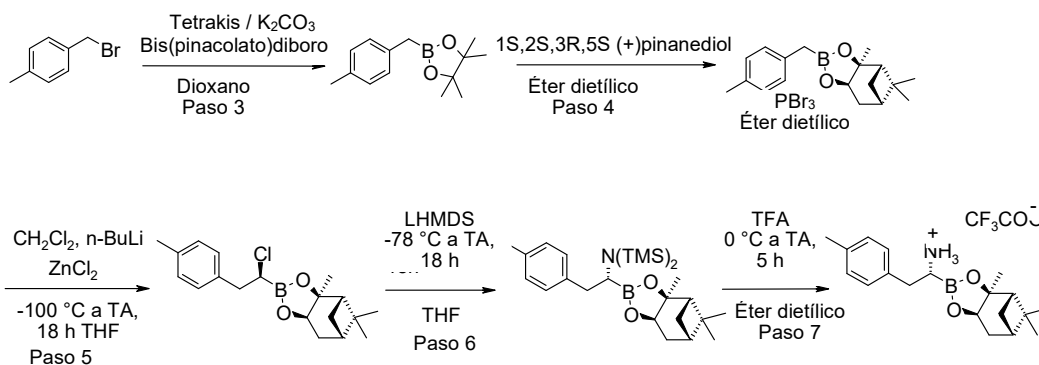
20

El análisis mostró la presencia de isómeros ($\sim 65,50\text{ } \% + 20,75\text{ } \%$) en la posición indicada (*).
CL/EM: 4,73 min; 86,25 % (máx.); 80,47 % (220 nm), 342,20 (M+1).

25

RMN ^1H , 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$: 8,11 (s, 3H), 7,23-7,19 (m, 1H), 7,13-7,10 (m, 1H), 6,85 (t, $J = 7,40\text{ Hz}$, 1H), 6,77 (d, $J = 8,04\text{ Hz}$, 1H), 4,61-4,57 (m, 1H), 4,48-4,45 (m, 1H), 4,25-4,22 (m, 1H), 3,68-3,62 (m, 1H), 2,90-2,85 (m, 1H), 2,34-2,32 (m, 1H), 2,19-2,17 (m, 1H), 2,02-1,99 (m, 2H), 1,89-1,77 (m, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,17-1,14 (m, 1H), 0,82 (s, 3H).

Compuesto intermedio 2:



30

Paso 1: 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-metilbencil)-1,3,2-dioxaborolano

35

Una solución de bromuro de 4-metilbencilo (10,0 g; 53,5 mmol) en 1,4-dioxano desgaseado (100 ml) se trató con bis(pinacolato)diboro (16,5 g; 64,2 mmol), carbonato de potasio (22,6 g; 160,5 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0) (3,1 g; 2,7 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a $100\text{ }^\circ\text{C}$ 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 residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto sin procesar se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice, que se eluyó con un 2 % de acetato de etilo en éter de petróleo para obtener el compuesto del título (9,3 g; 70 %) como un líquido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,10-7,04 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (s, 2H), 1,24 (s, 12H).

Paso 2: éster de (+)-pinanediol del ácido 2-(4-metilbencil)borónico

Una solución de 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-metilbencil)-1,3,2-dioxaborolano (9,3 g; 37,6 mmol) en éter dietílico (90 ml) se trató con (1S, 2S, 3R, 5S)-(+)-pinanediol (9,7 g; 56,4 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 de sodio anhidro y se concentró. El producto sin procesar se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice, que se eluyó con un 3 % de acetato de etilo en éter de petróleo, para obtener el compuesto del título (11,0 g; 93 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,08 (s, 4H), 4,28 (dd, *J* = 1,88, 8,74 Hz, 1H), 2,34-2,28 (m, 6H), 2,21-2,17 (m, 1H), 2,06 (t, *J* = 5,80 Hz, 1H), 1,91-1,81 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,07-0,91 (m, 1H), 0,84 (s, 3H). CG/EM: m/z: 284,3.

Paso 3: éster de (+)-pinanediol del ácido [(1S)-1-cloro-2-(4-metilbencil)borónico

A una mezcla enfriada (-100 °C) de diclorometano (4,0 ml; 62,3 mmol) y tetrahidrofurano anhidro (40 ml) se añadió *n*-butilo de litio (1,6 M en hexanos; 14,3 ml; 22,8 mmol) durante 20 min. Tras agitar durante 20 min a -100 °C, se añadió una solución de éster de (+)-pinanediol del ácido 2-(4-metilbencil)borónico (5,9 g; 20,7 mmol) en THF anhidro (20 ml) durante 20 min. A continuación se añadió una solución de cloruro de cinc (0,5 M en THF; 37,3 ml, 20,7 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. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo (6,5 g; aceite de color amarillo pálido, 94 %) se usó tal cual para el siguiente paso.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,18-7,08 (m, 5H), 4,37 (dd, *J* = 1,32, 8,74 Hz, 1H), 3,77-3,75 (m, 1H), 3,67-3,63 (m, 1H), 3,19-3,17 (m, 1H), 3,10-3,08 (m, 1H), 2,36-2,31 (m, 5H), 2,09 (t, *J* = 5,84 Hz, 1H), 1,93-1,86 (m, 4H), 1,39 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,13-1,10 (m, 1H), 0,84 (s, 3H). CG/EM: m/z: 332,0.

Paso 4: éster de (+)-pinanediol del ácido [(1R)-1-[bis(trimetilsilil)amino]-2-(4-metilbencil)borónico

A una solución enfriada (-78 °C) de éster de (+)-pinanediol del ácido [(1S)-1-cloro-2-(4-metilbencil)borónico (6,5 g; 19,5 mmol) en 40 ml de tetrahidrofurano anhidro se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en THF; 24,4 ml; 24,4 mmol). Se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente, se agitó durante 18 h y se concentró hasta sequedad. Al residuo resultante se añadió hexano y a continuación el sólido precipitado se recogió por filtración. El filtrado se concentró para obtener el producto sin procesar requerido (7,5 g; aceite de color marrón, 84 %), que se utilizó tal cual para el siguiente paso sin purificación.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,15-7,11 (m, 2H), 7,08-7,05 (m, 2H), 4,28 (dd, *J* = 1,88, 8,72 Hz, 1H), 3,02-2,99 (m, 1H), 2,80-2,78 (m, 1H), 2,64-2,61 (m, 1H), 2,33-2,30 (m, 5H), 2,29-2,29 (m, 1H), 2,01 (t, *J* = 5,80 Hz, 1H), 2,00-1,81 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 0,98-0,96 (m, 1H), 0,84 (s, 3H), 0,09 (s, 18H).

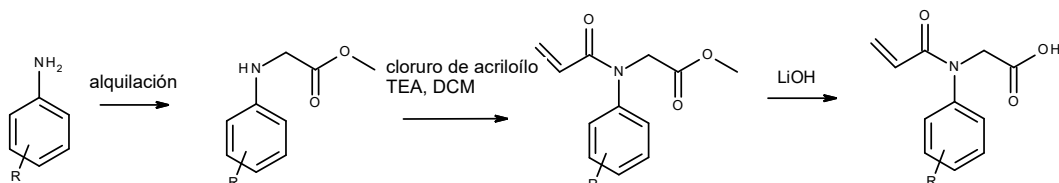
Paso 5: trifluoroacetato del éster de (+)-pinanediol del ácido [(1R)-1-amino-2-(4-metilbencil)borónico

Una solución enfriada (0 °C) de éster de (+)-pinanediol del ácido [(1R)-1-[bis(trimetilsilil)amino]-2-(4-metilbencil)borónico (7,5 g; 16,4 mmol) en éter dietílico (35 ml) se trató con ácido trifluoroacético (3,8 ml; 49,1 mmol) añadido gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a continuación a TA durante 3 horas. Se observó precipitación. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se filtró. El sólido filtrado se lavó con éter frío y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (2,8 g, sólido de color blanco, 40 %).

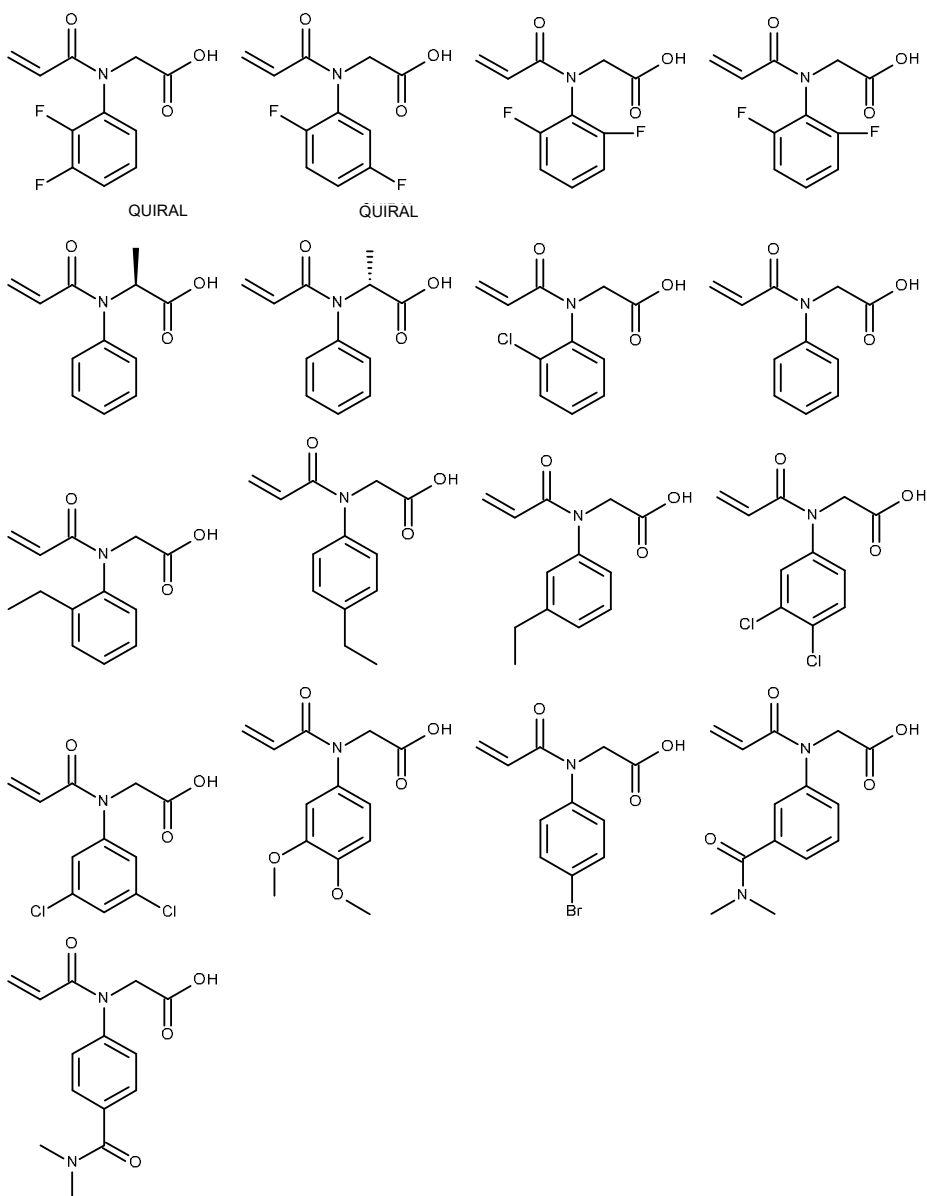
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,75 (s, 3H), 7,17-7,11 (m, 4H), 4,32-4,30 (m, 1H), 3,18-3,11 (m, 2H), 3,09-2,97 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,27-2,15 (m, 3H), 1,97 (t, *J* = 5,52 Hz, 1H), 1,97-1,95 (m, 1H), 1,89-1,89 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,09-1,08 (m, 1H), 0,84 (s, 3H).

Compuestos intermedios ácidos:

Los compuestos intermedios ácidos, donde R⁶ es un grupo fenil no sustituido o sustituido, podían obtenerse según la secuencia de reacción descrita a continuación:



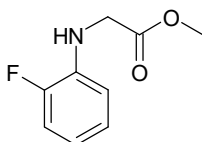
Por ejemplo, los siguientes compuestos intermedios ácidos pueden prepararse a partir de materiales de partida disponibles en el mercado:



Ejemplo 1: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-(2-fluoro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]etil]borónico (compuesto N.º 1)

10

1.1: Éster metílico del ácido (2-fluoro-fenilamino)-acético



15 Se calentó una mezcla de 2-fluoroanilina (36,0 mmol; 3,48 ml) y carbonato de potasio (54,0 mmol; 7,46 g) bajo atmósfera de nitrógeno en 40 ml de acetona seca a 60 °C durante 1 h. Se añadió éster metílico del ácido bromo-acético (54,0 mmol; 5,00 ml) gota a gota y la suspensión se agitó durante toda la noche a 60 °C. La suspensión se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice; heptano/acetato de etilo, gradiente de acetato de etilo de 0-30 %) para obtener 3,28 g (45 %) del compuesto del título como un aceite de color naranja.

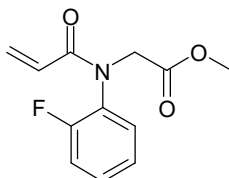
20

HPLC (EliteLa Chrom 70173815; Chromolith Performance RP 18e 100 x 4,6 mm - 5 min; 4 ml/min; 220 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-5,0 min 5-100 % de tampón B; 5,0-5,2 min 100 % de tampón B; 5,2-5,9 min 100-5 % de tampón B; 5,9-6,0 min 5 % de tampón B): (porcentaje de área) 91,06 %, tR: 3,22 min.

5

HPLC EM (Agilent 70108359 - Chromolith Speed Rod RP18e 50-4,6 mm; polar.m; 2,4 ml/min; 220 nm; tampón A: HCOOH al 0,05 %/H₂O, tampón B: HCOOH al 0,04 %/ACN; 0,0-2,8 min 4-100 % de tampón B; 2,8-3,3 min 100 % de tampón B; 3,3-3,4 min 100-4 % de tampón B): (M+H) 184,1; tR 1,98 min.

10 1.2: Éster metílico del ácido [acrilóil-(2-fluoro-fenil)-amino]-acético



15 Se enfrió a 0 °C una solución de éster metílico del ácido (2-fluoro-fenilamino)-acético (1,63 mmol; 3,28 g) bajo atmósfera de nitrógeno en 200 ml de DCM seco y trietilamina (32,6 mmol; 4,52 ml) y se añadió cloruro de acrilóilo (17,9 mmol; 1,45 ml) gota a gota. La solución se agitó a 5 °C durante 1 h y se añadió más cloruro de acrilóilo (12,3 mmol; 1,00 ml). La mezcla se agitó de nuevo durante 3 h. La reacción se enfrió en agua con hielo, se trató con agua, se diluyó con DCM y se extrajo. La fase orgánica se lavó dos veces con ácido cítrico acuoso (5 %), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se redujo hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, heptano/acetato de etilo; gradiente de acetato de etilo de 0-50 %) para obtener 1,86 g (44 %) del compuesto del título como un aceite de color amarillo.

20

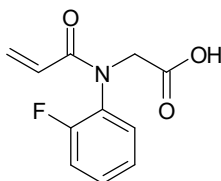
25 HPLC (EliteLa Chrom 70173815; Chromolith Performance RP 18e 100 x 4,6 mm - 5 min; 4 ml/min; 220 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-5,0 min 5-100 % de tampón B; 5,0-5,2 min 100 % de tampón B; 5,2-5,9 min 100-5 % de tampón B; 5,9-6,0 min 5 % de tampón B): (porcentaje de área) 91,69 %, tR: 3,06 min.

25

30 HPLC EM (Agilent 70108359 - Chromolith Speed Rod RP18e 50-4,6 mm; polar.m; 2,4 ml/min; 220 nm; tampón A: HCOOH al 0,05 %/H₂O, tampón B: HCOOH al 0,04 %/ACN; 0,0-2,8 min 4-100 % de tampón B; 2,8-3,3 min 100 % de tampón B; 3,3-3,4 min 100-4 % de tampón B): (M+H) 238,1; tR 1,86 min.

30

35 1.3: Ácido [acrilóil-(2-fluoro-fenil)-amino]-acético



35

40 Se añadió hidróxido de litio (7,89 mmol; 0,189 g) a una solución del éster metílico del ácido [acrilóil-(2-fluoro-fenil)-amino]-acético (7,18 mmol; 1,85 g) en 50 ml de THF y 12 ml de agua. La solución de color amarillo claro se agitó 4 h a TA. Se eliminó el THF y el residuo se extrajo con DCM (3x). La fase acuosa se acidificó con HCl 1 M y se extrajo de nuevo con DCM (4x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se redujeron hasta sequedad para obtener 2,16 g (>100 %, contiene solvente residual) del compuesto del título como un aceite incoloro, que se utilizó sin purificación adicional.

40

45 HPLC (EliteLa Chrom 70173815; Chromolith Performance RP 18e 100 x 4,6 mm - 5 min; 4 ml/min; 220 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-5,0 min 5-100 % de tampón B; 5,0-5,2 min 100 % de tampón B; 5,2-5,9 min 100-5 % de tampón B; 5,9-6,0 min 5 % de tampón B): (porcentaje de área) 97,58 %, tR: 2,62 min.

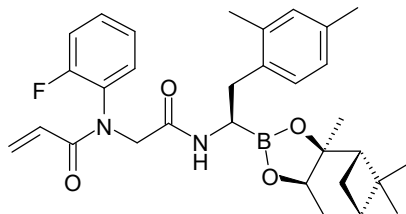
45

50 HPLC EM (Agilent 70108359 - Chromolith Speed Rod RP18e 50-4,6 mm; polar.m; 2,4 ml/min; 220 nm; tampón A: HCOOH al 0,05 %/H₂O, tampón B: HCOOH al 0,04 %/ACN; 0,0-2,8 min 4-100 % de tampón B; 2,8-3,3 min 100 % de tampón B; 3,3-3,4 min 100-4 % de tampón B): (M+H) 224,1; tR 1,59 min.

50

1.4: N-[[[(R)-2-(2,4-Dimetil-fenil)-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.02,6]dec-4-il)-etilcarbamoi]-metil]-N-(2-fluoro-fenil)-acrilamida

Quiral Chiral



5

10

15

20

25

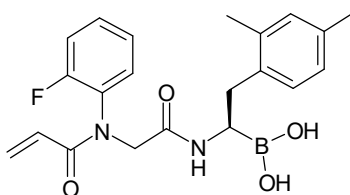
A una solución de clorhidrato de (R)-2-(2,4-dimetil-fenil)-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.02,6]dec-4-il)-etilamina (0,87 mmol; 0,400 g) en 12 ml de DMF se añadió ácido [acriloil-(2-fluoro-fenil)-amino]-acético (1,04 mmol; 0,237 g) a 0 °C bajo atmósfera de argón. A continuación, se añadieron N-etil-diisopropilamina (2,61 mmol; 0,443 ml) y tetrafluoroborato de [(benzotriazol-1-iloxi)-dimetilamino-metilen]-dimetil-amonio (TBTU) (2,87 mmol; 0,921 g). La solución de color naranja se agitó durante 1 h a 0 °C, a continuación, durante 1,5 h a TA. La mezcla se enfrió con hielo, se diluyó con acetato de etilo y salmuera (ligeramente exotérmica). La fase orgánica se lavó con salmuera (2x), con agua (2x) y solución de NaHCO₃ al 5 % (3x), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, heptano/acetato de etilo; gradiente de acetato de etilo 0-60 %) para obtener 0,225 g (44 %) del compuesto del título como un aceite de color amarillo.

HPLC (EliteLa Chrom 70173815; Chromolith Performance RP 18e 100 x 4,6 mm - 5 min; 4 ml/min; 220 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-5,0 min 5-100 % de tampón B; 5,0-5,2 min 100 % de tampón B; 5,2-5,9 min 100-5 % de tampón B; 5,9-6,0 min 5 % de tampón B): (porcentaje de área) 90,72 %, tR: 4,89 min.

HPLC EM (Agilent 70108359 - Chromolith Speed Rod RP18e 50-4,6 mm; polar.m; 2,4 ml/min; 220 nm; tampón A: HCOOH al 0,05 %/H₂O, tampón B: HCOOH al 0,04 %/ACN; 0,0-2,8 min 4-100 % de tampón B; 2,8-3,3 min 100 % de tampón B; 3,3-3,4 min 100-4 % de tampón B): (M+H) 533,3; tR 2,93 min.

1.5: Ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-(2-fluoro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]- amino]etil]borónico (compuesto N.º 1)

Quiral Chiral



30

35

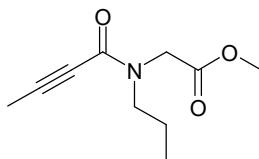
Se disolvió N-[[[(R)-2-(2,4-dimetil-fenil)-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.02,6]dec-4-il)-etilcarbamoi]-metil]-N-(2-fluoro-fenil)-acrilamida (0,385 mmol; 0,225 g) en 15 ml de n-pentano y 4 ml de metanol y se enfrió hasta 0 °C. A continuación, se añadió ácido isobutilborónico (1,54 mmol; 0,165 g) y ácido clorhídrico 1 M (1,73 mmol; 1,73 ml) y la mezcla de color amarillo claro se agitó 1 h a 0 °C y, a continuación, durante toda la noche a TA. La mezcla de reacción se lavó con pentano (3x). La capa acuosa metanólica se evaporó (temperatura del baño 30 °C), el residuo se basificó con NaOH 1 N y se extrajo con DCM (3x). La fase acuosa se acidificó con HCl 1 N y se extrajo de nuevo con DCM (5x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se redujeron hasta sequedad y se liofilizaron para obtener 104 mg del compuesto del título como un polvo blanquecino.

40

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) = 7,44 – 7,36 (m, 1H), 7,32 – 7,15 (m, 3H), 6,91 – 6,84 (m, 2H), 6,80 – 6,74 (m, 1H), 6,15 (dd, J = 16,8, 2,0 Hz, 1H), 6,07 – 5,93 (m, 1H), 5,60 (dd, J = 10,2, 2,1 Hz, 1H), 4,44 – 3,92 (m, 2H), 3,23 (dd, J = 8,7, 6,1 Hz, 1H), 2,77 (dd, J = 14,2, 6,1 Hz, 1H), 2,63 (dd, J = 14,2, 8,8 Hz, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,15 (s, 3H). EM (ESI+): 381,2 [M+H-H₂O]. HPLC: tR 5,07 min.

45

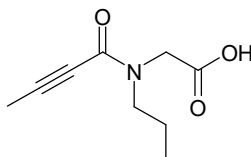
Ejemplo 2: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-(4-fluoro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]etil]borónico (compuesto N.º 2)**2.1: Éster metílico del ácido [(1-oxo-but-2-inil)-propil-amino]-acético**



5 Se disolvieron acetato de metil(propilamino) (4,35 mmol; 0,600 g) y ácido but-2-inóico (5,21 mmol; 0,447 g) bajo atmósfera de N₂ en 35 ml de DMF seco, se añadieron HATU (6,52 mmol; 2,478 g) y 4-metilmorfolina (13,04 mmol; 1,43 ml) y la solución incolora se agitó durante toda la noche a TA. La mezcla se enfrió con hielo, se diluyó con acetato de etilo y salmuera (ligeramente exotérmica). La fase orgánica se lavó dos veces con salmuera y dos veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, heptano/acetato de etilo; gradiente de acetato de etilo 0-80 %) para obtener 710 mg (66 %) del compuesto del título como un aceite incoloro.

15 HPLC (EliteLa Chrom 70173815; Chromolith Performance RP 18e 100 x 4,6 mm - 5 min; 4 ml/min; 220 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-5,0 min 5-100 % de tampón B; 5,0-5,2 min 100 % de tampón B; 5,2-5,9 min 100-5 % de tampón B; 5,9-6,0 min 5 % de tampón B): (área porcentual) 100 % (dos picos) tR 2,51 min y 2,63 min.

2.2: Ácido [(1-oxo-but-2-inil)-propil-amino]-acético

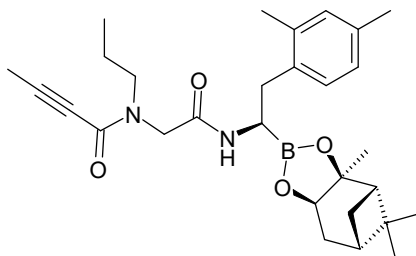


20 Se añadió hidróxido de litio (3,96 mmol; 0,095 g) a una solución del éster metílico del ácido [(1-oxo-but-2-inil)-propil-amino]-acético (3,60 mmol; 0,710 g) en 20ml de THF y 6 ml de agua. La solución incolora se agitó durante 2,5 h a TA. Se eliminó el THF, el residuo se neutralizó con HCl 1 M y se purificó mediante cromatografía (fase inversa, agua/acetonitrilo, gradiente 0-30 % de ACN) para obtener 0,564 g (85 %) del compuesto del título como un aceite incoloro.

25 HPLC (EliteLa Chrom 70173815; Chromolith Performance RP 18e 100 x 4,6 mm - 5 min; 4 ml/min; 220 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-5,0 min 5-100 % de tampón B; 5,0-5,2 min 100 % de tampón B; 5,2-5,9 min 100-5 % de tampón B; 5,9-6,0 min 5 % de tampón B): (área porcentual) 100 % (dos picos) tR 2,14 min y 2,34 min.

2.3: N-[(R)-2-(2,4-Dimetil-fenil)-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-il)-etilcarbamoi]-metil}-propil-amida del ácido but-2-inóico

Quiral Chiral



35 A una solución de clorhidrato de (R)-2-(2,4-dimetil-fenil)-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-il)-etilamina (0,792 mmol; 0,400 g) en 12 ml de DMF seco se añadió ácido [(1-oxo-but-2-inil)-propil-amino]-acético (1,029 mmol; 0,210 g) a 0 °C bajo atmósfera de argón. A continuación, se añadieron N-etil-diisopropil-amina (2,38 mmol; 0,404 ml) y tetrafluoroborato de [(benzotriazol-1-iloxi)-dimetilamino-metilen]-dimetil-amonio (TBTU) (2,61 mmol; 0,839 g). La solución de color amarillo se agitó durante 2 h a 5 °C. La mezcla se enfrió con hielo, se diluyó con acetato de etilo y salmuera (ligeramente exotérmica). La fase orgánica se lavó dos veces con salmuera, dos veces con agua y tres veces con solución de NaHCO₃ al 5 %, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró al

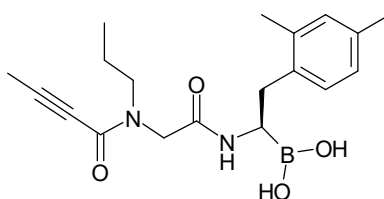
vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, heptano/acetato de etilo; gradiente de acetato de etilo 0-70 %) para obtener 322 mg (60 %) del compuesto del título como un aceite de color naranja.

5 HPLC (EliteLa Chrom 70173815; Chromolith Performance RP 18e 100 x 4,6 mm - 5 min; 4 ml/min; 220 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-5,0 min 5-100 % de tampón B; 5,0-5,2 min 100 % de tampón B; 5,2-5,9 min 100-5 % de tampón B; 5,9-6,0 min 5 % de tampón B): (porcentaje de área) 73,1 %, tR: 4,73 min.

