PCT

Print Out (Original in Electronic Form)

VIII-2-1	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application ANACOR PHARMACEUTICALS, INC. is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(iv)		an assignment from AKAMA, Tsutomu to ANACOR PHARMACEUTICALS, INC., dated 07 July 2016 (07.07.2016)
VIII-2-1(iv)		an assignment from CARTER, David Scott to ANACOR PHARMACEUTICALS, INC., dated 07 July 2016 (07.07.2016)
VIII-2-1(iv)		an assignment from HALLADAY, Jason S. to ANACOR PHARMACEUTICALS, INC., dated 07 July 2016 (07.07.2016)
VIII-2-1(iv)		an assignment from JACOBS, Robert T. to ANACOR PHARMACEUTICALS, INC., dated 07 July 2016 (07.07.2016)
VIII-2-1(iv)		an assignment from LIU, Yang to ANACOR PHARMACEUTICALS, INC., dated 07 July 2016 (07.07.2016)
VIII-2-1(iv)		an assignment from PLATTNER, Jacob J. to ANACOR PHARMACEUTICALS, INC., dated 03 April 2017 (03.04.2017)
VIII-2-1(iv)		an assignment from ZHANG, Yong-Kang to ANACOR PHARMACEUTICALS, INC., dated 07 July 2016 (07.07.2016)
VIII-2-1(iv)		an assignment from WITTY, Michael John to GLOBAL ALLIANCE FOR LIVESTOCK VETERINARY MEDICINES, dated 16 February 2017 (16.02.2017)
VIII-2-1(iv)		an assignment from GLOBAL ALLIANCE FOR LIVESTOCK VETERINARY MEDICINES to ANACOR PHARMACEUTICALS, INC., dated 21 February 2017 (21.02.2017)

ÉSTERES DE OXABOROL Y SUS USOS

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los tripanosomátidos son un grupo de protozoos cinetoplastos distinguidos por tener solamente un único flagelo. Los tripanosomátidos son responsables de enfermedades como la tripanosomiasis Sudamericana (enfermedad de Chagas) y la tripanosomiasis Animal Africana (AAT).

La enfermedad de Chagas, causada por el parásito protozoario *Trypanosoma cruzi*, es endémica para muchos países de América Latina. La Organización Mundial de la salud ha calculado que 16-18 millones de personas están actualmente infectadas y 90 millones están en riesgo de contraer la infección (OMS 2002, Schofield et al., 2006). La carga mundial estimada de la enfermedad es de 649,000 años de vida ajustados a la discapacidad (el número de años saludables de vida perdidos por muerte prematura y discapacidad). Causando alrededor de 14,000 muertes cada año, la enfermedad de Chagas mata a más personas en América Latina que cualquier otra enfermedad parasitaria, incluyendo malaria.

T. cruzi es transmitido por varios vectores de insectos que pertenecen a la familia de Reduviidae. La transmisión a los seres humanos depende de las condiciones

de vida, estos insectos habitan en casas de barro y paja que son comunes en áreas socioeconómicas más bajas. La infección se puede adquirir también por consumir alimentos contaminados, congénitamente, o a través de transfusión de sangre o trasplante de órganos. La fase aguda de la infección por *T. cruzi* es controlada generalmente por la respuesta inmune emergente y es leve o asintomática y por lo tanto a menudo no es detectada. Sin embargo, la gran mayoría de las personas infectadas no libran la infección y por lo tanto permanecen crónicamente infectadas; 30-40% de éstas eventualmente desarrollará enfermedades cardiacas o gastrointestinales potencialmente mortales. El Chagas crónico sigue siendo una enfermedad incurable que causa incapacidad grave a largo plazo o la muerte en aproximadamente un tercio de las personas infectadas. Además, la incapacidad causada por la enfermedad de Chagas crónica tiene un gran impacto social y económico, incluyendo el desempleo y disminución de la capacidad de generar ingresos. De una estimación de 2012 por la Organización Mundial de la Salud, más de 500,000 años de vida ajustada-con incapacidad (AVAD) fueron atribuibles a la enfermedad de Chagas (Moncayo A, Ortiz Yanine *M. Ann Trop Med Parasitol.* 2006;100:663-677). Además de la pérdida de la productividad, los gastos médicos para el tratamiento

de personas infectadas que desarrollan graves problemas cardíacos o digestivos crónicos son altos.

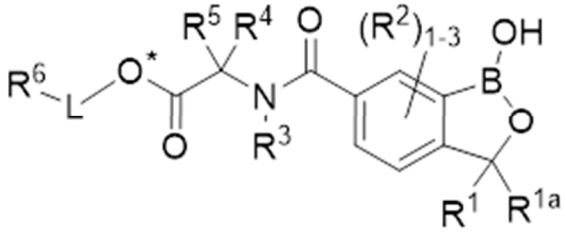
Durante mucho tiempo se ha establecido que el *T. cruzi* puede infectar a perros, particularmente a los que están al aire libre en el Sur de Estados Unidos, Centro y Sudamérica. Un estudio reciente en Texas sugirió que los perros de refugio sirven como un buen centinela para todos los perros y demostró que -9% de los perros de refugio evaluados en Texas albergaba T. cruzi. En Texas, la infección por T. cruzi en los perros se considera un "padecimiento notorio", cualquier perro que resulte albergar el parásito debe ser reportado a Servicios de Salud del Departamento de Estado de Texas. Como no existe ningún tratamiento aprobado para la enfermedad de Chagas en los perros, los animales pueden ser sacrificados.

La tripanosomiasis animal africana es endémica a 37 países africanos, afectando a ganado en 10 millones de km^2 de tierras cultivables y sigue siendo una importante limitación para la producción agrícola, en particular a la producción de ganado en estas áreas. La tripanosomiasis también es frecuente en Centro y Sudamérica. La enfermedad es causada principalmente por tres parásitos protozoos: *Trypanosoma congolense (T. congolense)*, *T. vivax* y *T. evansi*y es vectorizada por la mosca tsetsé y, *T. evansi*, también es mecánicamente trasladada de huésped a huésped

por el *spp. tabanus* de mosca penetrante. La enfermedad se caracteriza por anemia progresiva, pérdida de condición y lasitud con episodios recurrentes de fiebre y parasitemia. La severidad de la enfermedad varía con las especies, raza, edad y estado de salud de la *Trypanosoma* de los animales infectados. En ganado, esta infección provoca mayor mortalidad y morbilidad con efectos negativos significativos sobre el crecimiento, lactación, edad al destete y el peso. En animales de tiro, la potencia, la velocidad y la distancia cubiertas al día también son impactadas. La tripanosomiasis tiene un importante impacto económico en la producción de ganado en África y, si no es tratada, generalmente resulta en una enfermedad crónica con alta mortalidad. La tripanosomiasis se ha estimado que cuesta a los agricultores de ganado africano de $2 a 5 billones de dólares al año. En ausencia de vacunas, el control de esta enfermedad se por mucho tiempo se ha centrado en quimioterapia y control de vector. Por muchas décadas sólo tres compuestos, diminazeno, isometamidio y homido se han usado ampliamente como tripanocidas, y por consecuencia la resistencia al fármaco en los patógenos objetivo se ha vuelto una preocupación principal. Se necesitan urgentemente nuevas entidades químicas con nuevos mecanismos de acción para combatir estas enfermedades.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

En ciertas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I;

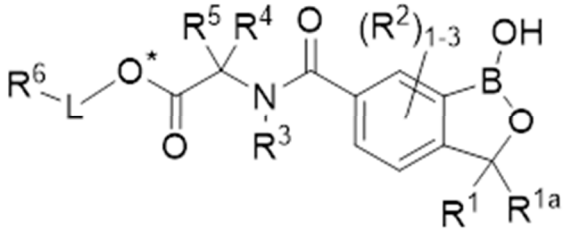


I

o una sal farmacéuticamente aceptable, en donde cada uno de R^1, R^{1a}, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, y L son como se define y describe en las clases y subclases de este documento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE CIERTAS MODALIDADES

En ciertas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I);



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 es hidrógeno C_{1-6} alifático;

R^{1a} es hidrógeno o C_{1-6} alifático; o

R^1 y R^{1a} se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo espiro carbocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

cada R^2 es independientemente hidrógeno, -halógeno -OR, $-NO_2$, -CN, -SR, $-N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-SO_2N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)SO_2R$, $-OC(O)N(R)_2$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en C_{1-6} alifático y carbociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros;

R^3 es hidrógeno u opcionalmente C_{1-6} alifático sustituido;

R^4 es hidrógeno, un grupo de cadena lateral de aminoácido natural o no natural, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en C_{1-6} alifático, carbociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros, y fenilo; o

R^3 y R^4 se toman junto con el átomo de carbono unido a R^4 y el átomo de nitrógeno unido a R^3 para formar un anillo heterociclilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre;

R^5 es hidrógeno o C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido; o

R^4 y R^5 se toman junto con el átomo de carbono al

que están unidos para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un anillo espiro heterocíclico de 3 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre y un anillo espiro carbocíclico monocícilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros;

L es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburos, recta o ramificada, C_{1-10} bivalente saturada o insaturada, en donde una, dos o tres unidades de metileno de L son opcionalmente e independientemente reemplazadas por -Cy-, -O-, -SO-, -SO_2-, -C(O)-, -C(O)N(R)-, -S-, -N(R)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)C(O)-, -N(R)SO_2-, o -SO_2N(R)-;

en donde cada -Cy- es independientemente un anillo bivalente opcionalmente sustituido seleccionado del grupo consistente en fenileno, carbociclileno monocíclico de 3 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado, heterociclileno monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, heteroarileno de 5 a 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, carbociclileno bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7 a 10 miembros, arileno bicíclico de 8 a 10 miembros, heterociclileno bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7 a 10 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de

oxígeno, nitrógeno o azufre, y heteroarileno bicíclcio de 7 a 10 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre;

R^6 es hidrógeno, -halógeno, -OR, $-NO_2$, -CN, -SR, $-N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-SO_2N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)SO_2R$, $-OC(O)N(R)_2$, un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo consistente en C_{1-6} alifático, fenilo, carbocicliclo monocíclico de 3 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, carbociclilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7 a 10 miembros, arilo bicíclico de 8 a 10 miembros, hterociclilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7 a 10 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, y hteroarilo bicíclcio de 7 a 10 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre y biciclilo puenteado;

cada R es independientemente hidrógeno o C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido;

en donde L es un enlace covalente, R^6 es

diferente de -OR, -halógeno, $-NO_2$, -CN, -SR, $-N(R)_2$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)SO_2R$, o $-OC(O)N(R)_2$; y

en donde L es diferente de un enlace covalente que incluye un átomo de carbono enlazado al oxígeno carboxilo denotado O*.

Definiciones

Los compuestos de esta invención incluyen los descritos generalmente anteriormente y además son ilustrados por las clases, subclases y especies aquí divulgadas. Como se utiliza aquí, aplicarán las definiciones siguientes salvo que se indique lo contrario. Para los propósitos de esta invención, se identifican los elementos químicos según la tabla periódica de los elementos, versión CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75ª Ed. Además, los principios generales de la química orgánica se describen en "*Organic Chemistry*", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "*March's Advanced Organic Chemistry*", 5ª Ed., Ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001, cuyo contenido se encuentra incorporado por referencia.

Las abreviaturas usadas en este documento tienen su significado convencional dentro de la materia química y biológica. Las estructuras químicas y fórmulas

establecidas están construidas según las reglas estándares de valencia química conocidas en la materia química.

El término "alifático" o "grupo alifático", como se utiliza en este documento, significa una cadena de hidrocarburos de cadena recta (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o no sustituida que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico o hidrocarburo bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (también referido en el presente como "carbociclilo", "cicloalifático" o "clicloalquilo"), que tiene un sólo punto de unión al resto de la molécula. A menos que se especifique lo contrario, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifático. En algunas modalidades, los grupos alifáticos contienen 1-5 átomos de carbono alifático. En algunas modalidades, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifático. En algunas modalidades, grupos alifáticos contienen 1-3 átomos de carbono alifático, y en otras modalidades, los grupos alifáticos contienen 1-2 átomos de carbono alifático. En algunas modalidades, "cicloalifático" (o "carbociclilo" o "cicloalquilo") se refiere a un hidrocarburo C_3- C_7 monocíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de

insaturación, pero que no es aromático, que tiene un solo punto de unión al resto de la molécula. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, alquilo lineal o ramificado, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo, grupos alquinilo e híbridos de los mismos tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquenil)alquenilo.

Como se utiliza en este documento, el término "bicíclico puenteado" se refiere a cualquier sistema de anillos bicíclicos, es decir, carbocíclico o heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado, que tiene al menos un puente. Según lo definido por la IUPAC, un "puente" es una cadena no ramificada de átomos, un átomo o un enlace de valencia que conecta dos cabezas de puente, en donde una "cabeza de puente" es cualquier átomo esquelético del sistema anular que se enlaza a tres o más átomos esqueléticos (excepto el hidrógeno). En algunas modalidades, un grupo bicíclico puenteado tiene 7-12 miembros de anillo y 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Dichos grupos bicíclicos puenteados son bien conocidos en la materia e incluyen aquellos en donde el grupo se une al resto de la molécula en cualquier átomo de carbono o nitrógeno sustituible. A menos que se especifique lo contrario, un grupo bicíclico puenteado es opcionalmente

sustituido con uno o más sustitutos como se establece para los grupos alifáticos. Además o en su defecto, cualquier nitrógeno sustituible de un grupo bicíclico puenteado se sustituye opcionalmente.

El término "heteroátomo" significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicilo (incluyendo cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico, o; un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (tal como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (tal como en pirrolidinilo) o NR+ (tal como en pirrolidinilo N-sustituido)).

El término "insaturado", en este documento, significa que una fracción tiene una o más unidades de insaturación.

Como se utiliza en este documento, el término "cadena de hidrocarburos C_{1-10} bivalente (o C_{1-6}, etc.) saturada o insaturada, recta o ramificada", se refiere a cadenas bivalentes de alquileno, alquenileno y alquinileno que son rectas o ramificadas como se define en este documento.

El término "alquileno" se refiere a un grupo alquilo bivalente. Una "cadena de alquileno" es un grupo polimetileno, es decir, $-(CH_2)_n-$, en donde n es un entero positivo, preferentemente de 1 a 6, de 1 a 4, de 1 a 3, de

1 a 2 o de 2 a 3. Una cadena de alquileno sustituido es un grupo polimetileno en que uno o más átomos de hidrógeno de metileno se reemplazan con un sustituto. Los sustitutos convenientes incluyen los descritos a continuación para un grupo alifático sustituido.

El término "alquenileno" se refiere a un grupo alquenilo bivalente. Una cadena de alquenileno sustituido es un grupo polimetileno que contiene por lo menos un enlace doble en el que uno o más átomos de hidrógeno de metileno se reemplazan con un sustituto. Los sustitutos convenientes incluyen los descritos a continuación para un grupo alifático sustituido.

El término "halógeno" significa F, Cl, Br o I.

El término "arilo" usado solo o como parte de una fracción más grande como en "aralquilo", "aralcoxi", o "ariloxialquilo", se refiere a los sistemas de anillo monocíclicos y bicíclicos que tienen un total de cinco a 10 miembros de anillo, en donde al menos un anillo en el sistema es aromático y en donde cada anillo en el sistema contiene de tres a siete miembros de anillo. El término "arilo" puede utilizarse indistintamente con el término "anillo de arilo". En algunas modalidades, un grupo de arilo bicíclico de 8-10 miembros es un anillo de naftilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades de la presente invención, "arilo" se refiere a un sistema de

anillo aromático que incluye, pero no está limitado a, fenilo, bifenilo, naftilo, antracilo y similares, que pueden llevar uno o más sustitutos. También incluido dentro del alcance del término "arilo", como se utiliza aquí, está un grupo en el cual un anillo aromático está fusionado a uno o más anillos no-aromáticos, tales como indanilo, ftalimidilo, naftimidilo, fenantridinilo o tetrahidronaftilo, y similares.

Los términos "heteroarilo" y "heteroar-," usados solo o como parte de un grupo más grande, por ejemplo, "heteroaralquilo" o "heteroaralcoxi", se refieren a grupos con 5 a 10 átomos de anillo, preferiblemente 5, 6 o 9 átomos de anillo; que tienen 6, 10 o 14 π electrones compartidos en una disposición cíclica; y que tiene, además de los átomos de carbono, de uno a cinco heteroátomos. Los grupos heteroarilo incluyen, sin lmitación, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizinilo, purinilo, naftiridinilo y pteridinilo. Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", como se utilizan en este documento, también incluyen los grupos en los que se fusiona un anillo heteroaromático a uno o más anillos arilo, cicloalifáticos o heterociclilo, en donde el radical

o el punto de unión está en el anillo heteroaromático. Ejemplos no limitativos incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4*H*,quinolizinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo y pirido[2,3–b]–1,4–oxazin–3(4H)–ona. Un grupo heteroarilo puede ser mono- o bicíclico. El término "heteroarilo" puede ser usado indistintamente con los términos "anillo de heteroarilo", "grupo heteroarilo" o "heteroaromático," cualquiera de los términos incluyen anillos que están opcionalmente sustituidos. El término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un heteroarilo, en donde las porciones de alquilo y heteroarilo están independientemente opcionalmente sustituidas.

Como se utiliza en el presente documento, los términos "heterociclilo," "radical heterocíclico," y "anillo heterocíclico" se usan indistintamente y se refieren a una fracción estable monocíclica de 5 a 7 miembros o heterocíclica bicíclica de 7 a 10 miembros que está ya sea saturada o parcialmente insaturada y que tiene, además de los átomos de carbono, uno o más, preferiblemente de uno a cuatro, heteroátomos, tal como se definió

anteriormente. Cuando se utiliza en este contexto en referencia a un átomo de anillo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno sustituido. Por ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene de 0–3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno pueden ser N (como en 3,4-dihidro-2*H*-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o $^{+}$NR (como en pirrolidinilo *N*–sustituido).

Un anillo heterocíclico puede unirse a su grupo lateral en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulta en una estructura estable y cualquiera de los átomos de anillo puede ser opcionalmente sustituido. Ejemplos de tales radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, sin limitación, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo pirrolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo y quinuclidinilo. Los términos "heterociclilo", "anillo de heterociclilo", "grupo heterocíclico", "fracción heterocíclica" y "radical heterocíclico", se utilizan indistintamente en este documento y también grupos en los que se fusiona un anillo de heterociclilo a uno o más anillos de arilo, heteroarilo, o cicloalifáticos, tales

como indolinilo, 3*H*-indolilo, cromanilo, fenantridinilo o tetrahidroquinolinilo, en donde el radical o el punto de unión está en el anillo heterociclilo. Un grupo heterociclilo puede ser mono- o bicíclico. El término "heterociclilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un heterociclilo, en donde las porciones de alquilo y heterociclilo están independientemente opcionalmente sustituidas.

Como se utiliza en este documento, el término "parcialmente insaturado" se refiere a una molécula de anillo que incluye al menos un doble o triple enlace. El término "parcialmente insaturado" pretende abarcar anillos que tienen múltiples sitios de insaturación, pero no pretende incluir grupos arilo o heteroarilo, tal como se define en este documento.

Como se utiliza en este documento, la frase "grupo de cadena lateral de aminoácido natural" se refiere al grupo de cadena lateral de cualquiera de los 20 aminoácidos que ocurren naturalmente en las proteínas. Estos aminoácidos naturales incluyen los aminoácidos no polares o hidrofóbicos, glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, triptófano y prolina. La cisteína se clasifica a veces como no polar o hidrofóbica y otras veces como polar. Los aminoácidos naturales también incluyen aminoácidos polares o

hidrofílicos, tales como la tirosina, serina, treonina, ácido aspártico (también conocido como aspartato, cuando se carga), ácido glutámico (también conocido como glutamato, cuando se carga), asparagina y glutamina. Ciertos aminoácidos polares o hidrofílicos pueden tener cadenas laterales cargadas. Estos aminoácidos cargados incluyen lisina, arginina e histidina. Una persona con conocimientos medios en la materia reconocería que la protección de una cadena lateral de aminoácidos polares o hidrofílicos puede convertir ese aminoácido en no polar. Por ejemplo, un grupo de hidroxilo tirosina convenientemente protegido puede volver esa tirosina no polar e hidrofóbica en virtud de un grupo protector hidroxilo.

Como se utiliza en este documento, la frase "grupo de cadena lateral de aminoácido no natural" se refiere al grupo de cadena lateral de cualquiera de los aminoácidos no incluidos en la lista de 20 aminoácidos que ocurren naturalmente en las proteínas, como se describió anteriormente. Dichos aminoácidos incluyen el D-isómero de cualquiera de los 20 aminoácidos de ocurrencia natural. Los aminoácidos no naturales también incluyen homoserina, ornitina, norleucina y tiroxina. Otras cadenas laterales de aminoácidos no naturales son bien conocidas por una persona con conocimientos medios en la materia e incluyen

cadenas laterales alifáticas no naturales. Otros aminoácidos no naturales incluyen aminoácidos modificados, incluyendo los que están N-alquilados, ciclizados, fosforilados, acetilados, amidados, acidilados, marcados y similares. En algunas modalidades, un aminoácido no natural es un D-isómero. En algunas modalidades, un aminoácido no natural es un L-isómero.

Como se describe en este documento, los compuestos de la invención, cuando se especifica, pueden contener fracciones "opcionalmente sustituidas". En general, el término "sustituido", ya sea precedido o no por el término "opcionalmente", significa que se sustituyen uno o más hidrógenos de la fracción designada con un sustituto adecuado. Salvo que se indique lo contrario, un grupo "opcionalmente sustituido" puede tener un sustituto adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede sustituirse con más de un sustituto seleccionado de un grupo especificado, el sustituto puede ser el mismo o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustitutos contempladas por esta invención son preferiblemente aquellas que resultan en la formación de compuestos estables químicamente viables. El término "estable", como se utiliza en este documento, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a

condiciones para permitir su producción, detección y, en algunas modalidades, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los fines divulgados en este documento.

Los sustitutos monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" son independientemente halógeno; ; $-(CH_2)_{0-4}R$; $-(CH_2)_{0-4}OR$; $-O(CH_2)_{0-4}R^{\circ}$, $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, que puede ser sustituido con R°; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ que puede ser sustituido con R°; $-CH=CHPh$, que puede ser sustituido con R°; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-pyridilo que puede ser sustituido con R°; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R)C(O)R$; $-N(R)C(S)R$; $-(CH_2)_{0-4}N(R)C(O)NR_2$; $-N(R)C(S)NR_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R)C(O)OR$; $-N(R)N(R)C(O)R$; $-N(R)N(R)C(O)NR_2$; $-N(R)N(R)C(O)OR$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R$; $-C(S)R$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^{\circ}$; $-SC(S)SR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR_2$; $-C(S)NR_2$; $-C(S)SR^{\circ}$; $-SC(S)SR^{\circ}$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR_2$; $-C(O)N(OR)R$; $-C(O)C(O)R$; $-C(O)CH_2C(O)R$; $-C(NOR)R$; $-(CH_2)_{0-4}SSR$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R$; $-S(O)_2NR_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R$; $-N(R)S(O)_2NR_2$; $-N(R)S(O)_2R$; $-N(OR)R$; $-C(NH)NR_2$; $-P(O)_2R$; $-P(O)R_2$; $-OP(O)R_2$; $-OP(O)(OR)_2$; SiR_3; $-(C_{1-4}$ alquileno recto o ramificado$)O-N(R)_2$; o $-(C_{1-4}$ alquileno recto o ramificado$)C(O)O-N(R)_2$, en donde cada R puede ser sustituido como se define adelante y es independientemente

hidrógeno, C_{1-6} alifático, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2-$(anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros), o un anillo arilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 6 miembros que tiene de 0 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o independientemente de la definición anterior, dos ocurrencias independientes de R, tomadas junto con sus átomos de intervención, forman un anillo mono- o bicíclico de arilo, saturado o parcialmente insaturado, de 3 a 12 miembros, que tiene de 0 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, que puede ser sustituido como se define más adelante.

Los sustitutos monovalentes adecuados en R (o el anillo formado al tomar dos ocurrencias independientes de R junto con sus átomos de intervención), son independientemente halógeno, $-(CH_2)_{0-2}R^{\bullet}$, $-(haloR^{\bullet})$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^{\bullet})_2$; $-O(haloR^{\bullet})$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}SR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}NR^{\bullet}_2$, $-NO_2$, $-SiR^{\bullet}_3$, $-OSiR^{\bullet}_3$, $-C(O)SR^{\bullet}$, $-(C_{1-4}$ alquileno recto o ramificado) $C(O)OR^{\bullet}$, o $-SSR^{\bullet}$ en donde cada $R^{\bullet}$ es no sustituido o en donde esté precedido por "halo" es sustituido sólo con uno o más halógenos, y es independientemente seleccionado de C_{1-4} alifático, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo arilo saturado, o parcialmente insaturado de 5 a 6 miembros que

tiene de 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustitutos divalentes convenientes en un átomo de carbono saturado de R incluyen =O y =S.