10 HPLC EM (Agilent 70108359 - Chromolith Speed Rod RP18e 50-4,6 mm; polar.m; 2,4 ml/min; 220 nm; tampón A: HCOOH al 0,05 %/H₂O, tampón B: HCOOH al 0,04 %/ACN; 0,0-2,8 min 4-100 % de tampón B; 2,8-3,3 min 100 % de tampón B; 3,3-3,4 min 100-4 % de tampón B): (M+H) 493,3; tR 2,83 min.

15 **2.4: Ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-(4-fluoro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]-amino]etil]borónico (compuesto N.º 2)**

Quiral Chiral

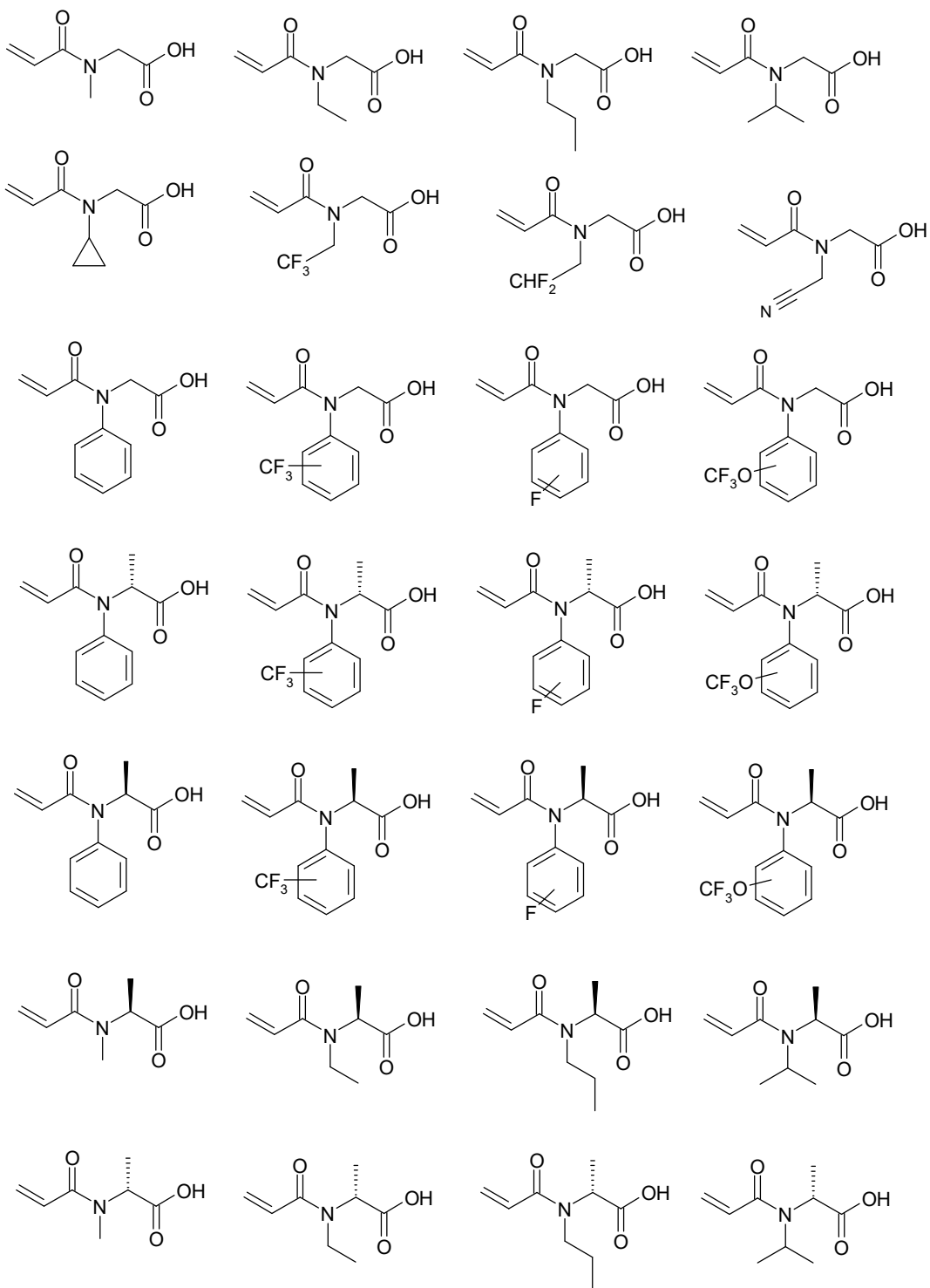


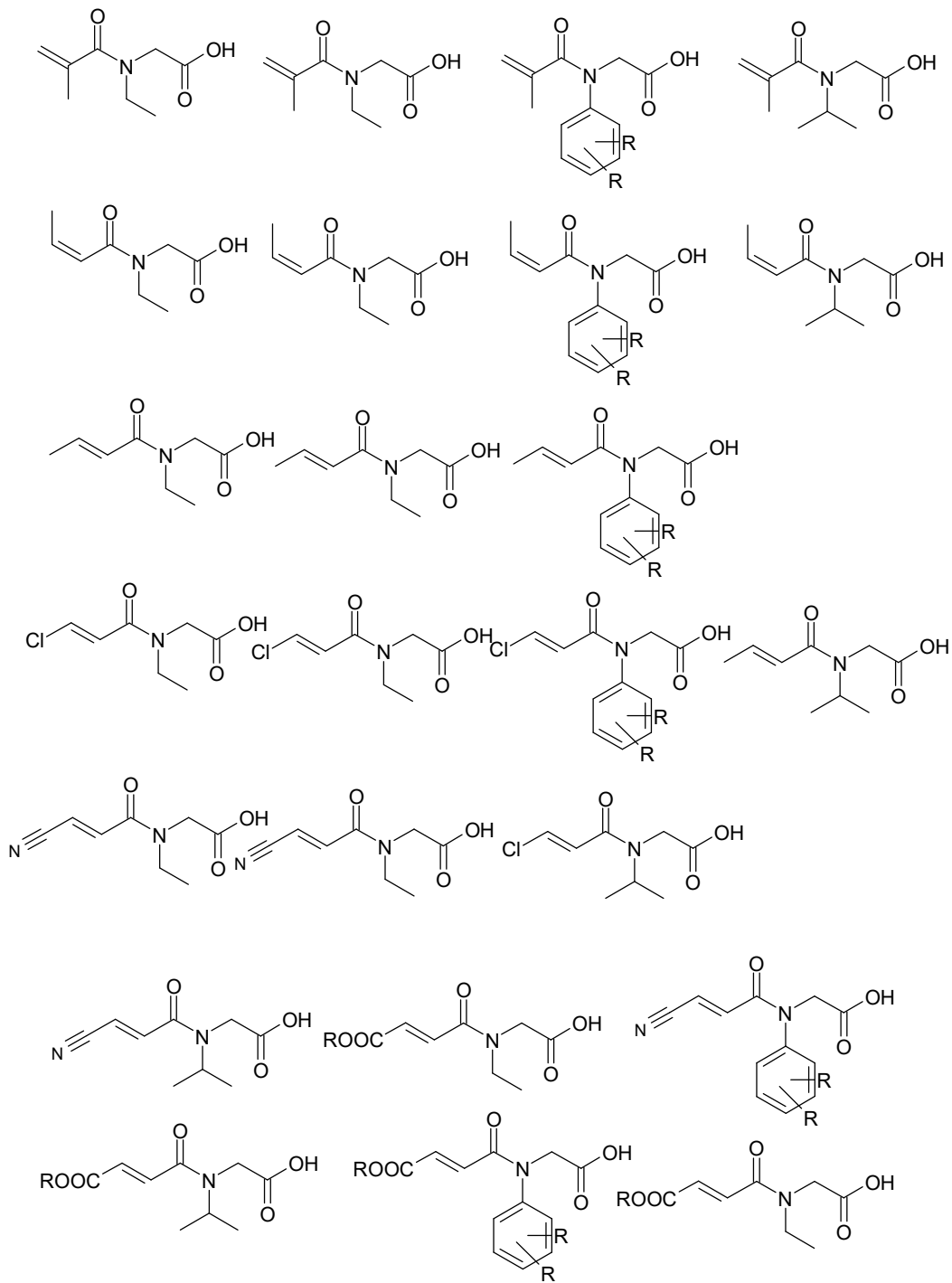
20 Se disolvió {[(R)-2-(2,4-dimetil-fenil)-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0^{2,6}]-dec-4-il)-etilcarbamoil]-metil}-propil-amida del ácido but-2-inoico (0,477 mmol; 0,322 g) en 18 ml de n-pentano y 5 ml de metanol y se enfrió hasta 0 °C. A continuación, se añadió ácido isobutilborónico (1,909 mmol; 0,205 g) y ácido clorhídrico 1 M (2,15 mmol; 2,15 ml) y la mezcla de color amarillo claro se agitó 1 h a 0 °C y, después, durante toda la noche a TA. La mezcla de reacción se lavó con pentano (3x). La capa acuosa metanólica se evaporó (temperatura del baño 30 °C), el residuo se basificó con NaOH 1 N y se extrajo con DCM (3x). La fase acuosa se acidificó con HCl 1 N y se extrajo de nuevo con DCM (5x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se redujeron hasta sequedad y se liofilizaron para obtener 136 mg (75 %) del compuesto del título como un polvo blanquecino.

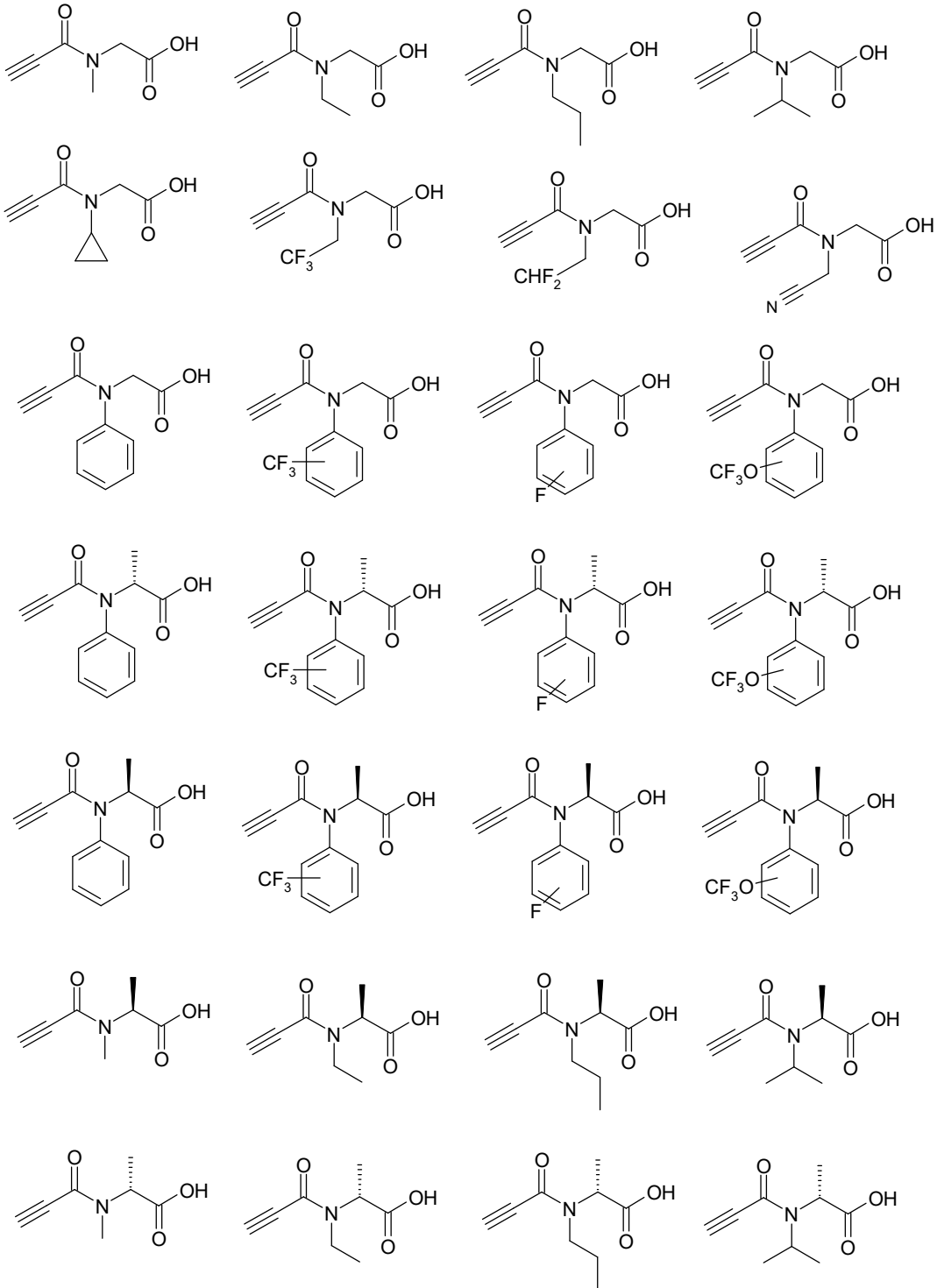
25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) = 7,24 – 7,14 (m, 4H), 6,89 – 6,73 (m, 3H), 6,14 (dd, J = 16,8, 2,0 Hz, 1H), 6,01 – 5,89 (m, 1H), 5,64 – 5,56 (m, 1H), 4,25 – 4,12 (m, 2H), 3,23 – 3,11 (m, 1H), 2,72 (dd, J = 14,2, 5,9 Hz, 1H), 2,57 (dd, J = 14,1, 9,2 Hz, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H). EM (ESI⁺): 381,2 [M+H-H₂O]. HPLC: tR 5,16 min.

30

35 De forma análoga, a los métodos descritos en **1.3** o **2.2**, se pueden preparar los siguiente compuestos sin limitar el método a estos ejemplos (donde R puede tener todos los significados según la definición incluida en la reivindicación 1, aunque preferiblemente indica F, CF₃, CN, CH₂CN, OCH₃, CH₂OCH₃, OCF₃, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, CH₂CHF₂, CHF₂, CH(CH₃)₂):



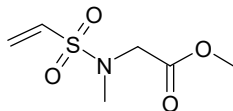




Ejemplo 3: ácido [(1R)-1-[[2-[but-2-inoil(propil)amino]acetil]amino]-2-(2,4-dimetilfenil)etil]borónico (compuesto N.º 3)

5

Ejemplo 3.1: éster metílico del ácido (etenosulfonil-metil-amino)-acético



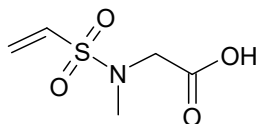
Se añadieron trietilamina (193 ml; 14,0 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (0,085 g; 0,70 mmol) bajo atmósfera de argón a una solución fría de clorhidrato de sarcosinmetiléster (0,650 g; 4,66 mmol) en 9 ml de DCM. A continuación se añadió cloruro de etenosulfonilo (0,456 ml; 5,12 mmol) gota a gota durante 10 min a 0-5 °C (reacción exotérmica) con agitación.

5 La suspensión-reacción de color amarillo se agitó a 0 °C durante 1 h y, a continuación, durante 1 h a TA antes de añadir agua enfriada con hielo. La fase orgánica se lavó con agua (2x) y salmuera (1x), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (25 g de gel de sílice heptano/0-100 % acetato de etilo en 25 min) proporcionó 183 mg (20 %) del compuesto del título como un aceite incoloro.

10 HPLC (Chromolith Performance RP-18e 100-4,6 HPLC-elite; 5 min 4 ml 215 nm; 4 ml/min, 215 nm, tampón A TFA al 0,05 %/H₂O, tampón B TFA al 0,04 %/ACN, 0,0-0,2 MIN, 5 % de tampón B; 0,2-5,0 min 5-100 % de tampón B; 5,0-5,5 min 99-5 % de tampón B): (porcentaje de área) 99,6 %, tR: 1,89 min.

15 CL/EM (Chromolith Speed Rod RP-18e 50-4,6 mm; Polar.m., 2,4 ml/min, 220 nm, tampón A HCOOH al 0,05 %/H₂O, tampón B HCOOH al 0,04 %/ACN, 0,0-2,8 min 4-100 % de tampón B; 2,8-3,3 min 100 % de tampón B; 3,3-3,4 min 100-4 % de tampón B): tR: 1,31 min, (M+H) 194,1.

Ejemplo 3.2: ácido (etenosulfonil-metil-amino)-acético



20

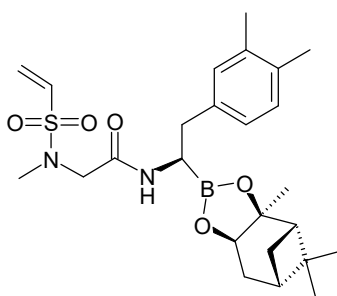
Se añadió hidróxido de litio (0,027 g; 1,12 mmol) en 1,7 ml de agua a una solución de éster metílico del ácido (etenosulfonil-metil-amino)-acético (0,180 g; 0,93 mmol) en 7,5 ml de THF. La solución incolora se agitó durante 1 h a TA y se redujo el solvente. La mezcla restante se acidificó con HCl 1 N y se extrajo tres veces con DCM. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtra y se redujo hasta sequedad. La fase acuosa se liofilizó, se diluyó con acetonitrilo, se filtró al vacío y se concentró también al vacío. Los restos obtenidos de ambas fases se combinaron para obtener 185 mg (cuant.) del compuesto del título como un aceite incoloro.

25 HPLC (Chromolith Performance RP-18e 100-4,6 HPLC-elite; 5 min 4 ml 215 nm; 4 ml/min, 215 nm, tampón A TFA al 0,05 %/H₂O, tampón B TFA al 0,04 %/ACN, 0,0-0,2 MIN, 5 % de tampón B; 0,2-5,0 min 5-100 % de tampón B; 5,0-5,5 min 99-5 % de tampón B): (porcentaje de área) 94,1 %, tR: 1,04 min.

30 CL/EM (Chromolith Performance RP-18e 50-4,6 mm; CL/EM Agilent 70108359; Polar.m., 2,4 ml/min, 220 nm, tampón A HCOOH al 0,05 %/H₂O, tampón B HCOOH al 0,04 %/ACN, 0,0-2,8 min 4-100 % de tampón B; 2,8-3,3 min 100 % de tampón B; 3,3-3,4 min 100-4 % de tampón B): tR: 0,91 min, (M+H) 180,1.

3.3: N-[(R)-2-(3,4-Dimetil-fenil)-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-il)-etil]-2-(etenosulfonil-metil-amino)-acetamida

Quiral Chiral



40

A una solución de clorhidrato de (R)-2-(3,4-dimetil-fenil)-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-il)-etilamina (0,325 g; 0,89 mmol) en 2,2 ml de DMF seco se añadió a -15 °C y atmósfera de argón ácido (etenosulfonil-metil-amino)-acético (0,160 g; 0,89 mmol) en 1 ml de DMF seco, etil-diisopropil-amina (0,456 ml; 2,68 mmol) y TBTU (344 mg; 1,07 mmol). La solución de reacción de color amarillo se agitó durante 1 h a -10 °C y, a continuación, durante 1 h a TA. La solución de reacción se enfrió con hielo, se diluyó con acetato de etilo y salmuera. Las fases orgánicas se lavaron una vez con salmuera, dos veces con agua y una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida

45

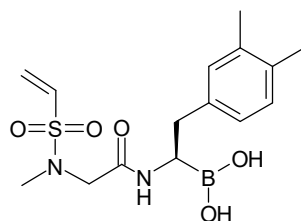
(24 g de gel de sílice heptano/0-100 % de acetato de etilo en 25 min) proporcionó 196 mg del compuesto del título como un aceite incoloro.

5 HPLC (Chromolith Performance RP-18e 100-4,6 HPLC-elite; 5 min 4 ml 215 nm; 4 ml/min, 215 nm, tampón A TFA al 0,05 %/H₂O, tampón B TFA al 0,04 %/ACN, 0,0-0,2 MIN, 5 % de tampón B; 0,2-5,0 min 5-100 % de tampón B; 5,0-5,5 min 99-5 % de tampón B): (porcentaje de área) 100 %, t_R: 4,40 min.

10 CL/EM (Chromolith Performance RP-18e 50-4,6 mm; CL/EM Agilent 70108359; Polar.m., 2,4 ml/min, 220 nm, tampón A HCOOH al 0,05 %/H₂O, tampón B HCOOH al 0,04 %/ACN, 0,0-2,8 min 4-100 % de tampón B; 2,8-3,3 min 100 % de tampón B; 3,3-3,4 min 100-4 % de tampón B): t_R: 2,79 min, (M+H) 489,2.

3.4: Ácido [(1R)-2-(3,4-dimetilfenil)-1-[[2-[metil(vinilsulfonil)amino]acetil]amino]-etil]borónico

Quiral Chiral



15

A un sistema en dos fases de N-[(R)-2-(3,4-dimetil-fenil)-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-boratriciclo[6.1.1.0^{2,6}]-dec-4-il)-etil]-2-(etenosulfonil-metil-amino)-acetamida (0,110 g; 0,23 mmol) en 15 ml de n-pentano y 11 ml de metanol se le añadió ácido isobutilborónico (0,092 g; 0,90 mmol) a 0 °C y ácido clorhídrico 2 M (1,013 ml; 2,03 mmol). La reacción se agitó a TA durante toda la noche. Se separó la fase de pentano y la fase metanólica acuosa se lavó cinco veces con pentano. La fase metanólica se concentró al vacío y se purifica mediante cromatografía (HPLC prep. Agilent serie 1100, Waters x-Bridge C8 5 μm, 10 x 100 mm; agua 0,1 % de TFA, 2-50 % de acetonitrilo TFA al 0,1 % en 12 min, flujo de 20 ml/min; 220 nm) para obtener 57 mg (71 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco.

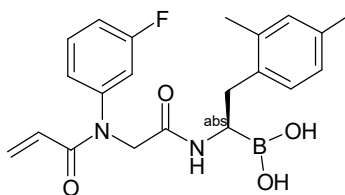
20

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) = 6,96 – 6,90 (m, 1H), 6,90 – 6,86 (m, 1H), 6,85 – 6,80 (m, 1H), 4,09 – 3,73 (m, 2H), 3,39 – 3,15 (m, 2H), 3,12 – 2,90 (m, 1H), 2,83 – 2,71 (m, 1H), 2,68 – 2,57 (m, 1H), 2,22 – 2,12 (m, 6H), 1,99 – 1,87 (m, 3H), 1,47 – 1,27 (m, 2H), 0,82 – 0,68 (m, 3H). EM (ESI+): 341,2 [M+H-H₂O]. HPLC: t_R 4,82 min.

25

30 Ejemplo 4: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-(3-fluoro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]etil]borónico (compuesto N.º 4)

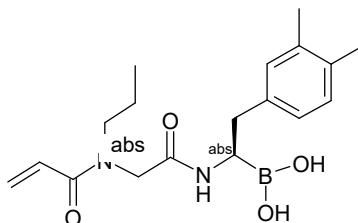
Quiral Chiral



35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) = 7,45 – 7,38 (m, 1H), 7,21 – 7,13 (m, 1H), 7,08 – 6,99 (m, 2H), 6,88 – 6,81 (m, 2H), 6,78 – 6,74 (m, 1H), 6,21 – 6,11 (m, 1H), 6,09 – 5,96 (m, 1H), 5,67 – 5,61 (m, 1H), 4,28 – 4,14 (m, 2H), 3,17 (dd, J = 9,0, 5,8 Hz, 1H), 2,73 (dd, J = 14,1, 5,9 Hz, 1H), 2,58 (dd, J = 14,1, 9,1 Hz, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,13 (s, 3H). EM (ESI+): 381,1 [M+H-H₂O]. HPLC: t_R 5,14 min.

Ejemplo 5: ácido [(1R)-2-(3,4-dimetilfenil)-1-[[2-[prop-2-enoil(propil)amino]-acetil]amino]etil]borónico (compuesto N.º 5)

Quiral Chiral



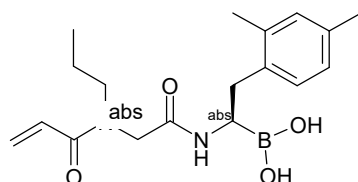
5

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) = 7,03 – 6,97 (m, 1H), 6,94 – 6,90 (m, 1H), 6,89 – 6,84 (m, 1H), 6,77 – 6,34 (m, 1H), 6,18 – 6,03 (m, 1H), 5,78 – 5,56 (m, 1H), 4,00 – 3,81 (m, 2H), 3,36 – 3,09 (m, 3H), 2,82 – 2,74 (m, 1H), 2,64 (dd, J = 13,8, 8,7 Hz, 1H), 2,21 – 2,12 (m, 6H), 1,50 – 1,34 (m, 2H), 0,84 – 0,74 (m, 3H). EM (ESI+): 329,2 [M+H-H₂O]. HPLC: t_R 4,58 min.

10

Ejemplo 6: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-[prop-2-enoil(propil)amino]-acetil]amino]etil]borónico (compuesto N.º 6)

Quiral Chiral



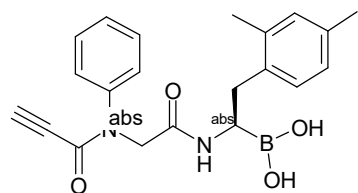
15

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) = 6,97 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,94 – 6,91 (m, 1H), 6,87 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,77 – 6,30 (m, 1H), 6,19 – 6,02 (m, 1H), 5,78 – 5,57 (m, 1H), 4,00 – 3,83 (m, 2H), 3,38 – 3,05 (m, 3H), 2,87 – 2,75 (m, 1H), 2,71 – 2,60 (m, 1H), 2,27 – 2,17 (m, 6H), 1,51 – 1,33 (m, 2H), 0,85 – 0,74 (m, 3H). EM (ESI+): 329,2 [M+H-H₂O]. HPLC: t_R 4,55 min.

20

Ejemplo 7: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-(N-prop-2-inoil)anilino]acetil]-amino]etil]borónico (compuesto N.º 7)

Quiral Chiral

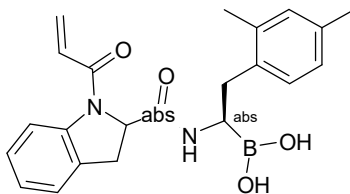


25

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/ D₂O) = 7,42 – 7,23 (m, 5H), 6,89 – 6,73 (m, 3H), 4,48 – 3,88 (m, 3H), 3,26 – 3,10 (m, 1H), 2,77 – 2,66 (m, 1H), 2,63 – 2,53 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (s, 3H). EM (ESI+): 361,1 [M+H-H₂O]. HPLC: t_R 4,97 min.

Ejemplo 8: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[(1-prop-2-enoilindolin-2-carbonil)amino]etil]borónico (compuesto N.º 8)

Quiral Chiral

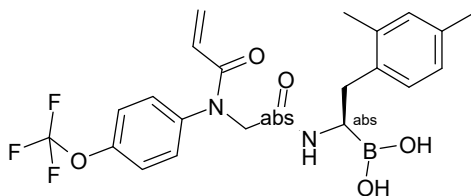


5

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) ppm = 8,14 - 7,94 (m, 1H), 7,21 - 7,07 (m, 2H), 7,06 - 6,97 (m, 1H), 6,94 - 6,76 (m, 3H), 6,44 - 4,87 (m, 4H), 3,56 - 3,17 (m, 2H), 2,93 - 2,53 (m, 3H), 2,22 - 2,08 (m, 6H). EM (ESI⁺): 375,1 [M+H-H₂O]. HPLC: tR 5,03 min.