Los sustitutos divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen los siguientes: =O, =S, $=NNR^*_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$, o $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, en donde cada ocurrencia independiente de R^* se selecciona de hidrógeno, C_{1-6} alifático que puede ser sustituido como se define más adelante, o un anillo arilo saturado o parcialmente insaturado no sustituido de 5 a 6 miembros, que tien de 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustitutos bivalentes convenientes que están enlazados a carbonos vecinales sustituibles de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen: $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$, en donde cada ocurrencia independiente de R^* es seleccionada de hidrógeno, C_{1-6} alifático que se puede sustituir como se define abajo o un anillo arilo no sustituido de 5 a 6 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustitutos adecuados del grupo alifático de R^* incluyen halógeno, $-R^\bullet$, $-(haloR^\bullet)$, -OH, $-OR^\bullet$, $-O(haloR^\bullet)$,

–CN, –C(O)OH, –C(O)OR•, –NH_2, –NHR•, –$NR•_2$, o –NO_2, en donde cada R• es no sustituido o cuando está precedido por "halo" es sustitudo sólo con uno o más halógenos, y es independientemente C_{1-4} alifático, –CH_2Ph, –O(CH_2)$_{0-1}$Ph, o un anillo arilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 6 miembrosque tiene de 0 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustitutos adecuados en un nitrógeno sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen –R†, –$NR†_2$, –C(O)R†, –C(O)OR†, –C(O)C(O)R†, –C(O)CH_2C(O)R†, –S(O)$_2$R†, -S(O)$_2$$NR†_2$, –C(S)$NR†_2$, –C(NH)$NR†_2$, o –N(R†)S(O)$_2$R†; en donde cada R† es independientemente hidrógeno, C_{1-6} alifático que se puede sustituir como se define más adelante, –OPh no sustituido, o un anillo de arilo no sustituido, saturado o parcialmente insaturado de 5 a 6 miembros que tiene de 0 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o, independientemente de la definición anterior, las dos ocurrencias independientes de R†, tomadas junto con sus átomos de intervención forman un anillo arilo mono- o bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 12 miembros que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustitutos adecuados en el grupo alifático de R† son independientemente halógeno, -R•, -(haloR•), –OH, –

$OR^{\bullet}$, $-O(haloR^{\bullet})$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^{\bullet}$, $-NH_2$, $-NHR^{\bullet}$, $-NR^{\bullet}_2$, o $-NO_2$, en donde cada $R^{\bullet}$ es no sustituido o cuando está precedido por "halo" es sustitudo sólo con uno o más halógenos, y es independientemente C_{1-4} alifático, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo arilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 6 miembrosque tiene de 0 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Como se utiliza aquí, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son, en el marco del criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales inferiores sin toxicidad excesiva, irritación, reacción alérgica y similares y en consonancia con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la materia. Por ejemplo, S. M. Berge et al describe las sales farmacéuticamente aceptables en detalle en *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19, incorporado aquí por referencia.

En algunas modalidades, las formas neutras de los compuestos se regeneran contactando la sal con una base o ácido y aislando el compuesto principal de la manera convencional. En algunas modalidades, la forma principal del compuesto difiere de las diversas formas de sal en

ciertas propiedades físicas tales como solubilidad en solventes polares.

A menos que se indique lo contrario, las estructuras mencionadas también deben incluir todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantiomérica, diastereomérica y geométrica (o conformacional)) formas de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, Z y E para isómeros de doble enlace y Z y E para isómeros conformacionales. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos solos así como mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos se encuentran dentro del ámbito de la invención. A menos que se indique lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. Además, a menos que se indique lo contrario, las estructuras mencionadas también sirven para incluir compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras incluyendo la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio o la sustitución de carbonopor un carbono enriquecido con ^{13}C - ^{14}C están dentro del alcance de esta invención. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas

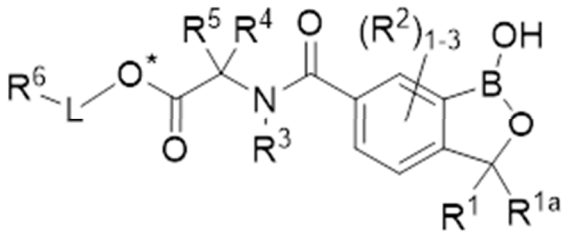
analíticas, como sondas en ensayos biológicos o como agentes terapéuticos de acuerdo con la presente invención.

El término "oxo", como se utiliza en el presente, significa un oxígeno que está doblemente enlazado a un átomo de carbono, formando así un carbonilo.

El símbolo "〰", excepto cuando se usa como un enlace para representar estereoquímica desconocida o mixta, denota el punto de unión de una fracción química al resto de una molécula o fórmula química.

Compuestos

Como se describió anteriormente, en algunas modalidades se proporcionan compuestos de la fórmula **I:**



I

o o una sal farmacéuticamente aceptable, en donde cada uno de R^1, R^{1a}, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, y L son como se define anteriormente y describe en las clases y subclases de este documento tanto solos como en combinación.

Como se utiliza aquí, a menos que se indique lo contrario, las referencias a fórmula I también incluyen los

subgéneros de la fórmula I que define y se describe a continuación (*p. ej.*, fórmulas **II**, **III**, **III-a**, **IV**, **V**, **V-a**, **V-b**, **VI-a**, **VI-b**, **VI-c**, **VI-d**, **VI-e**, **VI-f**, **VII-a**, **VII-b**, **VII-c**, **VIII-a**, **VIII-b**, **VIII-c**, **IX-a**, y **IX-b**).

Se apreciará que la "O*" utilizada en la fórmula I es un átomo de oxígeno y el "*" se usa aquí para referirse a la conectividad con el grupo L.

En algunas modalidades, R^1 y R^{1a} son hidrógeno. En algunas modalidades, R^1 y R^{1a} son metilo.

En algunas modalidades, R^1 y R^{1a} se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo espiro carbocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; En algunas modalidades, R^1 y R^{1a} se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo espiro carbocíclico de 6 miembros. En algunas modalidades, R^1 y R^{1a} se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo espiro carbocíclico de 5 miembros. En algunas modalidades, R^1 y R^{1a} se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo espiro carbocíclico de 4 miembros. En algunas modalidades, R^1 y R^{1a} se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo espiro carbocíclico de 3 miembros.

En algunas modalidades, R^2 es hidrógeno. En algunas modalidades, R^2 es C_{1-6} alifático opcionalmente

sustituido. En algunas modalidades, R^2 es C_{1-6} alifático. En algunas modalidades, R^3 es metilo. En algunas modalidades, R^3 es etilo, propilo o isopropilo. En algunas modalidades, R^2 es metoxi o etoxi.

En algunas modalidades, un R^2 está presente. En algunas modalidades, dos R^2 están presentes. En algunas modalidades, tres R^2 están presentes.

En algunas modalidades, R^2 es carbociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^2 es carbociclilo monocíclico saturado de 3 a 6 miembros. En algunas modalidades, R^2 es ciclopropilo.

En algunas modalidades, R^2 es halógeno. En algunas modalidades, R^2 es flúor.

En algunas modalidades, R^2 es C_{1-6} alifático sustituido con halógeno. En algunas modalidades, R^2 es $-CH_2F_2$ o $CF-_3$. En algunas modalidades, R^2 es C_{1-6} alifático sustituido con hidrógeno.

En algunas modalidades, R^3 es hidrógeno. En algunas modalidades, R3 es C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^3 es metilo.

En algunas modalidades, R^4 es hidrógeno. En algunas modalidades, R^4 es un grupo de cadena lateral de aminoácido natural o no natural.

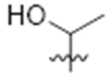
En algunas modalidades, R^4 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo consistente en C_{1-6} alifático. En algunas modalidades, R^4 es metilo, etilo, isopropilo, *t*-butilo, $-C(CH_3)_2OH$, o $-(CH_2)_2OH$. En algunas modalidades, R^4 es metilo. En algunas modalidades, R^4 es isopropilo. En algunas modalidades, R^4 es *t*-butilo.

En algunas modalidades, R^4 es $-(CH_2)_mSR$, $-(CH_2)_mOH$, $-(CH_2)_mF$, $-(CH_2)_mC(O)N(R)_2$, o $-C(O)OR$, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, o 6. En algunas modalidades, R^4 es $-(CH_2)_2SCH_3$. En algunas modalidades, R^4 es $-CH_2OH$. En algunas modalidades, R^4 es $-CH_2C(O)NH_2$ o $-(CH_2)_2C(O)NH_2$.

En algunas modalidades, m es 0, 1, 2 ó 3.

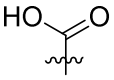
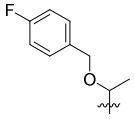
En algunas modalidades, R^4 es fenilo. En algunas modalidades, R^4 es fenilo opcionalmente sustituido con -OH.

En algunas modalidades, R4 es carbociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^4 es carbociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros. En algunas modalidades, R^4 es ciclopropilo. En algunas modalidades, R^4 es ciclobutilo. En algunas modalidades, R^4 es ciclopentilo.

En algunas modalidades, R^4 es 

. En algunas modalidades, R^4 es 

. En algunas modalidades, R^4 es

 . En algunas modalidades, R^4 es  . En algunas modalidades, R^4 es  . En algunas modalidades, R^4 es  .

En algunas modalidades, R^4 es $-(CH_2)_mR^7$ o $-CH(CH_3)OCH_2R^7$, en donde R^7 es R^7 es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo consistente en fenilo, aril bicíclico de 8 a 10 miembros, carbociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros, heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno, o azufre y heteroarilo bicíclico o monocíclico de 5 a 10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas modalidades, R^4 es $-CH_2R^7$, en donde R^7 es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^4 es $-(CH_2)_2R^7$, en donde R^7 es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^4 es $--(CH_2)_3R^7$, en donde R^7 es fenilo opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, R^7 es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste de un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo consistente en C_{1-6} alifático, fenilo, carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros saturado o

parcialmente insaturado, heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, carbociclilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7 a 10 miembros, arilo bicíclico de 8 a 10 miembros, hterociclilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7 a 10 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, y hteroarilo bicíclcio de 7 a 10 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre.

En algunas modalidades, R^4 es $-(CH_2)_nSR$, $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_nF$, $-(CH_2)_nC(O)N(R)_2$, $-C(O)OR$, $-(CH_2)_nR^7$, o $-CH(CH_3)OCH_2R^7$,

R^7 es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste de un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo consistente en C_{1-6} alifático, fenilo, carbocicliclo monocíclico de 3 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, carbociclilo bicíclico

saturado o parcialmente insaturado de 7 a 10 miembros, arilo bicíclico de 8 a 10 miembros, heterociclilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7 a 10 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, y heteroarilo bicíclico de 7 a 10 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre; y m se selecciona de 0, 1, 2 o 3.

En algunas modalidades, R^7 es C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^7 es isopropilo.

En algunas modalidades, R^7 es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^7 es fenilo sustituido con uno o más halógenos. En algunas modalidades, R^7 es fenilo sustituido con flúor.

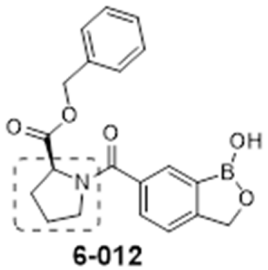
En algunas modalidades, R^7 es carbociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^7 es heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre.

En algunas modalidades, R^7 es heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre.

En algunas modalidades, R^7 es un heteroarilo de 6 miembros que tiene un nitrógeno. En algunas modalidades, R^7 es piridilo.

En algunas modalidades, R^7 es heteroarilo de 7 a 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre. En algunas modalidades, R^7 es heteroarilo bicíclico de 7 a 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene de un heteroátomo seleccionado de oxígeno.

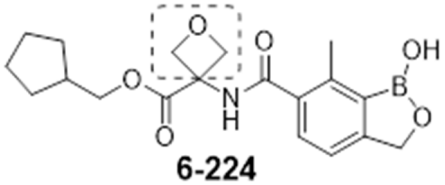
En ciertas modalidades, R^3 y R^4 se toman junto con el átomo de carbono unido a R^4 y el átomo de nitrógeno unido a R^3 para formar un anillo heterociclilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre. En algunas modalidades, R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono unido a R^4 y el átomo de carbono unido a R^3 forman un heterociclo monocíclico de 5 miembros. Por ejemplo, en el compuesto del Ejemplo 6-012, R^3 y R^4 forman un heterociclo monocíclico de 5 miembros que tiene un nitrógeno:



6-012

En algunas modalidades, R^5 es hidrógeno. En algunas modalidades, R^5 es C_{1-6}alifático opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^5 es metilo.

En algunas modalidades, R^4 y R^5 se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo espiro heterocíclico de 3 a 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre. En algunas modalidades, R^4 y R^5 se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo espiro heterocíclico de 4 miembros que tiene un oxígeno. Por ejemplo, en el compuesto del Ejemplo 6-012, R^4 y R^5 forman un anillo espiro heterociclo de 4 miembros que tiene un oxígeno:



6-224

En algunas modalidades, R^4 y R^5 se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo espiro carbocíclico monocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido saturado o parcialmente instaturado. En algunas modalidades, R^4 y R^5 se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo espiro carbocíclico monocíclico de 3 miembros saturado o parcialmente instaturado. En algunas modalidades, R^4 y R^5 se toman junto con el átomo de carbono

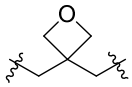
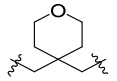
al que están unidos para formar un anillo espiro carbocíclico monocíclico de 4 miembros saturado o parcialmente instaturado.

En algunas modalidades, L es un enlace covalente. En algunas modalidades, L es una cadena de hidrocarburos opcionalmente sustituida C_{1-10} saturada o insaturada, recta o ramificada, en donde una, dos o tres unidades de metileno de L son opcionalmente e independientemente reemplazadas por -O-, -SO-, $-S(O)_2-$, -C(O)-, -C(O)N(R)-, -S-, -N(R)-, -C(O)O-, -OC(O)-, $-N(R)C(O)-$, $-N(R)S(O)_2-$, o $-S(O)_2N(R)-$. En algunas modalidades, L es cadena recta opcionalmente sustituida, C_{1-10} bivalente saturada o insaturada sustituida con uno o más de halógeno, $CF-_3$ o -OH. En algunas modalidades, R^7 es $-CH_2-$ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades L es $-CH_2-$, en donde $-CH_2-$ es sustituido con uno o dos grupos metilo. En algunas modalidades L es $-CH_2-$, en donde $-CH_2-$ es sustituido con dos grupos metilo. En algunas modalidades L es $-CH_2-$, en donde $-CH_2-$ es sustituido con metilo.

En algunas modalidades, R^7 es $-CH_2CH_2-$ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades L es $-CH_2CH_2-$ sustituido con uno o más grupos metilo. En algunas modalidades L es $-CH_2CH_2-$ sustituido con metilo. En algunas modalidades L es $-CH_2CH_2-$ sustituido con -OH. En algunas

modalidades L es $-CH_2CH_2-$ sustituido con halógeno. En algunas modalidades L es $-CH_2CH_2-$ sustituido con flúor.

En algunas modalidades, L es $-CH_2CH_2CH_2-$ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades L es $-CH_2CH_2CH_2-$ sustituido con -OH. En algunas modalidades L es $-CH_2CH_2CH_2-$ sustituido con $-CH_2OH$.

En algunas modalidades, L es un una cadena de hidrocarburos, recta o ramificada, C_{1-10} bivalente saturada o insaturada, en donde una, dos o tres unidades de metileno de L son opcionalmente e independientemente reemplazadas por -Cy-. En algunas modalidades, una o dos unidades de metileno de L son independientemente sustituidas por -Cy- donde -Cy- es heterociclileno monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 7 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre. En algunas modalidades, L es  . En algunas modalidades, L es  .

En algunas modalidades, L es una cadena de hidrocarburos, recta o ramificada, C_{1-10} bivalente saturada o insaturada, en donde una, dos o tres unidades de metileno de L son opcionalmente e independientemente reemplazadas por -Cy-, -O-, -SO-, $-SO_2-$, -C(O)-, -C(O)N(R)-,

-S-, -N(R)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)C(O)-, $-N(R)SO_2-$, o $-SO_2N(R)-$.

En algunas modalidades, L es una cadena de hidrocarburos, recta o ramificada, C_{1-5} bivalente saturada o insaturada, en donde una, dos o tres unidades de metileno de L son opcionalmente e independientemente reemplazadas por -Cy-, -O-, -SO-, $-SO_2-$, -C(O)-, -C(O)N(R)-, -S-, -N(R)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)C(O)-, $-N(R)SO_2-$, o $-SO_2N(R)-$.

En algunas modalidades, L es una cadena de hidrocarburos, recta o ramificada, C_{1-4} bivalente saturada o insaturada, en donde una, una o dos unidades de metileno de L son opcionalmente e independientemente reemplazadas por -Cy-, -O-, -SO-, $-SO_2-$, -C(O)-, -C(O)N(R)-, -S-, -N(R)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)C(O)-, $-N(R)SO_2-$, o $-SO_2N(R)-$.

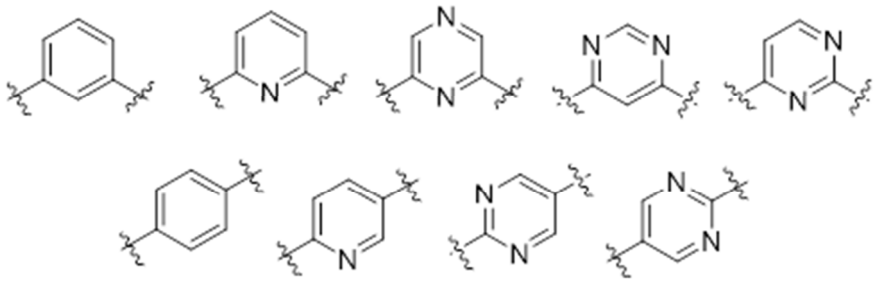
En algunas modalidades, L es una cadena de hidrocarburos, recta o ramificada, C_{1-3} bivalente saturada o insaturada, en donde una, una o dos unidades de metileno de L son opcionalmente e independientemente reemplazadas por -Cy-, -O-, -SO-, $-SO_2-$, -C(O)-, -C(O)N(R)-, -S-, -N(R)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)C(O)-, $-N(R)SO_2-$, o $-SO_2N(R)-$.

En algunas modalidades, L es una cadena de hidrocarburos, recta o ramificada, C_{2-6} bivalente saturada o insaturada, en donde una, dos o tres unidades de metileno de L son opcionalmente e independientemente reemplazadas

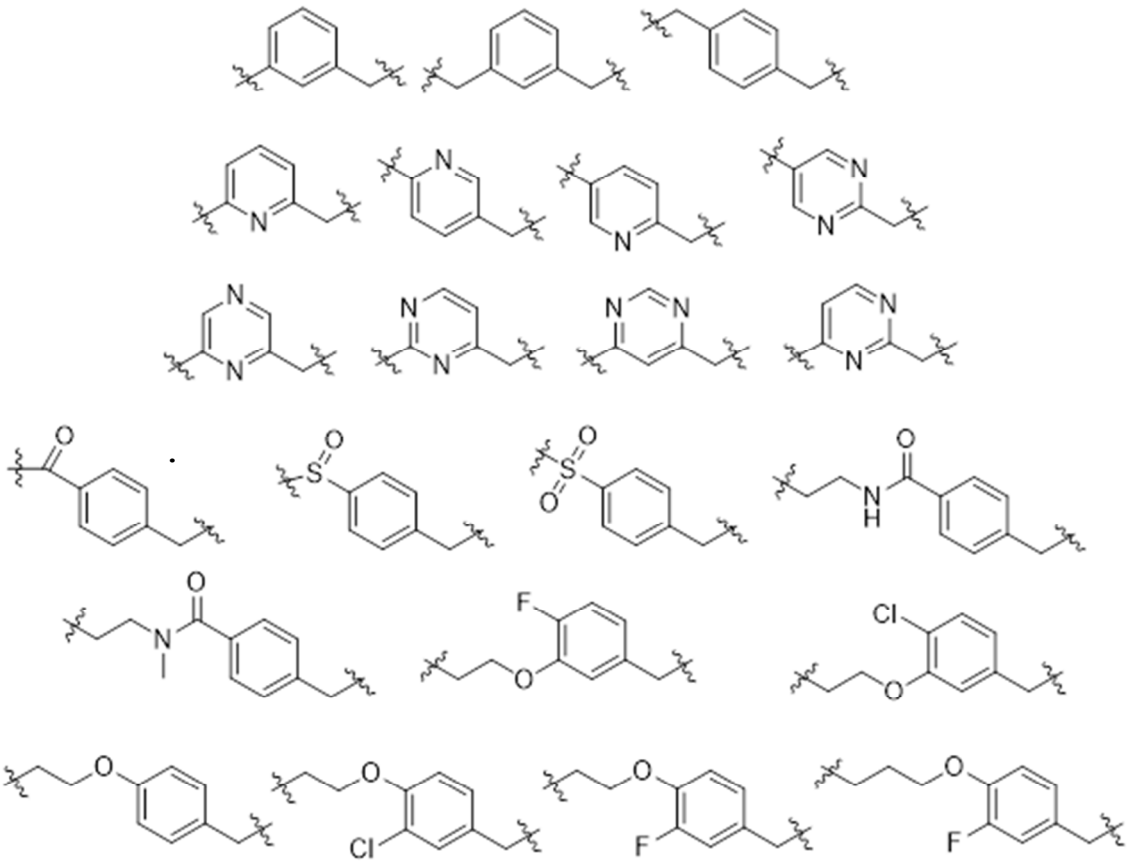
por -Cy-, -O-, -SO-, -SO_2-, -C(O)-, -C(O)N(R)-, -S-, -N(R)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)C(O)-, -N(R)SO_2-, o -SO_2N(R)-.

En algunas modalidades, L es una cadena de hidrocarburos, recta o ramificada, C_{2-4} bivalente saturada o insaturada, en donde una, una o dos unidades de metileno de L son opcionalmente e independientemente reemplazadas por -Cy-, -O-, -SO-, -SO_2-, -C(O)-, -C(O)N(R)-, -S-, -N(R)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)C(O)-, -N(R)SO_2-, o -SO_2N(R)-.

En algunas modalidades, una o dos unidades de metileno de L son sustituidas por -Cy-. En algunas modalidades, -Cy- se selecciona de:



En algunas modalidades, L se selecciona de:



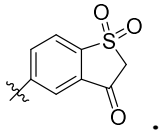
En algunas modalidades, R^6 es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^6 es fenilo. En algunas modalidades, R^6 es fenilo sustituido con uno o más grupos seleccionados de -OR, $-NO_2$, -CN, -SR, $-N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-S(O)_2N(R)_2$, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)OR, $-N(R)SO_2R$, o $-OC(O)N(R)_2$. En algunas modalidades, R^6 es fenilo sustituido con -CN. En algunas modalidades, R^6 es fenilo sustituido con $-OCF_3$.

En algunas modalidades, R^6 es fenilo sustituido con $-S(O)CH_3$. En algunas modalidades, R^6 es fenilo sustituido con $-S(O)CH_2CH_3$. En algunas modalidades, R^6 es fenilo sustituido con $-S(O)_2CH_3$. En algunas modalidades, R^6 es fenilo sustituido con $-S(O)_2CH_2CH_3$. En algunas modalidades, R^6 es fenilo sustituido con $-S(O)_2CH(CH_3)_2$. En algunas modalidades, R^6 es fenilo sustituido con $-S(O)_2CH_2CH_3$. En algunas modalidades, R^6 es fenilo sustituido con $-S(O)_2NH_2$. En algunas modalidades, R^6 es fenilo sustituido con $-NHS(O)_2CH_3$. En algunas modalidades, R^6 es fenilo sustituido con $-CH_2NH(CH_3)$. En algunas modalidades, R^6 es fenilo sustituido con $-S(O)_2CH_3$ y $-CH_2N(CH_3)_2$.

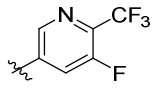
En algunas modalidades, R^6 es fenilo sustituido con uno o más grupos halógeno. En algunas modalidades, R^6 es fenilo sustituido con uno o más grupos flúor. En algunas modalidades, R^6 es fenilo sustituido con uno o más grupos cloro. En algunas modalidades, R^6 es fenilo sustituido con un flúor. En algunas modalidades, R^6 es fenilo sustituido con un cloro. En algunas modalidades, R^6 es fenilo sustituido con dos grupos flúor. En algunas modalidades, R^6 es fenilo sustituido con tres grupos flúor. En algunas modalidades, R^6 es fenilo sustituido con $-CF_3$. En algunas modalidades, R^6 es fenilo sustituido con $-CF_3$ y

un flúor. En algunas modalidades, R^6 es fenilo sustituido con un flúor y un cloro.

En algunas modalidades, R^6 es fenilo sustituido con uno o más C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^6 es fenilo sustituido con uno o más grupos metilo.

En algunas modalidades, R^6 es heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre. En algunas modalidades, R^6 es heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre. En algunas modalidades, R^6 es heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno o nitrógeno. En algunas modalidades, R^6 es heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno. En algunas modalidades, R^6 es  .