10 Ejemplo 9: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-[N-prop-2-enoil-4-(trifluorometoxi)anilino]acetil]amino]etil]borónico (compuesto N.º 9)

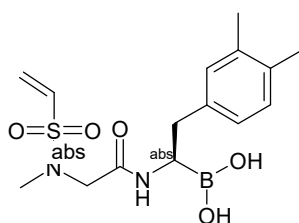
Quiral Chiral



15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/ D₂O) = 7,37 - 7,25 (m, 4H), 6,87 - 6,84 (m, 1H), 6,82 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,77 - 6,72 (m, 1H), 6,20 - 6,11 (m, 1H), 6,06 - 5,89 (m, 1H), 5,66 - 5,60 (m, 1H), 4,29 - 4,13 (m, 2H), 3,21 - 3,12 (m, 1H), 2,72 (dd, J = 14,2, 5,8 Hz, 1H), 2,57 (dd, J = 14,2, 9,2 Hz, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,11 (s, 3H). EM (ESI⁺): 447,1 [M+H-H₂O]. HPLC: tR 5,78 min.

20 Ejemplo 10: ácido [(1R)-2-(3,4-dimetilfenil)-1-[[2-[metil(vinilsulfonil)amino]-acetil]amino]etil]borónico (compuesto N.º 10)

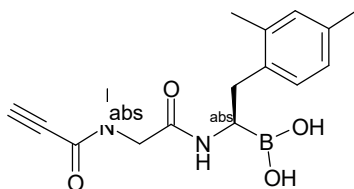
Quiral Chiral



25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) ppm = 6,96 (d, J=7,7, 1H), 6,90 - 6,86 (m, 1H), 6,86 - 6,80 (m, 1H), 6,67 (dd, J=16,6, 10,0, 1H), 6,07 (d, J=4,3, 1H), 6,03 (d, J=2,4, 1H), 3,68 - 3,56 (m, 2H), 3,27 (dd, J=8,3, 5,4, 1H), 2,75 (dd, J=13,6, 5,4, 1H), 2,66 - 2,56 (m, 4H), 2,14 - 2,09 (m, 6H). EM (ESI⁺): 337,1 [M+H-H₂O]. HPLC: tR 4,53 min.

Ejemplo 11: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-[metil(prop-2-inoil)amino]acetil]amino]etil]borónico (compuesto N.º 11)

Quiral Chiral



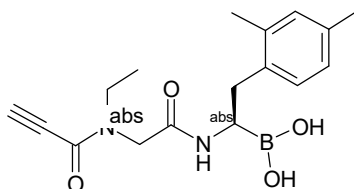
5

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) ppm = 6,95 - 6,89 (m, 1H), 6,89 - 6,86 (m, 1H), 6,86 - 6,80 (m, 1H), 4,14 - 3,78 (m, 3H), 3,28 - 3,12 (m, 1H), 3,02 - 2,56 (m, 5H), 2,20 - 2,13 (m, 6H). EM (ESI+): 299,1 [M+H-H₂O]. HPLC: t_R 4,04 min.

10

Ejemplo 12: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-[etil(prop-2-inoil)amino]acetil]amino]etil]borónico (compuesto N.º 12)

Quiral Chiral



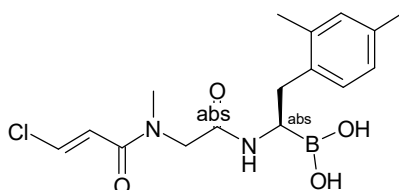
15

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm = 6,92 (d, J=7,7, 1H), 6,90 - 6,86 (m, 1H), 6,86 - 6,81 (m, 1H), 4,15 - 3,73 (m, 3H), 3,51 - 3,31 (m, 1H), 3,30 - 2,97 (m, 2H), 2,82 - 2,69 (m, 1H), 2,66 - 2,55 (m, 1H), 2,23 - 2,12 (m, 6H), 1,07 - 0,86 (m, 3H). EM (ESI+): 313,1 [M+H-H₂O]. HPLC: t_R 4,31 min.

20

Ejemplo 13: ácido [(1R)-1-[[2-[(E)-3-cloroprop-2-enoil]metil-amino]acetil]amino]-2-(2,4-dimetilfenil)etil]borónico (compuesto N.º 13)

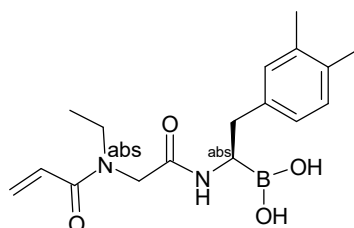
Quiral Chiral



25

Ejemplo 14: ácido [(1R)-2-(3,4-dimetilfenil)-1-[[2-[etil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]etil]borónico (compuesto N.º 14)

Quiral Chiral

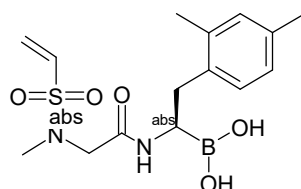


RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm = 6,99 - 6,93 (m, 1H), 6,90 - 6,86 (m, 1H), 6,86 - 6,81 (m, 1H), 6,73 - 6,31 (m, 1H), 6,15 - 5,99 (m, 1H), 5,73 - 5,53 (m, 1H), 3,96 - 3,79 (m, 2H), 3,33 - 3,14 (m, 3H), 2,80 - 2,68 (m, 1H), 2,60 (dd, J=13,7, 8,6, 1H), 2,16 - 2,07 (m, 6H), 1,05 - 0,87 (m, 3H). EM (ESI⁺): 315,1 [M+H-H₂O]. HPLC: tR 2,24 min.

5

Ejemplo 15: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-[metil(vinilsulfonil)amino]-acetil]amino]etil]borónico (compuesto N.º 15)

Quiral Chiral



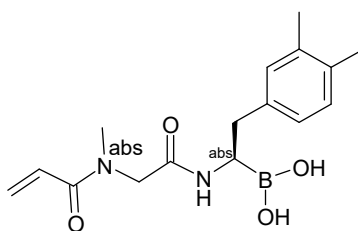
10

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm = 6,93 (d, J=7,7, 1H), 6,90 - 6,86 (m, 1H), 6,86 - 6,80 (m, 1H), 6,70 - 6,61 (m, 1H), 6,06 (d, J=4,4, 1H), 6,02 (d, J=2,3, 1H), 3,66 - 3,55 (m, 2H), 3,24 (dd, J=9,2, 5,8, 1H), 2,77 (dd, J=14,1, 5,8, 1H), 2,62 (dd, J=14,1, 9,3, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,16 (s, 3H). EM (ESI⁺): 337,1 [M+H-H₂O]. HPLC: tR 2,4 min.

15

Ejemplo 16: ácido [(1R)-2-(3,4-dimetilfenil)-1-[[2-[metil(prop-2-enoil)amino]-acetil]amino]etil]borónico (compuesto N.º 16)

Quiral Chiral



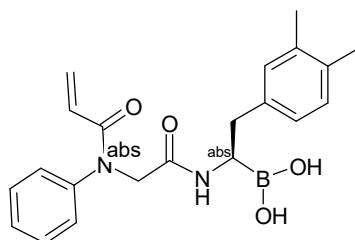
20

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm = 7,00 - 6,94 (m, 1H), 6,91 - 6,87 (m, 1H), 6,87 - 6,81 (m, 1H), 6,77 - 6,37 (m, 1H), 6,14 - 5,99 (m, 1H), 5,73 - 5,54 (m, 1H), 3,95 - 3,88 (m, 2H), 3,32 - 3,17 (m, 1H), 2,97 - 2,56 (m, 5H), 2,19 - 2,07 (m, 6H). EM (ESI⁺): 301,1 [M+H-H₂O]. HPLC: tR 3,89 min.

25

Ejemplo 17: ácido [(1R)-2-(3,4-dimetilfenil)-1-[[2-(N-prop-2-enoil)anilino]acetil]-amino]etil]borónico (compuesto N.º 17)

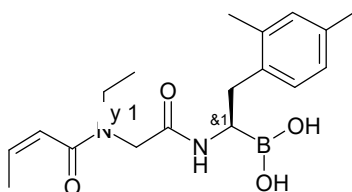
Quiral Chiral



30

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm = 7,44 - 7,29 (m, 3H), 7,23 - 7,16 (m, 2H), 6,92 (d, J=7,6, 1H), 6,87 - 6,81 (m, 1H), 6,79 - 6,73 (m, 1H), 6,15 (dd, J=16,8, 2,2, 1H), 6,06 - 5,91 (m, 1H), 5,60 (dd, J=10,2, 2,3, 1H), 4,28 - 4,17 (m, 2H), 3,20 (dd, J=8,0, 5,5, 1H), 2,72 (dd, J=13,7, 5,6, 1H), 2,59 (dd, J=13,6, 8,1, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). EM (ESI⁺): 363,1 [M+H-H₂O]. HPLC: tR 5,05 min.

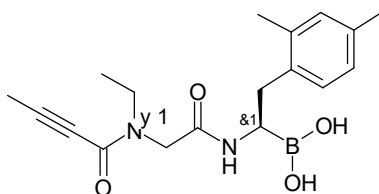
Ejemplo 18: ácido [(1R)-1-[[2-[(Z)-but-2-enoil]-etilo-amino]acetil]amino]-2-(2,4-dimetilfenil)etil]borónico (compuesto N.º 18)



5

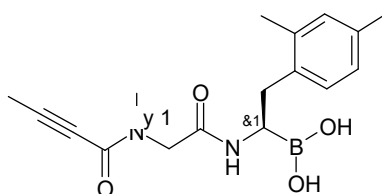
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm = 6,96 - 6,85 (m, 2H), 6,85 - 6,79 (m, 1H), 6,74 - 5,67 (m, 2H), 3,90 - 3,71 (m, 2H), 3,31 - 3,03 (m, 3H), 2,81 - 2,69 (m, 1H), 2,66 - 2,53 (m, 1H), 2,21 - 2,12 (m, 6H), 1,85 - 1,65 (m, 3H), 1,02 - 0,85 (m, 3H). EM (ESI+): 329,2 [M+H-H₂O]. HPLC: t_R 4,43 min.

10 **Ejemplo 19: ácido [(1R)-1-[[2-[but-2-inoil(etil)amino]acetil]amino]-2-(2,4-dimetilfenil)etil]borónico (compuesto N.º 19)**



15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm = 6,95 - 6,90 (m, 1H), 6,90 - 6,86 (m, 1H), 6,86 - 6,80 (m, 1H), 4,12 - 3,72 (m, 2H), 3,49 - 2,96 (m, 3H), 2,81 - 2,54 (m, 2H), 2,21 - 2,12 (m, 6H), 2,01 - 1,84 (m, 3H), 1,04 - 0,83 (m, 3H). EM (ESI+): 327,2 [M+H-H₂O]. HPLC: t_R 4,45 min.

20 **Ejemplo 20: ácido [(1R)-1-[[2-[but-2-inoil(metil)amino]acetil]amino]-2-(2,4-dimetilfenil)etil]borónico (compuesto N.º 20)**

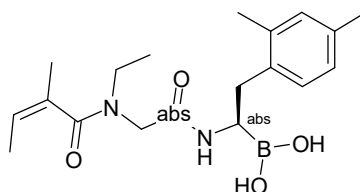


25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm = 6,95 - 6,90 (m, 1H), 6,90 - 6,86 (m, 1H), 6,86 - 6,81 (m, 1H), 4,12 - 3,96 (m, 1H), 3,90 - 3,76 (m, 1H), 3,29 - 3,13 (m, 1H), 3,00 - 2,64 (m, 4H), 2,64 - 2,57 (m, 1H), 2,21 - 2,13 (m, 6H), 2,01 - 1,87 (m, 3H). EM (ESI+): 313,1 [M+H-H₂O]. HPLC: t_R 4,2 min.

Ejemplo 21: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-[etil-[(Z)-2-metilbut-2-enoil]amino]acetil]amino]etil]borónico (compuesto N.º 21)

30

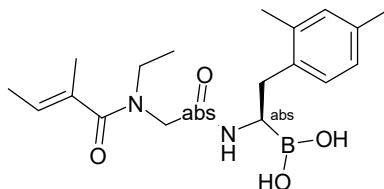
Quiral Chiral



35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm = 6,96 - 6,79 (m, 3H), 5,42 - 5,25 (m, 1H), 3,96 - 3,71 (m, 2H), 3,30 - 2,92 (m, 3H), 2,80 - 2,71 (m, 1H), 2,69 - 2,53 (m, 1H), 2,21 - 2,12 (m, 6H), 1,73 - 1,58 (m, 3H), 1,51 - 1,34 (m, 3H), 0,99 - 0,88 (m, 3H). EM (ESI+): 343,2 [M+H-H₂O]. HPLC: t_R 4,61 min.

Ejemplo 22: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-[etil-[(E)-2-metilbut-2-enoil]-amino]acetil]amino]etil]borónico (compuesto N.º 22)

Quiral Chiral

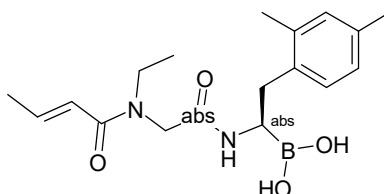


5

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm = 6,97 (d, J=7,7, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,88 (d, J=8,0, 1H), 5,57 - 5,45 (m, 1H), 3,93 - 3,77 (m, 2H), 3,36 - 3,00 (m, 3H), 2,81 (dd, J=14,2, 5,9, 1H), 2,66 (dd, J=14,1, 9,3, 1H), 2,26 - 2,18 (m, 6H), 1,74 - 1,54 (m, 6H), 0,97 (t, J=7,1, 3H). EM (ESI⁺): 343,2 [M+H-H₂O]. HPLC: t_R 4,63 min.

Ejemplo 23: ácido [(1R)-1-[[2-[[[(E)-but-2-enoil]-etil-amino]acetil]amino]-2-(2,4-dimetilfenil)etil]borónico (compuesto N.º 23)

Quiral Chiral

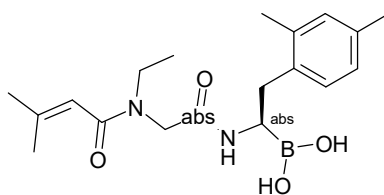


15

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm = 7,01 - 6,83 (m, 3H), 6,79 - 6,59 (m, 1H), 6,46 - 6,04 (m, 1H), 3,93 - 3,79 (m, 2H), 3,38 - 3,10 (m, 3H), 2,86 - 2,74 (m, 1H), 2,70 - 2,59 (m, 1H), 2,27 - 2,17 (m, 6H), 1,91 - 1,76 (m, 3H), 1,07 - 0,91 (m, 3H). EM (ESI⁺): 329,2 [M+H-H₂O]. HPLC: t_R 4,46 min.

Ejemplo 24: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-[etil(3-metilbut-2-enoil)amino]-acetil]amino]etil]borónico (compuesto N.º 24)

Quiral Chiral

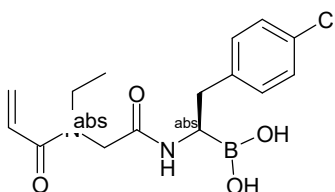


25

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm = 6,97 (d, J=7,7, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,87 (d, J=8,1, 1H), 5,94 - 5,61 (m, 1H), 3,87 - 3,75 (m, 2H), 3,36 - 3,04 (m, 3H), 2,80 (dt, J=14,0, 5,3, 1H), 2,65 (dd, J=14,2, 9,0, 1H), 2,25 - 2,19 (m, 6H), 1,86 - 1,81 (m, 3H), 1,80 - 1,72 (m, 3H), 1,05 - 0,91 (m, 3H). EM (ESI⁺): 342,2 [M+H-H₂O]. HPLC: t_R 4,68 min.

Ejemplo 25: ácido [(1R)-2-(4-clorofenil)-1-[[2-[etil(prop-2-enoil)amino]acetil]-amino]etil]borónico (compuesto N.º 25)

Quiral Chiral



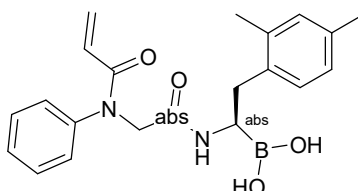
30

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm = 7,27 - 7,10 (m, 4H), 6,79 - 6,34 (m, 1H), 6,20 - 5,99 (m, 1H), 5,74 - 5,50 (m, 1H), 4,26 - 3,83 (m, 2H), 3,46 - 3,18 (m, 2H), 2,87 - 2,61 (m, 2H), 2,60 - 2,47 (m, 1H), 1,12 - 0,90 (m, 3H). EM (ESI⁺): 321,0 [M+H-H₂O]. HPLC: tR 4,14 min.

5

Ejemplo 26: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-(N-prop-2-enoil)acetil]-amino]etil]borónico (compuesto N.º 26)

Quiral Chiral



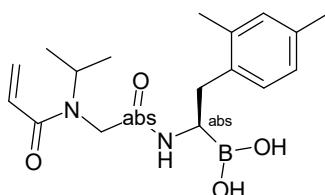
10

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm = 7,45 - 7,27 (m, 3H), 7,15 - 7,04 (m, 2H), 6,92 - 6,72 (m, 3H), 6,20 - 6,09 (m, 1H), 6,03 - 5,86 (m, 1H), 5,65 - 5,54 (m, 1H), 3,16 - 3,05 (m, 1H), 2,77 - 2,67 (m, 1H), 2,63 - 2,53 (m, 1H), 2,20 - 2,06 (m, 6H). EM (ESI⁺): 361,1 [M+H-H₂O]. HPLC: tR 5,02 min.

15

Ejemplo 27: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-[isopropil(prop-2-enoil)amino]-acetil]amino]etil]borónico (compuesto N.º 27)

Quiral Chiral



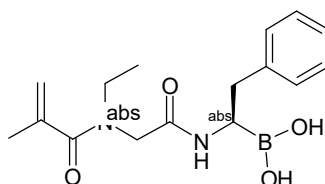
20

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm = 6,99 - 6,79 (m, 3H), 6,78 - 6,14 (m, 1H), 6,10 - 5,96 (m, 1H), 5,73 - 5,48 (m, 1H), 4,57 - 4,10 (m, 1H), 3,82 - 3,66 (m, 2H), 3,34 - 3,09 (m, 1H), 2,83 - 2,67 (m, 1H), 2,67 - 2,54 (m, 1H), 2,24 - 2,07 (m, 6H), 1,02 - 0,80 (m, 6H). EM (ESI⁺): 329,1 [M+H-H₂O]. HPLC: tR 4,38 min.

25

Ejemplo 28: ácido [(1R)-1-[[2-[etil(2-metilprop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-fenil-etil]borónico (compuesto N.º 28)

Quiral Chiral

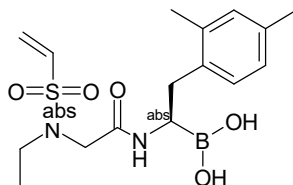


30

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm = 7,25 - 7,18 (m, 2H), 7,17 - 7,09 (m, 3H), 5,16 - 4,81 (m, 2H), 3,90 - 3,75 (m, 2H), 3,37 - 2,98 (m, 3H), 2,88 - 2,78 (m, 1H), 2,74 - 2,61 (m, 1H), 1,84 - 1,67 (m, 3H), 1,00 - 0,86 (m, 3H). EM (ESI⁺): 301,0 [M+H-H₂O]. HPLC: tR 3,83 min.

Ejemplo 29: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-[etil(vinilsulfonil)amino]acetil]amino]etil]borónico (compuesto N.º 29)

Quiral Chiral



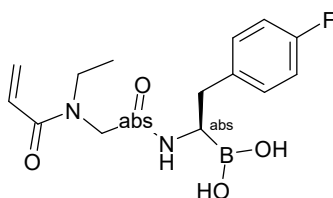
5

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm = 6,98 (d, J=7,7, 1H), 6,95 - 6,91 (m, 1H), 6,90 - 6,84 (m, 1H), 6,71 (dd, J=16,6, 10,0, 1H), 6,12 - 5,99 (m, 2H), 3,78 - 3,64 (m, 2H), 3,30 (dd, J=9,2, 5,9, 1H), 3,09 - 2,91 (m, 2H), 2,82 (dd, J=14,1, 5,8, 1H), 2,66 (dd, J=14,1, 9,3, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,00 (t, J=7,1, 3H). EM (ESI⁺): 351,1 [M+H-H₂O]. HPLC: t_R 4,71 min.

10

Ejemplo 30: ácido [(1R)-1-[[2-[etil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-(4-fluorofenil)etil]borónico (compuesto N.º 30)

Quiral Chiral



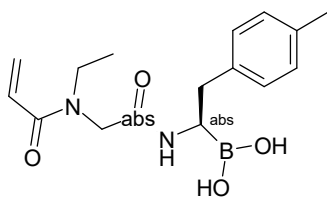
15

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm = 7,20 - 7,09 (m, 2H), 7,05 - 6,95 (m, 2H), 6,72 - 6,20 (m, 1H), 6,15 - 5,97 (m, 1H), 5,75 - 5,53 (m, 1H), 3,99 - 3,80 (m, 2H), 3,37 - 3,13 (m, 3H), 2,84 - 2,75 (m, 1H), 2,69 - 2,59 (m, 1H), 1,04 - 0,86 (m, 3H). EM (ESI⁺): 305,1 [M+H-H₂O]. HPLC: t_R 3,73 min.

20

Ejemplo 31: ácido [(1R)-1-[[2-[etil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-(p-tolil)etil]-borónico (compuesto N.º 31)

Quiral Chiral



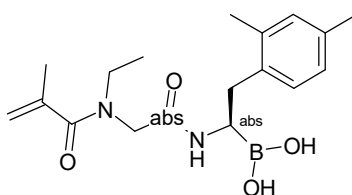
25

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm = 7,06 - 6,97 (m, 4H), 6,73 - 6,27 (m, 1H), 6,15 - 5,98 (m, 1H), 5,75 - 5,52 (m, 1H), 3,98 - 3,83 (m, 2H), 3,34 - 3,14 (m, 3H), 2,81 - 2,72 (m, 1H), 2,63 (dd, J=13,8, 8,6, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,04 - 0,88 (m, 3H). EM (ESI⁺): 301,1 [M+H-H₂O]. HPLC: t_R 3,93 min.

30

Ejemplo 32: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-[etil(2-metilprop-2-enoil)-amino]acetil]amino]etil]borónico (compuesto N.º 32)

Quiral Chiral

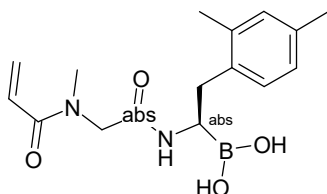


RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm = 6,96 - 6,90 (m, 1H), 6,90 - 6,86 (m, 1H), 6,86 - 6,81 (m, 1H), 5,18 - 4,99 (m, 1H), 4,99 - 4,82 (m, 1H), 3,91 - 3,77 (m, 2H), 3,37 - 2,95 (m, 3H), 2,76 (dd, J=14,1, 5,9, 1H), 2,69 - 2,55 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,87 - 1,67 (m, 3H), 1,03 - 0,85 (m, 3H). EM (ESI⁺): 329,1 [M+H-H₂O]. HPLC: tR 4,43 min.

5

Ejemplo 33: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-[metil(prop-2-enoil)amino]-acetil]amino]etil]borónico (compuesto N.º 33)

Quiral Chiral



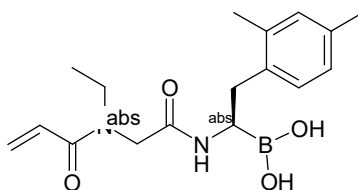
10

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm = 6,93 (dd, J=7,6, 3,2, 1H), 6,90 - 6,86 (m, 1H), 6,86 - 6,80 (m, 1H), 6,75 - 6,30 (m, 1H), 6,12 - 5,98 (m, 1H), 5,73 - 5,54 (m, 1H), 3,96 - 3,85 (m, 2H), 3,30 - 3,13 (m, 1H), 2,95 - 2,70 (m, 4H), 2,66 - 2,56 (m, 1H), 2,19 - 2,15 (m, 6H). EM (ESI⁺): 301,1 [M+H-H₂O]. HPLC: tR 3,93 min.

15

Ejemplo 34: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-[etil(prop-2-enoil)amino]acetil]-amino]etil]borónico (compuesto N.º 34)

Quiral Chiral



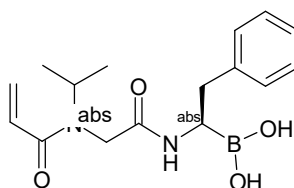
20

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm = 6,97 (d, J=7,7, 1H), 6,95 - 6,91 (m, 1H), 6,91 - 6,85 (m, 1H), 6,77 - 6,28 (m, 1H), 6,20 - 6,02 (m, 1H), 5,79 - 5,56 (m, 1H), 3,99 - 3,82 (m, 2H), 3,39 - 3,15 (m, 3H), 2,87 - 2,75 (m, 1H), 2,65 (dd, J=14,1, 9,4, 1H), 2,28 - 2,17 (m, 6H), 1,09 - 0,92 (m, 3H). EM (ESI⁺): 315,1 [M+H-H₂O]. HPLC: tR 4,21 min.

25

Ejemplo 35: ácido [(1R)-1-[[2-[isopropil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-fenil-etil]borónico (compuesto N.º 35)

Quiral Chiral

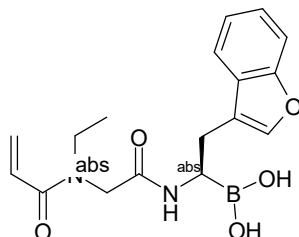


30

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm = 7,29 - 7,21 (m, 2H), 7,21 - 7,14 (m, 3H), 6,85 - 6,22 (m, 1H), 6,13 - 6,02 (m, 1H), 5,76 - 5,53 (m, 1H), 4,60 - 4,17 (m, 1H), 3,91 - 3,76 (m, 2H), 3,44 - 3,24 (m, 1H), 2,86 (td, J=13,0, 12,4, 5,3, 1H), 2,72 (dd, J=13,8, 8,7, 1H), 1,09 - 1,00 (m, 3H), 1,00 - 0,88 (m, 3H). EM (ESI⁺): 301,2 [M+H-H₂O]. HPLC: tR 3,76 min.

Ejemplo 36: ácido [(1R)-2-(benzofuran-3-il)-1-[[2-[etil(prop-2-enoil)amino]acetil]-amino]etil]borónico (compuesto N.º 36)

Quiral Chiral



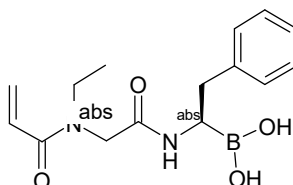
5

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm = 7,69 - 7,63 (m, 2H), 7,51 (d, J=7,9, 1H), 7,34 - 7,23 (m, 2H), 6,77 - 6,30 (m, 1H), 6,18 - 6,00 (m, 1H), 5,76 - 5,52 (m, 1H), 3,98 - 3,86 (m, 2H), 3,45 - 3,17 (m, 3H), 2,99 - 2,78 (m, 2H), 1,08 - 0,90 (m, 3H). EM (ESI⁺): 327,1 [M+H-H₂O]. HPLC: t_R 4,04 min.

10

Ejemplo 37: ácido [(1R)-1-[[2-[etil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-fenil-etil]borónico (compuesto N.º 37)

Quiral Chiral



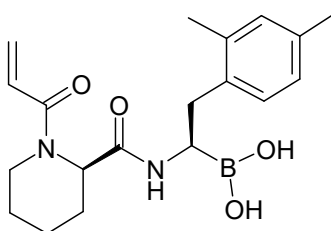
15

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm = 7,25 - 7,17 (m, 2H), 7,17 - 7,09 (m, 3H), 6,72 - 6,25 (m, 1H), 6,14 - 5,97 (m, 1H), 5,74 - 5,54 (m, 1H), 3,92 - 3,81 (m, 2H), 3,35 - 3,12 (m, 3H), 2,88 - 2,75 (m, 1H), 2,66 (dd, J=13,8, 8,9, 1H), 1,03 - 0,86 (m, 3H). EM (ESI⁺): 287,1 [M+H-H₂O]. HPLC: t_R 3,52 min.

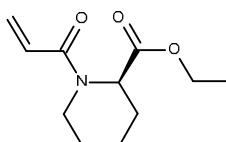
20

Ejemplo 38: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-(R)-1-prop-2-enoilpiperidin-2-carbonil]amino]etil]borónico (compuesto N.º 38)

Quiral Chiral

**38.1: Éster etílico del ácido (R)-1-acriiloil-piperidin-2-carboxílico**

QUIRAL CHIRAL



25

Se disolvió clorhidrato de (R)-etil-piperidin-2-carboxilato (3,61 mmol; 0,700 g) bajo atmósfera de nitrógeno en 25 ml de DCM seco, a continuación se añadió trietilamina (14,46 mmol; 2004 µl). La solución se enfrió hasta 0 °C y se añadió cloruro de acrilóilo (3,98 mmol; 321 µl) gota a gota a 0 °C. La solución de color amarillo se agitó a TA durante 2,5 h. La

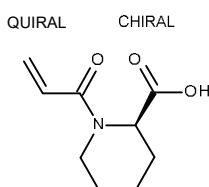
reacción se enfrió en agua con hielo, se trató con agua, se diluyó con DCM y se extrajo. La fase orgánica se lavó dos veces con ácido cítrico (5 %), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se redujo hasta sequedad.

5 El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, heptano/acetato de etilo, gradiente de acetato de etilo de 0-70 %) para obtener 911 mg (45 %) del compuesto del título como un aceite incoloro.

10 HPLC (EliteLa Chrom 70173815; Chromolith Performance RP 18e 100 x 4,6 mm - 5 min; 4 ml/min; 220 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-5,0 min 5-100 % de tampón B; 5,0-5,2 min 100 % de tampón B; 5,2-5,9 min 100-5 % de tampón B; 5,9-6,0 min 5 % de tampón B): (porcentaje de área) 99,9 %, tR: 2,82 min.

15 HPLC EM (Agilent 70108359 - Chromolith Speed Rod RP18e 50-4,6 mm; polar.m; 2,4 ml/min; 220 nm; tampón A: HCOOH al 0,05 %/H₂O, tampón B: HCOOH al 0,04 %/ACN; 0,0-2,8 min 4-100 % de tampón B; 2,8-3,3 min 100 % de tampón B; 3,3-3,4 min 100-4 % de tampón B): (M+H) 112,2; tR 1,77 min.

38.2: Ácido (R)-1-acriloil-piperidin-2-carboxílico

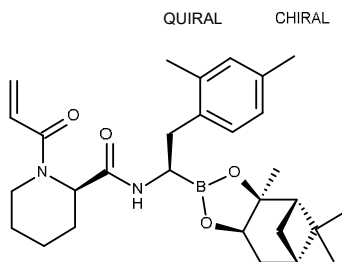


20 Se añadió hidróxido de litio (4,27 mmol; 0,040 ml) a una solución de éster etílico del ácido (R)-1-acriloil-piperidin-2-carboxílico (4,27 mmol; 0,911 g) en 20 ml de THF y 8 ml de agua. La solución de color amarillo se agitó 4 h a TA. Se eliminó el THF y el residuo se extrajo con DCM (3x). La fase ac. se acidificó con HCl 1 M y se extrajo de nuevo con DCM (5x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se redujeron hasta sequedad para obtener 329 mg (40 %) del compuesto del título como un sólido que se utilizó sin purificación adicional.

25 HPLC (EliteLa Chrom 70173815; Chromolith Performance RP 18e 100 x 4,6 mm - 5 min; 4 ml/min; 220 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-5,0 min 5-100 % de tampón B; 5,0-5,2 min 100 % de tampón B; 5,2-5,9 min 100-5 % de tampón B; 5,9-6,0 min 5 % de tampón B): (porcentaje de área) 95,8 %, tR: 2,06 min.

30 HPLC EM (Agilent 70108359 - Chromolith Speed Rod RP18e 50-4,6 mm; polar.m; 2,4 ml/min; 220 nm; tampón A: HCOOH al 0,05 %/H₂O, tampón B: HCOOH al 0,04 %/ACN; 0,0-2,8 min 4-100 % de tampón B; 2,8-3,3 min 100 % de tampón B; 3,3-3,4 min 100-4 % de tampón B): (M+H) 184,1; tR 1,29 min.

35 38.3: [(R)-2-(2,4-Dimetil-fenil)-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-il)-etil]-amida del ácido (R)-1-acriloil-piperidin-2-carboxílico



40 A una solución de clorhidrato de (R)-2-(2,4-dimetil-fenil)-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-il)-etilamina (0,804 mmol; 0,370 g) en 10 ml de DMF se añadió ácido (R)-1-acriloil-piperidin-2-carboxílico (0,964 mmol; 0,192 g) a 0 °C bajo atmósfera de argón. A continuación, se añadieron N-etil-diisopropil-amina (2,41 mmol; 0,410 ml) y tetrafluoroborato de [(benzotriazol-1-iloxi)-dimetilamino-metilen]-dimetil-amonio (TBTU) (2,41 mmol; 0,774 g). La solución de color naranja se agitó durante 1 h a 0 °C y, a continuación, 2 h a TA. La mezcla se enfrió con hielo, se diluyó con acetato de etilo y salmuera (precaución, reacción exotérmica). La fase orgánica se lavó dos veces con salmuera, dos veces con agua y tres veces con solución de NaHCO₃ al 5 %, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, heptano/acetato de etilo; gradiente de acetato de etilo 0-70 %) para obtener 0,136 g (34 %) del compuesto del título como un aceite de color amarillo.

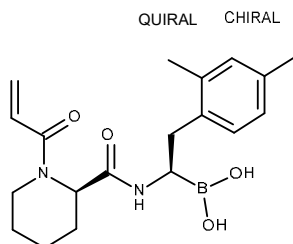
50

HPLC (EliteLa Chrom 70173815; Chromolith Performance RP 18e 100 x 4,6 mm - 5 min; 4 ml/min; 220 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-5,0 min 5-100 % de tampón B; 5,0-5,2 min 100 % de tampón B; 5,2-5,9 min 100-5 % de tampón B; 5,9-6,0 min 5 % de tampón B): (porcentaje de área) 99,2 %, tR: 4,65 min.

5

HPLC EM (Agilent 70108359 - Chromolith Speed Rod RP18e 50-4,6 mm; polar.m; 2,4 ml/min; 220 nm; tampón A: HCOOH al 0,05 %/H₂O, tampón B: HCOOH al 0,04 %/ACN; 0,0-2,8 min 4-100 % de tampón B; 2,8-3,3 min 100 % de tampón B; 3,3-3,4 min 100-4 % de tampón B): (M+H) 493,3; tR 2,84 min.

10 **38.4: Ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[(2R)-1-prop-2-enoilpiperidin-2-carbonil]amino]etil]borónico**

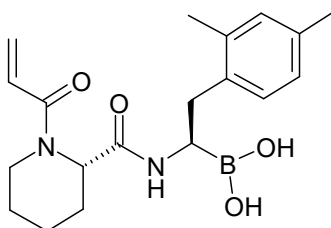


15 Se disolvió [(R)-2-(2,4-dimetil-fenil)-1-((1S,2S,6R,8S)-2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0^{2,6}]dec-4-il)-etil]-amida del ácido (R)-1-acrioloil-piperidin-2-carboxílico (0,273 mmol; 0,136 g) en 12 ml de n-pentano y 4 ml de metanol y se enfrió hasta 0 °C. A continuación, se añadió ácido isobutilborónico (1,09 mmol; 0,117 g) y ácido clorhídrico 1 M (1,23 mmol; 1,23 ml) y la mezcla de color amarillo claro se agitó 1 h a 0 °C y, después, durante toda la noche a TA. La mezcla de reacción se lavó con pentano (3x). La capa ac. metanólica se evaporó (temperatura del baño 30 °C), el residuo se basificó con NaOH 1 N y se extrajo con DCM (3x). La fase ac. se acidificó con HCl 1 N y se extrajo de nuevo con DCM (5x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se redujeron hasta sequedad y se liofilizaron para obtener 54,3 mg (68 %) del compuesto del título como un polvo blanquecino.

25 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) ppm = 6,93 - 6,89 (m, 1H), 6,89 - 6,85 (m, 1H), 6,85 - 6,79 (m, 1H), 6,77 - 6,42 (m, 1H), 6,10 - 5,93 (m, 1H), 5,73 - 5,56 (m, 1H), 4,97 - 4,44 (m, 1H), 4,22 - 3,76 (m, 1H), 3,34 - 3,17 (m, 1H), 3,12 - 2,53 (m, 3H), 2,22 - 2,12 (m, 6H), 2,07 - 1,92 (m, 1H), 1,55 - 1,06 (m, 5H). Rotámeros. EM (ESI+): 341,2 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 4,50 min.

30 **Ejemplo 39: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[(2S)-1-prop-2-enoilpiperidin-2-carbonil]amino]etil]borónico (compuesto N.º 39)**

Quiral Chiral

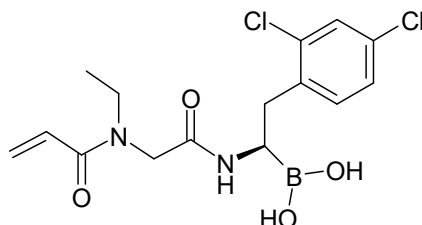


35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) ? 7,47 - 7,34 (m, 1H), 7,24 - 7,06 (m, 1H), 6,89 - 6,78 (m, 3H), 6,77 - 6,70 (m, 1H), 6,24 - 6,13 (m, 1H), 6,07 - 5,92 (m, 1H), 5,72 - 5,63 (m, 1H), 4,56 - 3,02 (m, 3H), 2,77 - 2,66 (m, 1H), 2,59 - 2,50 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,11 (s, 3H). Rotámeros EM (ESI+): 341,2 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 4,50 min.

40

Ejemplo 40: ácido [(1R)-2-(2,4-diclorofenil)-1-[[2-[etil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]etil]borónico (compuesto N.º 40)

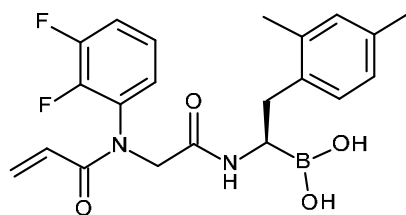
Quiral Chiral



5

10

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) ? 7,48 – 7,44 (m, 1H), 7,29 – 7,21 (m, 2H), 6,74 – 6,25 (m, 1H), 6,14 – 5,98 (m, 1H), 5,73 – 5,53 (m, 1H), 3,94 – 3,63 (m, 2H), 3,39 – 3,13 (m, 3H), 2,98 – 2,90 (m, 1H), 2,74 (dd, J = 14,0, 10,4 Hz, 1H), 1,04 – 0,88 (m, 3H). EM (ESI+): 355,0 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 µm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 4,46 min.

Ejemplo 41: ácido [(1R)-1-[[2-(2,3-difluoro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]-2-(2,4-dimetilfenil)etil]borónico (compuesto N.º 41)

15

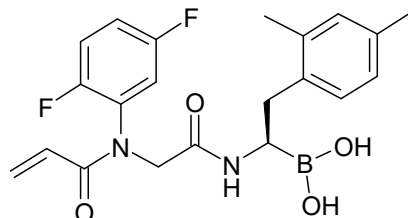
20

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/ D₂O) 7,47 – 7,34 (m, 1H), 7,24 – 7,06 (m, 1H), 6,89 – 6,78 (m, 3H), 6,77 – 6,70 (m, 1H), 6,24 – 6,13 (m, 1H), 6,07 – 5,92 (m, 1H), 5,72 – 5,63 (m, 1H), 4,56 – 3,02 (m, 3H), 2,77 – 2,66 (m, 1H), 2,59 – 2,50 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,11 (s, 3H). Rotámeros EM (ESI+): 399,1 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 µm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 5,24 min.

Ejemplo 42: ácido [(1R)-1-[[2-(2,5-difluoro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]-2-(2,4-dimetilfenil)etil]borónico (compuesto N.º 42)

25

Quiral Chiral

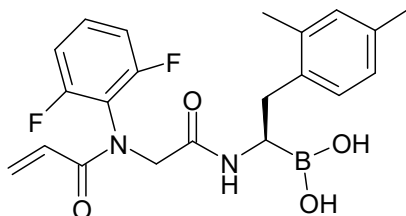


30

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/ D₂O) 7,40 – 6,59 (m, 6H), 6,23 – 5,93 (m, 2H), 5,72 – 5,62 (m, 1H), 4,74 – 2,95 (m, 3H), 2,78 – 2,44 (m, 2H), 2,22 – 2,06 (m, 6H). Rotámeros. EM (ESI+): 399,1 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 µm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 5,24 min.

Ejemplo 43: ácido [(1R)-1-[[2-(2,6-difluoro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]-2-(2,4-dimetilfenil)etil]borónico (compuesto N.º 43)

Quiral Chiral



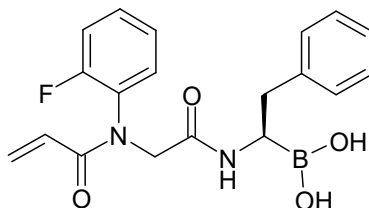
5

10

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) 7,54 – 7,37 (m, 1H), 7,23 – 7,02 (m, 2H), 6,91 – 6,64 (m, 3H), 6,29 – 5,96 (m, 2H), 5,76 – 5,65 (m, 1H), 4,22 – 4,06 (m, 2H), 3,14 – 2,51 (m, 3H), 2,18 – 2,05 (m, 6H). EM (ESI⁺): 399,2 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 5,05 min.

Ejemplo 44: ácido [(1R)-1-[[2-(2-fluoro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]-2-fenil-etil]borónico (compuesto N.º 44)

Quiral Chiral



15

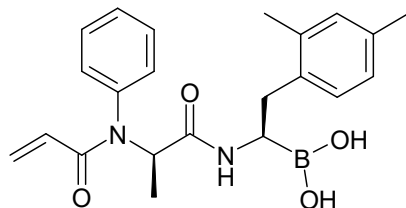
20

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) 7,47 – 6,97 (m, 9H), 6,24 – 6,13 (m, 1H), 5,95 (dd, J = 16,8, 10,3 Hz, 1H), 5,69 – 5,59 (m, 1H), 4,70 – 4,52 (m, 1H), 3,80 – 3,67 (m, 1H), 3,32 – 3,11 (m, 1H), 2,78 (dd, J = 13,8, 5,4 Hz, 1H), 2,71 – 2,58 (m, 1H). EM (ESI⁺): 353,1 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 4,46 min.

Ejemplo 45: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-(2,6-difluoro-N-prop-2-enoil-anilino)propanoil]amino]etil]borónico (compuesto N.º 45)

25

Quiral Chiral

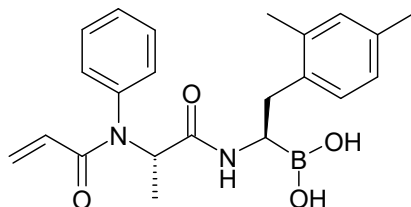


30

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) ? 7,46 – 7,16 (m, 5H), 7,01 – 6,69 (m, 3H), 6,18 – 6,05 (m, 1H), 5,84 – 5,65 (m, 1H), 5,57 – 5,48 (m, 1H), 5,05 – 4,83 (m, 1H), 3,29 – 3,14 (m, 1H), 2,78 (dd, J = 14,3, 5,4 Hz, 1H), 2,65 – 2,52 (m, 1H), 2,24 – 2,05 (m, 6H), 1,05 – 0,69 (m, 3H). Rotámeros. EM (ESI⁺): 377,2 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 5,26 min.

Ejemplo 46: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[[(2S)-2-(N-prop-2-enoilnilino)propanoil]amino]etil]borónico (compuesto N.º 46)

Quiral Chiral



5

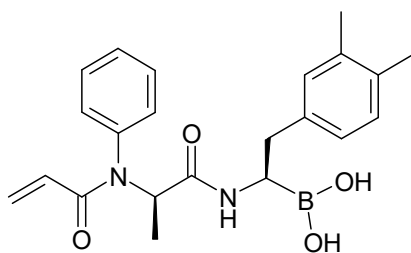
10

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/ D₂O) 7,46 – 7,16 (m, 5H), 7,01 – 6,69 (m, 3H), 6,18 – 6,05 (m, 1H), 5,84 – 5,65 (m, 1H), 5,57 – 5,48 (m, 1H), 5,05 – 4,83 (m, 1H), 3,29 – 3,14 (m, 1H), 2,78 (dd, J = 14,3, 5,4 Hz, 1H), 2,65 – 2,52 (m, 1H), 2,24 – 2,05 (m, 6H), 1,05 – 0,69 (m, 3H). Rotámeros. EM (ESI+): 377,2 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 5,26 min.

Ejemplo 47: ácido [(1R)-2-(3,4-dimetilfenil)-1-[[[(2R)-2-(N-prop-2-enoilnilino)propanoil]amino]etil]borónico (compuesto N.º 47)

15

Quiral Chiral



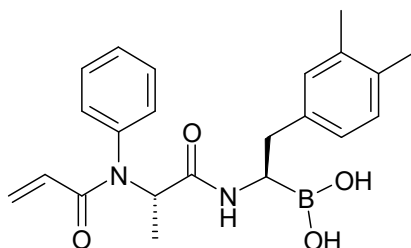
20

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/ D₂O) 7,47 – 7,15 (m, 4H), 7,00 – 6,67 (m, 4H), 6,19 – 6,06 (m, 1H), 5,74 – 5,49 (m, 2H), 5,09 – 4,84 (m, 1H), 3,22 – 3,12 (m, 1H), 2,78 (dd, J = 14,3, 4,8 Hz, 1H), 2,62 – 2,50 (m, 1H), 2,23 – 2,04 (m, 6H), 1,04 – 0,72 (m, 3H). Rotámeros. EM (ESI+): 377,3 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 5,32 min.

Ejemplo 48: ácido [(1R)-2-(3,4-dimetilfenil)-1-[[[(2S)-2-(N-prop-2-enoilnilino)propanoil]amino]etil]borónico (compuesto N.º 48)

25

Quiral Chiral

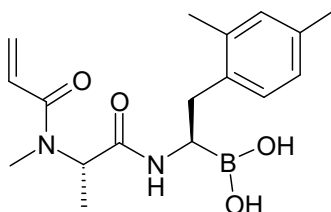


30

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,45 – 7,20 (m, 5H), 6,96 – 6,79 (m, 3H), 6,10 (dd, J = 16,8, 2,2 Hz, 1H), 5,83 – 5,70 (m, 1H), 5,55 – 5,49 (m, 1H), 4,95 – 4,85 (m, 1H), 3,31 – 3,18 (m, 1H), 2,75 (dd, J = 13,8, 5,1 Hz, 1H), 2,67 – 2,55 (m, 1H), 2,13 – 2,03 (m, 6H), 0,92 (d, J = 7,4 Hz, 3H). Rotámeros. EM (ESI+): 377,3 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 5,29 min.

Ejemplo 49: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[[(2S)-2-[metil(prop-2-enoil)amino]propanoil]amino]etil]borónico (compuesto N.º 49)

Quiral Chiral



5

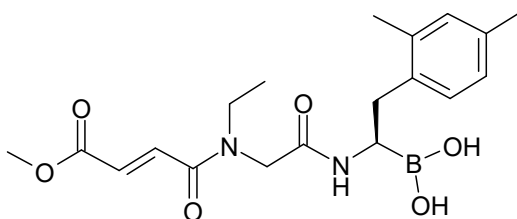
10

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/ D₂O) 6,93 – 6,74 (m, 3H), 6,67 – 6,48 (m, 1H), 6,14 – 5,95 (m, 1H), 5,76 – 5,55 (m, 1H), 4,94 – 4,42 (m, 1H), 3,22 – 3,08 (m, 1H), 2,80 – 2,53 (m, 5H), 2,15 (s, 6H), 1,22 – 1,04 (m, 3H). Rotámeros. EM (ESI⁺): 315,3 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 µm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 4,16 min.

Ejemplo 50: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-etil-[(E)-4-metoxi-4-oxo-but-2-enoil]amino]acetil]amino]etil]-borónico (compuesto N.º 50)

15

Quiral Chiral



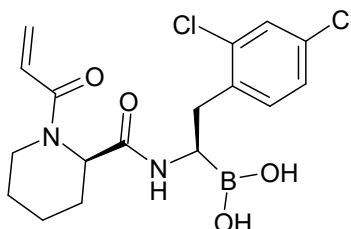
20

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/ D₂O) 7,39 – 6,45 (m, 5H), 4,03 – 3,79 (m, 2H), 3,75 – 3,34 (m, 3H), 3,34 – 2,99 (m, 3H), 2,82 – 2,70 (m, 1H), 2,67 – 2,56 (m, 1H), 2,23 – 2,07 (m, 6H), 1,05 – 0,77 (m, 3H). EM (ESI⁺): 373,2 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 µm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 4,43 min.

25

Ejemplo 51: ácido [(1R)-2-(2,4-diclorofenil)-1-[[[(2R)-1-prop-2-enoilpiperidin-2-carbonil]amino]etil]borónico (compuesto N.º 51)

Quiral Chiral

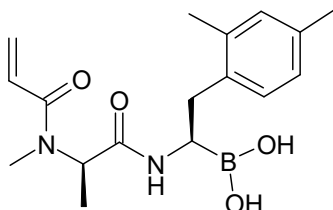


30

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) ppm = 7,51 - 7,03 (m, 3H), 6,78 - 6,34 (m, 1H), 6,09 - 5,83 (m, 1H), 5,73 - 5,39 (m, 1H), 4,96 - 4,40 (m, 1H), 4,23 - 3,70 (m, 1H), 3,37 - 2,51 (m, 4H), 2,08 - 1,89 (m, 1H), 1,54 - 1,00 (m, 5H). EM (ESI⁺): 381,1 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 µm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 4,77 min.

Ejemplo 52: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[[(2R)-2-[metil(prop-2-enoil)amino]propanoil]amino]etil]borónico (compuesto N.º 52)

Quiral Chiral



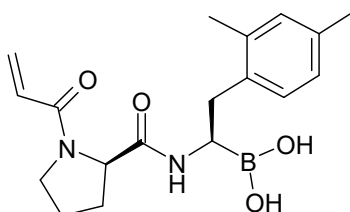
5

10

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) ppm = 6,99 - 6,83 (m, 3H), 6,76 - 6,55 (m, 1H), 6,16 - 6,01 (m, 1H), 5,79 - 5,63 (m, 1H), 4,95 - 4,49 (m, 1H), 3,28 - 3,15 (m, 1H), 2,87 - 2,62 (m, 5H), 2,26 - 2,17 (m, 6H), 1,27 - 1,14 (m, 3H). EM (ESI+): 315,1 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 4,15 min.

Ejemplo 53: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[[(2R)-1-prop-2-enoilpirrolidin-2-carbonil]amino]etil]borónico (compuesto N.º 53)

Quiral Chiral



15

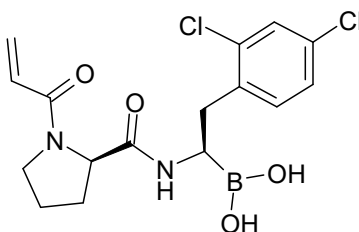
20

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) ppm = 7,00 - 6,83 (m, 3H), 6,65 - 6,12 (m, 1H), 6,10 - 6,04 (m, 1H), 5,79 - 5,49 (m, 1H), 4,40 - 4,23 (m, 1H), 3,65 - 3,36 (m, 2H), 3,32 - 3,07 (m, 1H), 2,85 - 2,65 (m, 2H), 2,26 - 2,18 (m, 6H), 2,18 - 1,63 (m, 4H). EM (ESI+): 327,1 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 4,09 min.

Ejemplo 54: ácido [(1R)-2-(2,4-diclorofenil)-1-[[[(2R)-1-prop-2-enoilpirrolidin-2-carbonil]amino]etil]borónico (compuesto N.º 54)

25

Quiral Chiral

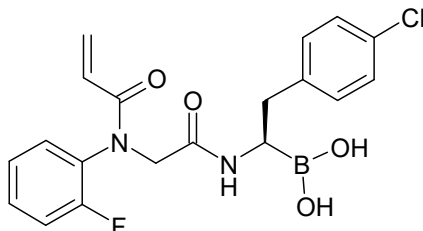


30

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) ppm = 7,45 (dd, J = 9,8, 2,1 Hz, 1H), 7,28 - 7,17 (m, 2H), 6,58 - 5,95 (m, 2H), 5,73 - 5,48 (m, 1H), 4,33 - 4,18 (m, 1H), 3,62 - 3,32 (m, 2H), 3,30 - 3,06 (m, 1H), 2,93 - 2,86 (m, 1H), 2,82 - 2,73 (m, 1H), 2,13 - 1,88 (m, 1H), 1,84 - 1,62 (m, 3H). EM (ESI+): 369,1 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 4,40 min.

Ejemplo 55: ácido [(1R)-2-(4-clorofenil)-1-[[2-(2-fluoro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]etil]borónico (compuesto N.º 55)

Quiral Chiral



5

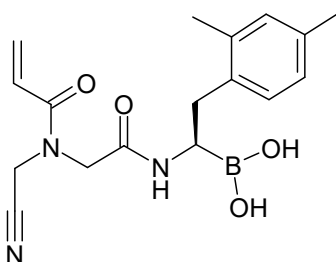
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) ppm = 7,48 – 7,39 (m, 1H), 7,37 – 7,28 (m, 2H), 7,27 – 7,13 (m, 3H), 7,11 – 7,00 (m, 2H), 6,18 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 5,96 (dd, J = 16,8, 10,3 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,68 – 4,51 (m, 1H), 3,78 – 3,68 (m, 1H), 3,28 – 3,14 (m, 1H), 2,77 (dd, J = 13,7, 5,4 Hz, 1H), 2,69 – 2,57 (m, 1H). MS (ESI⁺): 387,1 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. t_R: 5,07 min.

10

Ejemplo 56: ácido [(1R)-1-[[2-[cianometil(prop-2-enoil)amino]acetil]-amino]-2-(2,4-dimetilfenil)etil]borónico (compuesto N.º 56)

15

Quiral Chiral



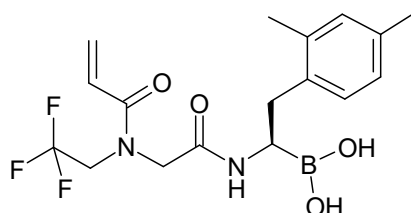
20

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) ppm = 6,93 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,87 – 6,81 (m, 1H), 6,29 (dd, J = 16,7, 10,3 Hz, 1H), 6,13 (dd, J = 16,7, 2,0 Hz, 1H), 5,69 (dd, J = 10,3, 2,1 Hz, 1H), 4,26 – 4,10 (m, 2H), 4,09 – 3,96 (m, 2H), 3,27 (dd, J = 9,6, 5,6 Hz, 1H), 2,78 (dd, J = 14,1, 5,7 Hz, 1H), 2,60 (dd, J = 14,1, 9,9 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,17 (s, 3H). EM (ESI⁺): 326,2 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. t_R: 4,21 min.