En algunas modalidades, R^6 es piridilo, pirimidinilo o pirazinilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^6 es piridilo. En algunas modalidades, R^6 es piridilo sustituido con $-CN$ o $-CF_3$. En algunas modalidades, R^6 es piridilo sustituido con halógeno. En algunas modalidades, R^6 es piridilo

sustituido con flúor. En algunas modalidades, R^6 es piridilo sustituido con flúor y $-CF_3$. En algunas modalidades, R^6 es  . En algunas modalidades, R^6 es piridilo sustituido con morfolinilo. En algunas modalidades, R^6 es piridilo sustituido con piperazinilo.

En algunas modalidades, R^6 es pirimidinilo sustituido con halógeno. En algunas modalidades, R^6 es pirimidinilo sustituido con flúor. En algunas modalidades, R^6 es pirimidinilo sustituido con $-OCF_3$. En algunas modalidades, R^6 es pirimidinilo sustituido con $-NH_2$.

En algunas modalidades, R^6 es pirazinilo sustituido con morfolinilo. En algunas modalidades, R^6 es pirazinilo sustituido con piperazinilo. En algunas modalidades, R^6 es pirazinilo sustituido con  .

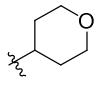
En algunas modalidades, R^6 es heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre. En algunas modalidades, R^6 es heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre. En algunas modalidades, R^6 es tiazolilo o imidazolilo opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, R^6 es heteroarilo de 7 a 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4

heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre. En algunas modalidades, R^6 es heteroarilo bicíclico de 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno. En algunas modalidades, R^6 es heteroarilo bicíclico de 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 heteroátomo seleccionado de nitrógeno. En algunas modalidades, R^6 es heteroarilo bicíclico de 9 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 heteroátomo seleccionado de nitrógeno.

En algunas modalidades, R^6 es heterociclilo bicíclico de 7 a 10 miembros opcionalmente sustituido saturado o parcialmente saturado que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre. En algunas modalidades, R^6 es heterociclilo bicíclico de 79 miembros opcionalmente sustituido saturado o parcialmente saturado que tiene un heteroátomo seleccionado de azufre.

En algunas modalidades, R^6 es heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre. En algunas modalidades, R^6 es heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre. En algunas modalidades, R^6 es heterociclilo monocíclico saturado o

parcialmente insaturado de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno o nitrógeno. En algunas modalidades, R^6 es heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de un oxígeno y un nitrógeno. En algunas modalidades, R^6 es heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene dos nitrógenos. En algunas modalidades, R^6 es morfolinilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^6 es piperazina opcionalmente sustituida. En algunas modalidades, R^6 es morfolinilo sustituido con uno o más grupos metilo. En algunas modalidades, R^6 es heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de un heteroátomo seleccionado de oxígeno. En algunas modalidades, R^6 es  .

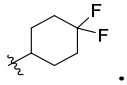
En algunas modalidades, R^6 es heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre. En algunas modalidades, R^6 es heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 2 heteroátomos seleccionados de

oxígeno o nitrógeno. En algunas modalidades, R^6 es oxazolidinilo o dioxolanilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^6 es dioxolanilo sustituido con dos grupos metilo.

En algunas modalidades, R^6 es heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno o azufre. En algunas modalidades, R^6 es heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene de un heteroátomo seleccionado de oxígeno. En algunas modalidades, R^6 es heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene de un heteroátomo seleccionado de nitrógeno. En algunas modalidades, R^6 es pirrolidinilo o tetrahidrofuranilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^6 es pirrolidinilo o tetrahidrofuranilo.

En algunas modalidades, R^6 es heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 miembros opcionalmente sustituido que tiene un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno o azufre. En algunas modalidades, R^6 es heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 miembros opcionalmente sustituido que tiene de un heteroátomo seleccionado de

oxígeno. En algunas modalidades, R^6 es oxetanilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^6 es oxetanilo.

En algunas modalidades, R^6 es carbociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^6 es carbociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^6 es ciclohexilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^6 es ciclohexilo. En algunas modalidades, R^6 es ciclohexilo sustituido con uno o más grupos halógeno. En algunas modalidades, R^6 es ciclohexilo sustituido con dos grupos flúor. En algunas modalidades, R^6 es  .

En algunas modalidades, R^6 es carbociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^6 es ciclopentilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^6 es ciclopentilo.

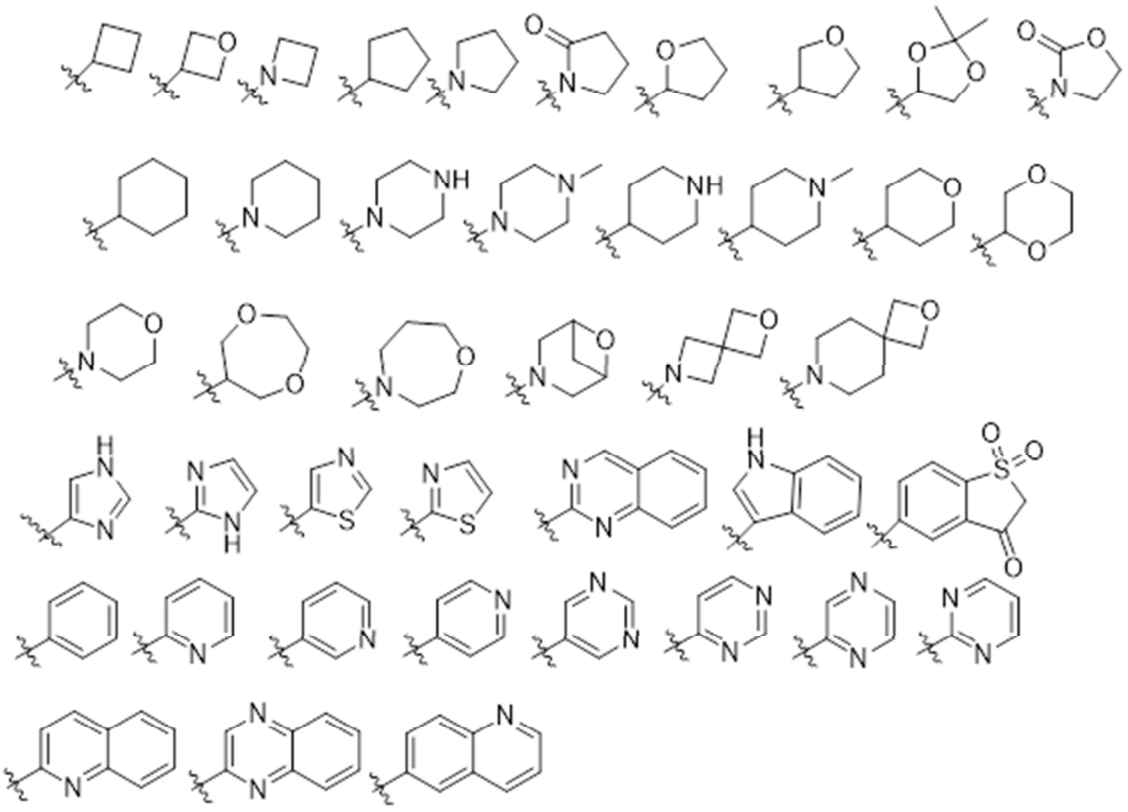
En algunas modalidades, R^6 es carbociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^6 es ciclobutilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^6 es cioclobutilo.

En algunas modalidades, R^6 es -OR, $-NO_2$, -CN, -SR, $-N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-S(O)_2N(R)_2$, -OC(O)R, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)S(O)_2R$, o $-OC(O)N(R)_2$. En algunas modalidades, R^6 es -OH. En algunas modalidades, R^6 es -CN. En algunas modalidades, R^6 es $-OCF_3$. En algunas modalidades, R^6 es $-SOCH_3$. En algunas modalidades, R^6 es $-S(O)CH_2CH_3$. En algunas modalidades, R^6 es $-S(O)_2CH_3$. En algunas modalidades, R^6 es $-S(O)_2CH_2CH_3$. En algunas modalidades, R^6 es $-S(O)_2CH(CH_3)_2$. En algunas modalidades, R^6 es $-S(O)_2NH_2$. En algunas modalidades, R^6 es $-NHS(O)_2CH_3$. En algunas modalidades, R^6 es $-CH_2NH(CH_3)$.

En algunas modalidades, R^6 es halógeno. En algunas modalidades, R^6 es flúor. En algunas modalidades, R^6 es cloro.

En algunas modalidades, R^6 es hidrógeno.

En algunas modalidades, R^6 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de:



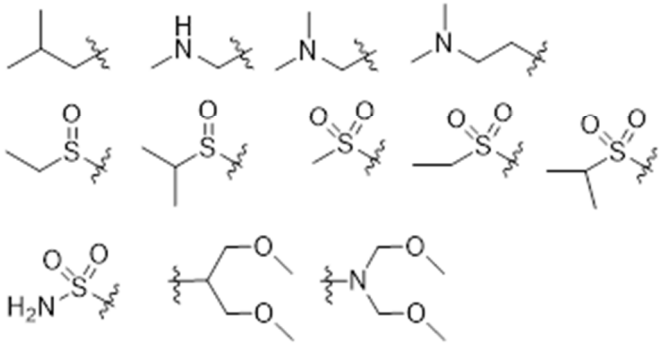
En algunas modalidades, R^6 es sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, –OR, $-NO_2$, –CN, –SR, $-N(R)_2$, –C(O)R, -C(O)OR, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-S(O)_2N(R)_2$, -OC(O)R, –N(R)C(O)R, –N(R)C(O)OR, $-N(R)S(O)_2R$, -OC(O)N(R)$_2$, y C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido con halógeno. En algunas modalidades, R^6 es sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en metilo, -F, -Cl, -

OH, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)CH_3$, $-CF_3$, $-CN$, $-OCF_3$, $-S(O)_2CH_3$, y $-NHS(O)_2CH_3$.

En algunas modalidades, R^6 es C_{1-6}alifático opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^6 es C_{1-6} alifático.

En algunas modalidades, R^6 es $-CF_3$.

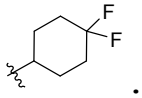
En algunas modalidades, R^6 se selecciona de:

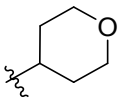
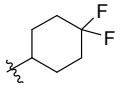


.

En algunas modalidades, L es un enlace covalente y R^6 es hidrógeno.

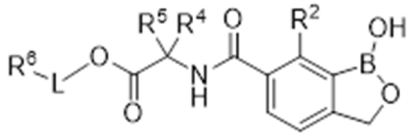
En algunas modalidades, L es un enlace covalente y R^6 es fenilo. En algunas modalidades, L es un $-CH_2-$ y R^6 es fenilo. En algunas encarnaciones, L es un $-CH_2(CH_3)-$ y R^6 es fenilo.

En algunas modalidades, L es $-CH_2-$ y R^6 es fenilo sustituido con un flúor. En algunas modalidades, L es $-CH_2-$ y R^6 es fenilo sustituido con dos grupos flúor. En algunas modalidades, L es $-CH_2-$ y R^6 es  . En algunas

modalidades, L es $-CH_2-$ y R^6 es  . En algunas modalidades, L es un enlace covalente y R^6 es ciclohexilo. En algunas modalidades, L es un enlace covalente y R^6 es ciclopentilo. En algunas modalidades, L es un enlace covalente y R^6 es ciclobutilo. En algunas modalidades, L es un enlace covalente y R^6 es  .

En algunas modalidades, L es un enlace covalente y R^6 es tetrahidropiranilo. En algunas modalidades, L es un enlace covalente y R^6 es tetrahidrofuranilo. En algunas modalidades, L es un enlace covalente y R^6 es oxetanilo.

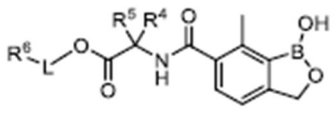
En algunas modalidades, se proporcionan compuestos de la fórmula **II:**



II

o una sal farmacéuticamente aceptable, en donde cada uno de R^2, R^4, R^5, R^6 y L son como se define anteriormente y describe en las clases y subclases de este documento tanto solos como en combinación.

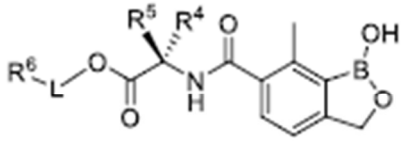
En algunas modalidades, se proporcionan compuestos de la fórmula **III:**



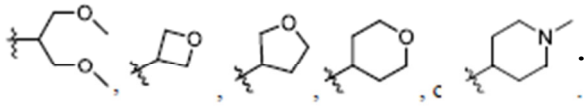
III

o una sal farmacéuticamente aceptable, en donde cada uno de R^4, R^5, R^6 y L son como se define anteriormente y describe en las clases y subclases de este documento tanto solos como en combinación.

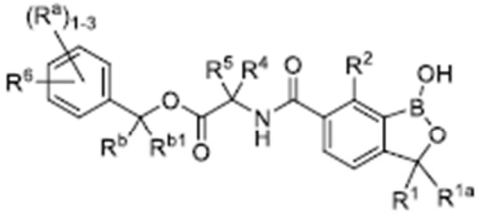
En algunas modalidades, se proporcionan compuestos de la fórmula **III-a:**



III-a

o una sal farmacéuticamente aceptable, en donde cada uno de R^4, R^5, R^6 y L son como se define anteriormente y describe en las clases y subclases de este documento tanto solos como en combinación. En algunas modalidades de los compuestos de la fórmula **III-a**, L es un enlace covalente y R^6 es  .

En algunas modalidades, se proporcionan compuestos de la fórmula **IV:**



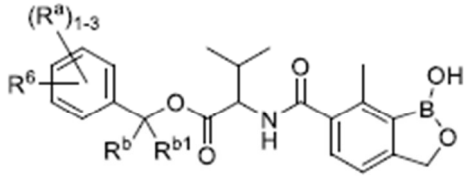
IV

o una sal farmacéuticamente aceptable, en donde

cada uno de R^1, R^{1a}, R^b, R^{b1}, R^a, R^4, R^5, and R^6 y L son como se define anteriormente y describe en las clases y subclases de este documento tanto solos como en combinación. En algunas modalidades, cada R^a es independientemente -hidrógeno, -halógeno, -OR, $-NO_2$, -CN, -SR, $-N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)S(O)_2R$, o $-OC(O)N(R)_2$. En algunas modalidades, cada R^a es independientemente hidrógeno, metilo, -F, -Cl, $-CF_3$, -CN, $-OCF_3$, o $-S(O)_2CH_3$. En algunas modalidades, R^a es independientemente flúor o cloro.

En algunas modalidades, R^b y R^{b1} son hidrógeno. En algunas modalidades, R^b y R^{b1} son metilo. En algunas modalidades, R^b es metilo y R^{b1} es hidrógeno. En algunas modalidades de compuestos de la fórmula **IV**, R^6 es flúor y R^a es flúor. En algunas modalidades de compuestos de la fórmula **IV**, R^6 es flúor y dos R^a son flúor.

En algunas modalidades, se proporcionan compuestos de la fórmula **V**:

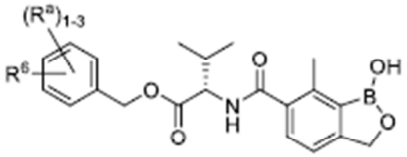


V

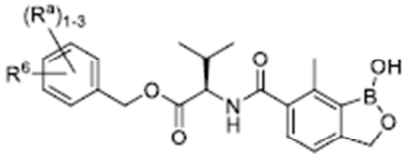
o una sal farmacéuticamente aceptable, en donde cada uno de R^b, R^{b1}, R^a, y R^6 son como se define

anteriormente y describe en las clases y subclases de este documento tanto solos como en combinación. En algunas modalidades de los compuestos de la fórmula **V**, R^6 es $-S(O)_2CH_3$ y R^a es $-CH_2N(CH_3)_2$.

En algunas modalidades, se proporcionan compuestos de las fórmulas **V-a y V-b**:



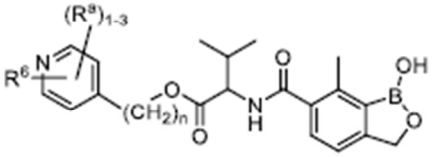
V-a



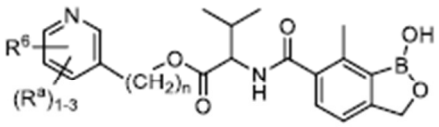
V-b

o una sal farmacéuticamente aceptable, en donde cada uno de R^a y R^6 son como se define anteriormente y describe en las clases y subclases de este documento tanto solos como en combinación.

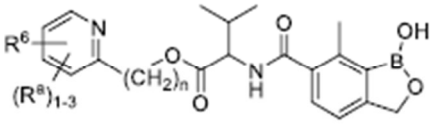
En algunas modalidades, se proporcionan compuesto de las fórmulas **VI-a**, **VI-b**, **VI-c**, **VI-d**, **VI-e**, o **VI-f**:



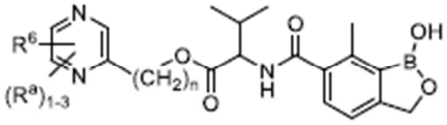
VI-a



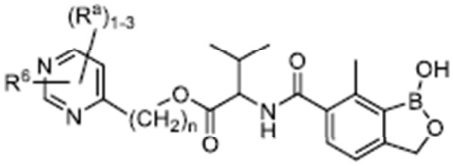
VI-b



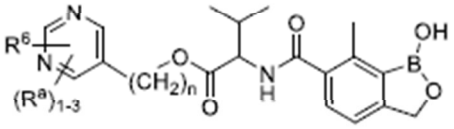
VI-c



VI-d



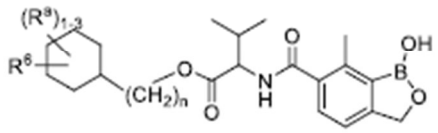
VI-e



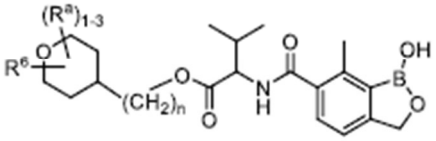
VI-f

o una sal farmacéuticamente aceptable, en donde cada uno de n, R^a y R^6 son como se define anteriormente y describe en las clases y subclases de este documento tanto solos como en combinación. En algunas modalidades de los compuestos de las fórmulas **VI-a-f**, n es 1, 2 y 3. En algunas modalidades de los compuestos de las fórmulas **VI-a-f**, R^6 es –F, $-CF_3$, –CN, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_3)$ o $-NH_2$ y R^a es hidrógeno. En algunas modalidades de compuestos de las fórmulas **VI-a-f**, R^6 es hidrógenoy R^a es hidrógeno.

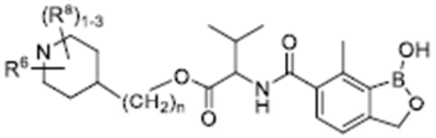
En algunas modalidades, se proporcionan compuestos de las fórmulas **VII-a**, **VII-b** o **VII-c**:



VII-a



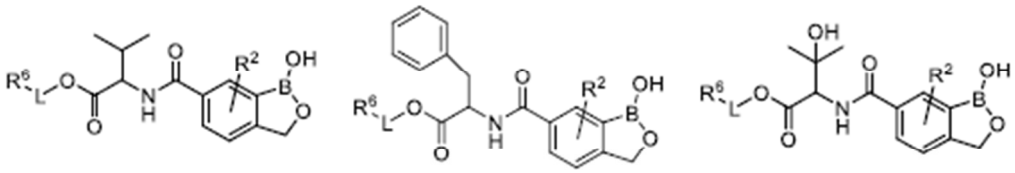
VII-b



VII-c

o una sal farmacéuticamente aceptable, en donde cada uno de n, R^a y R^6 son como se define anteriormente y describe en las clases y subclases de este documento tanto solos como en combinación. En algunas modalidades de los compuestos de las fórmulas **VII-a-c**, n es 1, 2 y 3.

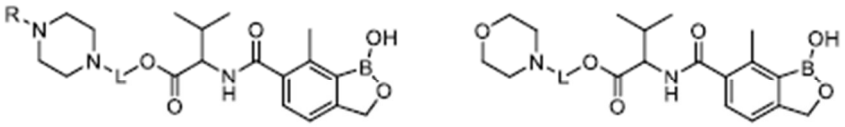
En algunas modalidades, se proporcionan compuestos de las fórmulas **VIII-a**, **VIII-b**, o **VIII-c**:



VIII-a **VIII-b** **VIII-c**

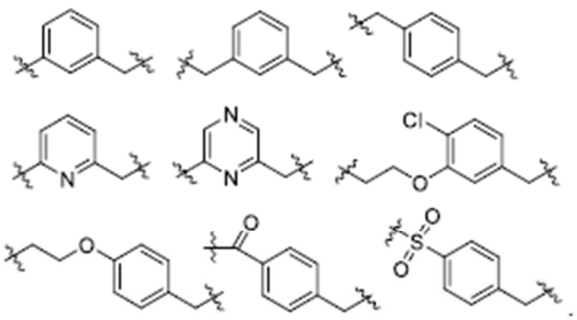
o una sal farmacéuticamente aceptable, en donde cada uno de R^2, R^6 y L son como se define anteriormente y describe en las clases y subclases de este documento tanto solos como en combinación.

En algunas modalidades, se proporcionan compuestos de la fórmula **IX-a** o **IX-b**:



IX-a **IX-b**

o una sal farmacéuticamente aceptable, en donde R es hidrógeno o metilo y L es como se define anteriormente y describe en las clases y subclases de este documento. En algunas modalidades, se proporcionan compuestos de la fórmula **IX-a** o **IX-b** y L se selecciona de:

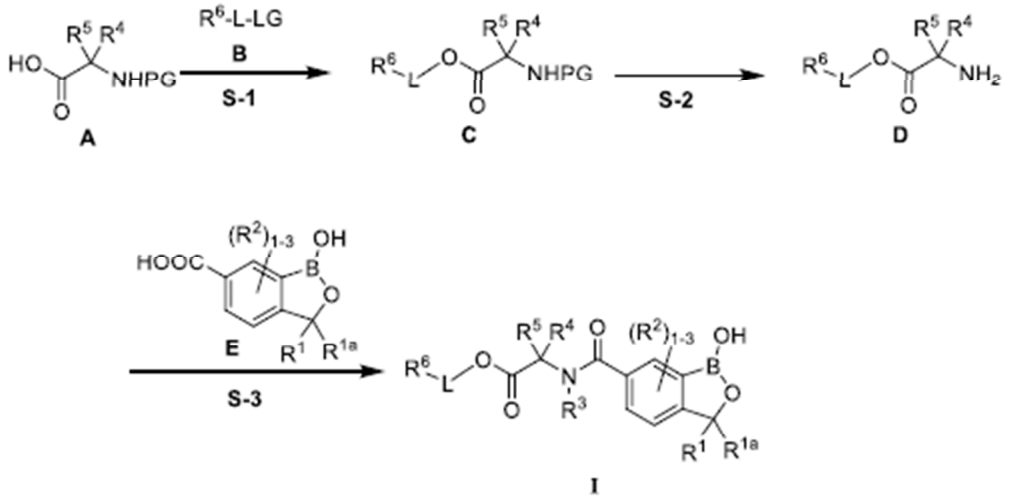


Métodos Generales para Proporcionar los Presentes Compuestos

Los compuestos de la invención son sintetizados por una combinación adecuada de métodos sintéticos generalmente bien conocidos. Las técnicas útiles en la síntesis de los compuestos de la invención son fácilmente evidentes y accesibles para aquellos con conocimientos en la materia relevante. La siguiente discusión se ofrece para ilustrar algunos de los diversos métodos disponibles para su uso en el ensamblaje de los compuestos de la invención. Sin embargo, la discusión no pretende definir el alcance de las reacciones o las secuencias de reacción que son útiles en la preparación de los compuestos de la presente invención.

En algunas modalidades, los compuestos presentes son preparados generalmente según el Esquema A que se indica a continuación:

Esquema A



en donde cada uno de R^1, R^{1a}, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, y L son como se define y describe en las clases y subclases de este documento, y PG y LG se describen a continuación.

El grupo "LG" en el esquema A es un grupo de salida adecuado, *es decir*, grupos que están sujetos a desplazamiento nucleofílico. Un "grupo de salida adecuado" es un grupo químico que es fácilmente desplazado por una fracción química entrante deseada tal como una amina. Los grupos de salida adecuados son bien conocidos en la materia, ver, por ejemplo, "*Advanced Organic Chemistry*," Jerry March, 5ª Ed., pp. 351-357, John Wiley and Sons, N.Y. Dichos grupos de salida incluyen, pero no se limitan a, halógeno, alcoxi, sulfoniloxi, alquilsulfoniloxi opcionalmente sustituido, alqunilsulfoniloxi opcionalmente sustituido, arilsulfoniloxi opcionalmente sustituido, acilo

y fracciones de diazonio. Ejemplos de grupos de salida convenientes incluyen cloro, yodo, bromo, flúor, aceotxi, metoxi, metanosulfoniloxi (mesiloxi), tosiloxi, trifliloxi, nitro-fenilsulfoniloxi (nosiloxi) y bromo-fenilsulfoniloxi (brosiloxi).