25

Ejemplo 57: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-[prop-2-enoil(2,2,2-trifluoroetil)amino]acetil]amino]etil]borónico (compuesto N.º 57)

Quiral Chiral



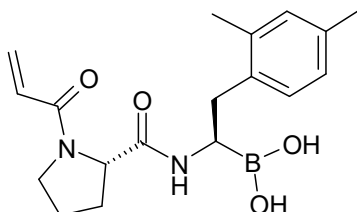
30

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/H₂O, 90 °C) 6,95 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,84 – 6,80 (m, 1H), 6,60 – 6,27 (m, 1H), 6,10 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,72 – 5,63 (m, 1H), 4,15 – 3,86 (m, 4H), 3,36 – 3,26 (m, 1H), 2,81 (dd, J = 14,2, 5,9 Hz, 1H), 2,64 (dd, J = 14,1, 9,4 Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,17 (s, 3H). EM (ESI⁺): 369,2 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B:

B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 4,82 min.

5 **Ejemplo 58: ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[[(2S)-1-prop-2-enoilpirrolidin-2-carbonil]amino]etil]borónico (compuesto N.º 58)**

Quiral Chiral

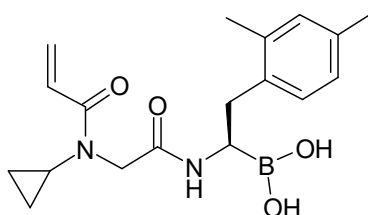


10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) 6,95 – 6,86 (m, 2H), 6,85 – 6,80 (m, 1H), 6,58 – 5,94 (m, 2H), 5,74 – 5,46 (m, 1H), 4,35 – 4,21 (m, 1H), 3,60 – 3,32 (m, 2H), 3,24 – 3,01 (m, 1H), 2,79 – 2,69 (m, 1H), 2,69 – 2,58 (m, 1H), 2,20 – 2,13 (m, 6H), 2,12 – 1,88 (m, 1H), 1,84 – 1,66 (m, 3H). EM (ESI+): 327,2 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 4,13 min.

15

Ejemplo 59: ácido [(1R)-1-[[[2-(ciclopropil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-(2,4-dimetilfenil)etil]borónico (compuesto N.º 59)

Quiral Chiral



20

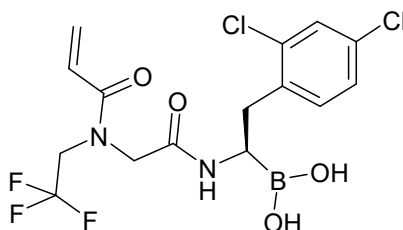
25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) 7,02 – 6,91 (m, 2H), 6,89 – 6,87 (m, 1H), 6,85 – 6,82 (m, 1H), 6,11 (dd, J = 16,9, 2,3 Hz, 1H), 5,71 (dd, J = 10,4, 2,2 Hz, 1H), 3,93 – 3,79 (m, 2H), 3,16 (dd, J = 8,8, 6,0 Hz, 1H), 2,78 – 2,70 (m, 2H), 2,61 (dd, J = 14,0, 9,0 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 0,79 – 0,73 (m, 2H), 0,62 – 0,56 (m, 2H). EM (ESI+): 327,1 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 4,44 min.

25

Ejemplo 60: ácido [(1R)-2-(2,4-diclorofenil)-1-[[[2-(prop-2-enoil(2,2,2-trifluoroetil)amino]acetil]amino]etil]borónico (compuesto N.º 60)

30

Quiral Chiral

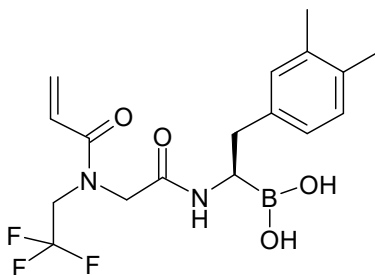


35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) 7,46 – 7,43 (m, 1H), 7,28 – 7,20 (m, 2H), 6,80 – 6,24 (m, 1H), 6,23 – 6,07 (m, 1H), 5,82 – 5,65 (m, 1H), 4,06 – 3,85 (m, 4H), 3,38 – 3,13 (m, 1H), 2,98 – 2,89 (m, 1H), 2,77 – 2,66 (m, 1H). EM (ESI+): 409,0 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm;

tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 5,04 min.

5 **Ejemplo 61: ácido [(1R)-2-(3,4-dimetilfenil)-1-[[2-[prop-2-enoil(2,2,2-trifluoroetil)amino]acetil]amino]etil]borónico (compuesto N.º 61)**

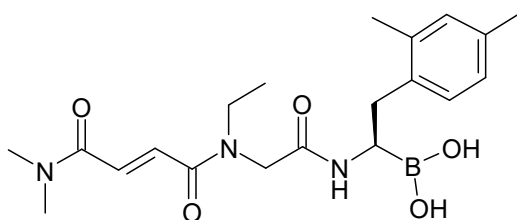
Quiral Chiral



10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) 6,99 – 6,94 (m, 1H), 6,91 – 6,87 (m, 1H), 6,86 – 6,82 (m, 1H), 6,81 – 6,32 (m, 1H), 6,22 – 6,08 (m, 1H), 5,82 – 5,62 (m, 1H), 4,13 – 3,92 (m, 4H), 3,31 – 3,15 (m, 1H), 2,79 – 2,68 (m, 1H), 2,63 – 2,54 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,11 (s, 3H). EM (ESI⁺): 369,1 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 4,82 min.

15 **Ejemplo 62: ácido [(1R)-1-[[2-[[(E)-4-(dimetilamino)-4-oxo-but-2-enoil]-etil-amino]acetil]amino]-2-(2,4-dimetilfenil)etil]borónico (compuesto N.º 62)**

Quiral Chiral

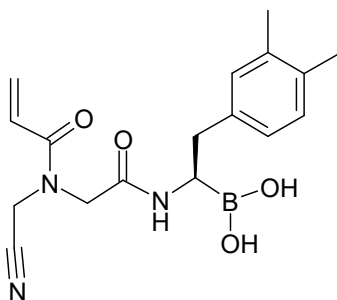


20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) ppm = 7,22 – 6,79 (m, 5H), 4,02 – 3,82 (m, 2H), 3,36 – 3,06 (m, 3H), 3,06 – 2,98 (m, 3H), 2,92 – 2,84 (m, 3H), 2,80 – 2,70 (m, 1H), 2,59 (dd, J = 14,1, 9,6 Hz, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,04 – 0,87 (m, 3H). EM (ESI⁺): 386,2 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 4,00 min.

25

Ejemplo 63: ácido [(1R)-1-[[2-[cianometil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-(3,4-dimetilfenil)etil]borónico (compuesto N.º 63)

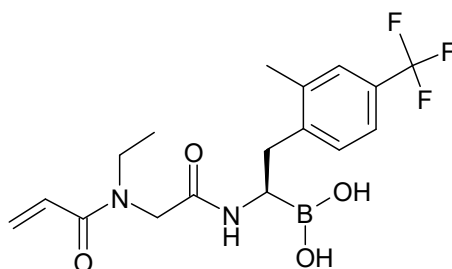
Quiral Chiral



5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) ppm = 6,97 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,91 – 6,87 (m, 1H), 6,86 – 6,81 (m, 1H), 6,79 – 6,28 (m, 1H), 6,24 – 6,10 (m, 1H), 5,88 – 5,66 (m, 1H), 4,58 – 4,15 (m, 2H), 4,10 – 3,61 (m, 2H), 3,31 – 3,17 (m, 1H), 2,79 – 2,69 (m, 1H), 2,64 – 2,56 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,12 (s, 3H). EM (ESI⁺): 326,1 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 3,96 min.

10 **Ejemplo 64: ácido [(1R)-1-[[2-[etil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]etil]borónico (compuesto N.º 64)**

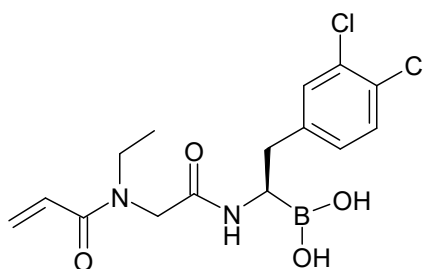
Quiral Chiral



15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) 7,39 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,68 – 6,17 (m, 1H), 6,12 – 5,95 (m, 1H), 5,73 – 5,50 (m, 1H), 3,95 – 3,74 (m, 2H), 3,39 – 3,02 (m, 3H), 2,93 – 2,82 (m, 1H), 2,71 (dd, J = 14,1, 10,3 Hz, 1H), 2,31 – 2,27 (m, 3H), 0,99 – 0,83 (m, 3H). EM (ESI⁺): 369,2 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 4,50 min.

20 **Ejemplo 65: ácido [(1R)-2-(3,4-diclorofenil)-1-[[2-[etil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]etil]borónico (compuesto N.º 65)**

Quiral Chiral

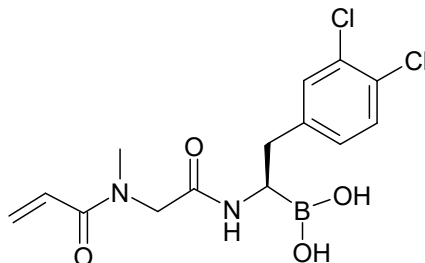


25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) 7,46 – 7,40 (m, 1H), 7,36 – 7,32 (m, 1H), 7,14 – 7,08 (m, 1H), 6,71 – 6,20 (m, 1H), 6,14 – 5,97 (m, 1H), 5,74 – 5,53 (m, 1H), 3,94 – 3,77 (m, 2H), 3,36 – 3,11 (m, 3H), 2,87 – 2,76 (m, 1H), 2,68 – 2,59 (m, 1H), 1,03 – 0,86 (m, 3H). EM (ESI⁺): 355,1 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 4,30 min.

30

Ejemplo 66: ácido [(1R)-2-(3,4-diclorofenil)-1-[[2-[metil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]etil]borónico (compuesto N.º 66)

Quiral Chiral



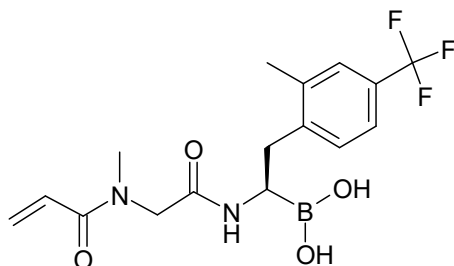
5

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) ? 7,46 – 7,42 (m, 1H), 7,36 – 7,33 (m, 1H), 7,14 – 7,09 (m, 1H), 6,74 – 6,28 (m, 1H), 6,12 – 5,98 (m, 1H), 5,73 – 5,55 (m, 1H), 3,97 – 3,82 (m, 2H), 3,34 – 3,17 (m, 1H), 2,95 – 2,72 (m, 4H), 2,69 – 2,60 (m, 1H). EM (ESI+): 341,1 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 4,00 min.

10

Ejemplo 67: ácido [(1R)-1-[[2-[metil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]etil]borónico (compuesto N.º 67)

Quiral Chiral



15

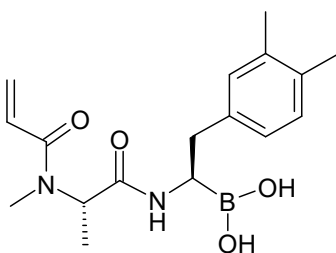
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) 7,43 – 7,38 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,71 – 6,22 (m, 1H), 6,13 – 5,93 (m, 1H), 5,74 – 5,50 (m, 1H), 3,98 – 3,78 (m, 2H), 3,37 – 3,15 (m, 1H), 2,94 – 2,64 (m, 5H), 2,34 – 2,26 (m, 3H). EM (ESI+): 355,2 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 4,20 min.

20

Ejemplo 68: ácido [(1R)-2-(3,4-dimetilfenil)-1-[[2S)-2-[metil(prop-2-enoil)amino]propanoil]amino]etil]borónico (compuesto N.º 68)

25

Quiral Chiral



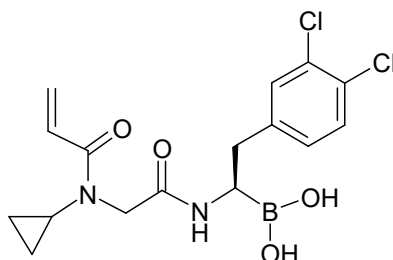
30

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,34 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,26 – 7,21 (m, 1H), 7,21 – 7,14 (m, 1H), 7,06 – 6,88 (m, 1H), 6,52 – 6,34 (m, 1H), 6,15 – 5,95 (m, 1H), 5,35 – 4,84 (m, 1H), 3,69 – 3,52 (m, 1H), 3,23 – 2,85 (m, 8H), 2,57 – 2,49 (m, 3H), 1,63 – 1,47 (m, 3H). EM (ESI+): 315,3 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm

4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 3,79 min.

5 **Ejemplo 69: ácido [(1R)-1-[[2-[ciclopropil(prop-2-enil)amino]acetil]-amino]-2-(3,4-diclorofenil)etil]borónico (compuesto N.º 69)**

Quiral Chiral

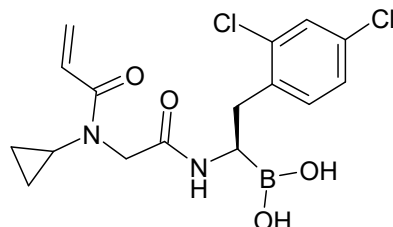


10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 16,9, 10,4 Hz, 1H), 6,11 (dd, J = 17,0, 2,2 Hz, 1H), 5,71 (dd, J = 10,2, 2,2 Hz, 1H), 3,97 – 3,77 (m, 2H), 3,21 (dd, J = 9,0, 5,3 Hz, 1H), 2,80 (dd, J = 13,8, 5,3 Hz, 1H), 2,77 – 2,70 (m, 1H), 2,65 (dd, J = 13,8, 9,0 Hz, 1H), 0,81 – 0,70 (m, 2H), 0,63 – 0,52 (m, 2H). EM (ESI+): 367,1 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 4,42 min.

15

Ejemplo 70: ácido [(1R)-1-[[2-[ciclopropil(prop-2-enil)amino]acetil]amino]-2-(2,4-diclorofenil)etil]borónico (compuesto N.º 70)

Quiral Chiral



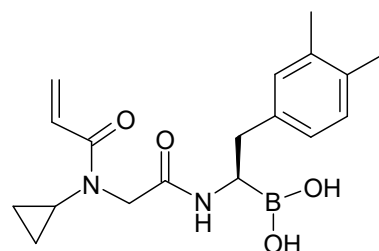
20

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ 7,44 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 17,0, 10,4 Hz, 1H), 6,10 (dd, J = 17,0, 2,3 Hz, 1H), 5,71 (dd, J = 10,3, 2,3 Hz, 1H), 3,95 – 3,74 (m, 2H), 3,19 (dd, J = 10,0, 5,0 Hz, 1H), 2,91 (dd, J = 14,0, 5,1 Hz, 1H), 2,78 – 2,69 (m, 2H), 0,81 – 0,72 (m, 2H), 0,65 – 0,55 (m, 2H). EM (ESI+): 367,0 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 4,32 min.

25

30 **Ejemplo 71: ácido [(1R)-1-[[2-[ciclopropil(prop-2-enil)amino]acetil]-amino]-2-(3,4-dimetilfenil)etil]borónico (compuesto N.º 71)**

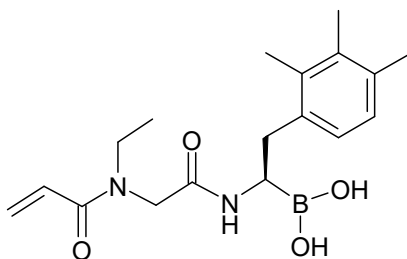
Quiral Chiral



5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ 7,02 – 6,92 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,82 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,72 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,91 – 3,80 (m, 2H), 3,18 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 2,78 – 2,67 (m, 2H), 2,59 (dd, J = 13,7, 8,3 Hz, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 0,80 – 0,70 (m, 2H), 0,62 – 0,51 (m, 2H). EM (ESI⁺): 327,2 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 4,09 min.

10 **Ejemplo 72: ácido [(1R)-1-[[2-[etil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-(2,3,4-trimetilfenil)etil]borónico (compuesto N.º 72)**

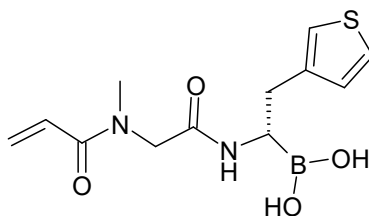
Quiral Chiral



15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) ppm = 6,88 - 6,73 (m, 2H), 6,72 - 6,26 (m, 1H), 6,15 - 5,97 (m, 1H), 5,73 - 5,52 (m, 1H), 3,94 - 3,81 (m, 2H), 3,35 - 3,08 (m, 3H), 2,86 - 2,72 (m, 1H), 2,69 - 2,59 (m, 1H), 2,19 - 2,10 (m, 6H), 2,10 - 2,01 (m, 3H), 1,05 - 0,88 (m, 3H). EM (ESI⁺): 329,2 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 3,90 min.

20 **Ejemplo 73: ácido [(1S)-1-[[2-[metil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico (compuesto N.º 73)**

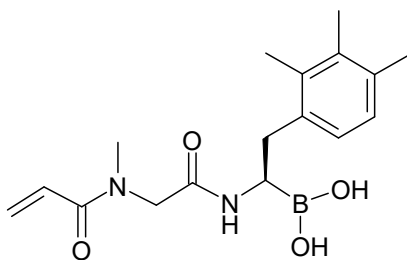
Quiral Chiral



25 EM (ESI⁺): 279,1 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 2,12 min.

30 **Ejemplo 74: ácido [(1R)-1-[[2-[metil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-(2,3,4-trimetilfenil)etil]borónico (compuesto N.º 74)**

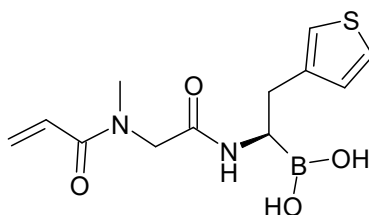
Quiral Chiral



RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ 6,81, 6,79 – 6,74, 6,74 – 6,64, 6,34 (1x d, J = 7,8 Hz, 2x m, 1x dd, J = 16,7, 10,5 Hz, 3H, mezcla de rotámeros, relación 1:1), 6,08, 6,01 (2x dd, J = 16,7, 1,8 Hz, J = 16,7, 1,9 Hz, 1H, mezcla de rotámeros, relación 1:1), 5,71, 5,58 (2x dd, J = 10,5, 1,8 Hz, J = 10,5, 1,6 Hz, 1H, mezcla de rotámeros, relación 1:1), 3,93 – 3,75 (m, 2H), 3,19, 3,09 (2x dd, J = 9,5, 5,8 Hz, J = 8,7, 6,3 Hz, 1H, mezcla de rotámeros, relación 1:1), 2,96 – 2,57 (m, 5H), 2,14 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,06 (s, 3H). EM (ESI+): 315,2 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 3,58 min.

Ejemplo 75: ácido [(1R)-1-[[2-[metil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico (compuesto N.º 75)

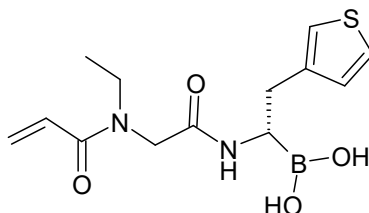
Quiral Chiral



RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ 7,38 – 7,33 (m, 1H), 7,07 – 7,04 (m, 1H), 6,94 – 6,91 (m, 1H), 6,76 – 6,41 (m, 1H), 6,13 – 6,00 (m, 1H), 5,72 – 5,57 (m, 1H), 4,00 – 3,88 (m, 2H), 3,33 – 3,20 (m, 1H), 2,97 – 2,70 (m, 5H). EM (ESI+): 279,2 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 2,17 min.

Ejemplo 76: ácido [(1S)-1-[[2-[etil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico (compuesto N.º 76)

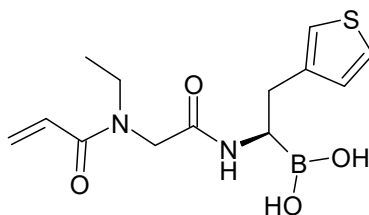
Quiral Chiral



RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ 7,37 – 7,32 (m, 1H), 7,07 – 7,03 (m, 1H), 6,92 (dd, J = 4,9, 1,3 Hz, 1H), 6,73 – 6,33 (m, 1H), 6,15 – 6,00 (m, 1H), 5,73 – 5,56 (m, 1H), 3,98 – 3,87 (m, 2H), 3,35 – 3,17 (m, 3H), 2,86 – 2,79 (m, 1H), 2,76 – 2,69 (m, 1H), 1,04 – 0,90 (m, 3H). EM (ESI+): 293,1 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 1,41 min.

Ejemplo 77: ácido [(1R)-1-[[2-[etil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico (compuesto N.º 77)

Quiral Chiral

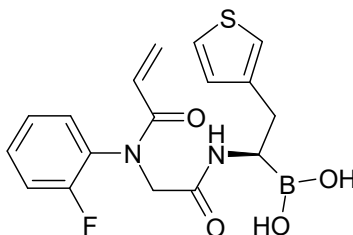


RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,35 (ddd, J = 6,5, 4,9, 2,9 Hz, 0H), 7,08 – 7,04 (m, 0H), 6,93 (dd, J = 5,0, 1,2 Hz, 0H), 6,70 (dd, J = 16,6, 10,5 Hz, 0H), 6,37 (dd, J = 16,7, 10,5 Hz, 0H), 6,13 (dd, J = 16,7, 2,2 Hz, 0H), 6,04 (dd, J = 16,7,

2,2 Hz, 0H), 5,72 (dd, J = 10,5, 2,2 Hz, 0H), 5,59 (dd, J = 10,4, 2,2 Hz, 0H), 3,94 (d, J = 8,7 Hz, 0H), 3,32 (dc, J = 9,4, 6,1, 5,4 Hz, 0H), 3,27 – 3,18 (m, 0H), 3,21 (s, 0H), 3,06 (c, J = 7,3 Hz, 1H), 2,84 (ddd, J = 14,5, 9,0, 5,4 Hz, 0H), 2,78 – 2,66 (m, 0H), 2,19 (s, 0H), 1,16 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 1,03 (t, J = 7,1 Hz, 0H), 0,94 (t, J = 7,1 Hz, 0H). EM (ESI+): 293,2 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 µm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 2,78 min.

Ejemplo 78: ácido [(1R)-1-[[2-(2-fluoro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico (compuesto N.º 78)

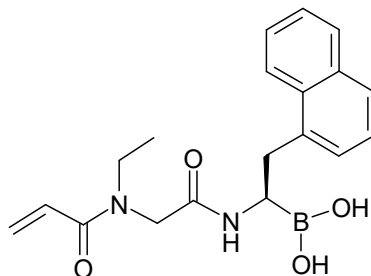
Quiral Chiral



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ 7,48 – 7,35 (m, 2H), 7,34 – 7,27 (m, 2H), 7,24 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,01 – 6,81 (m, 2H), 6,18 (dd, J = 16,8, 2,0 Hz, 1H), 5,97 (dd, J = 16,7, 10,4 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,71 – 4,51 (m, 1H), 3,87 – 3,78 (m, 1H), 3,27 – 3,15 (m, 1H), 2,80 (dd, J = 14,7, 5,2 Hz, 1H), 2,70 (dd, J = 14,4, 8,3 Hz, 1H). EM (ESI+): 337,1 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 µm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 4,10 min.

Ejemplo 79: ácido [(1R)-1-[[2-[etil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-(1-naftil)etil]borónico (compuesto N.º 79)

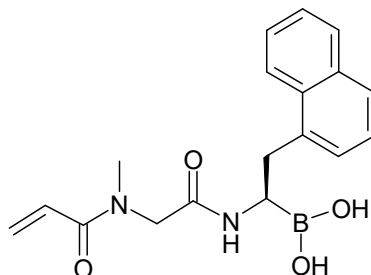
Quiral Chiral



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ 8,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 2H), 7,37 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,71 – 6,17 (m, 1H), 6,14 – 5,95 (m, 1H), 5,73 – 5,50 (m, 1H), 3,91 – 3,80 (m, 2H), 3,46 – 3,27 (m, 2H), 3,27 – 3,04 (m, 3H), 1,00 – 0,84 (m, 3H). EM (ESI+): 337,1 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 µm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 4,10 min.

Ejemplo 80: ácido [(1R)-1-[[2-[metil(prop-2-enil)amino]acetil]amino]-2-(1-naftil)etil]borónico (compuesto N.º 80)

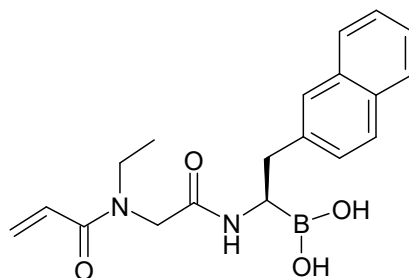
Quiral Chiral



5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ 8,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,54 – 7,44 (m, 2H), 7,37 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,72 – 6,22 (m, 1H), 6,12 – 5,94 (m, 1H), 5,72 – 5,53 (m, 1H), 3,95 – 3,80 (m, 2H), 3,46 – 3,27 (m, 2H), 3,14 – 3,04 (m, 1H), 2,89 – 2,64 (m, 3H). EM (ESI⁺): 323,1 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 4,30 min.

Ejemplo 81: ácido [(1R)-1-[[2-[etil(prop-2-enil)amino]acetil]amino]-2-(2-naftil)etil]borónico (compuesto N.º 81)

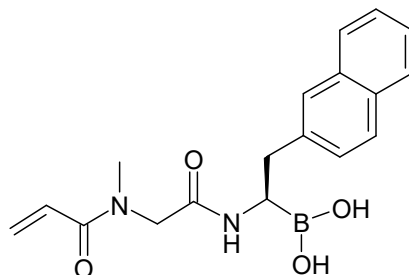
Quiral Chiral



15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ 7,84 – 7,73 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 7,47 – 7,36 (m, 2H), 7,36 – 7,29 (m, 1H), 6,65 – 6,11 (m, 1H), 6,11 – 5,88 (m, 1H), 5,70 – 5,31 (m, 1H), 3,88 – 3,79 (m, 2H), 3,49 – 3,29 (m, 1H), 3,27 – 3,14 (m, 1H), 3,14 – 2,94 (m, 2H), 2,89 – 2,79 (m, 1H), 0,96 – 0,77 (m, 3H). EM (ESI⁺): 337,2 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 4,10 min.

Ejemplo 82: ácido [(1R)-1-[[2-[metil(prop-2-enil)amino]acetil]amino]-2-(2-naftil)etil]borónico (compuesto N.º 82)

Quiral Chiral

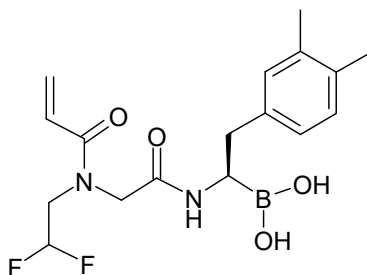


25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ 7,84 – 7,74 (m, 3H), 7,62 – 7,58 (m, 1H), 7,48 – 7,38 (m, 2H), 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,71 – 6,18 (m, 1H), 6,11 – 5,88 (m, 1H), 5,71 – 5,34 (m, 1H), 4,00 – 3,75 (m, 2H), 3,49 – 3,29 (m, 1H), 3,05 – 2,94 (m, 1H), 2,91 – 2,65 (m, 4H). EM (ESI⁺): 323,2 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm

4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. t_R. 3,90 min.

5 **Ejemplo 83: ácido [(1R)-1-[[2-[2,2-difluoroetil(prop-2-enoil)amino]acetil]-amino]-2-(3,4-dimetilfenil)etil]borónico (compuesto N.º 83)**

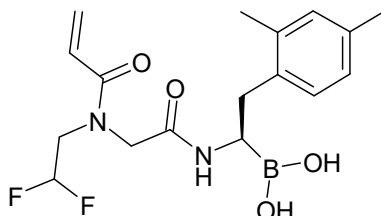
Quiral Chiral



10 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆ /D₂O) δ 6,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,83, (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,68, 6,32 (2x dd, J = 16,6, 10,4 Hz, J = 16,7, 10,5 Hz, 1H, relación 1:1, mezcla de rotámeros), 6,20 – 5,81 (m, 2H), 5,75, 5,63 (2x dd, J = 10,5, 1,9 Hz, 1H, relación 1:1, mezcla de rotámeros), 3,88 – 3,37 (m, 4H), 3,26, 3,16 (2x dd, J = 9,3, 5,3 Hz, J = 8,4, 5,8 Hz, 1H, relación 1:1, mezcla de rotámeros), 2,82 – 2,67 (m, 1H), 2,67 – 2,53 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,11 (s, 3H). EM (ESI⁺): 351,1 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. t_R. 4,42 min.

15 **Ejemplo 84: ácido [(1R)-1-[[2-[2,2-difluoroetil(prop-2-enoil)amino]acetil]-amino]-2-(2,4-dimetilfenil)etil]borónico (compuesto N.º 84)**

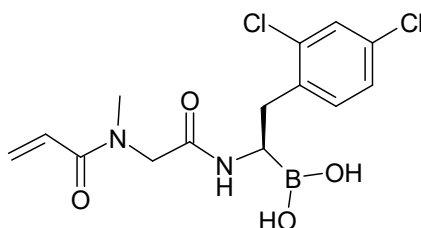
Quiral Chiral



20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ / D₂O) δ 6,92 (dd, J = 7,6, 3,3 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,83 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,69, 6,30 (2x dd, J = 16,6, 10,5 Hz, J = 16,8, 10,5 Hz, 1H, relación 2:3, mezcla de rotámeros), 6,23 – 5,79 (m, 2H), 5,74, 5,63 (2x dd, J = 10,4, 1,9 Hz, 1H, relación 2:3, mezcla de rotámeros), 4,09 – 3,39 (m, 4H + HDO), 3,28, 3,15 (2x dd, J = 10,1, 5,5 Hz, J = 9,1, 5,9 Hz, 1H, relación 3:2, mezcla de rotámeros), 2,86 – 2,70 (m, 1H), 2,67 – 2,54 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,16 (s, 3H). EM (ESI⁺): 351,2 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. t_R. 4,08 min.

25 **Ejemplo 85: ácido [(1R)-2-(2,4-diclorofenil)-1-[[2-[metil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]etil]borónico (compuesto N.º 85)**

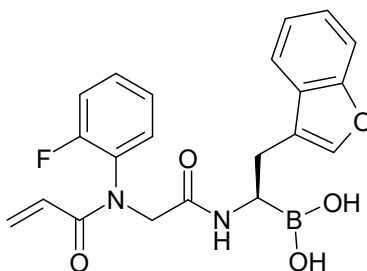
Quiral Chiral



5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,44 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 7,29 – 7,18 (m, 4H), 6,69 (dd, J = 16,8, 10,5 Hz, 1H), 6,31 (dd, J = 16,8, 10,5 Hz, 1H), 6,05 (ddd, J = 38,7, 16,8, 2,1 Hz, 2H), 5,72 (dd, J = 10,5, 2,1 Hz, 1H), 5,60 (dd, J = 10,5, 2,0 Hz, 1H), 3,98 – 3,88 (m, 3H), 3,83 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 3,33 (dd, J = 10,7, 4,7 Hz, 1H), 3,15 (dd, J = 10,1, 5,0 Hz, 1H), 2,93 (s, 4H), 2,98 – 2,88 (m, 1H), 2,78 – 2,69 (m, 2H), 2,73 (s, 3H). EM (ESI⁺): 341,1 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 4,12 min.

10 **Ejemplo 86: ácido [(1R)-2-(benzofuran-3-il)-1-[[2-(2-fluoro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]etil]borónico (compuesto N.º 86)**

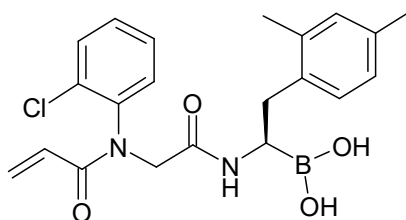
Quiral Chiral



15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ 7,65 – 7,54 (m, 2H), 7,54 – 7,49 (m, 1H), 7,49 – 7,27 (m, 4H), 7,27 – 7,16 (m, 2H), 6,28 – 6,18 (m, 1H), 6,00 (dd, J = 16,8, 10,3 Hz, 1H), 5,68 (dd, J = 10,3, 2,0 Hz, 1H), 4,75 – 4,55 (m, 1H), 3,93 – 3,75 (m, 1H), 3,39 – 3,30 (m, 1H), 2,93 (dd, J = 14,9, 5,4 Hz, 1H), 2,81 (dd, J = 15,0, 8,2 Hz, 1H). EM (ESI⁺): 393,1 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 4,84 min.

20 **Ejemplo 87: ácido [(1R)-1-[[2-(2-cloro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]-2-(2,4-dimetilfenil)etil]borónico (compuesto N.º 87)**

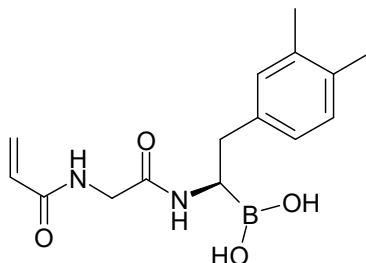
Quiral Chiral



25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 7,61 – 7,52 (m, 1H), 7,46 – 7,29, 7,29 – 7,19 (2x m, 3H, mezcla de rotámeros), 6,92 – 6,67 (m, 3H), 6,24 – 6,10 (m, 1H), 5,85 – 5,72 (m, 1H), 5,66 – 5,56 (m, 1H), 4,82 – 4,64 (m, 1H), 3,58 – 3,43 (m, 1H), 3,23 – 3,13, 3,13 – 3,03 (2x m, 1H, relación 1:1, mezcla de rotámeros), 2,82 – 2,65 (m, 1H), 2,65 – 2,52 (m, 1H), 2,15, 2,14, 2,13, 2,10 (4x s, 6H, relación 1:1, mezcla de rotámeros). EM (ESI⁺): 397,2 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 5,17 min.

Ejemplo 88: ácido [(1R)-2-(3,4-dimetilfenil)-1-[[2-(prop-2-enoilamino)acetil]amino]etil]borónico (compuesto N.º 88)

Quiral Chiral



5

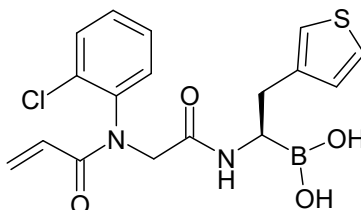
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ 6,95 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,88 – 6,86 (m, 1H), 6,83 – 6,80 (m, 1H), 6,23 (dd, J = 17,1, 10,1 Hz, 1H), 6,09 (dd, J = 17,1, 1,9 Hz, 1H), 5,64 (dd, J = 10,1, 2,0 Hz, 1H), 3,76 – 3,64 (m, 2H), 3,18 (dd, J = 7,8, 5,6 Hz, 1H), 2,71 (dd, J = 13,7, 5,7 Hz, 1H), 2,60 (dd, J = 13,7, 7,9 Hz, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,11 (s, 3H). EM (ESI+): 287,2 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 3,70 min.

10

Ejemplo 89: ácido [(1R)-1-[[2-(2-cloro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico (compuesto N.º 89)

15

Quiral Chiral



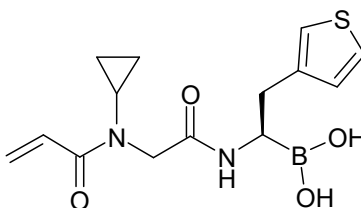
20

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,59 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49 – 7,36 (m, 3H), 7,33, 7,28 (2x dd, J = 4,8, 2,9 Hz, 1H, relación 1:1, mezcla de rotámeros), 7,02 – 6,96, 6,96 – 6,90 (2x m, 1H, relación 1:1, mezcla de rotámeros), 6,90, 6,83 (2x d, J = 4,8 Hz, J = 4,2 Hz, 1H, relación 1:1, mezcla de rotámeros), 6,19 (dd, J = 16,8, 1,6 Hz, 1H), 5,88 – 5,75 (m, 1H), 5,62 (dd, J = 10,4, 1,6 Hz, 1H), 4,79 – 4,68 (m, 1H), 3,64 – 3,52 (m, 1H), 3,26 – 3,14 (m, 1H), 2,88 – 2,63 (m, 2H). EM (ESI+): 375,0 [M+H-H₂O]. HPLC: HPLC A19/533 EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 4,59 min.

25

Ejemplo 90: ácido [(1R)-1-[[2-[(ciclopropil(prop-2-enoil)amino)acetil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico (compuesto N.º 90)

Quiral Chiral



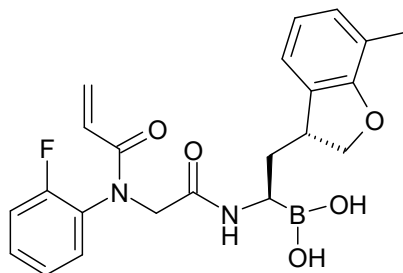
30

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ + 4-5 gotas de D₂O) δ 7,35 (dd, J = 4,9, 2,9 Hz, 1H), 7,11 – 7,05 (m, 1H), 7,00 (dd, J = 16,9, 10,4 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 4,9, 1,2 Hz, 1H), 6,13 (dd, J = 16,8, 1,8 Hz, 1H), 5,73 (dd, J = 10,4, 1,9 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,22 (dd, J = 7,9, 5,8 Hz, 1H), 2,92 – 2,67 (m, 3H), 0,85 – 0,71 (m, 2H), 0,71 – 0,58 (m, 2H). EM (ESI+): 305,2 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm -

8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 3,59 min.

5 **Ejemplo 91: ácido [(1R)-1-[[2-(2-fluoro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]-2-[(3R)-7-metil-2,3-dihidrobenzofuran-3-il]etil]borónico (compuesto N.º 91)**

Quiral Chiral

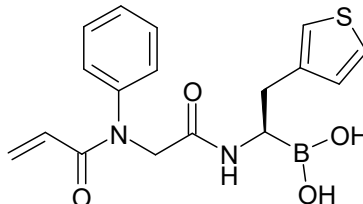


10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ /D₂O) δ 7,60 – 7,44 (m, 1H), 7,44 – 7,33 (m, 1H), 7,32 – 7,13 (m, 2H), 7,12 – 7,04 (m, 1H), 7,02 – 6,51 (m, 3H), 6,26 – 5,31 (m, 2H), 4,74 – 3,65 (m, 3H), 3,62 – 3,48 (m, 1H), 3,24 – 3,06 (m, 1H), 2,86 – 2,74 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,89 – 1,73 (m, 1H), 1,41 – 1,23 (m, 1H). EM (ESI+): 409,2 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 4,90 min.

15

Ejemplo 92: ácido [(1R)-1-[[2-(N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico (compuesto N.º 92)

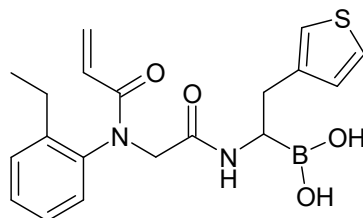
Quiral Chiral



20 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,45 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,40 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 4,9, 2,9 Hz, 1H), 7,27 – 7,21 (m, 2H), 7,02 – 6,97 (m, 1H), 6,90 (dd, J = 4,9, 1,2 Hz, 1H), 6,21 (dd, J = 16,9, 1,8 Hz, 1H), 6,11 – 5,96 (m, 1H), 5,69 – 5,63 (m, 1H), 4,33 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 3,26 (dd, J = 7,8, 5,6 Hz, 1H), 2,86 (dd, J = 14,5, 5,4 Hz, 1H), 2,75 (dd, J = 14,5, 8,2 Hz, 1H). EM (ESI+): 341,1 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 4,32 min.

25

Ejemplo 93: ácido [1-[[2-(2-etil-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico (compuesto N.º 93)



30

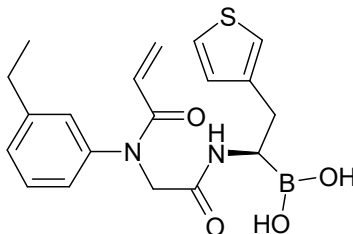
35 RMN ¹H (400 MHz, T=363K, DMSO-d₆) δ 7,38 – 7,09 (m, 5H), 7,02 – 6,93 (m, 1H), 6,93 – 6,83 (m, 1H), 6,14 (dd, J = 16,9, 1,7 Hz, 1H), 5,89 – 5,73 (m, 1H), 5,53 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,62 (dd, J = 15,5, 3,6 Hz, 1H), 3,64 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,30 – 3,22 (m, 1H), 2,90 – 2,80 (m, 1H), 2,80 – 2,69 (m, 1H), 2,49 – 2,34 (m, 2H), 1,09 (t, J = 7,5 Hz, 3H). EM (ESI+): 369,1 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min;

215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 4,87 min.

Ejemplo 94: ácido [(1R)-1-[[2-(3-etil-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico (compuesto N.º 94)

5

Quiral Chiral



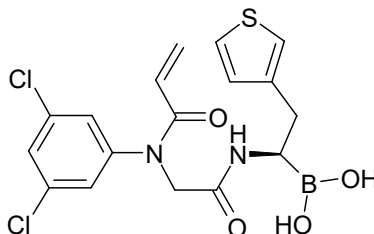
10

15

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ 7,35 – 7,28 (m, 2H), 7,20 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,05 – 7,00 (m, 1H), 6,95 – 6,91 (m, 1H), 6,86 (dd, J = 4,9, 1,2 Hz, 1H), 6,17 (dd, J = 16,9, 2,0 Hz, 1H), 6,08 – 5,93 (m, 1H), 5,64 – 5,58 (m, 1H), 4,29 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 3,23 (dd, J = 7,7, 5,4 Hz, 1H), 2,82 (dd, J = 14,5, 5,3 Hz, 1H), 2,72 (dd, J = 14,4, 7,8 Hz, 1H), 2,58 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,14 (t, J = 7,6 Hz, 3H). EM (ESI⁺): 369,1 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 4,96 min.

Ejemplo 95 ácido [(1R)-1-[[2-(3,5-dicloro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico (compuesto N.º 95)

Quiral Chiral



20

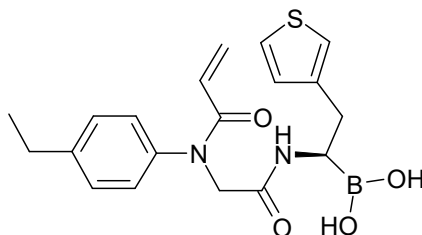
25

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ + 4-5 gotas de D₂O) δ 7,56 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 7,30 (dd, J = 4,9, 2,9 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 2,7, 1,0 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 4,9, 1,2 Hz, 1H), 6,29 – 6,16 (m, 1H), 6,15 – 6,01 (m, 1H), 5,75 – 5,63 (m, 1H), 4,39 – 4,15 (m, 2H), 3,23 (dd, J = 8,3, 5,3 Hz, 1H), 2,81 (dd, J = 14,4, 5,3 Hz, 1H), 2,70 (dd, J = 14,6, 8,5 Hz, 1H). EM (ESI⁺): 409,0 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 5,15 min.

30

Ejemplo 96: ácido [(1R)-1-[[2-(4-etil-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico (compuesto N.º 96)

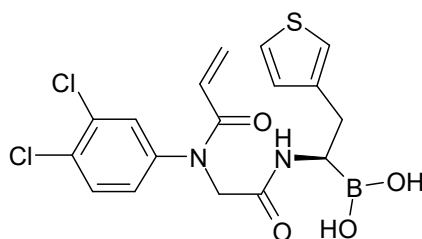
Quiral Chiral



5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) d 7,32 (dd, J = 4,9, 2,9 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 4,9, 1,1 Hz, 1H), 6,15 (dd, J = 16,9, 1,9 Hz, 1H), 6,06 – 5,93 (m, 1H), 5,60 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 3,25 – 3,16 (m, 1H), 2,81 (dd, J = 14,5, 5,4 Hz, 1H), 2,71 (dd, J = 14,5, 8,1 Hz, 1H), 2,60 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,16 (t, J = 7,6 Hz, 3H). EM (ESI⁺): 369,1 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 4,98 min.

10 **Ejemplo 97: ácido [(1R)-1-[[2-(3,4-dicloro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico (compuesto N.º 97)**

Quiral Chiral

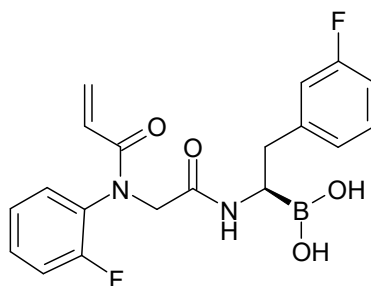


15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ + 4-5 gotas de D₂O) d 7,67 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 4,9, 2,9 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,02 – 6,95 (m, 1H), 6,89 (dd, J = 4,9, 1,1 Hz, 1H), 6,27 – 5,99 (m, 2H), 5,75 – 5,63 (m, 1H), 4,41 – 4,19 (m, 2H), 3,26 (dd, J = 8,2, 5,2 Hz, 1H), 2,84 (dd, J = 14,6, 5,6 Hz, 1H), 2,73 (dd, J = 14,4, 8,5 Hz, 1H). EM (ESI⁺): 409,0 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 5,10 min.

20

Ejemplo 98: ácido [(1R)-2-(3-fluorofenil)-1-[[2-(2-fluoro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]etil]borónico (compuesto N.º 98)

Quiral Chiral

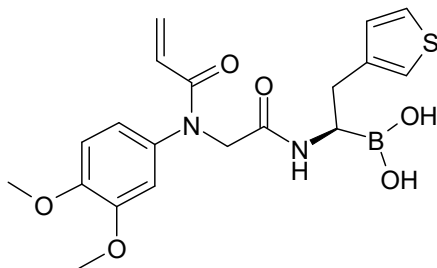


25

30 RMN ¹H (400MHz, CD₃OD, ppm)7,520-7,506(d, J=5,6, 2H), 7,346-7,301(t,3H), 7,197-7,141(d, J=22,4, 2H), 7,039-6,923(m, 3H), 6,382-6,340(t, 1H), 6,153-6,085(m, 1H), 5,717-4,163(m, 1H), 3,337-3,321(m, 1H), 3,096-2,824(m, 2H), 2,727-2,526(m, 1H)MS (ESI⁺): 371,2 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 4,62 min.

Ejemplo 99: ácido [(1R)-1-[[2-(3,4-dimetoxi-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]-amino]-2-(3-tienil)etil]borónico (compuesto N.º 99)

Quiral Chiral



5

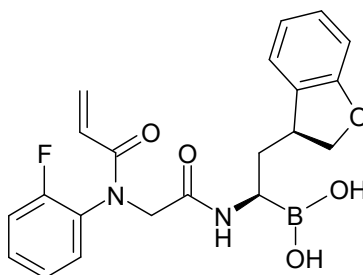
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ + 4-5 gotas de D₂O) δ 7,33 (dd, J = 4,9, 3,0 Hz, 1H), 7,02 – 6,93 (m, 2H), 6,93 – 6,85 (m, 2H), 6,79 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 6,20 (dd, J = 16,9, 2,0 Hz, 1H), 6,07 (dd, J = 16,8, 10,4 Hz, 1H), 5,65 (dd, J = 10,4, 1,4 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,34 – 3,17 (m, 1H), 2,86 (dd, J = 14,4, 5,3 Hz, 1H), 2,76 (dd, J = 14,5, 8,0 Hz, 1H). EM (ESI⁺): 401,1 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 4,03 min.

10

Ejemplo 100: ácido [(1R)-2-[(3S)-2,3-dihidrobenzofuran-3-il]-1-[[2-(2-fluoro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]-etil]borónico (compuesto N.º 100)

15

Quiral Chiral



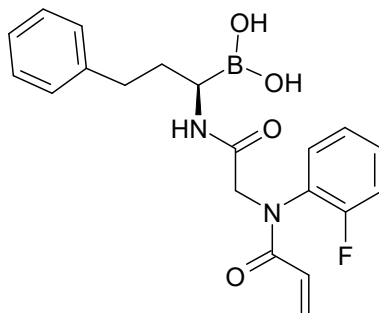
20

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ 7,48 – 7,40 (m, 1H), 7,40 – 7,31 (m, 1H), 7,30 – 7,17 (m, 2H), 7,14 – 7,01 (m, 2H), 6,85 – 6,76 (m, 1H), 6,72 – 6,65 (m, 1H), 6,24 – 6,12 (m, 1H), 6,03 – 5,92 (m, 1H), 5,68 – 5,58 (m, 1H), 4,69 – 4,49 (m, 1H), 4,45 – 4,34 (m, 1H), 4,14 – 4,05 (m, 1H), 4,05 – 3,88 (m, 1H), 3,30 – 3,10 (m, 1H), 3,10 – 3,00 (m, 1H), 1,86 – 1,75 (m, 1H), 1,59 – 1,48 (m, 1H). EM (ESI⁺): 395,2 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 4,70 min.

25

Ejemplo 101: Compuesto N.º 101: ácido [(1R)-1-[[2-(2-fluoro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]-3-fenil-propil]-borónico

Quiral Chiral



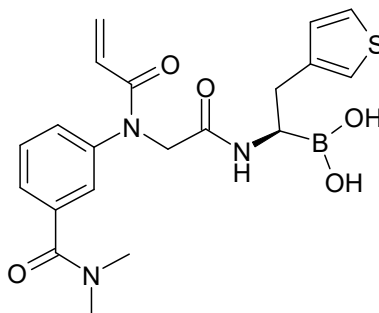
5

RMN ¹H, 400 MHz, DMSO-d₆: 7,45-7,41 (m, 2H), 7,39-7,19 (m, 4H), 7,13-7,06 (m, 3H), 6,22-6,17 (m, 1H), 6,03-5,97 (m, 1H), 5,65 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 4,57-4,49 (m, 1H), 3,97-3,91 (m, 1H), 2,91-2,85 (m, 1H), 2,38-2,28 (m, 2H), 1,73-1,61 (m, 2H). EM (ESI+): 367,2 [M+H-H₂O]. HPLC: XBridge C8 (50 X 4,6 mm), 3,5µm; A: TFA al 0,1 % en H₂O, B: TFA al 0,1 % en ACN, Caudal: 2,0 ml/min. tR 3,69 min.

10

Ejemplo 102: ácido [(1R)-1-[[2-[3-(dimetilcarbamoil)-N-prop-2-enoil-anilino]acetil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico (compuesto N.º 102)

Quiral Chiral



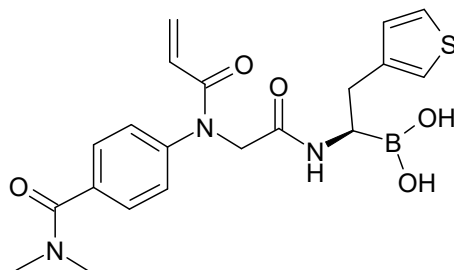
15

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆ /D₂O) d 7,49 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,33 – 7,27 (m, 2H), 7,25 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 4,9, 1,1 Hz, 1H), 6,17 (dd, J = 16,8, 1,9 Hz, 1H), 6,11 – 5,96 (m, 1H), 5,64 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 3,26 – 3,18 (m, 1H), 2,97 (s, a, 3H), 2,86 (s, a, 3H), 2,81 (dd, J = 14,5, 5,4 Hz, 1H), 2,71 (dd, J = 14,4, 8,1 Hz, 1H). EM (ESI+): 412,1 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 µm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 3,25 min.

20

Ejemplo 103: ácido [(1R)-1-[[2-[4-(dimetilcarbamoil)-N-prop-2-enoil-anilino]acetil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico (compuesto N.º 103)

Quiral Chiral



5

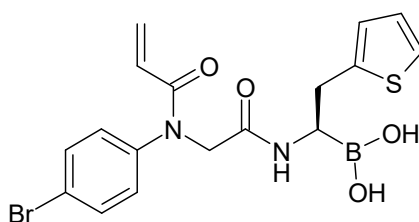
10

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆ /D₂O) δ 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,33 (dd, J = 4,9, 2,9 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 4,9, 1,2 Hz, 1H), 6,19 (dd, J = 16,8, 2,0 Hz, 1H), 6,14 – 6,01 (m, 1H), 5,68 – 5,61 (m, 1H), 4,31 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 3,24 (dd, J = 8,0, 5,6 Hz, 1H), 2,97 (s, a, 3H), 2,90 (s, a, 3H), 2,82 (dd, J = 14,5, 5,4 Hz, 1H), 2,72 (dd, J = 14,4, 8,2 Hz, 1H). EM (ESI⁺): 412,1 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 3,06 min.

15

Ejemplo 104: ácido [(1R)-1-[[2-(4-bromo-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]-2-(2-tienil)etil]borónico (compuesto N.º 104)

Quiral Chiral



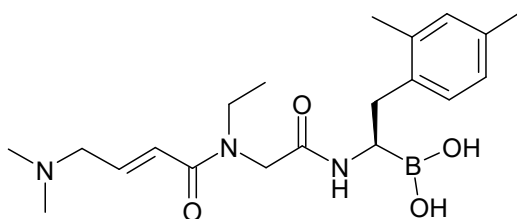
20

25

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ + 4 gotas de D₂O) δ 7,68 – 7,49 (m, 2H), 7,27 – 7,11 (m, 3H), 6,85 (dd, J = 5,1, 3,4 Hz, 1H), 6,72 – 6,63 (m, 1H), 6,17 (dd, J = 16,8, 1,9 Hz, 1H), 6,12 – 5,87 (m, 1H), 5,72 – 5,57 (m, 1H), 4,32 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 3,20 (dd, J = 7,8, 5,3 Hz, 1H), 3,01 (dd, J = 15,0, 5,1 Hz, 1H), 2,89 (dd, J = 15,0, 7,9 Hz, 1H). EM (ESI⁺): 421,1 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al 0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 4,85 min.

Ejemplo 105: ácido [(1R)-1-[[2-[(E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-etil-amino]-acetil]amino]-2-(2,4-dimetilfenil)etil]borónico (compuesto N.º 105)

Quiral Chiral



30

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,31 (s, 1H), 6,98 – 6,80 (m, 3H), 6,64 – 6,45 (m, 1H), 3,98 – 3,78 (m, 2H), 3,65 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 3,24 (s, 1H), 3,36 – 3,06 (m, 2H), 2,77 (dt, J = 12,8, 6,1 Hz, 1H), 2,57 (d, J = 17,2 Hz, 7H), 2,23 – 2,15 (m, 6H), 1,01 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 0,92 (t, J = 7,1 Hz, 1H). EM (ESI⁺): 372,3 [M+H-H₂O]. HPLC: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3,5 μm 4,6 x 50 mm - 8,1 min; 2 ml/min; 215 nm; tampón A: TFA al 0,05 %/H₂O; tampón B: TFA al

0,04 %/ACN; 0,0-0,2 min 5 % de tampón B; 0,2-8,1 min 5-100 % de tampón B; 8,1-10,0 min 100-5 % de tampón B. tR. 3,75 min.