Los grupos "PG" en el Esquema A son un grupo de protección adecuado, tal como se define anteriormente y se describe aquí. Una persona con conocimientos medios estará familiarizado con una variedad de grupos de protección y estrategias de grupos de protección que pueden usarse. Los grupos de protección hidroxilo y amino son bien conocidos en la materia e incluyen aquellos descritos a detalle en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3ª edición, John Wiley & Sons, 1999, cuya totalidad se incorpora en el presente por referencia.

En el Paso **S-1**, el amino ácido **A** es acoplado bajo condiciones convenientes con el compuesto **B** para formar el compuesto **C**. En algunas modalidades, el paso **S-1** emplea una base adecuada. Tales bases adecuadas y las condiciones adecuadas son conocidas en la materia y pueden variar con la elección de LG. En algunas modalidades, una base adecuada es una base inorgánica. En algunas modalidades, una base adecuada es K_2CO_3.

Una persona con conocimientos medios en la materia podrá apreciar que una gran variedad de grupos de salida convenientes LG del compuesto **B** puede utilizarse para facilitar la reacción que se describe en el paso **S-1**, y todos esos grupos de salida convenientes están contemplados por la presente invención. En algunas modalidades, LG es halógeno. En algunas modalidades, LG es cloro. En algunas modalidades, LG es tricloroacetimidato.

El Paso **S-1** opcionalmente puede emplear un disolvente adecuado. Dichos disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, disolventes apróticos polares (*es decir*, THF, DMF, dioxano, acetonitrilo y sus combinaciones).

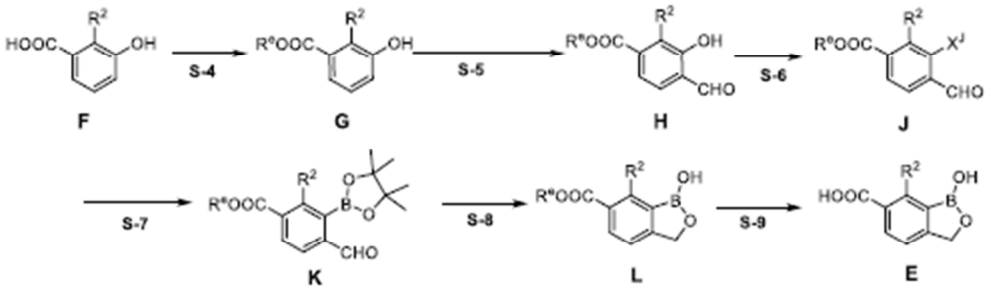
En el paso **S-2**, el compuesto **C** es desprotegido bajo condiciones adecuadas como se describe en Greene y Wuts (*supra*) para formar la amina **D**. Tales condiciones adecuadas son conocidas en la materia y pueden variar con la elección del grupo de protección. En algunas modalidades, PG es un grupo Boc y las condiciones adecuadas comprenden un ácido adecuado. En algunas modalidades, un ácido adecuado es un ácido inorgánico o un ácido de Lewis. En algunas modalidades el ácido es HCl.

En el Paso **S-3**, la amina **D** es acoplada bajo condiciones convenientes con ácido carboxílico **E** para formar un compuesto de la fórmula **I**. El Paso **S-3** puede

emplear reactivos de acoplamiento peptídico. En algunas modalidades, un reactivo de acoplamiento peptídico se selecciona de FDPP, PFPOH, BOP-Cl, EDC, EDCA, DCC, DIC, HOBt, HOAt, HBTU, HATU, HCTU, TBTU, PyBOP, o una combinación de los mismos. En algunas modalidades, las condiciones adecuadas comprenden un reactivo de acoplamiento adecuado seleccionado de EDCI/HOBt, PyBOP, HATU, o BEM (Carpino, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, *115*, 4397. Carpino, L. A.; El-Faham, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, *117*, 5401. Li, P.; Xu, J. C. *J. Pept. Res.* 2001, *58*, 129.) en la presencia de una base familiar para un experto en la materia y en un disolvente apropiado. En ciertas modalidades, una base adecuada es una base amina. En algunas modalidades, una base amina es DIPEA. En algunas modalidades, los disolventes adecuados para el paso **S-3** incluyen, por ejemplo, disolventes apróticos polares (*es decir*, THF, DMF, dioxano, acetonitrilo y sus combinaciones).

Una síntesis ejemplar de productos intermedios útiles tales como ácido carboxílicos **E** se representa en el Esquema B. Síntesis adicionales están representadas en los siguientes Ejemplos.

Esquema B



En el paso **S-4,** el ácido **F** es esterificado bajo condiciones adecuadas para formar éster **G,** en donde R^e es un grupo adecuado para la formación de un éster carboxílico. En algunas modalidades, R^e es C_{1-6} alifático. Los reactivos apropiados para la esterificación del ácido **F** incluyen alcoholes. El Paso **S-4** puede emplear un ácido adecuado. En algunas modalidades, un ácido adecuado es un ácido inorgánico o un ácido de Lewis. En algunas modalidades, el ácido es H_2SO_4.

En el paso **S-5,** el éster **G** se somete a formilación para formar salicilaldehído **H.** Las condiciones adecuadas para la orto-formulación de fenoles son conocidas en la materia. En algunas modalidades, las condiciones apropiadas comprenden $MgCl_2$, una base amina y paraformaldehído. En algunas modalidades, una base amina es Et_3N. El Paso **S-5** opcionalmente puede emplear un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados para su uso en el Paso **S-5** incluyen disolventes apróticos polares (*es*

decir, THF, metil-THF, dioxano, acetonitrilo y sus combinaciones).

En el paso **S-6**, el salicilaldehído **H** es reaccionado para formar el compuesto **J**. En algunas modalidades, X^J es –OTf. Las condiciones adecuadas para la introducción de un grupo triflato son conocidas en la materia. En algunas modalidades, el paso **S-6** incluye una base. En algunas modalidades, una base es una base amina. En algunas modalidades, una base amina es piridina, DMAP o una combinación de los mismos.

En el paso **S-7**, el compuesto **J** es borado bajo condiciones adecuadas para proporcionar éster borónico **K**. Las condiciones adecuadas para el borado de triflatos son conocidas en la materia. En algunas modalidades, las condiciones adecuadas comprenden diboro bis(pinacolato), una base y un catalizador de paladio. En algunas modalidades, una base se selecciona de acetato de potasio. En algunas modalidades, un catalizador de paladio es [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II). El Paso **S-7** puede opcionalmente emplear un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados para su uso en el Paso **S-7** incluyen disolventes apróticos (*es decir*, THF, metil-THF, dioxano, acetonitrilo, tolueno y sus combinaciones).

Será apreciado que grupos que no sean trifalto son adecuados para el compuesto **J** y la química de boración.

Por ejemplo, el compuesto **J** puede tener un halógeno (por ejemplo, cloro, bromo, yodo) en lugar de un grupo –OTf. Las condiciones adecuadas para la instalación de dicho grupo halógeno del compuesto **H** u otros precursores son conocidas en la materia, así como las condiciones para boraciones posteriores. Ver, por ejemplo, WO 2015013318 A1, así como los siguientes Ejemplos.

En el Paso **S-8**, el éster borónico **K** es ciclado bajo condiciones adecuadas para proporcionar oxaborol **L**. En algunas modalidades, las condiciones adecuadas incluyen un agente reductor. Los agentes reductores adecuados son hidruros metálicos, por ejemplo borohidruros. En algunas modalidades, el agente reductor es borohidruro de sodio. El Paso **S-8** emplea opcionalmente un ácido adecuado tras la reducción. En algunas modalidades, un ácido adecuado es un ácido inorgánico o un ácido de Lewis. En algunas modalidades el ácido es HCl. El Paso **S-8** puede emplear opcionalmente un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados para su uso en el Paso **S-8** incluyen, a manera de ejemplos no limitantes, THF, dioxano, metanol, etanol y combinaciones de los mismos.

En el Paso **S-9**, el oxaborol **L** se hidroliza para arrojar ácido carboxílico **E**. Las condiciones adecuadas para la hidrólisis del éster son conocidas en la materia e incluyen una base o reacción catalizada por ácido de un

éster con agua. Las bases adecuadas incluyen hidróxidos alcalinos. En algunas modalidades, una base adecuada es una NaOH. En algunas modalidades, el Paso **S-9** comprende una solución acuosa de NaOH.

En ciertas modalidades, cada uno de los pasos sintéticos antes mencionados se puede realizar secuencialmente con el aislamiento de cada intermedio realizado después de cada paso. Alternativamente, cada uno de los pasos **S-1**, **S-2**, **S-3**, **S-4**, **S-5**, **S-6**, **S-7**, **S-8** y **S-9** como se muestran en los Esquemas A y B anteriores, se puede realizar de una manera en que no se realice aislamiento de uno o más intermedios. Además, será evidente para el artesano experto que se pueden realizar pasos adicionales para lograr estrategias particulares de grupo de protección y/o desprotección.

En ciertas modalidades, todos los pasos de la síntesis mencionada pueden realizarse para preparar el producto final deseado. En otras modalidades, se pueden realizar dos, tres, cuatro, cinco o más pasos secuenciales para preparar un intermedio o el producto final deseado.

El artesano experto apreciará que ciertos materiales de inicio mostrados en los Esquemas A y B pueden ser fácilmente intercambiados con otros materiales de inicio o reactivos para proporcionar compuestos adicionales de la fórmula **I**. Dichas sustituciones podrán hacerse con

experimentación de rutina. Por ejemplo, el nitrógeno de amida del producto de acoplamiento de la a mina **D** y el ácido carboxílico **E** puede modificarse para proporcionar grupos R^3 que no sean hidrógeno. Además, los grupos alquilo pueden instalarse en la posición R^1 mediante química de Grignard en aldehídos intermedios. También puede realizarse oxidación subsecuente a la cetona seguida por introducción similar de un grupo R^{1a}.

Métodos de Uso

En ciertas modalidades, los compuestos de la presente invención son para uso en la medicina. En algunas modalidades, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de infecciones parasitarias. El término "infección parasitaria" incluye las enfermedades o trastornos que implican parásitos. En algunas modalidades, una "infección parasitaria" incluye enfermedades o trastornos que implican parásitos tales como *Trypanosoma cruzi*, *Trypanosoma congolense*, *Trypanosoma vivax*, y *Trypanosoma evansi.*

En algunas modalidades, los compuestos de la presente invención son útiles como terapéutica contra tripanosomátidos. En algunas modalidades, los parásitos que pueden ser tratados por los compuestos de la presente

invención son *Trypanosoma cruzi*, *Trypanosoma congolense*, *Trypanosoma vivax* y *Trypanosoma evansi.*

El término "sujeto" como se utiliza en este documento, se refiere a un mamífero a quien se le administra una composición farmacéutica. Los sujetos ejemplares incluyen seres humanos, así como animales de veterinaria y de laboratorio tales como caballos, cerdos, ganado, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y mamíferos acuáticos.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno mediado por *T. congolense* en un sujeto que comprende administrar a un sujeto un compuesto proporcionado. En algunas modalidades, la enfermedad es tripanosomiasis. En algunas modalidades, la enfermedad es la Tripanosomiasis Animal Africana (AAT).

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno mediado por *T. vivix* en un sujeto que comprende administrar a un sujeto un compuesto proporcionado. En algunas modalidades, la enfermedad es tripanosomiasis. En algunas modalidades, la enfermedad es la Tripanosomiasis Animal Africana (AAT).

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método de tratamiento de la AAT que

comprende administrar un compuesto proporcionado a un sujeto que padece de AAT. En otras modalidades, el sujeto que padece de AAT es un mamífero. En otras modalidades, el sujeto que padece de AAT es una especie de ganado. En otras modalidades, el sujeto que padece de AAT es una vaca.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno mediado por *T. cruzi* en un sujeto que comprende administrar a un sujeto un compuesto proporcionado. En algunas modalidades, la enfermedad es enfermedad de Chagas. En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método de tratamiento de la enfermedad de Chagas que comprende administrar un compuesto proporcionado a un sujeto que padece de enfermedad de Chagas. En otras modalidades, el sujeto que padece de enfermedad de Chagas es un mamífero. En otras modalidades, el sujeto que padece de enfermedad de Chagas es un ser humano. En otras modalidades, el sujeto que padece de enfermedad de Chagas es un perro.

En algunas modalidades, la concentración inhibitoria máxima media (IC_{50}) del compuesto contra un parásito es inferior a 1 uM. En algunas modalidades, la IC_{50} del compuesto contra un parásito es inferior a 500 nM. En algunas modalidades, la IC_{50} del compuesto contra un parásito es inferior a 100 nM. En algunas modalidades, la

IC_{50} del compuesto contra un parásito es inferior a 10 nM. En algunas modalidades, la IC_{50} del compuesto contra un parásito es inferior a 1 nM. En algunas modalidades, la IC_{50} del compuesto contra un parásito es inferior a 0.1 nM. En algunas modalidades, la IC_{50} del compuesto contra un parásito es inferior a 0.01 nM. En algunas modalidades, la IC_{50} del compuesto contra un parásito es inferior a 0.001 nM. En algunas modalidades, la IC_{50} del compuesto contra un parásito es de 0.01 nM a 1 uM. En algunas modalidades, la IC_{50} del compuesto contra un parásito es de 0.01 nM a 10 uM. En algunas modalidades, la IC_{50} del compuesto contra un parásito es de 0.1 nM a 10 uM. En algunas modalidades, la IC_{50} del compuesto contra un parásito es de 0.1 nM a 1 uM. En algunas modalidades, la IC_{50} del compuesto contra un parásito es de 0.1 nM a 100 nM. En algunas modalidades, la IC_{50} del compuesto contra un parásito es de 0.1 nM a 10 nM.

El término "tratamiento" (también "tratar" o "que trata"), como se usa en este documento, se refiere a cualquier administración de una sustancia (por ejemplo, composición farmacéutica) que parcialmente o totalmente alivia, mejora, revive, inhibe, retrasa la aparición de, reduce la severidad de y/o reduce la incidencia de uno o más síntomas, características y/o causas de una enfermedad, trastorno y/o condición. Tal tratamiento puede ser de un sujeto que no muestra signos de la enfermedad, trastorno

y/o condición relevante y/o de un sujeto que muestra solamente los signos tempranos de la enfermedad, trastorno y/o condición. Alternativamente o adicionalmente, tal tratamiento puede ser de un sujeto que muestra uno o más signos establecidos de la enfermedad en cuestión, trastorno y/o condición. En algunas modalidades, el tratamiento puede ser de un sujeto que ha diagnosticado como que padece la enfermedad en cuestión, trastorno y/o condición. En algunas modalidades, el tratamiento puede ser de un sujeto conocido por tener uno o más factores de susceptibilidad que están estadísticamente correlacionados con un mayor riesgo de desarrollo de la enfermedad en cuestión, trastorno y/o condición.

Aprobados hace más de cuatro décadas, los dos fármacos disponibles para tratar el Chagas--benzonidazol y nifurtimox--, requieren una terapia de larga duración (60-90 días), tienen problemas de seguridad graves (20-30% de efectos secundarios resultan en la interrupción del tratamiento), tienen eficacia variable en la infección crónica y la miocardiopatía chagásica, están contraindicados en el embarazo y tienen resistencia a fármacos asociada. En algunas modalidades, los métodos proporcionados se utilizan para tratar a un sujeto previamente tratado para una infección parasitaria. En algunas modalidades, los métodos proporcionados se utilizan

para tratar a un sujeto previamente tratado con benzonidazol y/o nifurtimox. En algunas modalidades, los métodos proporcionados se utilizan para tratar una infección parasitaria refractaria para el tratamiento con benzonidazol y/o nifurtimox.

Composiciones farmacéuticas

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula I o un compuesto de la fórmula I en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, portador).

Las composiciones farmacéuticas incluyen isómeros ópticos, diastereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los inhibidores aquí divulgados. El compuesto de la fórmula I incluido en la composición farmacéutica puede unirse covalentemente a una fracción portadora, como se describe anteriormente. Alternativamente, el compuesto de la fórmula I en la composición farmacéutica no está vinculado covalentemente a una fracción portadora.

Un "portador farmacéuticamente aceptable", como se utiliza en este documento, se refiere a excipientes farmacéuticos, por ejemplo, sustancias portadoras farmacéuticamente, fisiológicamente, aceptables orgánicas o

inorgánicas adecuadas para aplicación parenteral o enteral que no reaccionan perjudicialmente con el agente activo. Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen agua, soluciones salinas (tales como solución de Ringer), alcoholes, aceites, gelatinas y carbohidratos tales como lactosa, amilosa o almidón, ésteres de ácidos grasos, hidroximetilcelulosa y polivinil pirrolidina. Estas preparaciones se pueden esterilizar y, si se desea, mezclar con agentes auxiliares tales como lubricantes, conservadores, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, sales para influir en la presión osmótica, tampones, sustancias colorantes y/o aromáticas y similares que no reaccionan nocivamente con los compuestos de la invención.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados solos o pueden ser coadministrados con el sujeto. La coadministración pretende incluir la administración simultánea o secuencial de los compuestos individualmente o en combinación (más de un compuesto). Las preparaciones también se pueden combinar, cuando se desee, con otras sustancias activas (por ejemplo, para reducir la degradación metabólica).

Combinaciones

Las composiciones de la invención también pueden utilizarse también en combinación con agentes terapéuticos adicionales. Por lo tanto, la invención proporciona, en otro aspecto, una combinación que comprende un compuesto descrito en este documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con al menos un agente terapéutico adicional. En una modalidad ejemplar, el agente terapéutico adicional es un compuesto de la invención. En una modalidad ejemplar, el agente terapéutico adicional incluye un átomo de boro.

Cuando un compuesto de la invención se utiliza en combinación con un segundo agente terapéutico activo contra el mismo estado de enfermedad, la dosis de cada compuesto puede diferir cuando el compuesto se utiliza solo. Las dosis adecuadas serán fácilmente apreciadas por los expertos en la materia. Se apreciará que la cantidad de un compuesto de la invención necesaria para el uso en el tratamiento varía según la naturaleza de la condición a tratar y la edad y la condición del paciente y será finalmente a criterio del médico o veterinario.

Formulaciones

Los compuestos de la invención presente pueden ser preparados y administrados en una amplia variedad de

formas de dosificación oral, parenteral y tópica. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden ser administrados por inyección (intravenosa, intramuscular, por vía intracutánea, por vía subcutánea, por vía intraduodenal o por vía intraperitoneal). También, los compuestos descritos pueden ser administrados por inhalación, por ejemplo, vía intranasal. Además, los compuestos de la presente invención pueden ser administrados vía transdérmica. También está previsto que varias vías de administración (por ejemplo, intramuscular, oral, transdérmica) se puedan utilizar para administrar los compuestos de la invención. Por consiguiente, la presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un portador farmacéuticamente aceptable o excipiente y uno o más compuestos de la invención.

Para la preparación de composiciones farmacéuticas de los compuestos de la presente invención, los portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones de forma sólida incluyen polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, sobres, supositorios y gránulos dispersables. Un portador sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, aromatizantes, aglutinantes, conservadores, agentes de desintegración de tableta o un material encapsulante.

En los polvos, el portador es un sólido finamente dividido en una mezcla con el componente activo finamente dividido. En las tabletas, el componente activo se mezcla con el portador que tiene las propiedades aglutinantes necesarias en proporciones adecuadas y compactado en la forma y tamaño deseados.

Los polvos y tabletas contienen preferentemente de 5% a 70% del compuesto activo. Los portadores adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera de baja fusión, manteca de cacao y similares. El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo con material encapsulante como un portador que proporciona una cápsula en la que el componente activo con o sin otros portadores, está rodeado por un portador, que por lo tanto está en asociación con el mismo. Asimismo, se incluyen sobres y pastillas. Las tabletas, polvos, cápsulas, píldoras, sobres y pastillas pueden utilizarse como formas de dosificación sólida adecuadas para administración oral.

Para la preparación de supositorios, una cera de baja fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, primero se funde y el componente activo se dispersa homogéneamente en la misma, tal como por

agitación. La mezcla homogénea fundida entonces se vierte en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y se solidifica.

Las preparaciones de forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, agua o soluciones de agua/propilenglicol. Para inyección parenteral, las preparaciones líquidas pueden ser formuladas en solución en solución acuosa de polietilenglicol.

Cuando es la aplicación parenteral es necesaria o deseada, particularmente convenientes para los compuestos de la invención son las soluciones estériles inyectables, soluciones preferentemente aceitosas o acuosas, así como suspensiones, emulsiones, o implantes, incluyendo supositorios. En algunas modalidades, los portadores adecuados para administración parenteral para administración humana serán seleccionados. En algunas modalidades, los portadores adecuados para administración parenteral para administración veterinaria serán seleccionados. En particular, los portadores para administración parenteral son soluciones acuosas de dextrosa, salina, agua pura, etanol, glicerol, formal glicerol, polietilenglicol, propilenglicol, aceite de cacahuate, aceite de ajonjolí, polímeros de bloque de polioxietileno, pirrolidina, N-metil pirrolidiona y

similares. Las ampolletas son unidades de dosis convenientes. Los compuestos de la invención también pueden ser incorporados en liposomas o administrados por bombas transdérmicas o parches. Los aditivos farmacéuticos adecuados para su uso en la presente invención incluyen los que se describen, por ejemplo, en Pharmaceutical Sciences (17a Ed., Mack Pub. Co., Easton, PA) y WO 96/05309, cuyas enseñanzas se incorporan en el presente por referencia.

Las soluciones acuosas adecuadas para uso oral se pueden preparar disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes adecuados, sabores, estabilizantes y agentes espesante segun se desee. Las suspensiones acuosas adecuadas para uso oral pueden hacerse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y otros agentes de suspensión conocidos.

También se incluyen preparaciones de forma sólida que están destinadas a convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones de forma líquida para administración oral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, sabores, estabilizantes, ampones, edulcorantes artificiales y naturales,

dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

La preparación farmacéutica es preferentemente en forma de dosis de unidad. De tal forma la preparación se subdivide en dosis de unidad que contiene cantidades adecuadas del componente activo. La forma de dosis de unidad puede ser una preparación empaquetada, el paquete contiene cantidades discretas de preparación, tales como tabletas empaquetadas, cápsulas y polvos en viales o ampolletas. También, la forma de dosis de unidad puede ser una cápsula, tableta, sobre o pastilla en sí, o puede ser el número adecuado de cualquiera de éstas en forma empaquetada.

La cantidad de componente activo en una preparación de de dosis de unidad puede ser variada o ajustarse desde 0.1 mg a 10000 mg, más típicamente 1.0 mg a 1000 mg, más típicamente 10 mg a 500 mg, según la aplicación particular y la potencia del componente activo. La composición, si se desea, también puede contener otros agentes terapéuticos compatibles.

Algunos compuestos pueden tener una solubilidad limitada en agua y por lo tanto requerir de un surfactante u otro co-disolvente adecuado en la composición. Dichos co-disolventes incluyen: Polisorbato 20, 60 y 80; Pluronic F-68, F-84 y P-103; ciclodextrina; y aceite de ricino

polioxil 35. Dichos co-disolventes típicamente se emplean en un nivel entre aproximadamente 0.01% y aproximadamente 2% en peso.

La viscosidad mayor que la de las soluciones acuosas simple puede ser deseable para disminuir la variabilidad en la distribución de las formulaciones, para disminuir la separación física de los componentes de una suspensión o emulsión de formulación, y/o de otra manera para mejorar la formulación. Dichos agentes de construcción de viscosidad incluyen, por ejemplo, alcohol de polivinilo, polivinil pirrolidona, metil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxietil celulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropil celulosa, sulfato de condroitina y sus sales, ácido hialurónico y sus sales y combinaciones de los anteriores. Dichos agentes típicamente se emplean en un nivel entre aproximadamente 0.01% y aproximadamente 2% en peso.

Las composiciones de la presente invención adicionalmente pueden incluir componentes para proporcionar liberación sostenida y/o comodidad. Dichos componentes incluyen alto peso molecular, polímeros mucomiméticos aniónicos, polisacáridos gelificantes y sustratos de portador de fármaco finamente dividido. Estos componentes se discuten en mayor detalle en las Patente estadounidenses Nos. 4,911,920; 5,403,841; 5,212,162; y 4,861,760. El

contenido total de estas patentes se incorpora en la presente mediante referencia en su totalidad para todos los efectos.

Para la administración a animales no humanos, la composición que contiene el compuesto terapéutico puede añadirse al alimento o agua potable del animal. También, será conveniente formular productos de alimentación animal y agua potable para que el animal tome una cantidad apropiada del compuesto en su dieta. Además, será conveniente presentar el compuesto en una composición como una premezcla para adición al alimento o agua potable. La composición también puede ser formulada como un complemento de alimento o bebida para los seres humanos.

Dosis efectiva

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la presente invención incluyen composiciones en donde el ingrediente activo se contiene en una cantidad terapéuticamente efectiva, es decir, en una cantidad efectiva para lograr su propósito. La cantidad efectiva para una determinada aplicación dependerá, *entre otras cosas,* de la condición a tratar. Por ejemplo, cuando se administra en métodos para una infección parasitaria, tales composiciones contienen una cantidad de ingrediente activo efectiva para lograr el resultado deseado.