Ejemplo 106: Actividad biológica

5 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.

10 El inmunoproteosoma humano purificado (0,25 nM) y los compuestos diluidos en serie en DMSO (intervalo de concentraciones de 30 μ M a 15 pM) o los controles se incubaron durante 20 minutos o 120 minutos (incubación larga) a 25 °C en tampón de ensayo que contenía Tris 50 mM pH 7,4, SDS al 0,03 %, EDTA 1 mM y DMSO al 1 %. 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 60 minutos de incubación a 37 °C, se mide la intensidad de fluorescencia a λ_{ex} = 350 nm y
15 λ_{em} = 450 nm con un lector de fluorescencia (lector Perkin Elmer Envision o equivalente).

La actividad LMP7 de los compuestos se resume en la tabla 1. A menos que se indique otra cosa, los resultados se obtienen tras la incubación durante 20 minutos.

20 Determinación de la actividad Beta5:

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

25 El proteosoma constitutivo humano purificado (1,25 nM) y los compuestos diluidos en serie en DMSO (intervalo de concentraciones de 30 μ M a 15 pM) o los controles se incubaron durante 20 minutos o 120 minutos (incubación larga) a 25 °C en tampón de ensayo que contenía Tris 50 mM pH 7,4, SDS al 0,03 %, EDTA 1 mM y DMSO al 1 %. 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 60 minutos de incubación a 37 °C, se mide la intensidad de fluorescencia a λ_{ex} = 350 nm y
30 λ_{em} = 450 nm con un lector de fluorescencia (lector Perkin Elmer Envision o equivalente).

En la tabla 1 se muestra la actividad Beta5 de los compuestos según la invención y su selectividad por LMP7 frente a Beta5. A menos que se indique otra cosa, los resultados se obtienen tras la incubación durante 20 minutos.

Tabla 1:

35

N.º de compuesto	IC50 de LMP7 (M)	IC50 de Beta5 (M)	Selectividad por LMP7 frente a Beta5
1	****	*	+++++
2	****	**	++++
3	***	*	+++
4	****	**	+++++
5	***	*	++++

ES 2 761 774 T3

6	***	*	+++++
7	****	**	++++
8	****	**	+++
9	****	**	+++
10	****	**	+++++
11	****	**	+++
12	****	**	++++
13	****	**	+++++
14	***	*	+++++
15	****	**	+++
16	****	*	+++++
17	****	**	+++
18	***	**	+++

ES 2 761 774 T3

19	****	**	+++
20	****	**	+
21	***	*	++
22	***	*	++
23	****	**	+++
24	***	**	++
25	***	**	+
26	****	**	+++++
27	***	*	+++
28	**	*	+
29	****	**	+++
30	***	*	+++
31	****	**	++++

ES 2 761 774 T3

32	***	*	+++
33	****	*	+++++
34	***	*	++++
35	***	*	+
36	****	***	+++
37	***	*	+++
38	*** (incubación larga)	* (incubación larga)	++++ (incubación larga)
39	** (incubación larga)	* (incubación larga)	++ (incubación larga)
40	*** (incubación larga)	* (incubación larga)	+++++ (incubación larga)
41	**** (incubación larga)	* (incubación larga)	+++++ (incubación larga)
42	**** (incubación larga)	* (incubación larga)	+++++ (incubación larga)
43	**** (incubación larga)	* (incubación larga)	+++++ (incubación larga)
44	**** (incubación larga)	* (incubación larga)	+++++ (incubación larga)

ES 2 761 774 T3

45	*** (incubación larga)	* (incubación larga)	+++++ (incubación larga)
46	**	*	++
47	*** (incubación larga)	* (incubación larga)	+++++ (incubación larga)
48	**	*	++
49	*** (incubación larga)	* (incubación larga)	++++ (incubación larga)
50	**** (incubación larga)	* (incubación larga)	+++++ (incubación larga)
51	*** (incubación larga)	* (incubación larga)	++++ (incubación larga)
52	** (incubación larga)	* (incubación larga)	++ (incubación larga)
53	** (incubación larga)	* (incubación larga)	++ (incubación larga)
54	** (incubación larga)	* (incubación larga)	++ (incubación larga)
55	**** (incubación larga)	** (incubación larga)	+++++ (incubación larga)
56	**** (incubación larga)	* (incubación larga)	+++++ (incubación larga)
57	*** (incubación larga)	* (incubación larga)	+++++ (incubación larga)

ES 2 761 774 T3

58	**	*	++
59	**** (incubación larga)	* (incubación larga)	+++++ (incubación larga)
60	**** (incubación larga)	* (incubación larga)	+++++ (incubación larga)
61	**** (incubación larga)	* (incubación larga)	+++++ (incubación larga)
62	*** (incubación larga)	* (incubación larga)	+++++ (incubación larga)
63	**** (incubación larga)	* (incubación larga)	+++++ (incubación larga)
64	*** (incubación larga)	* (incubación larga)	+++++ (incubación larga)
65	**** (incubación larga)	* (incubación larga)	+++++ (incubación larga)
66	**** (incubación larga)	* (incubación larga)	+++++ (incubación larga)
67	**** (incubación larga)	* (incubación larga)	+++++ (incubación larga)
68	*** (incubación larga)	* (incubación larga)	+++++ (incubación larga)
69	***** (incubación larga)	** (incubación larga)	+++++ (incubación larga)
70	**** (incubación larga)	* (incubación larga)	+++++ (incubación larga)

ES 2 761 774 T3

71	**** (incubación larga)	* (incubación larga)	+++++ (incubación larga)
72	*** (incubación larga)	* (incubación larga)	+++++ (incubación larga)
73	** (incubación larga)	* (incubación larga)	++ (incubación larga)
74	**** (incubación larga)	* (incubación larga)	+++++ (incubación larga)
75	*** (incubación larga)	* (incubación larga)	+++++ (incubación larga)
76	** (incubación larga)	* (incubación larga)	+ (incubación larga)
77	**** (incubación larga)	* (incubación larga)	+++++ (incubación larga)
78	**** (incubación larga)	* (incubación larga)	+++++ (incubación larga)
79	*** (incubación larga)	* (incubación larga)	+++++ (incubación larga)
80	*** (incubación larga)	* (incubación larga)	+++++ (incubación larga)
81	**** (incubación larga)	* (incubación larga)	+++++ (incubación larga)
82	**** (incubación larga)	** (incubación larga)	+++++ (incubación larga)
83	*** (incubación larga)	* (incubación larga)	+++++ (incubación larga)

ES 2 761 774 T3

84	*** (incubación larga)	* (incubación larga)	+++++ (incubación larga)
85	**** (incubación larga)	* (incubación larga)	+++++ (incubación larga)
86	**** (incubación larga)	*** (incubación larga)	+++++ (incubación larga)
87	****	*	+++++
88	**** (incubación larga)	** (incubación larga)	+++++ (incubación larga)
89	*** (incubación larga)	* (incubación larga)	+++++ (incubación larga)
90	**** (incubación larga)	* (incubación larga)	+++++ (incubación larga)
91	***	*	+++++
92	**** (incubación larga)	* (incubación larga)	+++++ (incubación larga)
93	*** (incubación larga)	* (incubación larga)	+++++ (incubación larga)
94	**** (incubación larga)	* (incubación larga)	+++++ (incubación larga)
95	**** (incubación larga)	* (incubación larga)	+++++ (incubación larga)
96	**** (incubación larga)	** (incubación larga)	+++++ (incubación larga)

97	**** (incubación larga)	* (incubación larga)	+++++ (incubación larga)
98	**** (incubación larga)	* (incubación larga)	+++++ (incubación larga)
99	**** (incubación larga)	* (incubación larga)	+++++ (incubación larga)
100	**** (incubación larga)	** (incubación larga)	+++++ (incubación larga)
101	**** (incubación larga)	* (incubación larga)	+++++ (incubación larga)
102	**** (incubación larga)	** (incubación larga)	++ (incubación larga)
103	**** (incubación larga)	** (incubación larga)	+++++ (incubación larga)
104	**** (incubación larga)	** (incubación larga)	+++++ (incubación larga)
105	**** (incubación larga)	* (incubación larga)	+++++ (incubación larga)

*: $IC_{50} > 5 \mu M$, **: $0,5 \mu M < IC_{50} < 5 \mu M$, ***: $0,05 \mu M < IC_{50} < 0,5 \mu M$, ****: $IC_{50} < 0,05 \mu M$, +: selectividad < 50 , ++: $50 \leq$ selectividad < 70 , +++: $70 \leq$ selectividad < 100 , ++++: $100 \leq$ Selectividad < 150 , +++++: Selectividad ≥ 150 , n.d: no determinado; según el método descrito anteriormente, «incubación larga» significa que la muestra se incuba durante 120 min.

5

Los ejemplos siguientes hacen referencia a medicamentos:

Ejemplo A: Viales para inyección

10 Una solución de 100 g de un principio activo de fórmula I y 5 g de hidrogenofosfato disódico en 3 litros de agua bidestilada se ajusta a pH 6,5 usando ácido clorhídrico 2 N, se esteriliza por filtración, se transfiere a viales para inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada vial para inyección contiene 5 mg del principio activo.

Ejemplo B: Supositorios

15 Una mezcla de 20 g de un principio activo de fórmula I se funde con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en los moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg del principio activo.

Ejemplo C: Solución

20 Se prepara una solución de 1 g de un principio activo de fórmula I, 9,38 g de $NaH_2PO_4 \cdot 2 H_2O$, 28,48 g de $Na_2HPO_4 \cdot 12 H_2O$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. El pH se ajusta a 6,8, la solución se lleva a 1 litro y se esteriliza mediante radiación. Esta solución puede usarse en forma de colirio.

Ejemplo D: Pomada

Se mezclan 500 mg de un principio activo de fórmula I con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

Ejemplo E: Comprimidos

5 Una mezcla de 1 kg de un principio activo de fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio se prensa de forma habitual para obtener comprimidos, de manera que cada comprimido contiene 10 mg del principio activo.

Ejemplo F: Grageas

10 Los comprimidos se prensan de forma análoga al ejemplo E y, posteriormente, se recubren de forma habitual con un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, goma de tragacanto y colorante.

Ejemplo G: Cápsulas

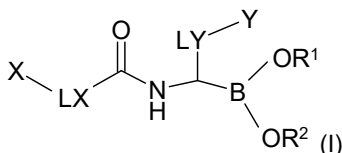
15 Se introducen 2 kg de principio activo de fórmula I dentro de cápsulas duras de gelatina de la forma habitual, de modo que cada cápsula contiene 20 mg de principio activo.

Ejemplo H: Ampollas

20 Una solución de 1 kg de principio activo de fórmula I en 60 litros de agua bidestilada se esteriliza por filtración, se transfiere a ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg del principio activo.

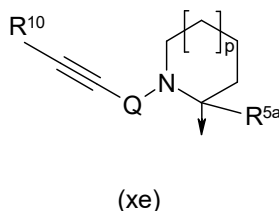
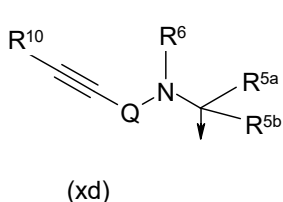
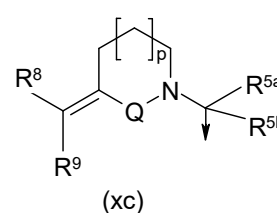
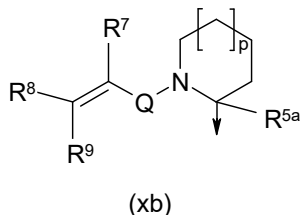
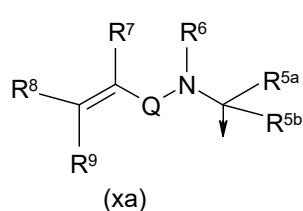
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



donde

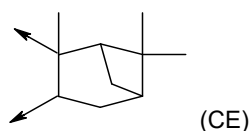
- LX indica $(CH_2)_n$, donde de 1 a 2 átomos de H pueden estar sustituidos por Hal, R^{3a} , OR^{4a} , $(CH_2)_r-OR^{4a}$, cicloalquilo C3-C6, Ar1 y/o Het2, y/o donde 1 grupo CH_2 puede estar sustituido por un grupo cicloalquilo C3-C6, O, S, SO o SO_2 ;
- LY indica $(CH_2)_m$, donde de 1 a 5 átomos de H pueden estar sustituidos por Hal, R^{3a} y/u OR^{4a} , y/o donde 1 o 2 grupos CH_2 no adyacentes pueden estar sustituidos por O, SO y/o SO_2 ;
- X indica una amida o sulfonamida α,β -insaturada de fórmula (xa), (xb), (xc), (xd) o (xe), donde los restos cíclicos de las fórmulas (xb), (xc) y (xe) están cada uno independientemente entre sí no sustituidos o mono o disustituidos con Hal, R^{3a} , OR^{4a} , $(CH_2)_r-OR^{4a}$, $COOR^{4a}$, COR^{4a} , $CONR^{4a}R^{4b}$, $NR^{4a}COR^{4b}$, $NR^{4a}R^{4b}$, Ar1, CH_2-Ar1 , HetAr y/o $CH_2-HetAr$, donde Ar1 y HetAr se fusionan o unen con el resto cíclico mediante un enlace sencillo y/o donde 1 o 2 de los grupos CH_2 cíclicos pueden estar sustituidos por C=O, O, S, NR^{4a} , SO o SO_2 ;



Q indica C=O o SO_2 ;

Y indica OR^{3c} o Cic;

R^1 , R^2 indican cada uno, independientemente entre sí, H o alquilo C1-C6, o R^1 y R^2 forman juntos un resto según la fórmula (CE)



R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} indican un alquilo C1-C6 lineal o ramificado, donde de 1 a 5 átomos de H pueden estar sustituidos por Hal, OH y/o OAlq;

R^{4a} , R^{4b} indican cada uno, independientemente entre sí, H o R^{3a} ;

R^{5a} , R^{5b} indican cada uno, independientemente entre sí, H, Hal, A1, OH, $(CH_2)_r-OR^{4a}$, Ar1 o Het1, o R^{5a} y R^{5b} forman juntos un resto cicloalquilo C3-C6;

R^6 indica H, Ar1, Het1 o A1;

R⁷, R⁹, R¹⁰ indican cada uno, independientemente entre sí, H, Hal, (CH₂)_p-A1, (CH₂)_p-Ar1, (CH₂)_p-Het1, (CH₂)_p-CN, (CH₂)_p-NO₂, (CH₂)_p-NR^{4a}R^{4b}, (CH₂)_p-COOR^{4a} o (CH₂)_p-CONR^{4a}R^{4b};

5 R⁸ indica H, Hal, (CH₂)_p-A1, (CH₂)_p-Ar1, (CH₂)_p-CN, (CH₂)_p-NO₂, (CH₂)_p-NR^{4a}R^{4b}, (CH₂)_p-COOR^{4a} o (CH₂)_p-CONR^{4a}R^{4b};

10 A1 indica alquilo C1-C6 o cicloalquilo C3-C6 lineal o ramificado, cada uno, independientemente entre sí, no sustituido o mono, di o trisustituido por Hal, Alq, CN, SR^{4a}, OR^{4a} y/o (CH₂)_r-OR^{4a}, y donde 1, 2 o 3 grupos CH₂ del cicloalquilo C3-C6 pueden estar sustituidos por O, C=O y/o NR^{4a};

Alq indica alquilo C1-C6 lineal o ramificado, donde 1 a 5 átomos de H pueden estar sustituidos por F o Cl;

15 Ar1 indica fenilo, que no está sustituido o esta mono, di o trisustituido por Hal, NO₂, CN, R^{3a}, SR^{4a}, OR^{4a}, CONR^{4a}R^{4b}, NR^{4a}COR^{4b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b}, (CH₂)_r-CONR^{4a}R^{4b}, (CH₂)_r-NR^{4a}COR^{4b}, (CH₂)_r-NR^{4a}R^{4b} y/o (CH₂)_r-OR^{4a};

20 Het1 indica un heterociclo de 5 o 6 átomos saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, donde cada heterociclo puede independientemente no estar sustituido o estar mono, di, tri, tetra o pentasustituido por Hal, NO₂, CN, R^{3a}, OR^{4a}, SR^{4a}, CONR^{4a}R^{4b}, NR^{4a}COR^{4b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b}, (CH₂)_r-CONR^{4a}R^{4b}, (CH₂)_r-NR^{4a}COR^{4b}, (CH₂)_r-NR^{4a}R^{4b} y/o (CH₂)_r-OR^{4a};

25 Ar2 indica fenilo, bifenilo o naftilo, cada uno independientemente entre sí no sustituido o mono, di o trisustituido por Hal, CN, R^{3a}, OR^{4a}, CONR^{4a}R^{4b}, NR^{4a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b}, (CH₂)_r-CONR^{4a}R^{4b}, (CH₂)_r-NR^{4a}COR^{4b}, (CH₂)_r-NR^{4a}R^{4b} y/o (CH₂)_r-OR^{4a};

30 Het2 indica un heterociclo de 5 o 6 átomos saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que no está sustituido o está mono, di o trisustituido por Hal, CN, R^{3a}, OR^{4a}, CONHR^{3a}, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b}, (CH₂)_r-CONR^{4a}R^{4b}, (CH₂)_r-NR^{4a}COR^{4b}, (CH₂)_r-NR^{4a}R^{4b} y/o (CH₂)_r-OR^{4a};

35 HetAr indica un heterociclo de 5 o 6 átomos aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que no está sustituido o está mono, di o trisustituido por Hal, CN, R^{3a}, OR^{4a}, CONR^{4a}R^{4b}, NR^{4a}COR^{4b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b}, (CH₂)_r-CONR^{4a}R^{4b}, (CH₂)_r-NR^{4a}COR^{4b}, (CH₂)_r-NR^{4a}R^{4b} y/o (CH₂)_r-OR^{4a};

40 Cic indica un hidrocarburo o heterociclo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos mono o bicíclico, cada uno, independientemente entre sí, no sustituido o mono, di, tri, tetra o pentasustituido por Hal, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONR^{4a}R^{4b}, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b}, Ar2, Het2, (CH₂)_r-SR^{3a}, (CH₂)_r-N(R^{4a})₂ y/o (CH₂)_r-OR^{4a}, donde el sistema de hidrocarburo monocíclico es aromático y al menos un anillo del hidrocarburo o heterociclo bicíclico es aromático, y donde el sistema heterocíclico contiene 1, 2, o 3 átomos de N y/u O y/o S;

n indica 0, 1, 2 o 3;

m indica 0, 1, 2, 3 o 4;

45 p indica 0, 1 o 2;

r indica 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

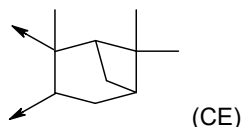
50 Hal indica F, Cl, Br o I;

y solvatos, tautómeros o estereoisómeros del mismo, así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

55 2. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R⁶ indica Ar1, Het1 o A1.

3. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde:

R¹, R² indican H o alquilo C1-C4 o R¹ y R² forman juntos un resto según la fórmula (CE)



60

y

LX está ausente o indica CH₂, donde de 1 a 2 átomos de H pueden estar sustituidos por Hal, A1, OR^{4a};

LY indica CH₂ o CH₂CH₂, donde de 1 a 2 átomos de H pueden estar sustituidos por Hal, R^{3a}, OR^{4a};

Y indica Cic;

y solvatos, tautómeros o estereoisómeros del mismo, así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde

R^{5a}, R^{5b} indican cada uno, independientemente entre sí, H, F, Cl, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, CH₃, CH₂CF₃, CH₂CHF₂, CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₃, OCF₃, OC₂H₅, CN, CH₂CN, C₂H₅OCH₃, CH₂OCH₃, OH; o R^{5a} y R^{5b} forma juntos un resto cicloalquilo C3-C6;

R⁶ indica Ar₁, HetAr o A1;

R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ indican cada uno, independientemente entre sí, H, F, Cl, (CH₂)_p-CN, (CH₂)_p-NR^{4a}R^{4b}, (CH₂)_p-COOR^{4a}, (CH₂)_p-CONR^{4a}R^{4b} o alquilo C1-C4 lineal o ramificado, donde 1 a 5 átomos de H del grupo alquilo pueden estar sustituidos por Hal;

A1 indica alquilo C1-C6 o cicloalquilo C3-C6 lineal o ramificado, cada uno, independientemente entre sí, no sustituido o mono o disustituido por Hal, CN, Alq, OR^{4a} y/o (CH₂)_r-OR^{4a}, y donde 1 o 2 grupos CH₂ del cicloalquilo C3-C6 pueden estar sustituidos por O, C=O y/o NR^{4a};

p indica 0 o 1;

y solvatos, tautómeros o estereoisómeros del mismo, así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde:

Cic indica fenilo que no está sustituido o esta mono, di o trisustituido por Hal, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONR^{4a}R^{4b}, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b}, Ar₂, Het₂ (CH₂)_r-SR^{3a}, (CH₂)_r-N(R^{4a})₂ y/o (CH₂)_r-OR^{4a}; donde, en caso de monosustitución del resto fenilo, los sustituyentes están en posición 3- o 4-, en caso de disustitución, los sustituyentes están en posición 2,3-, 2,4-, 2,5- o 3,4- y en caso de trisustitución, los sustituyentes están en posición 2,3,4-;

o

1- o 2-naftilo, 4- o 5- indanilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 1-, 2-, 4-, 5- o 6-azulenilo, 1- o 2-tetrahidronaftalina 5- o 6-ilo, 2- o 3-furilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzofurilo, 2,3-dihydrobenzofuran-2- o 3-ilo, 2- o 3-tienilo, 2- o 3-benzotienilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiofenilo, metilendioxfenilo, benzodioxan-6- o 7-ilo o 3,4-dihidro-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, cada uno independientemente entre sí, no sustituido o mono, di o trisustituido por Hal, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONR^{4a}R^{4b}, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b}, Ar₂, Het₂ (CH₂)_r-SR^{3a}, (CH₂)_r-N(R^{4a})₂ y/o (CH₂)_r-OR^{4a};

A1 indica alquilo C1-C6 o cicloalquilo C3-C6 lineal o ramificado, que no está sustituido o está mono, di o trisustituido por Hal, Alq, CN, OR^{4a} y/o (CH₂)_r-OR^{4a};

r indica cada uno, independientemente entre sí, 0, 1, 2, 3 o 4;

p indica 0 o 1;

y solvatos, tautómeros o estereoisómeros del mismo, así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

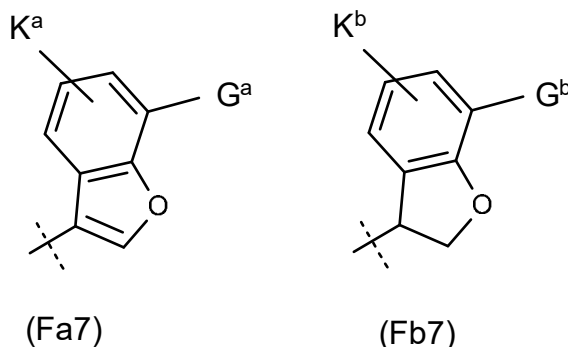
6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde:

LX está ausente o indica CH₂, donde de 1 a 2 átomos de H pueden estar sustituidos por F, Cl, CH₃, C₂H₅, OCH₃, OCF₃, OC₂H₅;

- Cic indica fenilo que no está sustituido o está mono, di o trisustituido por Hal, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONR^{4a}R^{4b}, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b}, Ar₂, Het₂ (CH₂)_r-SR^{3a}, (CH₂)_r-N(R^{4a})₂ y/o (CH₂)_r-OR^{4a}; donde, en caso de monosustitución del resto fenilo, los sustituyentes están en posición 3- o 4-, en caso de disustitución, los sustituyentes están en posición 2,3-, 2,4-, 2,5- o 3,4- y en caso de trisustitución, los sustituyentes están en posición 2,3,4-;
- o
- 1- o 2-naftilo, 2- o 3-benzofurilo, 2,3-dihidrobenzofuran-2- o 3-ilo, 2- o 3-tienilo, 2- o 3-benzotienilo, o 2- o 3-indolilo, cada uno independientemente entre sí, no sustituido o mono, disustituido o trisustituido por Hal, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONR^{4a}R^{4b}, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b}, Ar₂, Het₂, (CH₂)_r-SR^{3a}, (CH₂)_r-N(R^{4a})₂ y/o (CH₂)_r-OR^{4a};
- A1 indica alquilo C1-C6 o cicloalquilo C3-C6 lineal o ramificado, que no está sustituido o está mono, di o trisustituido por Hal, Alq, CN, OR^{4a} y/o (CH₂)_r-OR^{4a};
- r indica cada uno, independientemente entre sí, 0, 1, 2, 3 o 4;
- p indica 0 o 1;
- y solvatos, tautómeros o estereoisómeros del mismo, así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.
7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde:
- R¹, R² indican H o alquilo C1-C4 o R¹ y R² forman juntos un resto según la fórmula (CE);
- LX está ausente o indica CH₂, indica CH₂, donde de 1 a 2 átomos de H pueden estar sustituidos por F, Cl, CH₃, C₂H₅, OCH₃, OCF₃, OC₂H₅;
- LY indica CH₂ o CH₂CH₂, donde de 1 a 2 átomos de H pueden estar sustituidos por Hal, R^{3b}, OR^{4b};
- Y indica Cic;
- R^{5a}, R^{5b} indican cada uno, independientemente entre sí, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, CH₃, CH₂CF₃, CH₂CHF₂, CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₃, OCF₃, OC₂H₅, CH₂CN, CH₂OCH₃, OH; o R^{5a} y R^{5b} forman juntos un resto cicloalquilo C3-C6;
- R⁶ indica metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, ciclobutilo, CH₂CF₃, CH₂CHF₂, CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₃, OCF₃, CH₂CN, CH₂OCH₃; o fenilo, que no está sustituido o está mono o disustituido por F, Cl, Br, CN, Alq, OAlq, CONR^{4a}R^{4b} y/o (CH₂)_r-OR^{4a};
- R⁷, R⁹, R¹⁰ indican cada uno, independientemente entre sí, cicloalquilo C3-C6, Ar₁, Het₁, (CH₂)₁₋₂-NR^{4a}R^{4b}, COOR^{4a}, CN o NO₂; o alquilo C1-C4 lineal o ramificado, donde de 1 a 5 átomos de H del grupo alquilo pueden estar sustituidos por Hal;
- R⁸ indica cicloalquilo C3-C6, Ar₁, (CH₂)₁₋₂-NR^{4a}R^{4b}, COOR^{4a}, CN o NO₂; o alquilo C1-C4 lineal o ramificado, donde de 1 a 5 átomos de H del grupo alquilo pueden estar sustituidos por Hal;
- Cic indica fenilo que no está sustituido o está mono, di o trisustituido por Hal, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONR^{4a}R^{4b}, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b}, Ar₂, Het₂ (CH₂)_r-SR^{3a}, (CH₂)_r-N(R^{4a})₂ y/o (CH₂)_r-OR^{4a}; donde, en caso de monosustitución del resto fenilo, los sustituyentes están en posición 3- o 4-, en caso de disustitución, los sustituyentes están en posición 2,3,4-;
- o
- 1- o 2-naftilo, 2- o 3-benzofurilo, 2,3-dihidrobenzofuran-2- o 3-ilo, 2- o 3-tienilo, 2- o 3-benzotienilo, o 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, cada uno independientemente entre sí, no sustituido o mono, disustituido o trisustituido por Hal, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONR^{4a}R^{4b}, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b}, Ar₂, Het₂, (CH₂)_r-SR^{3a}, (CH₂)_r-N(R^{4a})₂ y/o (CH₂)_r-OR^{4a};
- A1 indica R^{3a} o cicloalquilo C3-C6, que no está sustituido o está mono, di o trisustituido por Hal, Alq, CN, OR^{4a} y/o (CH₂)_r-OR^{4a};
- r indica cada uno, independientemente entre sí, 0, 1, 2, 3 o 4;
- p indica 0 o 1;

y solvatos, tautómeros o estereoisómeros del mismo, así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

- 5 **8.** Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R^7 y R^9 indican cada uno, independientemente entre sí, H, C_2H_5 , CF_3 , OCH_3 , OC_2H_5 , $COCF_3$, Cl o F; y R^8 indica H, F, Cl, $(CH_2)_{1-2}-CN$, $(CH_2)_{1-2}-NR^{4a}R^{4b}$, $(CH_2)_{1-2}-COOR^{4a}$, $(CH_2)_p-CONR^{4a}R^{4b}$ o alquilo C1-C4 lineal o ramificado, donde de 1 a 5 átomos de H del grupo alquilo pueden estar sustituidos por Hal.
- 10 **9.** Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde
- X es un resto de fórmula xa);
- 15 R^{5a} , R^{5b} indican cada uno H o R^{5a} es H y R^{5b} indica metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, CH_3 , CH_2CF_3 , CH_2CHF_2 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OCH_3 , OCF_3 , OC_2H_5 , CH_2CN , CH_2OCH_3 , OH; y
- LX está ausente o es CH_2 o es CF_2 , preferiblemente LX está ausente.
- 20 **10.** Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R^7 y R^9 indican cada uno, independientemente entre sí, H, Cl, F y R^8 indica cicloalquilo C3-C6, Ar1, $COOR^{4a}$, CN o NO_2 .
- 11.** Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R^7 y R^9 indican H y R^8 indica H, CH_3 , cicloalquilo C3-C6, Ar1, $(CH_2)_{1-2}-NR^{4a}R^{4b}$, $COOR^{4a}$, CN o NO_2 (CH_3 , CF_3 , OCH_3 , OCF_3 , $CH_2N(CH_3)_2$, $COOCH_3$ o $COOC_2H_5$, COoisopropilo).
- 25 **12.** Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R^7 , R^8 y R^9 indican H.
- 13.** Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde R^7 y R^9 indican H y R^8 indica cicloalquilo C3-C6, Ar1, $(CH_2)_{1-2}-NR^{4a}R^{4b}$, $COOR^{4a}$, CN o NO_2 (preferiblemente CH_3 , CF_3 , OCH_3 , OCF_3 , $CH_2N(CH_3)_2$, $COOCH_3$ o $COOC_2H_5$).
- 30 **14.** Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R^6 indica ciclopropilo, Ar1, Het1, cada uno independientemente entre sí, no sustituido, mono, disustituido o trisustituido por Hal, CN, OCH_3 , metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ciclopropilo, CH_2-CF_3 , CH_2-CHF_2 .
- 35 **15.** Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde:
- X es un resto de fórmula xa);
- 40 R^{5a} , R^{5b} indican cada uno H o R^{5a} es H y R^{5b} indica metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, CH_3 , CH_2CF_3 , CH_2CHF_2 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OCH_3 , OCF_3 , OC_2H_5 , CH_2CN , CH_2OCH_3 , OH; y
- LX está ausente o es CH_2 o es CF_2 , preferiblemente LX está ausente;
- 45 Cic indica 2- o 3-tienilo no sustituido o mono o disustituido; fenilo no sustituido o 3-, 4-, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 3,4- o 2,3,4-sustituido o naftilo no sustituido o 1- o 2-mono o disustituido, donde en cada caso los sustituyentes se seleccionan cada uno, independientemente entre sí, entre un grupo compuesto por Hal, CN, R^{3a} , OR^{3a} , $CONHR^{3a}$, $CONR^{3b}R^{3a}$, $CONH_2$, $NR^{3a}COR^{3b}$, SO_2R^{3a} , SOR^{3a} , NHR^{3a} , $N(R^{3a})_2$, $(CH_2)_r-SR^{3a}$, $(CH_2)_r-N(R^{4a})_2$ y/o $(CH_2)_r-A2$;
- 50 o
- Cic es un resto según la fórmula (Fa7) o (Fb7)



donde,

5 G^a indica F, Cl, Br, CN, R^{3a} , OR^{3a} , $CONHR^{3a}$, $CONR^{3b}R^{3a}$, $CONH_2$, $NR^{3a}COR^{3b}$, SO_2R^{3a} , SOR^{3a} , NHR^{3a} , $N(R^{3a})_2$, $(CH_2)_r-SR^{3a}$, $(CH_2)_r-N(R^{4a})_2$ y/o $(CH_2)_r-A2$;

10 G^b indica H, F, Cl, Br, CN, R^{3a} , OR^{3a} , $CONHR^{3a}$, $CONR^{3b}R^{3a}$, $CONH_2$, $NR^{3a}COR^{3b}$, SO_2R^{3a} , SOR^{3a} , NHR^{3a} , $N(R^{3a})_2$, $(CH_2)_r-SR^{3a}$, $(CH_2)_r-N(R^{4a})_2$ y/o $(CH_2)_r-A2$;

15 K^a , K^b indican cada uno, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, CN, R^{3a} , OR^{3a} , $CONHR^{3a}$, $CONR^{3b}R^{3a}$, $CONH_2$, $NR^{3a}COR^{3b}$, SO_2R^{3a} , SOR^{3a} , NHR^{3a} , $N(R^{3a})_2$, $(CH_2)_r-SR^{3a}$, $(CH_2)_r-N(R^{4a})_2$ y/o $(CH_2)_r-A2$;

20 R^{3a} , R^{3b} y R^{3c} indican cada uno, independientemente entre sí, alquilo C1-C3 lineal o ramificado, donde de 1 a 5 átomos de H pueden estar sustituidos por F, Cl, OH y/u OCH_3 , OC_2H_5 ;

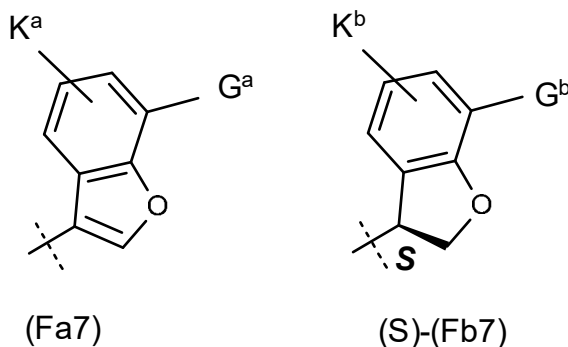
r indica 1 o 2

25 y solvatos, tautómeros o estereoisómeros del mismo, así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

30 **16.** Un compuesto según la reivindicación 15, donde Cic indica 2- o 3-tienilo no sustituido o mono o disustituido; fenilo no sustituido o 3-, 4-, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 3,4- o 2,3,4-sustituido o 1- o 2-naftilo no sustituido o mono o disustituido, donde en cada caso los sustituyentes se seleccionan cada uno, independientemente entre sí, entre un grupo compuesto por Hal, CN, R^{3a} , OR^{3a} , $CONHR^{3a}$, $CONR^{3b}R^{3a}$, $CONH_2$, $NR^{3a}COR^{3b}$, SO_2R^{3a} , SOR^{3a} , NHR^{3a} , $N(R^{3a})_2$, $(CH_2)_r-SR^{3a}$, $(CH_2)_r-N(R^{4a})_2$ y/o $(CH_2)_r-A2$;

o

35 Cic es un resto según la fórmula (Fa7) o (S)-(Fb7)



donde,

35 G^a indica F, Cl, Br, CN, R^{3a} , OR^{3a} , $CONHR^{3a}$, $CONR^{3b}R^{3a}$, $CONH_2$, $NR^{3a}COR^{3b}$, SO_2R^{3a} , SOR^{3a} , NHR^{3a} , $N(R^{3a})_2$, $(CH_2)_r-SR^{3a}$, $(CH_2)_r-N(R^{4a})_2$ y/o $(CH_2)_r-A2$;

40 G^b indica H, F, Cl, Br, CN, R^{3a} , OR^{3a} , $CONHR^{3a}$, $CONR^{3b}R^{3a}$, $CONH_2$, $NR^{3a}COR^{3b}$, SO_2R^{3a} , SOR^{3a} , NHR^{3a} , $N(R^{3a})_2$, $(CH_2)_r-SR^{3a}$, $(CH_2)_r-N(R^{4a})_2$ y/o $(CH_2)_r-A2$;

K^a, K^b indican cada uno, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONHR^{3a}, CONR^{3b}R^{3a}, CONH₂, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NHR^{3a}, N(R^{3a})₂, (CH₂)_r-SR^{3a}, (CH₂)_r-N(R^{4a})₂ y/o (CH₂)_r-A2;

R^{3a}, R^{3b} y R^{3c} indican cada uno, independientemente entre sí, alquilo C1-C3 lineal o ramificado, donde de 1 a 5 átomos de H pueden estar sustituidos por F, Cl, OH y/u OCH₃, OC₂H₅;

r indica 1 o 2

y solvatos, tautómeros o estereoisómeros del mismo, así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

17. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 15 o 16, donde Cic indica

fenilo no sustituido o 3-, 4-, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 3,4- o 2,3,4-sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan cada uno, independientemente entre sí, entre un grupo compuesto por Hal, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONHR^{3a}, CONR^{3b}R^{3a}, CONH₂, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NHR^{3a}, N(R^{3a})₂, (CH₂)_r-SR^{3a}, (CH₂)_r-N(R^{4a})₂ y/o (CH₂)_r-A2;

o

Cic es un resto según la fórmula (Fa7), (Fb7) o (S)-(Fb7), donde

G^a indica F, Cl, CH₃, C₂H₅, CF₃, OCH₃, OC₂H₅, COCF₃, SCH₃, SC₂H₅, CH₂OCH₃, N(CH₃)₂, CH₂N(CH₃)₂ o N(C₂H₅)₂;

G^b indica H, F, Cl, CH₃, C₂H₅, CF₃, OCH₃, OC₂H₅, COCF₃, SCH₃, SC₂H₅, CH₂OCH₃, N(CH₃)₂, CH₂N(CH₃)₂ o N(C₂H₅)₂;

K^a, K^b indican cada uno, independientemente entre sí, H, F, Cl, CH₃, C₂H₅, CF₃, OCH₃, OC₂H₅, COCF₃, SCH₃, SC₂H₅, CH₂OCH₃, N(CH₃)₂, CH₂N(CH₃)₂ o N(C₂H₅)₂;

y solvatos, tautómeros o estereoisómeros del mismo, así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

18. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el resto de ácido borónico muestra una configuración (R)

Cic indica fenilo no sustituido o 3-, 4-, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 3,4- o 2,3,4-sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan cada uno, independientemente entre sí, entre un grupo compuesto por Hal, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONHR^{3a}, CONR^{3b}R^{3a}, CONH₂, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NHR^{3a}, N(R^{3a})₂, (CH₂)_r-SR^{3a}, (CH₂)_r-N(R^{4a})₂ y/o (CH₂)_r-A2;

o

Cic es un resto según la fórmula (Fa7), (Fb7) o (S)-(Fb7), donde

G^a indica F, Cl, CH₃, C₂H₅, CF₃, OCH₃, OC₂H₅, COCF₃, SCH₃, SC₂H₅, CH₂OCH₃, N(CH₃)₂, CH₂N(CH₃)₂ o N(C₂H₅)₂;

G^b indica H, F, Cl, CH₃, C₂H₅, CF₃, OCH₃, OC₂H₅, COCF₃, SCH₃, SC₂H₅, CH₂OCH₃, N(CH₃)₂, CH₂N(CH₃)₂ o N(C₂H₅)₂;

K^a, K^b indican cada uno, independientemente entre sí, H, F, Cl, CH₃, C₂H₅, CF₃, OCH₃, OC₂H₅, COCF₃, SCH₃, SC₂H₅, CH₂OCH₃, N(CH₃)₂, CH₂N(CH₃)₂ o N(C₂H₅)₂;

y solvatos, tautómeros o estereoisómeros del mismo, así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

19. Compuestos según la reivindicación 1, seleccionados entre el grupo compuesto por:

ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-(2-fluoro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]-etil]borónico;

ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-(4-fluoro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]-etil]borónico;

ácido [(1R)-1-[[2-[but-2-inoil(propil)amino]acetil]amino]-2-(2,4-dimetilfenil)etil]-borónico;

ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-(3-fluoro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]-etil]borónico;

ácido [(1R)-2-(3,4-dimetilfenil)-1-[[2-[prop-2-enoil(propil)amino]acetil]amino]etil]borónico;

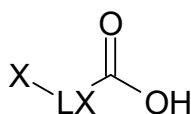
ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-[prop-2-enoil(propil)amino]acetil]amino]etil]borónico;

ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-(N-prop-2-inoil)anilino]acetil]amino]etil]-borónico;
 ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[(1-prop-2-enoilindolin-2-carbonil)amino]etil]-borónico;
 ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-[N-prop-2-enoil-4-(trifluorometoxi)anilino]-acetil]amino]etil]borónico;
 ácido [(1R)-2-(3,4-dimetilfenil)-1-[[2-[metil(vinilsulfonil)amino]acetil]amino]etil]borónico;
 5 ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-[metil(prop-2-inoil)amino]-acetil]amino]-etil]borónico;
 ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-[etil(prop-2-inoil)amino]-acetil]amino]etil]-borónico;
 ácido [(1R)-2-(3,4-dimetilfenil)-1-[[2-[etil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]etil]-borónico;
 ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-[metil(vinilsulfonil)amino]acetil]amino]-etil]borónico;
 10 ácido [(1R)-2-(3,4-dimetilfenil)-1-[[2-[metil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-etil]borónico;
 ácido [(1R)-2-(3,4-dimetilfenil)-1-[[2-(N-prop-2-enoil)anilino]acetil]amino]etil]- borónico;
 ácido [(1R)-1-[[2-[[Z]-but-2-enoil]-etil-amino]acetil]amino]-2-(2,4-dimetilfenil)-etil]borónico;
 ácido [(1R)-1-[[2-[but-2-inoil(etil)amino]acetil]amino]-2-(2,4-dimetilfenil)etil]- borónico;
 15 ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-[etil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-(2,4-dimetilfenil)etil]-borónico;
 ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-[etil-(Z)-2-metilbut-2-enoil]amino]acetil]-amino]etil]borónico;
 ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-[etil-(E)-2-metilbut-2-enoil]amino]acetil]-amino]etil]borónico;
 ácido [(1R)-1-[[2-[[E]-but-2-enoil]-etil-amino]acetil]amino]-2-(2,4-dimetilfenil)-etil]borónico;
 ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-[etil(3-metilbut-2-enoil)amino]acetil]-amino]etil]borónico;
 20 ácido [(1R)-2-(4-clorofenil)-1-[[2-[etil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]etil]-borónico;
 ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-(N-prop-2-enoil)anilino]acetil]amino]etil]- borónico;
 ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-[isopropil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]etil]borónico;
 ácido [(1R)-1-[[2-[etil(2-metilprop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-fenil-etil]- borónico;
 ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-[etil(vinilsulfonil)amino]acetil]amino]etil]-borónico;
 25 ácido [(1R)-1-[[2-[etil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-(4-fluorofenil)etil]-borónico;
 ácido [(1R)-1-[[2-[etil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-(p-tolil)etil]borónico;
 ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-[etil(2-metilprop-2-enoil)amino]acetil]-amino]etil]borónico;
 ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-[metil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-etil]borónico;
 ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-[etil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]etil]-borónico;
 30 ácido [(1R)-1-[[2-[isopropil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-fenil-etil]borónico;
 ácido [(1R)-2-(benzofuran-3-il)-1-[[2-[etil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]etil]-borónico;
 ácido [(1R)-1-[[2-[etil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-fenil-etil]borónico;
 ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-(2R)-1-prop-2-enoil]piperidin-2-carbonil]amino]etil]borónico;
 ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-(2S)-1-prop-2-enoil]piperidin-2-carbonil]amino]etil]borónico;
 35 ácido [(1R)-2-(2,4-diclorofenil)-1-[[2-[etil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]etil]-borónico;
 ácido [(1R)-1-[[2-(2,3-difluoro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]-2-(2,4-dimetilfenil)etil]borónico;
 ácido [(1R)-1-[[2-(2,5-difluoro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]-2-(2,4-dimetilfenil)etil]borónico;
 ácido [(1R)-1-[[2-(2,6-difluoro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]-2-(2,4-dimetilfenil)etil]borónico;
 ácido [(1R)-1-[[2-(2-fluoro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]-2-fenil-etil]borónico;
 40 ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-(2R)-2-(N-prop-2-enoil)anilino]propanoil]-amino]etil]borónico;
 ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-(2S)-2-(N-prop-2-enoil)anilino]propanoil]-amino]etil]borónico;
 ácido [(1R)-2-(3,4-dimetilfenil)-1-[[2-(2R)-2-(N-prop-2-enoil)anilino]propanoil]-amino]etil]borónico;
 ácido [(1R)-2-(3,4-dimetilfenil)-1-[[2-(2S)-2-(N-prop-2-enoil)anilino]propanoil]-amino]etil]borónico;
 45 ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-(2S)-2-[metil(prop-2-enoil)amino]propanoil]amino]etil]borónico;
 ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-[etil-(E)-4-metoxi-4-oxo-but-2-enoil]amino]acetil]amino]etil]borónico;
 ácido [(1R)-2-(2,4-diclorofenil)-1-[[2-(2R)-1-prop-2-enoil]piperidin-2-carbonil]amino]etil]borónico;
 ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-(2R)-2-[metil(prop-2-enoil)amino]propanoil]amino]etil]borónico;
 ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-(2R)-1-prop-2-enoil]pirrolidin-2-carbonil]amino]etil]borónico;
 50 ácido [(1R)-2-(2,4-diclorofenil)-1-[[2-(2R)-1-prop-2-enoil]pirrolidin-2-carbonil]amino]etil]borónico;
 ácido [(1R)-2-(4-clorofenil)-1-[[2-(2-fluoro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]-amino]etil]borónico;
 ácido [(1R)-1-[[2-[cianometil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-(2,4-dimetilfenil)etil]borónico;
 ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-[prop-2-enoil(2,2,2-trifluoroetil)amino]acetil]amino]etil]borónico;
 55 ácido [(1R)-2-(2,4-dimetilfenil)-1-[[2-(2S)-1-prop-2-enoil]pirrolidin-2-carbonil]amino]etil]borónico;
 ácido [(1R)-1-[[2-[ciclopropil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-(2,4-dimetilfenil)etil]borónico;
 ácido [(1R)-2-(2,4-diclorofenil)-1-[[2-[prop-2-enoil(2,2,2-trifluoroetil)amino]-acetil]amino]etil]borónico;
 ácido [(1R)-2-(3,4-dimetilfenil)-1-[[2-[prop-2-enoil(2,2,2-trifluoroetil)-amino]acetil]amino]etil]borónico;
 ácido [(1R)-1-[[2-[[E]-4-(dimetilamino)-4-oxo-but-2-enoil]-etil-amino]acetil]-amino]-2-(2,4-dimetilfenil)etil]borónico;
 60 ácido [(1R)-1-[[2-[cianometil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-(3,4-dimetilfenil)etil]borónico;
 ácido [(1R)-1-[[2-[etil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]etil]borónico;
 ácido [(1R)-2-(3,4-diclorofenil)-1-[[2-[etil(prop-2-enoil)amino]acetil]-amino]etil]borónico;
 ácido [(1R)-2-(3,4-diclorofenil)-1-[[2-[metil(prop-2-enoil)amino]acetil]-amino]etil]borónico;
 ácido [(1R)-1-[[2-[metil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]etil]borónico;
 ácido [(1R)-2-(3,4-dimetilfenil)-1-[[2-(2S)-2-[metil(prop-2-enoil)amino]propanoil]amino]etil]borónico;
 ácido [(1R)-1-[[2-[ciclopropil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-(3,4-diclorofenil)etil]borónico;
 ácido [(1R)-1-[[2-[ciclopropil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-(2,4-diclorofenil)etil]borónico;

ácido [(1R)-1-[[2-[ciclopropil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-(3,4-dimetilfenil)etil]borónico;
 ácido [(1R)-1-[[2-[etil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-(2,3,4-trimetilfenil)etil]borónico;
 ácido [(1S)-1-[[2-[metil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico;
 ácido [(1R)-1-[[2-[metil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-(2,3,4-trimetilfenil)etil]borónico;
 5 ácido [(1R)-1-[[2-[metil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-(3-tienil)etil]-borónico;
 ácido [(1S)-1-[[2-[etil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-(3-tienil)etil]-borónico;
 ácido [(1R)-1-[[2-[etil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-(3-tienil)etil]-borónico;
 ácido [(1R)-1-[[2-(2-fluoro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico;
 ácido [(1R)-1-[[2-[etil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-(1-naftil)etil]-borónico;
 10 ácido [(1R)-1-[[2-[metil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-(1-naftil)etil]-borónico;
 ácido [(1R)-1-[[2-[etil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-(2-naftil)etil]-borónico;
 ácido [(1R)-1-[[2-[metil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-(2-naftil)etil]-borónico;
 ácido [(1R)-1-[[2-[2,2-difluoroetil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-(3,4-dimetilfenil)etil]borónico;
 ácido [(1R)-1-[[2-[2,2-difluoroetil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-(2,4-dimetilfenil)etil]borónico;
 15 ácido [(1R)-2-(2,4-diclorofenil)-1-[[2-[metil(prop-2-enoil)amino]acetil]-amino]etil]borónico;
 ácido [(1R)-2-(benzofuran-3-il)-1-[[2-(2-fluoro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]-amino]etil]borónico;
 ácido [(1R)-1-[[2-(2-cloro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]-2-(2,4-dimetilfenil)etil]borónico;
 ácido [(1R)-2-(3,4-dimetilfenil)-1-[[2-(prop-2-enoilamino)acetil]-amino]etil]borónico;
 20 ácido [(1R)-1-[[2-(2-cloro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico;
 ácido [(1R)-1-[[2-[ciclopropil(prop-2-enoil)amino]acetil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico;
 ácido [(1R)-1-[[2-(2-fluoro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]-2-[(3R)-7-metil-2,3-dihidrobenzofuran-3-il]etil]-
 borónico;
 ácido [(1R)-1-[[2-(N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico;
 25 ácido [1-[[2-(2-etil-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]-2-(3-tienil)etil]-borónico;
 ácido [(1R)-1-[[2-(3-etil-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico;
 ácido [(1R)-1-[[2-(3,5-dicloro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico;
 ácido [(1R)-1-[[2-(4-etil-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico;
 ácido [(1R)-1-[[2-(3,4-dicloro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico;
 30 ácido [(1R)-2-(3-fluorofenil)-1-[[2-(2-fluoro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]etil]borónico;
 ácido [(1R)-1-[[2-(3,4-dimetoxi-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico;
 ácido [(1R)-2-[(3S)-2,3-dihidrobenzofuran-3-il]-1-[[2-(2-fluoro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]etil]borónico;
 ácido [(1R)-1-[[2-(2-fluoro-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]-3-fenil-propil]borónico;
 ácido [(1R)-1-[[2-[3-(dimetilcarbamoil)-N-prop-2-enoil-anilino]acetil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico;
 35 ácido [(1R)-1-[[2-[4-(dimetilcarbamoil)-N-prop-2-enoil-anilino]acetil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico;
 ácido [(1R)-1-[[2-(4-bromo-N-prop-2-enoil-anilino)acetil]amino]-2-(2-tienil)etil]borónico;
 ácido [(1R)-1-[[2-[(E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-etil-amino]acetil]amino]-2-(2,4-dimetilfenil)etil]borónico;

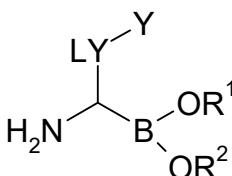
y solvatos, tautómeros o estereoisómeros de los mismos, así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

20. Proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I) según las reivindicaciones 1-7 y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, **caracterizado porque** un compuesto de fórmula (III)



(III)

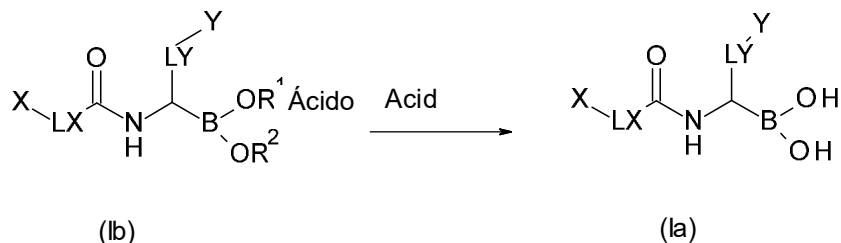
se acopla con un compuesto de fórmula (VI)



(IV)

donde todos los restos de fórmula (III) y fórmula (IV) son como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y donde el compuesto obtenido de fórmula (Ib) se convierte posteriormente en un compuesto de fórmula (Ia) mediante el tratamiento con HCl, HBr, HI y/o TFA, en presencia o ausencia de un exceso de ácido borónico de bajo peso molecular

5



- 10
21. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 y los solvatos, tautómeros o estereoisómeros del mismo, así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, como principio activo, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15
22. Una composición farmacéutica según la reivindicación 21 que además comprende un segundo principio activo y los solvatos, tautómeros o estereoisómeros del mismo, así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, donde ese segundo principio activo es distinto de un compuesto de fórmula (I) donde todos los restos son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19.
- 20
23. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 y/o los solvatos, tautómeros o estereoisómeros de los mismos, así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y opcionalmente un transportador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 25
24. Medicamentos según la reivindicación 23 que comprende al menos un principio activo de medicamento adicional.
- 30
25. Compuestos de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 y sus solvatos, tautómeros o estereoisómeros de los mismos, así como las sales fisiológicamente aceptables de cada una de las anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en la prevención y/o tratamiento de enfermedades que se ven afectadas por la inhibición de LMP7, donde la enfermedad es una anomalía inmunorreguladora o neoplasia maligna hematológica.
- 35
26. Compuestos para su uso según la reivindicación 25, donde la anomalía inmunorreguladora es una enfermedad autoinmunitaria o inflamatoria crónica seleccionada entre el grupo compuesto por: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide crónica, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), aterosclerosis, escleroderma, hepatitis autoinmune, síndrome de Sjögren, nefritis lúpica, glomerulonefritis, artritis reumatoide, psoriasis, miastenia gravis, nefropatía por inmunoglobulina A, vasculitis, rechazo de trasplante, miositis, púrpura de Henoch-Schönlein y asma; y donde la neoplasia maligna hematológica es una enfermedad seleccionada entre el grupo compuesto por: mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide aguda, linfoma de células del manto.
- 40
27. Set o kit compuesto por envases independientes de
- 45
- (a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones,
- y
- (b) una cantidad eficaz de un principio activo adicional de un medicamento.