La dosis y la frecuencia (dosis única o múltiples) del compuesto administrado pueden variar dependiendo de una variedad de factores, incluyendo la vía de administración; tamaño, edad, sexo, salud, peso corporal, índice de masa corporal y dieta del receptor; naturaleza y grado de los síntomas de la enfermedad tratada; la presencia de otras enfermedades u otros problemas relacionados con la salud; el tipo de tratamiento concurrente; y las complicaciones de cualquier enfermedad o régimen de tratamiento. Otros regímenes o agentes terapéuticos pueden utilizarse junto con los métodos y los compuestos de la invención.

Para cualquier compuesto descrito en este documento, la cantidad terapéuticamente efectiva se puede determinar inicialmente de ensayos de cultivo celular. Las concentraciones objetivo serán aquellas concentraciones de compuestos activos que son capaces de matar a parásitos y/o de controlar su crecimiento o reproducción medidos, por ejemplo, mediante los métodos descritos.

Las cantidades terapéuticamente efectivas para su uso en los seres humanos pueden determinarse de modelos animales. Por ejemplo, una dosis para los seres humanos puede ser formulada para lograr una concentración que se ha descubierto que es efectiva en animales. La dosis en seres humanos puede ajustarse supervisando la inhibición de la

cinasa y ajustando la dosis hacia arriba o hacia abajo, como se describe anteriormente. Las cantidades terapéuticamente efectivas para uso en animales (por ejemplo, ganado) pueden determinarse a partir de modelos animales (por ejemplo, modelos de ratón).

Las dosis pueden variar dependiendo de los requerimientos del paciente y el compuesto utilizado. La dosis administrada a un animal, en el contexto de la presente invención, debe ser suficiente para efectuar una respuesta beneficiosa en el paciente con el tiempo. También, el tamaño de la dosis se determinará por la existencia, naturaleza y magnitud de los efectos secundarios adversos. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosis más pequeñas que son menos de la dosis óptima del compuesto. Después de eso, la dosis es aumentada en pequeños incrementos hasta alcanzar el efecto óptimo bajo las circunstancias. En algunas modalidades, el rango de dosificación es de 0.001 a 10% p/v. En algunas modalidades, el rango de dosificación es de 0.1 a 5% p/v.

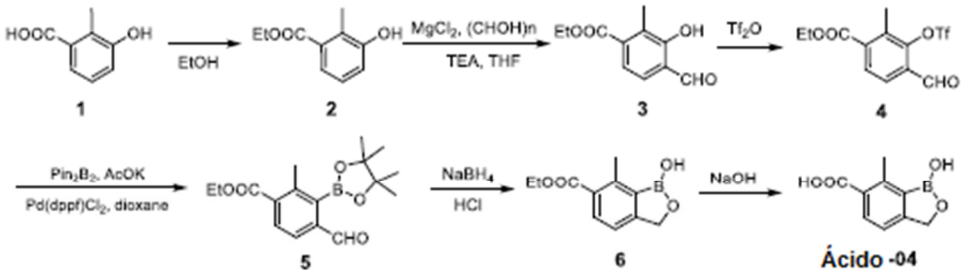
Los intervalos y cantidades de dosis pueden ajustarse individualmente para proporcionar niveles del compuesto administrado efectivos para la indicación clínica particular a tratar. Esto proporcionará un régimen terapéutico que es acorde con la gravedad del estado de la enfermedad del individuo.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar ciertas modalidades de la invención y no para limitar el alcance de la invención.

Se apreciará que cuando un Ejemplo se refiere a otro Ejemplo al referirse a "Ejemplo I-XX", la referencia es a la síntesis del respectivo Compuesto 6-XX, o la porción relevante de la síntesis.

Ejemplo A-1: Preparación de Ácido-04



A una solución de **1** (1.65 kg, 10.8 mol) en EtOH (6.50 L) se añadió H_2SO_4 conc. (326 g, 3.25 mol). La mezcla de reacción se calentó 105 °C por 24 h. TLC mostró que **1** se consumió completamente. La mezcla se enfrió a 15 °C y se concentró para arrojar el producto crudo. El residuo se vertió en 2 M $NaHCO_3$ (ac., 3 L) y el sólido se filtró. El filtrado se concentró para arrojar **2** (1.75 kg, 90%) como sólido marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.41 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H),

4.58 (br s, 1H), 4.37 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

A una solución de **2** (800 g, 4.44 mol) en THF (6.50 L) se añadieron $MgCl_2$ (634 g, 6.66 mol, 273 mL), TEA (1.80 kg, 17.8 mol) y (HCHO)n (600 g, 6.66 mol). La mezcla se calentó inmediatamente a 90 °C por 14 h. TLC mostró que **2** se consumió completamente. La mezcla de reacción se enfrió a 15 °C, se añadió hielo H_2O (3 L) y lentamente se añadió 12 M HCl (1.5 L). La mezcla se agitó por media hora y después se extrajo con EtOAc (2 L). La capa orgánica combinada se lavó por sat. $NaHCO_3$ a neutral, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida para arrojar **3** (880 g, crudo) como aceite marrón. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.40 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.40 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

A una solución de **3** (900 g, 4.32 mol) en DCM (7.56 L) se añadió piridina (1.02 kg, 12.9 mol) y DMAP (27 g, 221 mmol) respectivamente. La mezcla se enfrió a 0 °C y Tf_2O (1.60 kg, 5.66 mol) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a 15 °C y se agitó por 1 h. TLC mostró que **3** se consumió completamente. La mezcla se mitigó con agua (7.65 L) y después se extrajo con DCM (7.65 L x 2). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 L), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión

reducida para arrojar **4** (685 g, 47%) como un aceite amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ10.27 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.91-7.87 (m, 1H), 4.43 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.43 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

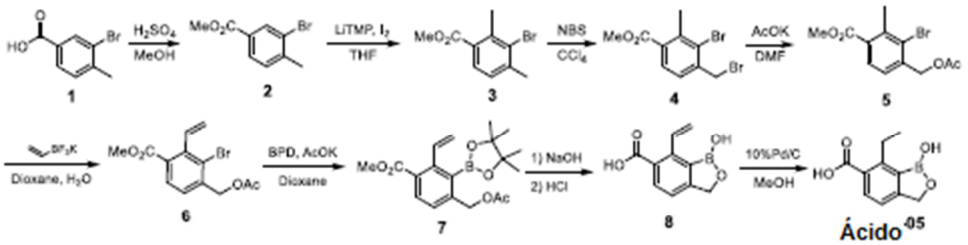
A una solución de **4** (1.00 kg, 2.94 mol), bis diboro(pinacolato) (1.12 kg, 4.41 mol) y KOAc (573 g, 5.84 mol) en 1,4-dioxano (6.50 L) se añadió $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (150 g, 184 mmol). La mezcla se calentó a 85 °C por 15 h bajo atmósfera de N2. TLC mostró que **4** se consumió completamente. La mezcla se enfrió a 15 °C, se filtró y se concentró para arrojar el producto crudo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/etil acetato = 40/1 a 4:1) para arrojar **5** (942 g, crudo) como un aceite amarillo.

A una solución de **5** (1.20 kg, 3.77 mol) en MeOH (300 mL) y THF (6.00 L) se añadió $NaBH_4$ (80 g, 2.11 mol) en porciones a 0 °C. Después la mezcla de reacción se agitó a 15 °C por 1 h. HPLC mostró que **5** se consumió completamente. La solución de reacción se ajustó a pH = 4 con 2 M HCl y después la capa orgánica se retiró en vacío. La mezcla se filtró. La torta se lavó con éter de petróleo (5 L) y se secó en vacío para arrojar **6** (665 g, 80%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.18 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.00

(s, 2H), 4.30 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.33 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

A una mezcla de **6** (867 g, 3.94 mol) en H_2O (5.00 L) se añadió NaOH (394 g, 9.85 mol) en una porción. La solución se calentó a 40 °C por 3 horas. HPLC mostró que **6** se consumió completamente. Este lote se trabajó junto con los otros lotes y se acidificó con 2 M HCl a pH = 2. El sólido se filtró y lavó con H_2O (10 L). La torta se secó para arrojar el **ácido-04** (2.00 kg, 87%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.13 (br s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 2.68 (s, 3H).

Ejemplo A-2: Preparación de Ácido-05



A una solución de **1** (100 g, 465 mmol) en MeOH (1 L) se añadió H_2SO_4 conc. (20 mL). La solución se calentó a 80 °C por 16 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se vertió lentamente en agua (100 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (200 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con *ac.* $NaHCO_3$ y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida

para obtener crudo **2** (102 g) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ8.18 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 6.0, 1.76 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

A una solución de LiTMP (35.46 g, 251 mmol) en THF anhidro (200 mL) se añadió *n*-BuLi (2.5 M, 100 mL, 251 mmol) gota a gota a – 10 °C bajo N_2. Después de efnriar a – 60 °C, una solución de **2** (50.0 g, 218 mmol) en THF anhidro (50 mL) se añadió gota a gota bajo N_2 y la mezcla de reacción se agitó por otros 30 min a – 60 °C. a la mezcla anterior se añadió I_2 (166.2 g, 654.8 mmol) en una porción a – 60 °C. La solución resultante se calentó a 0 °C durante una hora. La mezcla de reacción se mitigó con *sat.* NH_4Cl ac. y la fase acuosa se extrajo con DCM (100 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con *sat.* $Na_2S_2O_3$ *ac.* (100 mL x 3), se secó sobre anhidro Na_2SO_4, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 20/1) para arrojar **3** (20 g, 26%) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.59 (s, 3H).

Una mezcla de **3** (20.0 g, 56.3 mmol), NBS (10.0 g, 56.3 mmol) y BPO (1.36 g, 5.63 mmol) en CCl_4 (200 mL) se calentó a 80 °C por 12 h bajo atmósfera de N2. Después NBS

(10.0 g, 56.3 mmol) y BPO (1.36 g, 5.63 mmol) se añadieron nuevamente. Después de calentar a 80 °C por otras 6 h, el disolvente se eliminó bajo presión reducida para arrojar crudo **4**, que se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación.

Una mezcla de **4** (24.0 g, 55.3 mmol) y AcOK (10.86 g, 110.6 mmol) en DMF (250 mL) se calentó a 80 °C por 4 h bajo atmósfera de N2. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (100 mL) y la capa acuosa se extrajo con MTBE (100 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (500 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida para arrojar un residuo que se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2, éter de petróleo/EtOAc = 20/1 a 5:1) para arrojar **5** (7.00 g, 31%) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.96 (s, 3 H), 2.19 (s, 3H).

A una mezcla de **5** (1.65 g, 4.00 mmol), sal potássica de trifluoro(vinil)-λ^4-boro (696 mg, 5.20 mmol) y Cs_2CO_3 (2.61 g, 8.00 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) y agua (0.4 mL) se añadió $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (326 mg, 0.400 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C por 18 h bajo atmósfera de N2. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El crudo se purificó por TLC prep. con éter de

petróleo:EtOAc = 10:1 como el eluyente para obtener **6** (0.60 g, 48%) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (q, *J* = 10.8 Hz, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.27 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

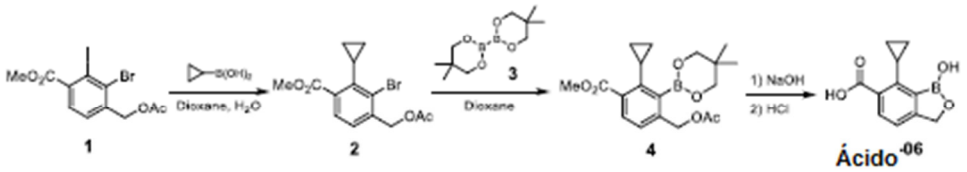
A una mezcla de **6** (0.63 g, 2.0 mmol), AcOK (395 mg, 4.00 mmol) y BPD (1.0 g, 4.0 mmol) en dioxano (12 mL) se añadió $Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$ (164 mg, 0.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C por 14 h bajo atmósfera de N2. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El crudo se purificó por TLC prep. (SiO_2, éter de petróleo/EtOAc = 10/1**)** para arrojar **7** (0.40 g, 55.2%) como un aceite amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.36 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.36 (s, 12H).

A una solución de **7** (0.40 g, 1.1 mmol) en MeOH (10 mL) y agua (0.3 mL) se añadió NaOH (133 mg, 3.33 mmol). La solución se agitó a 50 °C por 14 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (5 mL) y se ajustó a pH = 2 con 2 M HCl. Después de la filtración, **8** (160 mg, 71%) se obtuvo como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.98 (s, 1H), 7.77 (d, *J*

= 8.0 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.70 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H).

Una mezcla de **8** (160 mg, 0.73 mmol) y 10% Pd/C (0.2 g) en MeOH (80 mL) se agitó a 20 °C por 14 h bajo H_2 (14 psi). Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener **Ácido-05** (150 mg, 99%) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calc.. por $C_{10}H_{11}BO_4$ 206.00, m/z se encontró 205.2 $[M-H]^-$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.74 (s, 1 H), 9.06 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.12 (m, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H).

Ejemplo A-3: Preparación de Ácido-06



A una mezcla de **1** (obtenida en el Ejemplo de Referencia 2; 1.65 g, 4.00 mmol), ácido ciclopropilborónico (446 mg, 5.20 mmol) y Cs_2CO_3 (2.61 g, 8 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) y agua (3 mL) se añadió $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (326 mg, 0.40 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C por 18 h bajo atmósfera de N2. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. La mezcla cruda se purificó mediante TLC prep. con PE:EtOAc = 10:1 como el eluyente para obtener

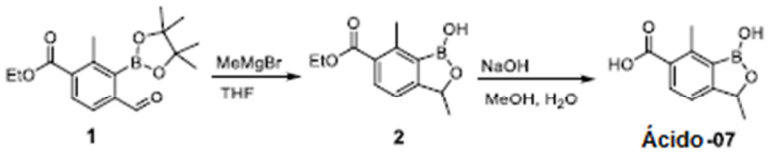
2 (0.55 g, 43%) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.92 (s, 1H), 5.27 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.03-1.99 (m, 1H), 1.09 (q, *J* = 5.6 Hz, *J* = 8.4 Hz, 1H), 0.49 (q, *J* = 5.2 Hz, *J* = 5.6 Hz, 1H).

A una mezcla de **2** (0.50 g, 1.5 mmol), AcOK (300 mg, 3 mmol) y **3** (1.38 g, 6.10 mmol) en dioxano (8 mL) se añadió $Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$ (500 mg, 0.60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C por 14 h bajo atmósfera de N2. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. La mezcla cruda se purificó por TLC prep. (SiO_2, **PE/EA = 20/1**) para arrojar **4** (0.35 g, 64%) como aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.79 (s, 4H), 2.40 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.26 (s, 6H), 0.88 (s, 2H), 0.50 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H).

A una solución de **4** (0.32 g, 0.90 mmol) en MeOH (12 mL) y agua (4 mL) se añadió NaOH (106 mg, 2.67 mmol). La solución se agitó a 80 °C por 14 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (5 mL) y se ajustó a pH = 2 con 2 M HCl. Después de la filtración, **Ácido-06** (170 mg, 88%) se obtuvo como un sólido amarillo pálido. MS (ESI): masa calc.. por $C_{11}H_{11}BO_4$ 218.01, m/z se encontró 219.1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.82 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.6 Hz,

1H), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 2.27 (m, 1H), 0.89 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H).

Ejemplo A-4: Preparación de Ácido-07



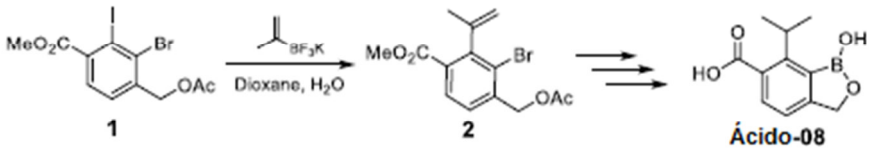
A una solución de **1** (obtenida en el Ejemplo de Referencia 1; 50 mg, 157 umol) en THF (4 mL) se añadió MeMgBr (21 mg, 172 umol) a − 78°C. La mezcla se agitó a − 78°C por 1 h. La mezcla de reacción se mitigó con solución saturada de NH_4Cl (20 mL) a 15°C y después se extrajo con EtOAc (5 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con solución salina saturada(5 mL x 2), se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para arrojar un residuo. El residuo se disolvió en DCM (5 mL), y después lavó con 1 M HCl. The organic layer se lavó con solución salina saturada (5 mL), se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para arrojar un residuo. El residuo se purificó por TLC prep. (PE/EtOAc = 5/1) para arrojar **2** (20 mg, 54%) se obtuvo como un sólido amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 5.30 (q, *J* = 6.4 Hz, 1 H),

4.38 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 2.80 (s, 3 H), 1.52 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H), 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H).

Una mezcla de **2** (160 mg, 683 umol) y NaOH (82 mg, 2.0 mmol) en MeOH (10 mL) y agua (10 mL) se desgasificó y purgó con N_2 3 veces. La mezcla se agitó a 50°C por 4 h bajo atmósfera de N2. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. La solución se ajustó con 1 M HCl a pH = 2-3. Después el sólido blanco se precipitó y se filtró para arrojar **Ácido-07** (100 mg, 71%) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calc.. por $C_{10}H_{11}BO_4$ 206.00, m/z se encontró 207.1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.74 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 5.22-5.17 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

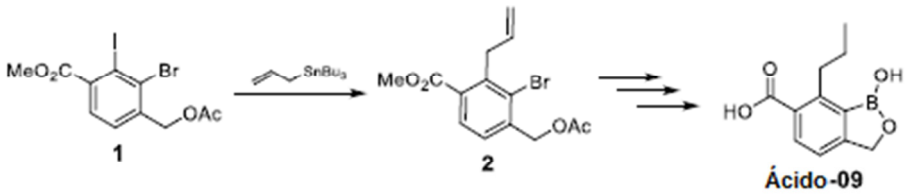
Ejemplo A-5: Preparación de Ácido-08



Este compuesto se preparó del compuesto **1** obtenido en Ejemplo A-2 y sal de potasio de trifluoro(2-propenil)-λ ^{4}-de boro de una manera similar al Ejemplo A-2. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ12.90 (s, 1 H), 9.26 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.99

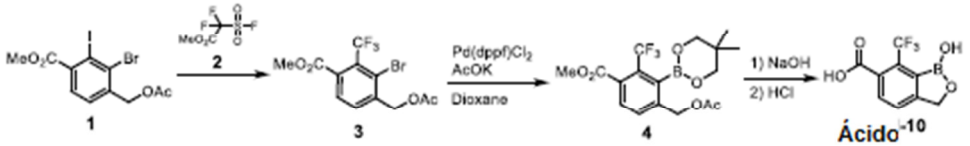
(s, 2H), 3.58 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

Ejemplo A-6: Preparación de Ácido-09



Una mezcla de **1** (obtenida en el Ejemplo de Referencia 2, 200 mg, 484 umol), alil(tributil)estanano (160 mg, 0.484 mmol,) , $Pd(PPh_3)_4$ (56 mg, 48 umol) en dioxano (5 mL) se desgasificó y purgó con N_2 3 veces, y después la mezcla se agitó a 80°C por 12 h bajo atmósfera de N2. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep. (PE / EtOAc = 5/1) para arrojar **2** (80 mg, 50%) como un líquido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.00-5.91 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.08-4.99 (m, 2H), 3.98 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). **Ácido-09** se obtuvo de una manera similar al Ejemplo A-2. MS (ESI): masa calc.. por $C_{11}H_{13}BO_4$ 220.03, m/z se encontró 221 $[M+H]^+$.

Ejemplo A-7: Preparación de Ácido-10

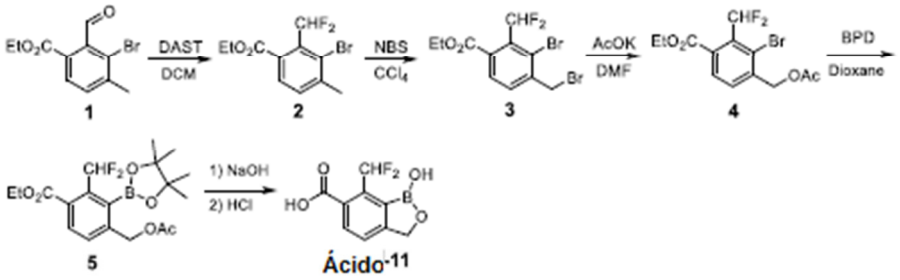


Una mezcla de **1** (obtenida en el Ejemplo de Referencia 2, 300 mg, 726 umol), CuI (276 mg, 1.5 mmol), **2** (139 mg, 726 umol) y HMPA (651 mg, 4 mmol) en DMF (5 mL) se agitó a 80°C por 12 h bajo atmósfera de N2. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (Condición de TFA) para arrojar **3** (30 mg, 12%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

Una mezcla de **3** (100 mg, 281 umol), Pd(dppf)Cl_2 (82 mg, 0.11 mmol) y 2-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano-2-ilo)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano (127 mg, 0.563 mmol) y AcOK (55 mg, 0.56 mmol) en dioxano (5 mL) se agitó a 100°C por 12 h bajo atmósfera de N2. La mezcla se purificó mediante TLC prep. (éter de petróleo/EtOAc = 5/1) para arrojar crudo **4** (35 mg) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.80 (s, 4H), 2.11 (s, 3H), 1.18 (s, 6H).

A una mezcla de **4** (900 mg, 2.00 mmol) en MeOH (9 mL) y H_2O (10 mL) se añadió NaOH (371 mg, 9.00 mmol). La mezcla se agitó a 50°C por 12 h. El disolvente orgánico se retiró bajo presión reducida y la capa acuosa se ajustó a pH = 2-3 por 1 M HCl. El sólido se recolectó después de filtrar. El material crudo se purificó inicialmente mediante TLC prep. (éter de petróleo /EtOAc = 1/1) después se purificó mediante HPLC prep. (Condición de TFA) para arrojar la mezcla de **Ácido-10** (150 mg) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calc.. por $C_9H_6BF_3O_4$ 245.95, m/z se encontró 247 $[M+H]^+$.

Ejemplo A-8: Preparación de Ácido-11



A una solución de **1** (15 g, 55 mmol) en DCM (100 mL) se añadió DAST (89.0 g, 553 mmol) gota a gota a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C por 16 h. La mezcla de reacción se vertió en $NaHCO_3$ saturado (200 mL) lentamente a 0°C, y después se extrajo con DCM (100 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL x 2), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida para arrojar **2** (11 g, rendimiento 68%) como un aceite amarillo

pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 35.6 Hz, 1H), 4.38 (q, *J* = 8.0 Hz, 6.0 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

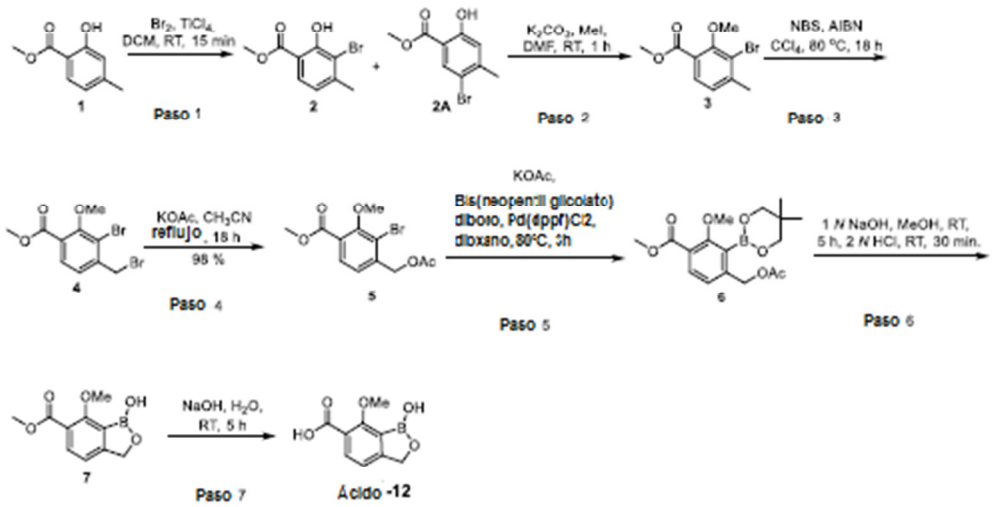
Una mezcla de **2** (9.0 g, 31 mmol), NBS (6.0 g, 34 mmol) y BPO (744 mg, 3.00 mmol) en CCl_4 (100 mL) se desgasificó y purgó con N_2 3 veces. La mezcla de reacción se agitó a 80°C por 16 h bajo atmósfera de N2. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para arrojar **3** (11 g, crudo) como un sólido amarillo pálido que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación.

Una mezcla de **3** (11 g, crudo) y AcOK (3.0 g, 33 mmol) en DMF (30 mL) se agitó a 60°C por 2 h bajo atmósfera de N2. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (100 mL) y después se extrajo con MTBE (100 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera 100 mL (50 mL x 2), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (éter de petróleo/EtOAc = 10/1) para arrojar **4** (4.0 g, 39%) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 54 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.40 (q, *J* = 7.2 Hz, 2.8 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Una mezcla de **4** (50.0 mg, 142 umol), BPD (145 mg, 0.569 mmol), AcOK (56.0 mg, 0.569 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (21 mg, 0.028 mmol) en dioxano (2 mL) se desgasificó y purgó con N_2 3 veces. La mezcla se agitó a 90°C por 12 h bajo atmósfera de N2. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante TLC prep. (éter de petróleo/EtOAc = 5/1) para arrojar **5** (5.0 mg, rendimiento 8.8%) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.72-7.37 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.42 (s, 12 H).

Una mezcla de **5** (240 mg, 0.603 mmol) y NaOH (96 mg, 2.0 mmol) en MeOH (2 mL) y H_2O (2 mL) se agitó a 50°C por 12 h bajo atmósfera de N2. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. La mezcla se ajustó a pH = 4 con 1 M HCl. La mezcla se concentró bajo presión reducida para arrojar **Ácido-11** (100 mg) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calc.. por $C_9H_7BF_2O_4$ 227.96, m/z se encontró 229 $[M+H]^+$.

Ejemplo A-9: Preparación de Ácido-12



Paso-1: a una solución agitada del compuesto-1 (10 g, 60.2 mmol) en DCM (100 ml) se añadió $TiCl_4$ (1 *M* solución en DCM, 150 mL, 150 mmol) gota a gota a temperatura ambiente (RT). Después Br_2 (3.09 mL, 60.2 mmol) se añadió a la mezcla de reacción a RT. La mezcla de reacción se agitó a RT por 15 min. El progreso de la reacción se supervisó por TLC. TLC mostró la formación de dos puntos polares cerrados con consumo completo del compuesto **1**. La reacción se mitigó con agua helada y se extrajo en éter de petróleo (3 x 500 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para obtener el material crudo. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (100-200 malla, 100% éter de petróleo) y 2.5 g del compuesto **2** (2.5

g, 12%), 8 g del compuesto **2A**, y 5.4 g de una mezcla del compuesto **2** y el compuesto **2A** se aisló.

Paso 2: a una solución agitada del compuesto **2** (2.4 g, 9.836 mmol) en DMF (48 mL) se añadió K_2CO_3 (2.0 g, 14.75 mmol) a RT y se agitó a RT por 30 min. Después MeI (0.735 mL, 11.8 mmol) se añadió a rt y se agitó a la misma temperatura por 2 h. El progreso de la reacción se supervisó por TLC. TLC mostró la formación de un punto no polar con consumo completo del compuesto **2**. La mezcla de reacción se mitigó con agua helada y se extrajo en EtOAc (2 x 200 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para obtener el material crudo. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (100-200 malla, 2% EtOAc en éter de petróleo) para obtener compuesto **3** (2.5 g, 99%).

Paso 3: a una solución agitada del compuesto **3** (2.5 g, 9.689 mmol) en CCl_4 (25 mL) se añadió AIBN (317 mg, 1.937 mmol) y NBS (2.06 g, 11.627 mmol) a RT. La mezcla de reacción se sometió a reflujo por 18 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener un residuo crudo. El residuo se diluyó con agua y EtOAc. La capa orgánica separada, se lavó con agua, salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para obtener el material crudo. El compuesto crudo

se purificó por cromatografía de columna (fase normal, 3% EtOAc: pet éter) para obtener compuesto **4** (1.5 g, 46%) como jarabe amarillo.

Paso 4: a una solución agitada del compuesto **4** (1.3 g, 3.869 mmol) en CH_3CN (26 ml) se añadió KOAc (1.13 g, 11.607 mmol) a RT. La mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo por 18 h. El progreso de la reacció se supervisó por TLC y TLC mostró la formación de un punto polar con consumo completo del material de inicio. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener un residuo crudo. El residuo crudo se diluyó con agua y EtOAc. La capa orgánica separada, lavó con agua, salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para obtener el compuesto **5** (1.2 g, 98 %) como un sólido blanquecino.

Paso 5: a una solución agitada del compuesto **5** (1.7 g, 5.379 mmol) en 1,4-dioxano (20 vol) se añadió KOAc (1.58 g, 16.13 mmol) y bis-(neopentilglicolato) diboro (2.43 g, 10.759 mmol) a RT. La mezcla de reacción se desgasificó y llenó con argón por 20 min. Después Pd (dppf)Cl_2. DCM (0.219 g, 0.268 mmol) se añadió a rt. La mezcla de reacción se calentó a 80°C por 3 h. El progreso de la reacción se supervisó por TLC. La mezcla de reacción se enfrió a rt y se filtró a través de almohadilla de celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida para

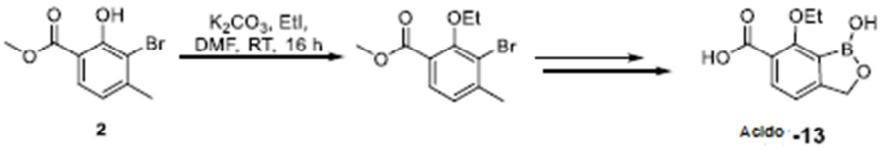
obtener a material crudo. El compuesto crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (100-200 malla, 15% - 20% EtOAc: éter de petróleo) para obtener compuesto-**6** (1.5 g, 80%) como un jarabe amarillo.

Paso 6: a una solución agitada del compuesto 6 (1.5 g, semi-pure, 4.285 mmol) en MeOH (10 vol) se añadió 1N NaOH (0.514 g, 12.857 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a RT por 5 h. El progreso de la reacción se supervisó por TLC y TLC mostró la formación de punto polar con consumo completo del material de inicio. La mezcla de reacción se acidificó con 2 *N* HCl a pH 3.0 y agitación continua a RT por 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera solución y se secó sobre Na_2SO_4. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para obtener el compuesto crudo. El compuesto crudo se purificó por fase inversa HPLC para obtener compuesto 7 (400 mg, 42%) como sólido amarillo pálido.

Paso 7: a una solución agitada del compuesto **7** (400 mg, 1.8 mmol) en H_2O (20 vol) se añadió NaOH (216 mg, 5.404 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó a RT por 5 h. El progreso de la reacción se supervisó por TLC y TLC mostró la formación de un punto polar con consumo completo del material de inicio. La mezcla de reacción se acidificó con 2 N HCl a pH 4.0 a 0°C y se extrajo con EtOAc (2 x 100

ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para obtener compuesto **8** (303 mg, 80 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 12.6 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.0 (s, 3H); LC-MS: m/z 209.01 $[M+H]^+$.

Ejemplo A-10: Preparación de Ácido-13

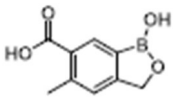


Ácido-13 se preparó a partir de yodoetano con compuesto **2** seguido por el mismo método que la síntesis de Ácido-12.

Paso 1: a una solución agitada del compuesto **2** (3 g, 12.3 mmol) en DMF (30 mL) se añadió K_2CO_3 (2.54 g, 18.4 mmol) a RT y se agitó por 30 min. Después EtI (2.92 mL, 36.9 mmol) se añadió a RT y la mezcla de reacción se agitó a RT por 16 h. El progreso de la reacción se supervisó por TLC. TLC mostró la formación de un punto no polar con consumo completo de material de inicio. La mezcla de reacción se mitigó con agua helada y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para obtener a material crudo. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía de

columna en gel de sílice (100-200 malla: 2-4% EtOAc en pet éter) para obtener compuesto **3** (2.2 g, 66%) como un líquido incoloro. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 12.6 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.32 (qt, 2H), 1.28 (t, 3H); LC-MS: m/z 223.33 $[M+H]^+$.

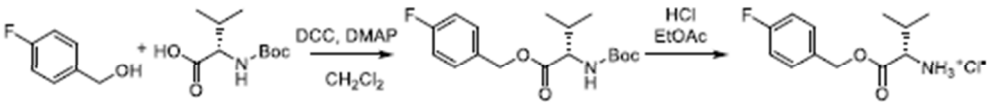
Ejemplo A-11: Preparación de Ácido-14



Ácido -14

Este compuesto se preparó a partir de ácido 5-hidroxi-2-metilbenzoico de una manera similar al Ejemplo A-1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.22 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 2.54 (s, 3H).

Ejemplo B-1: Preparación de 4-Fluorobencil-L-valinato

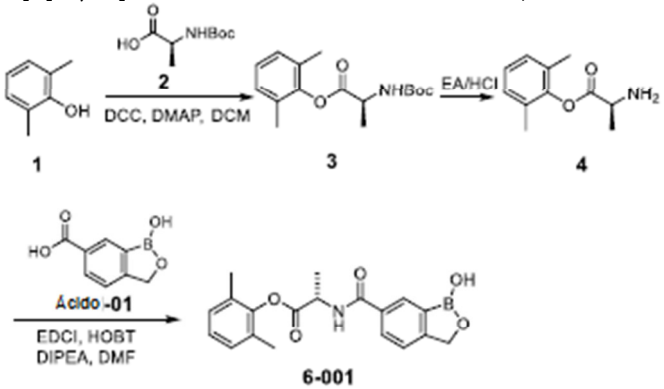


A una solución de *N*-BOC-(S)-valina (500.00 g, 2.30 mol, 1.00 *eq*) y 4-fluorobencilalcohol (290 g, 2.30 mol, 248.10 mL) **en** dry DCM (6.0 L) se añadió DCC (854 g, 4.14 mol, 838 mL) y DMAP (39.36 g, 322.19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C por 15 h. La mezcla se filtró y lavó con DCM (2 L) y se concentró para arrojar el producto crudo. El residuo se purificó mediante

cromatografía de columna (SiO_2, Éter de petróleo/Etil acetato = 50/1 a 10:1) para arrojar 4-fluorobencil (tert-butoxicarbonilo)-L-valinato (708 g, 95% rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz $CDCl_3$) δ 7.35 (dd, *J* = 8.2, 5.5, Hz, 2H), 7.05 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.19-5.08 (m, 2H), 5.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 8.4, 4.4, Hz, 1H), 2.13 (dd, *J* = 6.2, 11.9 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 0.93 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.84 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

La mezcla de 4-fluorobencil (tert-butoxicarbonilo)-L-valinato (1.06 kg, 3.26 mol) en EtOAc/HCl (6.0 L) se agitó a 25°C por 14 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para arrojar 4-fluorobencil L-valinato clorhidrato (780 g, 91%) se obtuvo como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz $CDCl_3$) δ 8.90 (br s, 3H), 7.37 (dd, *J* = 8.2, 5.5,Hz, 2H), 7.03 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.29 - 5.10 (m, 2H), 3.95 (br s, 1H), 2.44 (dd, *J* = 11.0, 6.6 Hz, 1H), 1.08 (dd, *J* = 10.1, 7.1 Hz, 6H).

Ejemplo 1. 2,6-Dimetilfenilo (1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-alaninato (**6-001**)



A una solución del compuesto **1** (1.22 g, 10.0 mmol), compuesto **2** (1.98 g, 10.5 mmol) y DMAP (122 mg, 1.00 mmol) en diclorometano (50 mL) se añadió lentamente DCC (2.26 g, 11.0 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 10°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (PE:EA = 10:1 a 5:1) para arrojar compuesto **3** (2.0 g, rendimiento 68%) como un sólido blanco, que se usó para los siguientes pasos y confirmó una etapa final.

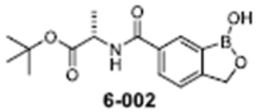
A una solución del compuesto **3** (1.0 g, 3.4 mmol) en etil acetato (20 mL) se añadió lentamente una solución de HCl en etil acetato (4 M, 20 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 10°C por 1 hora. TLC (PE:EA = 10:1) mostró que material de inicio se consumió completamente. La mezcla de reacción se concentró a sequía para arrojar compuesto **4** (750 mg, rendimiento 95%) como un sólido blanco.

A una solución de Ácido-01 (*ACS Med. Chem. Lett.*, 2010, *1(4)*, 165-169, 178 mg, 1.00 mmol), compuesto **4** (230 mg, 1.00 mmol), EDC (384 mg, 2.00 mmol) y HOBt (270 mg, 2.00 mmol) en DMF (5 mL) se añadió DIPEA (387 mg, 3.00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 10°C durante la noche, y después concentarted y purificó por HPLC prep. para arrojar **6-001** (270 mg, rendimiento 76%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (s, 1H), 9.02 (d, *J* = 6.62 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.00 (dd, *J* = 7.94 Hz, 1.32

Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.38 Hz, 1H), 7.13-6.99 (m, 3H), 5.04 (s, 2H), 4.74 (t, *J* = 6.84 Hz, 1H), 2.10 (s, 6H), 1.63 (d, *J* = 7.06 Hz, 3H);

ESI-MS: m/z 354 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 100% (220 nm), 100% (254 nm).

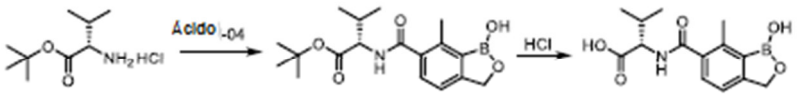
Ejemplo 2. tert-butil (1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-alaninato (**6-002**)



6-002

Este compuesto se preparó a partir de (S)-alanina *tert*-butil éster y Ácido-01 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.30 (s, 1H), 8.68 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96-7.92 (m, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.30 (quint., *J* = 6.1 Hz, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.35 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H); ESI-MS: m/z 364 $[M+OAc]^-$; Pureza HPLC: 100% (220 nm), 100% (254 nm).

Ejemplo 3. (1-Hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valina (**6-003**)

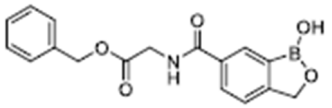


6-003

Compuesto **6-003** se preparó a partir de Ácido-04 y *tert*-Butil L-valinato de una manera similar al último paso del Ejemplo 1 seguido por la adición de HCl y purificación por HPLC prep. (columna: Luna C8 100 x 30 mm; fase líquida:

0.1%TFA-ACN; B%: 10%-35%, 12 min). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.53 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 - 7.13 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.27 (dd, J = 8.2 Hz, 6.4 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.22 - 1.99 (m, 1H), 0.94 (t, J = 6.8 Hz, 6H); ESI-MS: m/z 292 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.18% (220 nm), 100% (254 nm).

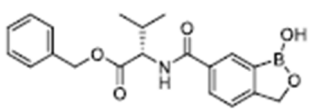
Ejemplo 4. Bencil (1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)glicinato (**6-004**)



6-004

Este compuesto se preparó a partir de glicinobencil éster y Ácido-01 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (s, 1H), 8.99 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 7.9, 1.32 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.94 Hz, 1H), 7.41-7.21 (m, 5H), 5.14 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.06 (d, J = 5.7 Hz, 2H); ESI-MS: m/z 326 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 100% (220 nm), 100% (254 nm).

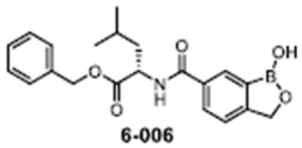
Ejemplo 5. Bencil (1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-005**)



6-005

Este compuesto se preparó a partir de (S)-valina bencil éster y Ácido-01 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (br s, 1H), 8.66 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 7.9, 1.76 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 4H), 5.24-5.09 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.33 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.29-2.11 (m, 1H), 0.95 (dd, J = 18.96, 6.62 Hz, 6H). ESI-MS: m/z 368 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 98.3% (220 nm), 100% (254 nm).

Ejemplo 6. Bencil (1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-leucinato (**6-006**)

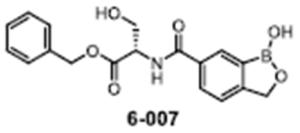


6-006

Este compuesto se preparó a partir de (S)-leucinobencil éster y Ácido-01 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.32 (s, 1H), 8.79 (d, J = 7.94 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.38-7.25 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.52 (dd, J = 6.8, 3.31 Hz, 1H), 1.90-1.42 (m, 3H), 0.90 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 6.39 Hz, 6H); ESI-MS: m/z 382 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 100% (220 nm), 100% (254 nm).

Ejemplo 7. Bencil (1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-serinato (**6-**

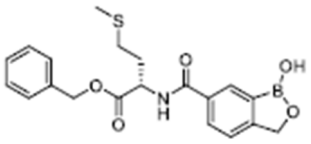
007)



6-007

Este compuesto se preparó a partir de (S)-serinobencil éster y Ácido-01 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.41-7.26 (m, 4H), 5.14 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.58 (m, 1H), 3.88-3.77 (m, 2H); ESI-MS: m/z 356 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 100% (220 nm), 100% (254 nm).

Ejemplo 8. Bencil (1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-metioninato (**6-008**)

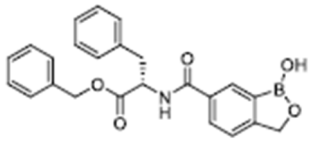


6-008

Este compuesto se preparó a partir de (S)-metioninobencil éster y Ácido-01 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (br s, 1H) 8.84 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.38-7.22 (m, 5H), 5.14 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.68-4.51 (m, 1H), 2.68-2.51 (m, 2H), 2.12-2.04 (m, 2H), 2.01 (s, 3H);

ESI-MS: m/z 400 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 100% (220 nm), 100% (254 nm).

Ejemplo 9. Bencil (1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-feniloalaninato (**6-009**)

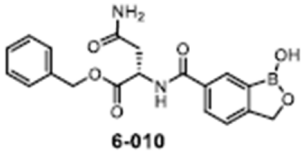


6-009

Este compuesto se preparó a partir de (S)-feniloalaninobencil éster y Ácido-01 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.31 (s, 1H), 8.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H,), 7.36-7.14 (m, 9H), 5.11 (d, J = 4.41 Hz, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.65-4.77 (m, 1H), 3.22-3.07 (m, 2H);

ESI-MS m/z 416 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 100% (220 nm), 100% (254 nm).

Ejemplo 10. Bencil (1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-asparaginato (**6-010**)

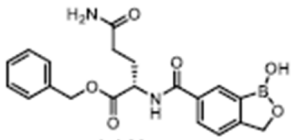


6-010

Este compuesto se preparó a partir de (S)-glutaminobencil éster y Ácido-01 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.90

(d, *J* = 7.06 Hz, 1H) 8.25 (s, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.0, 1.76 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 5H), 6.82 (br s, 1H), 5.19-5.10 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.47 (br s, 1H), 2.28-2.19 (m, 2H), 2.16-2.04 (m, 1H), 2.03-1.90 (m, 1H); ESI-MS m/z 397 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.39% (220 nm), 100% (254 nm).

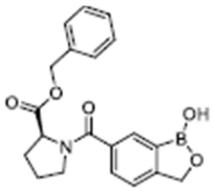
Ejemplo 11. Bencil (1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-glutaminato (**6-011**)



6-011

Este compuesto se preparó a partir de (S)-glutaminobencil éster y Ácido-01 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.91 (dd, *J* = 8.2, 1.54 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (br s, 1H), 7.38-7.23 (m, 5H), 6.97 (br s, 1H), 5.13 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.78-4.90 (m, 1H), 2.58-2.81 (m, 2H); ESI-MS m/z 383 [M+H]; Pureza HPLC: 98.69% (220 nm), 97.33% (254 nm).

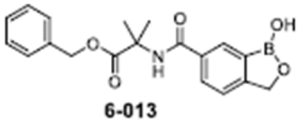
Ejemplo 12. Bencil (1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-prolinato (**6-012**)



6-012

Este compuesto se preparó a partir de (S)-prolinobencil éster y Ácido-01 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ7.92 (s, 1H), 7.66-7.53 (m, 1H), 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.41-7.13 (m, 5H), 5.16 (s, 2H), 5.05-4.95 (m, 2H), 4.55 (dd, J = 7.9, 4.41 Hz, 1H), 3.61-3.47 (m, 2H), 2.36-2.24 (m, 1H), 1.99-1.76 (m, 3H); ESI-MS: m/z 366 [M+H]; Pureza HPLC: 100% (220 nm), 100% (254 nm).

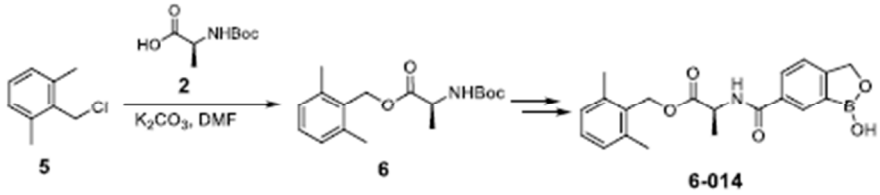
Ejemplo 13. Bencil 2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-2-metilpropanoato (**6-013**)



6-013

Este compuesto se preparó a partir de bencil 2-amino-2-metilpropanoato y Ácido-01 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.31 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 7.94, 1.32 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.94 Hz, 1H), 7.34-7.18 (m, 5H), 5.04 (d, J = 13.67 Hz, 4H), 1.48 (s, 6H); ESI-MS m/z 354 [M+H]; Pureza HPLC: 99.78% (220 nm), 100% (254 nm).

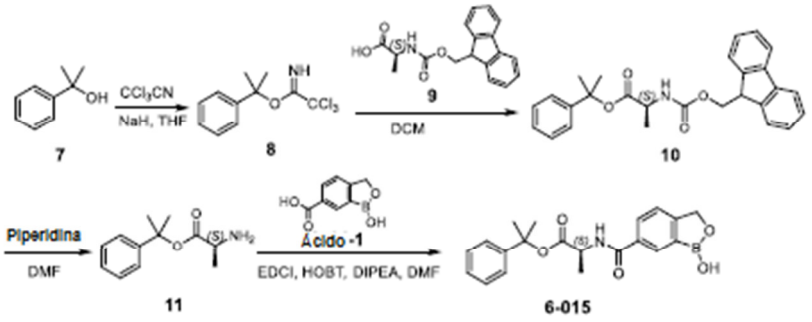
Ejemplo 14. 2,6-Dimetilbencil (1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-alaninato (**6-014**)



5 6 6-014

Una mezcla del compuesto **5** (775 mg, 5.00 mmol), compuesto **2** (1.00 g, 5.25 mmol) y K_2CO_3 (1.38 g, 10.0 mmol) en DMF (20 mL) se agitó a 10°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró en *vacío* y purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (PE:EA = 10:1 a 5:1) para arrojar compuesto **6** (1.3 g, rendimiento 89%) como un sólido blanco. de una manera similar al último paso del Ejemplo 1, **6-014** se obtuvo en dos pasos más del compuesto **6**. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.30 (s, 1H), 8.82 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.15-7.07 (m, 1H), 7.01 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.21-5.08 (m, 2H), 5.05-4.96 (m, 2H), 4.43 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.29 (s, 6H), 1.37 (d, J = 7.1 Hz, 3H); ESI-MS: m/z 390 $[M+Na]^+$; Pureza HPLC: 98.83% (220 nm), 100% (254 nm).

Ejemplo 15. 2-Feniloropropan-2-il (1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-alaninato (**6-015**)



A una solución del compuesto **7** (1.36 g, 10 mmol) en dry THF (20 mL) se añadió lentamente NaH (60% en mineral

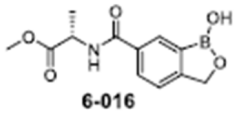
oil, 240 mg, 10 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 10°C por 0.5 hora. Después CCl_3CN (1.43 g, 10 mmol) se añadió gota a gota a 0°C, la mezcla resultante se agitó a 10°C por 1 hora. El solvente orgánico se eliminó bajo vacío y el residuo se suspendió en hexano (20 mL) y MeOH (1 mL). El sólido se eliminó por filtración y se lavó con hexano (3×5 mL). El filtrado se concentró a sequía para arrojar compuesto **8** (2.4 g, rendimiento 86%) como un aceite amarillo.

Una solución del compuesto **8** (837 mg, 3 mmol) y el compuesto **9** (622 mg, 2 mmol) en DCM (30 mL) se agitó a 10°C por 1 hora. TLC (PE:EA = 5:1) indicó que el material de inicio se consumió completamente. La suspensión se filtró. El filtrado se concentró en vacío y purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (PE:EA = 10:1 a 5:1) para arrojar compuesto **10** (850 mg, rendimiento 98%) como un aceite amarillo.

A una solución del compuesto **10** (429 mg, 1 mmol) en DMF (5 mL) se añadió lentamente piperidina (85 mg, 1 mmol), la mezcla de reacción se agitó a 10°C por 1 hora. TLC (PE:EA = 5:1) indicó que el material de inicio se consumió completamente. La suspensión se filtró. El filtrado se concentró a sequía *en* vacío para arrojar compuesto **11** (200 mg, rendimiento 97%) como un aceite amarillo.

A una solución de **Ácido-1** (178 mg, 1 mmol), compuesto **11** (207 mg, 1 mmol), EDCI (384 mg, 2 mmol) y HOBT (270 mg, 2 mmol) en DMF (5 mL) se añadió DIPEA (387 mg, 3 mmol). La mezcla se agitó a 10°C durante la noche y después se purificó por HPLC prep. para arrojar **6-015** (50 mg, rendimiento 14%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.28 (s, 1H), 8.73 (d, J = 7.1 Hz, 1H,), 8.24 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.29 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.24-7.18 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.46 (q, J = 7.3 Hz, 1H,), 1.69 (d, J = 8.4 Hz, 6H), 1.42 (d, J = 7.50 Hz, 3H). ESI-MS m/z 390 $[M + Na]^+$; Pureza HPLC: 98.55% (220 nm), 98.90% (254 nm).

Ejemplo 16. Metil (1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-alaninato (**6-016**)

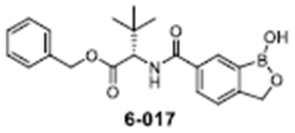


6-016

Este compuesto se preparó a partir de (S)-alanina metil éster y Ácido-01 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.30 (s, 1H), 8.80 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.45 (quint., J = 7.2 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 1.37 (d, J = 7.2 Hz, 3H);

ESI-MS m/z 264 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 100% (220 nm), 100% (254 nm).

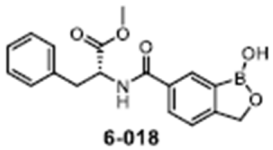
Ejemplo 17. Bencil (S)-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-3,3-dimetilbutanoato (**6-017**)



6-017

Este compuesto se preparó a partir de bencil (S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoato y Ácido-01 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.34 (s, 1H), 8.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40-7.29 (m, 5H), 5.18 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 1.02 (s, 9H); ESI-MS m/z 382 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 100% (220 nm), 100% (254 nm).

Ejemplo 18. Metil (1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-D-feniloalaninato (**6-018**)

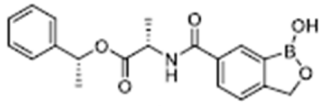


6-018

Este compuesto se preparó a partir de bencil (S)-feniloalanina metil éster y Ácido-01 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6)

δ9.31 (s, 1H), 8.87 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.89 (dd, *J* = 7.9, 1.32 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.25-7.32 (m, 4H), 7.16-7.22 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.68 (ddd, *J* = 9.7, 7.7, 5.5 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.05-3.22 (m, 2H); ESI-MS m/z 340 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 96.83% (220 nm), 95.71% (254 nm).

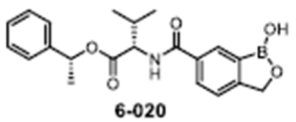
Ejemplo 19. (R)-1-Feniloetil (1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-alaninato (**6-019**)



6-019

Este compuesto se preparó a partir de (R)-1-feniloetan-1-ol, compuesto **2** y Ácido-01 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.28 (s 1H), 8.80 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.37-7.30 (m, 5H), 5.80 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.48 (t, *J* = 6.8 Hz ,1H), 1.43-1.41 (m, 6H); ESI-MS m/z 376 $[M+Na]^+$; Pureza HPLC: 99.63% (220 nm), 100% (254 nm).

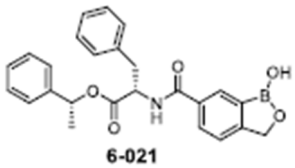
Ejemplo 20. (R)-1-Feniloetil (1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-020**)



6-020

Este compuesto se preparó a partir de (R)-1-feniloetan-1-ol, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-01 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.28 (s, 1H), 8.60 (d, J = 7.6 Hz ,1H), 8.20 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38-7.26 (m, 5H), 5.83 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.29 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.23-2.18 (m, 3H), 0.98 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.4 Hz, 3H); ESI-MS m/z 404 $[M+Na]^+$; Pureza HPLC: 99.80% (220 nm), 100% (254 nm).

Ejemplo 21. (R)-1-feniloetil (1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-feniloalaninato (**6-021**)

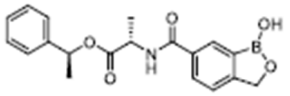


6-021

Este compuesto se preparó a partir de (R)-1-feniloetan-1-ol, *N*-BOC-(S)-feniloalanina y Ácido-01 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.28 (s, 1H), 8.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31-7.24 (m, 10H), 5.75 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.68 (m, 1H), 3.14 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 3H); ESI-MS m/z 452 $[M+Na]^+$; Pureza HPLC: 99.22% (220 nm), 98.01% (254 nm).

Ejemplo 22. (S)-1-feniloetil (1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-alaninato (**6-**

022)

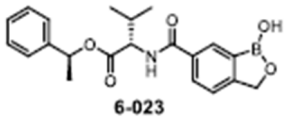


6-022

Este compuesto se preparó a partir de (S)-1-feniloetan-1-ol, *N*-BOC-(S)-alanina y Ácido-01 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.28 (s, 1H), 8.78 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32-7.26 (m, 5H), 5.79 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.49 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.36 (d, J = 7.6 Hz , 3H);

ESI-MS m/z 376 $[M+Na]^+$; Pureza HPLC: 94.63% (220 nm), 91.44% (254 nm).

Ejemplo 23. (S)-1-Feniloetil (1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-023**)

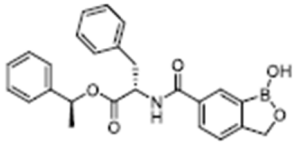


6-023

Este compuesto se preparó a partir de (S)-1-feniloetan-1-ol, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-01 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.33 (s, 1H), 8.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40-7.30 (m, 5H), 5.87 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.35 (m, 1H), 2.21 (m, 1H),

1.51 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.91-0.89 (m, 6H); ESI-MS m/z 404 $[M+Na]^+$; Pureza HPLC: 98.86% (220 nm), 98.19% (254 nm).

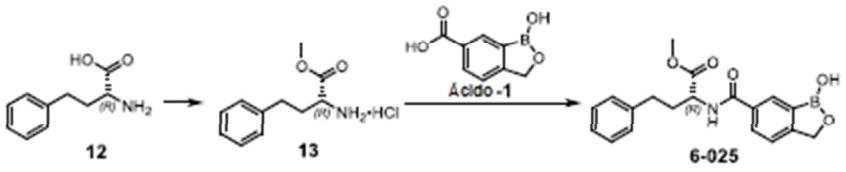
Ejemplo 24. (S)-1-feniloetil (1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-feniloalaninato (**6-024**)



6-024

Este compuesto se preparó a partir de (S)-1-feniloetan-1-ol, *N*-BOC-(S)-feniloalanina y Ácido-01 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.02 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 8.0 Hz ,1H), 8.17 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31-7.17 (m, 10H), 5.85 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.76 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 1.49 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ESI-MS m/z 452 $[M+Na]^+$; Pureza HPLC: 98.92% (220 nm), 98.77% (254 nm).

Ejemplo 25. Metil (R)-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-4-fenilobutanoato (**6-025**)



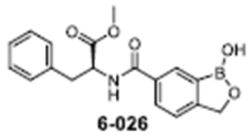
12 **13** **6-025**

A una solución del compuesto **12** (1 g, 5.6 mmol) en MeOH (40 mL) se burbujeó Gas de HCl a 0°C por 30 min.

Después la mezcla se concentró a sequía a 35°C. El residuo se lavó con MTBE y se filtró para arrojar compuesto **13** (0.80 g, 73%) que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación.

Compuesto **6-025** se preparó a partir de **13** y Ácido-01 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.33 (br s, 1H), 8.86 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 7.9, 1.76 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.16-7.25 (m, 3H), 5.06 (s, 2H), 4.36-4.47 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.62-2.83 (m, 2H), 2.03-2.18 (m, 2H); ESI-MS m/z 354 [M+H]; Pureza HPLC: 99.62% (220 nm), 100% (254 nm).

Ejemplo 26. Metil (1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-feniloalaninato (**6-026**)

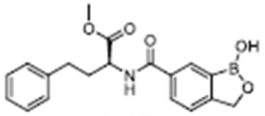


6-026

Este compuesto se preparó a partir de (S)-feniloalanina metil éster y Ácido-01 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.31 (s, 1H), 8.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.84-7.92 (m, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25-7.31 (m, 4H), 7.16-7.22 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.62-4.74 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.05-3.22 (m, 2H);

ESI-MS m/z 340 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.08% (220 nm), 99.48% (254 nm).

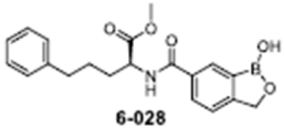
Ejemplo 27. Metil (S)-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-4-fenilobutanoato (**6-027**)



6-027

Este compuesto se preparó a partir de ácido (S)-2-amino-4-fenilobutanoico y Ácido-01 de una manera similar al Ejemplo 25. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.33 (s, 1H), 8.86 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.17-7.25 (m, 3H), 5.06 (s, 2H), 4.35-4.47 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.61-2.83 (m, 2H), 2.03-2.17 (m, 2H); ESI-MS m/z 354 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.39% (220 nm).

Ejemplo 28. Metil (S)-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-5-fenilopentanoato (**6-028**)

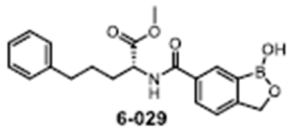


6-028

Este compuesto se preparó a partir de ácido (S)-2-amino-5-fenilopentanoico y Ácido-01 de una manera similar al Ejemplo 25 seguido por separación quiral por HPLC

quiral. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.32 (s, 1H), 8.78 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 7.9, 1.13 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.13-7.22 (m, 3H), 5.05 (s, 2H), 4.48 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.61 (t, J = 6.65 Hz, 2H), 1.83 (q, J = 7.53 Hz, 2H), 1.60-1.75 (m, 2H); ESI-MS m/z 389 [M+Na] $^+$; Pureza HPLC: 98.89% (220 nm), 98.87% (254 nm).

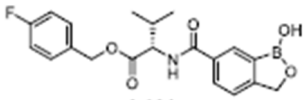
Ejemplo 29. Metil (R)-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-5-fenilopentanoato (**6-029**)



6-029

Este compuesto se preparó a partir de ácido (R)-2-amino-5-fenilopentanoico y Ácido-01 de una manera similar al Ejemplo 25 seguido por separación quiral por HPLC quiral. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.31 (s, 1H), 8.78 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 7.9, 1.38 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.14-7.21 (m, 3H), 5.05 (s, 2H), 4.48 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.61 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.82 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 1.60-1.76 (m, 2H); ESI-MS m/z 368 [M+H] $^+$; Pureza HPLC: 98.74% (220 nm), 98.50% (254 nm).

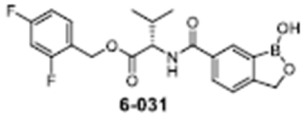
Ejemplo 30. 4-Fluorobencil (1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-030**)



6-030

Este compuesto se preparó a partir de 4-fluorobencilalcohol, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-01 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.34 (s, 1H), 8.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 5.19 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.33 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 2.21 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3H); ESI-MS m/z 386 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.85% (220 nm), 100% (254 nm).

Ejemplo 31. 2,4-Difluorobencil (1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-031**)

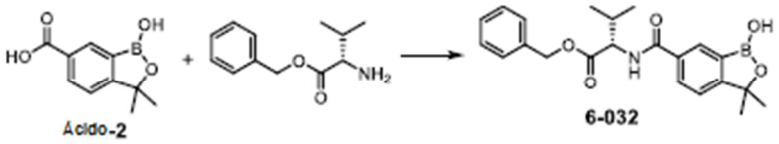


6-031

Este compuesto se preparó a partir de 2,4-difluorobencilalcohol, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-01 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.34 (s, 1H), 8.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55-7.46 (m, 4H), 5.18 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.28 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 2.15 (m, 1H), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.88

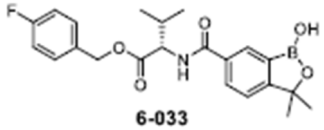
(d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ESI-MS m/z 404 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.32% (220 nm), 100% (254 nm).

Ejemplo 32. Bencil (1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-032**)



Este compuesto se preparó a partir de Ácido-02 (WO 2012109164 A1) y (S)-valina bencil éster de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.53-7.30 (m, 5H), 5.19 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.22 (m, 1H), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ESI-MS m/z 396 [M+H]; Pureza HPLC: 98.56% (220 nm), 100% (254 nm).

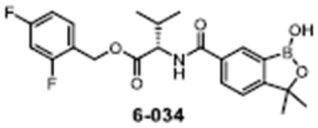
Ejemplo 33. 4-Fluorobencil (1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-033**)



Este compuesto se preparó a partir de 4-fluorobencilalcohol, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-02 de una

manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.20 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.20 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 12.4 Hz, 1H) 4.34 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.20 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 1.47 (s, 6H), 0.99 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 5.6 Hz, 3H); ESI-MS m/z 414 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 97.59% (220 nm), 100% (254 nm).

Ejemplo 34. 2,4-Difluorobencil (1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-034**)

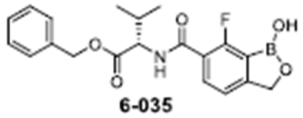


6-034

Este compuesto se preparó a partir de 4-fluorobencilalcohol, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-02 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.16 (q, J = 12.4, 26.8 Hz, 2H), 4.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.46 (s, 6H 0.98 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 7.2 Hz, 3H)-; ESI-MS m/z 432 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 98.84% (220 nm), 100% (254 nm).

Ejemplo 35. Bencil (7-fluoro-1-hidroxi-1,3-

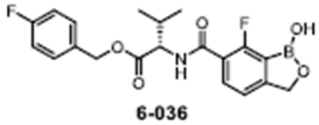
dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-035**)



6-035

Este compuesto se preparó a partir de bencilalcohol, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-03 de una manera similar al Ejemplo 1. ESI-MS m/z 386 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 100% (220 nm), 100% (254 nm).

Ejemplo 36. 4-Fluorobencil (7-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-036**)

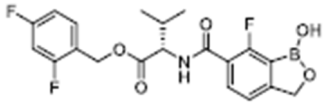


6-036

Este compuesto se preparó a partir de 4-fluorobencilalcohol, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-03 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.38 (s, 1H), 8.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.65-7.47 (m, 1H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23-7.19 (m, 2H), 5.20-5.11 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.38-4.35 (m, 1H), 2.19-2.12 (m, 1H), 0.94-.091 (m, 6H); ESI-MS m/z 404 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 100% (220 nm), 100% (254 nm).

Ejemplo 37. 2,4-Difluorobencil (7-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-

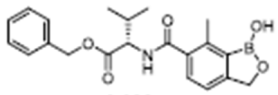
valinato (**6-037**)



6-037

Este compuesto se preparó a partir de 2,4-difluorobencilalcohol, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-03 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.28-7.12 (m, 1H), 5.24-5.13 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.36-4.32 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 0.93-0.90 (m, 6H); ESI-MS m/z 422 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 95.88% (220 nm), 97.81% (254 nm).

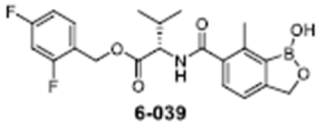
Ejemplo 38. Bencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-038**)



6-038

Este compuesto se preparó a partir de Ácido-04 y (S)-valina bencil éster de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41-7.23 (m, 7H), 5.16 (dd, J = 12.4 Hz, J = 20.0 Hz, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.35 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.18-2.13 (m, 1H), 0.94 (d, J = 5.6 Hz, 6H); ESI-MS m/z 382 [M+H]; Pureza HPLC: 100% (220 nm), 100% (254 nm).

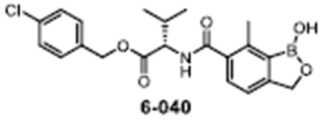
Ejemplo 39. 2,4-Difluorobencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-039**)



6-039

Este compuesto se preparó a partir de 2,4-difluorobencilalcohol, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.28-7.12 (m, 1H), 5.24-5.13 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.36-4.32 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 0.93-0.90 (m, 6H); ESI-MS m/z 418 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 95.88% (220 nm), 97.81% (254 nm).

Ejemplo 40. 4-Clorobencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-040**)

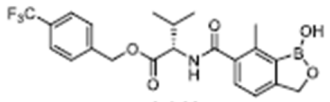


6-040

Este compuesto se preparó a partir de 4-clorobencilalcohol, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.01 (s, 1H), 8.56 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (s, 4H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.33 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 2.42 (s, 3

H), 2.19 -1.99 (m, 1 H), 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H) ESI-MS m/z 416 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 97.85% (220 nm), 98.66% (254 nm).

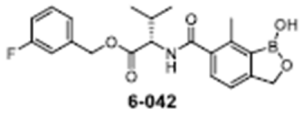
Ejemplo 41. 4-Trifluorometilbencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-041**)



6-041

Este compuesto se preparó a partir de 4-trifluorometilbencilalcohol, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.01 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.95 (s, 2H) 4.36 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.16 (dq, *J* = 13.56, 6.65 Hz, 1H), 1.00-0.88 (m, 6H); ESI-MS m/z 450 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 98.98% (220 nm), 100% (254 nm).

Ejemplo 42. 3-Fluorobencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-042**)

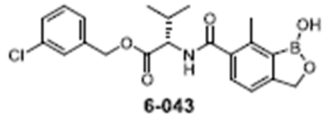


6-042

Este compuesto se preparó a partir de 3-fluorobencilalcohol, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.06

(s, 1H), 8.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (q, *J* = 7.36 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 7.21 - 7.13 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 0.97 - 0.94 (m, 6H); ESI-MS m/z 400 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 96.98% (220 nm), 100% (254 nm).

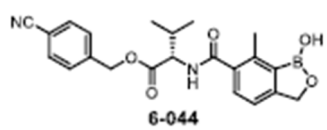
Ejemplo 43. 3-Clorobencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-043**)



6-043

Este compuesto se preparó a partir de 3-clorobencilalcohol, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.01 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 7.50 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.43 - 7.30 (m, 4H), 7.22 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.35 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 0.93 (d, *J* = 6.62,); ESI-MS m/z 416 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.67% (220 nm), 100% (254 nm).

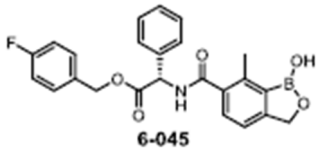
Ejemplo 44. 4-Cianobencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-044**)



6-044

Este compuesto se preparó a partir de 4-cianobencilalcohol, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.06 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.28 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7. 8 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.24 - 2.12 (m, 1H), 0.96 (dd, *J* = 6.7, 1.63 Hz, 6H); ESI-MS m/z 407 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 97.14% (220 nm), 98.60% (254 nm).

Ejemplo 45. 4-Fluorobencil (S)-2-(1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-2-feniloacetato (**6-045**)

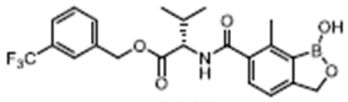


6-045

Este compuesto se preparó a partir de 4-fluorobencilalcohol, *N*-BOC-(S)-feniloglicina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.13 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 7.39 - 7.29 (m, 6H), 7.20 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.67 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 2.43 (s, 3H); ESI-MS m/z 434 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.70% (220 nm), 100% (254 nm).

Ejemplo 46. 3-Trifluorometilbencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-

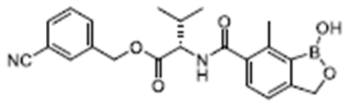
valinato (**6-046**)



6-046

Este compuesto se preparó a partir de 3-trifluorometilbencilalcohol, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.01 (s, 1H), 8.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56 - 7.83 (m, 4H), 7.15 - 7.39 (m, 2H), 5.27 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.35 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.15 (dd, J = 13.5, 6.8 Hz, 1H), 0.93 (d, J = 6.17 Hz, 6H); ESI-MS m/z 450 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.75% (220 nm), 100% (254 nm).

Ejemplo 47. 3-Cianobencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-047**)

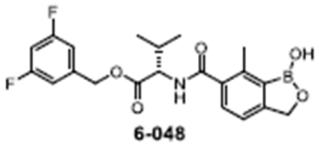


6-047

Este compuesto se preparó a partir de 3-cianobencilalcohol, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.01 (s, 1H), 8.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.82 - 7.70 (m, 2H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.95 (s, 2H),

4.35 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.16 (dq, *J* = 13.45, 6.69 Hz, 1H), 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H); ESI-MS m/z 407 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 96.71% (220 nm), 94.02% (254 nm).

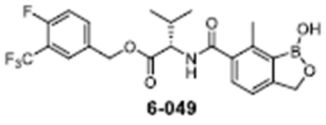
Ejemplo 48. 2,4-Difluorobencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-048**)



6-048

Este compuesto se preparó a partir de 2,4-difluorobencilalcohol, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.02 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.27 - 7.03 (m, 4H), 5.19 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.36 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.16 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 0.95 (dd, *J* = 6.84, 2.4 Hz, 6H); ESI-MS m/z 418 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.91% (220 nm), 100% (254 nm).

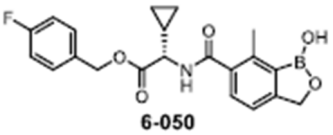
Ejemplo 49. 4-Fluoro-3-(trifluorometil)bencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-049**)



6-049

Este compuesto se preparó a partir de 4-fluoro-3-trifluorometilbencilalcohol, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.01 (s, 1H), 8.58 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.93 - 7.76 (m, 2H), 7.68 - 7.49 (m, 1H), 7.38 - 7.16 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.33 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.14 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 0.93 (d, J = 7.1 Hz, 6H); ESI-MS m/z 468 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 96.57% (220 nm), 97.23% (254 nm).

Ejemplo 50. 4-Fluorobencil (S)-2-(1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-2-feniloacetato (**6-050**)

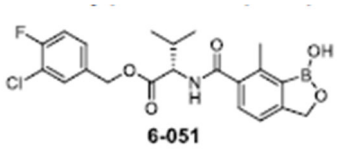


6-050

Este compuesto se preparó a partir de 4-fluorobencilalcohol, *N*-BOC-(S)-ciclopropilglicina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.03 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.83 (s., 1 H), 7.45 (s., 2H), 7.36 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.28 - 7.14 (m, 3H), 5.24 - 5.09 (m, 2H), 4.97 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.79 (s, 1H), 2.44 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 1.19 (s, 1H), 0.60 - 0.35 (m, 4H); ESI-MS m/z 398 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.52% (220 nm), 100% (254 nm).

Ejemplo 51. 3-Cloro-4-fluorobencil (1-hidroxi-7-

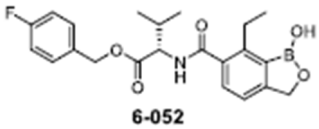
metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-051**)



6-051

Este compuesto se preparó a partir de 3-cloro-4-fluorobencilalcohol, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.02 (s, 1H), 8.58 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.33 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.23 - 2.07 (m, 1H), 0.97 - 0.86 (m, 6H); ESI-MS m/z 434 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 95.56% (220 nm), 98.25% (254 nm).

Ejemplo 52. 4-Fluorobencil (7-etil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-052**)

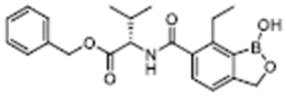


6-052

Este compuesto se preparó a partir de 4-fluorobencilalcohol, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-05 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.98 (s, 1H), 8.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 3H), 5.14 (s, 2H), 4.96

(s, 2H), 4.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.86-2.80 (m, 2H), 2.13 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.06 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 4.4 Hz, 6H); ESI-MS m/z 414 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 96.93% (220 nm), 95.38% (254 nm).

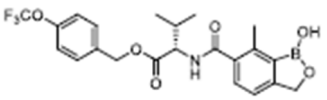
Ejemplo 53. Bencil (7-etil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-053**)



6-053

Este compuesto se preparó a partir de (S)-valina bencil éster y Ácido-05 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.98 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.40-7.30 (m, 5H), 7.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.84 (q, *J* = 7.2 Hz, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.16 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.07 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ESI-MS m/z 396 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 97.21% (220 nm), 95.72% (254 nm).

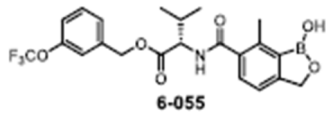
Ejemplo 54. 4-Trifluorometoxibencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-054**)



6-054

Este compuesto se preparó a partir de 4-trifluorometoxibencilalcohol, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.01 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.44 - 7.30 (m, 3H) 7.21 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.36 - 5.08 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.34 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.22 - 2.07 (m, 1H), 0.93 (d, *J* = 6.17 Hz, 6H); ESI-MS m/z 466 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.63% (220 nm), 95.53% (254 nm).

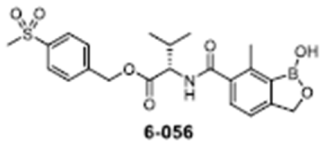
Ejemplo 55. 3-Trifluorometoxibencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-055**)



6-055

Este compuesto se preparó a partir de 3-trifluorometoxibencilalcohol, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.01 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 7.50 Hz, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H) 7.36 - 7.31 (m, 2H) 7.33 (d, *J* = 7.50Hz, 2H) 7.21 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H) 5.29 - 5.17 (m, 2H) 4.96 (s, 2H) 4.35 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H) 2.42 (s, 3H) 2.15 (dq, *J* = 13.51, 6.82 Hz, 1H) 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); ESI-MS m/z 466 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 100% (220 nm), 100% (254 nm).

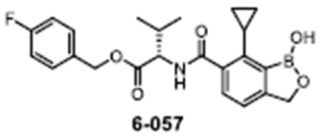
Ejemplo 56. 4-(Metilsulfonil)bencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-056**)



6-056

Este compuesto se preparó a partir de 4-(metilsulfonil)bencilalcohol, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.03 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.43 - 7.19 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.25 - 2.09 (m, 1H), 0.96 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H); ESI-MS m/z 460 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 100% (220 nm), 100% (254 nm).

Ejemplo 57. 4-Fluorobencil (7-etil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-057**)

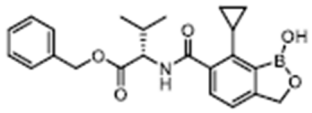


6-057

Este compuesto se preparó a partir de 4-fluorobencilalcohol, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-06 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.90

(s, 1H), 8.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 5.19 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.15-2.13 (m, 2H), 0.94 (d, *J* = 4.4 Hz, 6H), 0.77 (d, *J* = 5.2 Hz, 4H); ESI-MS m/z 426 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 98.89% (220 nm), 99.55% (254 nm).

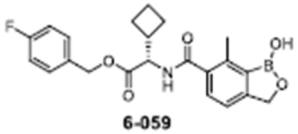
Ejemplo 58. Bencil (7-etil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-058**)



6-058

Este compuesto se preparó a partir de (S)-valina bencil éster y Ácido-06 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.90 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.41-7.35 (m, 5H), 7.22 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 5.21-5.14 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.16-2.14 (m, 2H), 0.96-0.94 (m, 6H), 0.79-0.76 (m, 4H); ESI-MS m/z 408 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.97% (220 nm), 100% (254 nm).

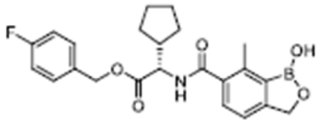
Ejemplo 59. 4-Fluorobencil (S)-2-ciclobutil-2-(1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)acetato (**6-059**)



6-059

Este compuesto se preparó a partir de 4-fluorobencilalcohol, ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonilo)amino)-2-ciclobutilacético y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.02 (s, 1H), 8.55 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.38, 5.7 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.26 - 7.14 (m, 3H), 5.23 - 5.02 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.39 (dd, J = 9.3, 7.5 Hz, 1H), 2.73 - 2.61 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.04 - 1.71 (m, 6H); ESI-MS m/z 412 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 98.85% (220 nm), 94.70% (254 nm).

Ejemplo 60. 4-Fluorobencil (S)-2-ciclopentil-2-(1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)acetato (**6-060**)

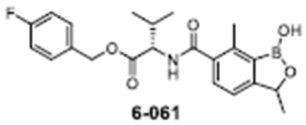


6-060

Este compuesto se preparó a partir de 4-fluorobencilalcohol, ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonilo)amino)-2-ciclopentilacésustico y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.01 (s, 1H), 8.64 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.6, 5.51 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 3H), 5.19 - 5.07 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.29 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.29 - 2.19 (m, 1H), 1.80 - 1.38

(m, 8H); ESI-MS m/z 426 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 98.85% (220 nm), 94.70% (254 nm).

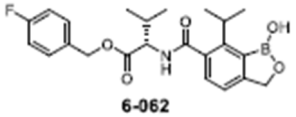
Ejemplo 61. 4-Fluorobencil (3,7-dimetil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-061**)



6-061

Este compuesto se preparó a partir de 4-fluorobencilalcohol, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-07 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.98 (s, 1H), 8.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.33 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.23-7.20 (m, 3H), 5.20-5.11 (m, 3H), 4.32 (s, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.16-2.11 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.0 Hz, 3H) , 0.93 (d, J = 6.4 Hz, 6H); ESI-MS m/z 414 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.31% (220 nm), 99.01% (254 nm).

Ejemplo 62. 4-Fluorobencil (1-hidroxi-7-isopropil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-062**)

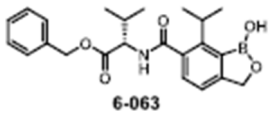


6-062

Este compuesto se preparó a partir de 4-fluorobencilalcohol, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-08 de una

manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.15 (s, 1H), 8.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 4H), 5.17-5.10 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.34 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.19 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.15-2.10 (m, 1H), 1.29-1.24 (m, 6H), 0.87 (t, J = 3.2 Hz, 6H); ESI-MS m/z 428 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.85% (220 nm), 100% (254 nm).

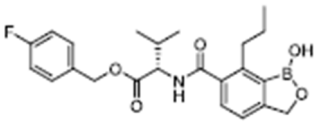
Ejemplo 63. Bencil (1-hidroxi-7-isopropil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-063**)



6-063

Este compuesto se preparó a partir de (S)-valina bencil éster y Ácido-08 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1.^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.15 (s, 1H), 8.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40-7.34 (m, 5H), 7.19 (t, J = 1.6 Hz, 2H), 5.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H); 4.96 (s, 2H), 4.35 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.24-3.17 (m, 1H), 2.17-2.12 (m, 1H), 1.29-1.23 (m, 6H), 0.91 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ESI-MS m/z 410 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.91% (220 nm), 100% (254 nm).

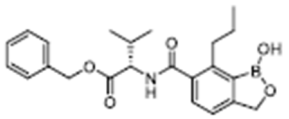
Ejemplo 64. 4-fluorobencil (1-hidroxi-7-propil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-064**)



6-064

Este compuesto se preparó a partir de 4-fluorobencilalcohol, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-09 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.97 (s, 1H), 8.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24-7.21 (m, 3H), 5.12 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.35 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.86-2.80 (m, 2H), 2.18-2.12 (m, 1H), 1.50 (s, 2H), 0.93 (d, J = 3.2 Hz, 6H), 0.81 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ESI-MS m/z 428 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 96.59% (220 nm), 93.52% (254 nm).

Ejemplo 65. Bencil (1-hidroxi-7-isopropil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-065**)

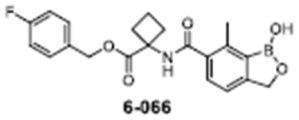


6-065

Este compuesto se preparó a partir de (S)-valina bencil éster y Ácido-09 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.97 (s, 1H), 8.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41-7.24 (m, 7H), 5.17 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.36 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.85 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.50 (s, 2H), 0.93 (d, J = 3.2 Hz, 6H), 0.81 (t, J = 7.6 Hz, 3H); ESI-MS m/z 410 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 96.53% (220 nm), 94.89% (254 nm).

Ejemplo 66. 4-Fluorobencil 1-(1-hidroxi-7-metil-

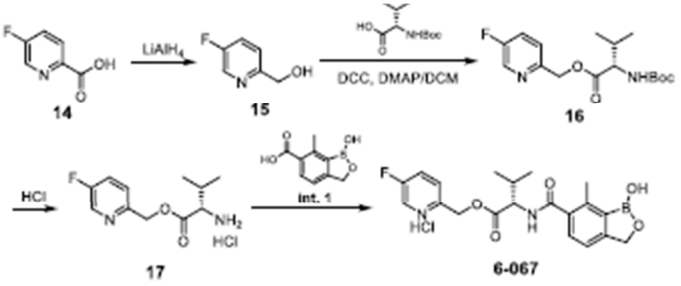
1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)ciclobutano-1-carboxilato (**6-066**)



6-066

Este compuesto se preparó a partir de 4-fluorobencilalcohol, ácido 1-((*tert*-butoxicarbonilo)amino)ciclobutano-1-carboxílico y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.02 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 8.4, 5.7 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.26 - 7.14 (m, 3H), 5.14 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 2.60 - 2.54 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.35 - 2.22 (m, 2H), 2.04 - 1.78 (m, 2H); ESI-MS m/z 398 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 98.46% (220 nm), 97.78% (254 nm).

Ejemplo 67. (5-Fluoropiridina-2-il)metil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-067**)



14 15 16 17 6-067

Una mezcla de **14** (500 mg, 4 mmol) y $LiAlH_4$ (202 mg, 5 mmol) en THF (10 mL) se desgasificó y purgó con N_2 3 veces, y después la mezcla se agitó a 0°C por 12 h bajo

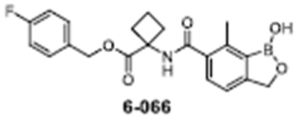
atmósfera de N2. La mezcla de reacción se mitigó con tartrato de potasio de sodio saturado (0.8 mL) a 15**°C**, y después se filtró. La mezcla se diluyó con H_2O (5 mL) y se extrajo con EtOAc (5 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL x 2), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida para arrojar **15** (236 mg, 52%) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.43 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 4.76 (s, 2H). Una mezcla de **15** (1 g, 8 mmol), DCC (3 g, 16 mmol), DMAP (96 mg, 786 umol) y *N*-BOC-(S)-valina (2 g, 9 mmol) en DCM (5 mL) se desgasificó y purgó con N_2 3 veces, y después la mezcla se agitó a 25°C por 12 h bajo atmósfera de N2. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, PE/EtOAc = 5:1) para arrojar **16** (1.3 g, 51%) como un líquido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.55 (s, 1H), 7.71-7.83 (m, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.22-5.13 (m, 2H), 3.91 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 0.87 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

A una mezcla de **16** (1.3 g, 4 mmol) en EtOAc (20 mL) se añadió HCl/EtOAc (6 M, 10 mL). La mezcla se agitó a 15°C por 2 h bajo atmósfera de N2. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para arrojar **17** (800 mg, 77%) como un sólido amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.51 (s, 2H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 5.36-5.27 (m, 2H), 4.04-4.00 (m, 1H), 2.23-2.19 (m, 1H), 0.99-0.94 (m, 6H).

El compuesto **6-067** se preparó a partir de **17** y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1.^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.96 (s, 1H), 8.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H) 7.78 (td, J = 8.8, 3.6 Hz, 1H) 7.56 (dd, J = 8.4, 4.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.37 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.21-2.12 (m, 1H), 0.96 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 6H); ESI-MS m/z 401 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 100% (220 nm), 100% (254 nm).

Ejemplo 68. 4-Fluorobencil 1-(1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)ciclopropano-1-carboxilato (**6-068**)

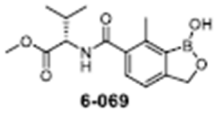


6-066

Este compuesto se preparó a partir de 4-fluorobencilalcohol, ácido1-((*tert*-butoxicarbonilo)amino)ciclopropano-1-carboxílico y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6)□δ9.02 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.31 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.7 Hz, 3H), 5.12 (s,

2H), 4.95 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.45 (s, 2H), 1.17 (s, 2H); ESI-MS m/z 384 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 97.30% (220 nm), 98.64% (254 nm).

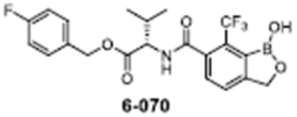
Ejemplo 69. Metil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-069**)



6-069

Este compuesto se preparó a partir de (S)-valina metil éster y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.01 (s, 1H), 8.52 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.29 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.11 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 0.94 (d, J = 4.2 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 4.2 Hz, 3H); ESI-MS m/z 306 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.96% (220 nm), 100% (254 nm).

Ejemplo 70. 4-Fluorobencil (1-hidroxi-7-(trifluorometil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-070**)

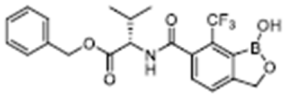


6-070

Este compuesto se preparó a partir de 4-fluorobencilalcohol, N-BOC-(S)-valina y Ácido-10 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.23

(s, 1H), 8.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.4, 6.4 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.23-5.21 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 0.98-0.81 (m, 6H); ESI-MS m/z 454 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 98.51% (220 nm), 98.43% (254 nm).

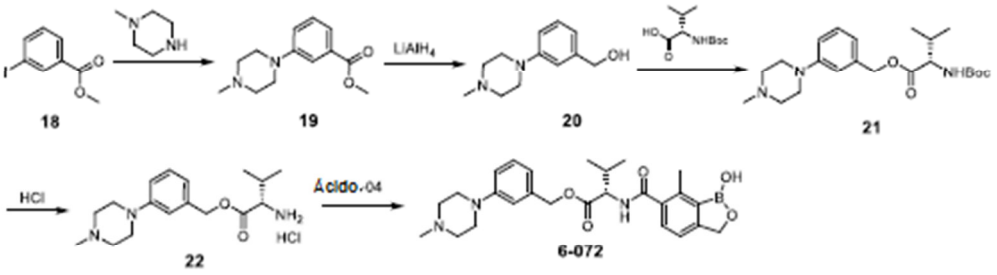
Ejemplo 71. Bencil (1-hidroxi-7-(trifluorometil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-071**)



6-071

Este compuesto se preparó a partir de (S)-valina bencil éster y Ácido-10 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.21 (br s, 1H), 8.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (s, 6H), 525-5.13 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.37 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.16-2.14 (m, 1H), 0.92 (d, *J* = 3.6 Hz, 6H); ESI-MS m/z 436 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 98.07% (220 nm), 93.03% (254 nm).

Ejemplo 72. 3-(4-Metilpiperazin-1-il)bencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-072**)



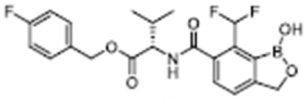
Una mezcla de **18** (5.00 g, 19.1 mmol), *N*-metilpiperazina (5.73 g, 57.2 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (3.49 g, 3.82 mmol), Cs_2CO_3 (12.4 g, 38.2 mmol) y 2,2'-bis(difenilofosfino)-1,1'-binaftaleno (3.56 g, 5.72 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se desgasificó y purgó con N_2 3 veces, y después la mezcla se agitó a 80°C por 18 h bajo atmósfera de N2. Después la mezcla se enfrió a 15°C, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (DCM/MeOH = 20:1) para arrojar **19** (1.40 g, 31%) como aceite marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ7.60 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.12 (dd, *J* = 7.7, 2.4 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.29 - 3.25 (m, 4H), 2.62 - 2.65 (m, 4H), 2.37 (s, 3H). A una solución de **19** (1.40 g, 5.98 mmol) en THF (10 mL) se añadió $LiAlH_4$ (454 mg, 12.0 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 70°C por 2 h. La mezcla se enfrió a 0°C y mitigó por solución saturada de tartrato de potasio sódico (3 mL), el precipitado formado se recolectó, se filtró para remover el precipitado. La fase orgánica se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de

columna (DCM/MeOH = 20:1) para arrojar **20** (530 mg, 43%) como sólido marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ7.26 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.91 - 6.80 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.32 - 3.05 (m, 4H), 2.66 - 2.48 (m, 4H), 2.36 (s, 3H). A una solución de **20** (530 mg, 2.57 mmol) en DCM (10 mL) se añadió *N*-Boc-(S)-valina (670 mg, 3.08 mmol), DCC (795 mg, 3.86 mmol) y DMAP (62.8 mg, 0.514 mmol). La mezcla se agitó a 15°C por 24 h. La mezcla se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH = 20:1) para arrojar **21** (600 mg, 58%) como un sólido marrón. A una solución de **21** (200 mg, 0.493 mmol) en EtOAc (5 mL) se añadió HCl/EtOAc (4 M, 2 mL). La mezcla se agitó a 15°C por 15 h. Después la mezcla se concentró en vacío, el precipitado formado se recolectó por filtración para arrojar **22** (120 mg, 71%) como un sólido amarillo.

Compuesto **6-072** se preparó a partir de **22** y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.05 (s, 1H), 8.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.15 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.35 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.16 - 3.07 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.43 - 2.38 (m, 4H), 2.21 (s, 3H) 2.17 (br s, 1H), 1.00 - 0.92 (m,

6H); ESI-MS m/z 480 [M+H]; Pureza HPLC: 98.26% (220 nm), 99.95% (254 nm).

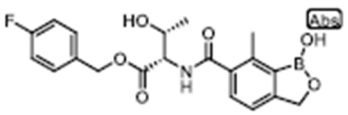
Ejemplo 73. 4-Fluorobencil (7-(difluorometil)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-073**)



6-073

Este compuesto se preparó a partir de 4-fluorobencilalcohol, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-11 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.18 (s, 1H), 8.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54-7.39 (m, 3H), 7.22 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.04 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 5.22-5.12 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.39-4.31 (m, 1H), 2.15 (td, J = 13.6, 6.4 Hz, 1H), 0.97-0.83 (m, 6 H); ESI-MS m/z 436 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 98.74% (220 nm), 100% (254 nm).

Ejemplo 74. 4-Fluorobencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-treoninato (**6-074**)

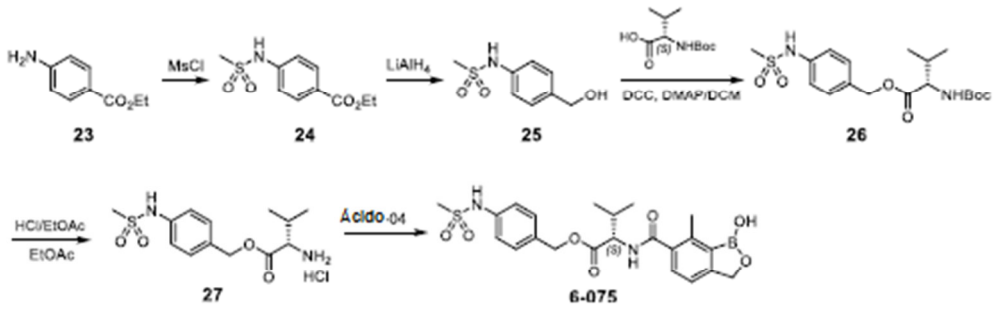


6-074

Este compuesto se preparó a partir de 4-fluorobencilalcohol, *N*-BOC-(L)-treonina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.06

(s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.52 - 7.38 (m, 3H), 7.30 - 7.15 (m, 3H), 5.25 - 5.10 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.84 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.52 (dd, *J* = 3.6, 8.2 Hz, 1H), 4.20 (br s, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H); ESI-MS m/z 402 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 98.36% (220 nm), 97.90% (254 nm).

Ejemplo 75. 4-(Metilsulfonamido)bencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-074**)



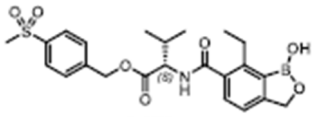
A una solución de **23** (5.0 g, 30 mmol) y piridina (7.0 g, 91 mmol) en DCM (20 mL) se añadió MsCl (4.0 g, 36 mmol) gota a gota a 0°C bajo atmósfera de N2. La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 0.4 h. La mezcla de reacción se mitigó con H_2O (50 mL) a 0°C, y después se extrajo con DCM (50 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL x 2), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida para arrojar **24** (7.0 g, 95%) como un sóido rojo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.37 (m, 2H),

3.08 (s, 3H), 1.39 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H). A una mezcla de **24** (2.0 g, 8.0 mmol) en THF (30 mL) se añadió $LiAlH_4$ (468 mg, 12.0 mmol) lentamente a 0°C y después la mezcla de reacción se agitó a 15°C por 12 h bajo atmósfera de N2. La mezcla de reacción se mitigó con 0.5 mL de potasio sódico saturado. Después de filtrar, el filtrado se concentró bajo presión reducida para arrojar **25** (300 mg, 18 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.62 (s, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.12 (s, 1H), 4.44 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 2.94 (s, 3H). Una mezcla de **25** (500 mg, 2.50 mmol,), *N*-Boc-(S)-valina (1.2 g, 5.5 mmol), DCC (1 g, 5 mmol) y DMAP (30 mg, 0.25 mmol) en DCM (10 mL) se agitó a 15°C por 12 h bajo atmósfera de N2. Después de filtrar, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía de columna (éter de petróleo/EtOAC = 2:1) para arrojar **26** (600 mg, crudo) como un sólido blanco. A una solución de **26** (600 mg) en EtOAc (100 mL) se añadió HCl/EtOAc (6 M, 2 mL) gota a gota y después la mezcla se agitó a 15°C por 2 h bajo atmósfera de N2. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para arrojar **27** (400 mg, crudo) como un sólido blanco.

Compuesto **6-075** se preparó a partir de **27** y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1.^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.80 (s, 1H), 9.03 (s, 1H),

8.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.41-7.30 (m, 3H), 7.26-7.14 (m, 3H), 5.19-5.05 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.01-2.94 (m, 3H), 2.43 (s, 3H) 2.14 (q, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 1.00-0.89 (m, 6H); ESI-MS m/z 475 [M+H]; Pureza HPLC: 97.85% (220 nm), 92.14% (254 nm).

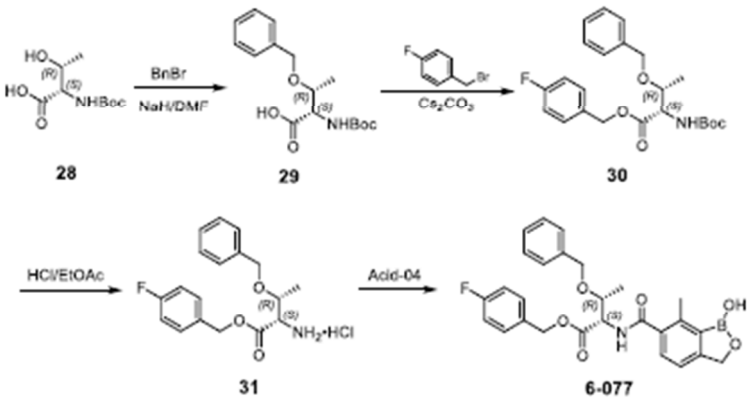
Ejemplo 76. 4-(Metilsulfonil)bencil (7-etil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-076**)



6-076

Este compuesto se preparó a partir de 4-fluorobencilalcohol, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-05 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.99 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.32-5.25 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.86-2.81 (m, 2H), 2.20-2.15 (s, 1H), 1.06 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.95 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); ESI-MS m/z 474 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 98.27% (220 nm), 98.06% (254 nm).

Ejemplo 77. 4-Fluorobencil *O*-bencil-*N*-(1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-treoninato (**6-077**)



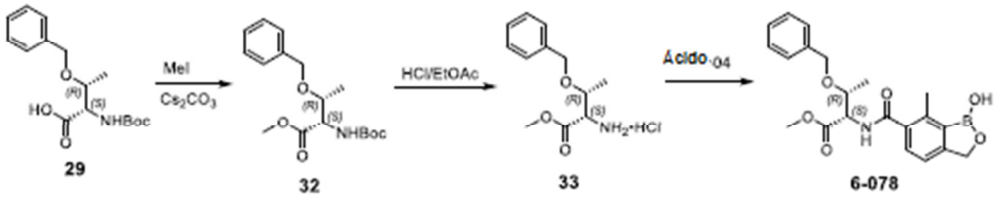
A una solución de (*tert*-butoxicarbonilo)-L-treonina (1.00 g, 4.56 mmol) en DMF (15 mL) se añadió NaH (401 mg, 10.0 mmol) a – 15°C. Después bromometilbenceno (858 mg, 5.02 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a 15°C por 10 h. LCMS mostró que la masa deseada se detectó. La mezcla de reacción se mitigó con la adición de ac. 1 M HCl a pH = 4 y se extrajo con EtOAc 15 mL (5 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera 5 mL, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida para arrojar un residuo. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna: Luna C8 100 x 30 5u; fase líquida: [A-TFA/H_2O=0.075% v/v; B-ACN] B%: 35%-55%, 12 min]). Después de la purificación de HPLC prep., el eluyente se concentró para retirar el disolvente orgánico. La solución acuosa residual se liofilizó para arrojar **29** (1.00 g, 71%) como un sólido blanco. A una solución de **29** (1.00 g, 3.23 mmol) en DMF (15 mL) se añadió Cs_2CO_3 (1.16 g, 3.55 mmol) a 0°C. Después 1-(bromometil)-4-fluoro-benceno (672 mg, 3.55

mmol) se añadió. La mezcla se agitó a 15°C por 8 h. HPLC indicó que la reacción estaba completa y la masa deseada se detectó según LCMS. La mezcla de reacción se mitigó con la adición de agua 15 mL y se extrajo con EtOAc 45 mL (15 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera 20 mL, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida para arrojar un residuo. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna: Waters Xbridge 150 x 25 5u; fase líquida: [A-10mM NH_4HCO_3 en H_2O; B-ACN] B%: 45%-75%, 20 min]). Después de la purificación de HPLC prep., el eluyente se concentró para retirar el disolvente orgánico. La solución acuosa residual se liofilizó para arrojar **30** (610 mg, 45%) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ7.32 - 7.25 (m, 5H), 7.18 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.97 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 5.30 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.50 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 1.8, 9.7 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.18 - 4.10 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.26 (d, J = 6.2 Hz, 3H). Una mezcla de **30** (501 mg, 1.20 mmol) y HCl/EtOAc (4 M, 3.00 mL) se agitó a 15°C por 5 h. TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para arrojar **31** (410 mg, 97% rendimiento) como un sólido amarillo.

Compuesto **6-077** se preparó a partir de **31** y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo

1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.02 (s, 1H), 8.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 3H), 7.32 - 7.20 (m, 6H), 7.13 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.75 (dd, J = 7.09, 4.0 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.17 - 4.09 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.23 (d, J = 6.2 Hz, 3H); ESI-MS m/z 492 [M+H]; Pureza HPLC: 100% (220 nm), 100% (254 nm).

Ejemplo 78. Metil *O*-bencil-*N*-(1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-treoninato (**6-078**)

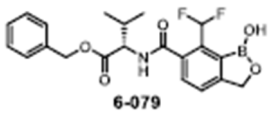


A una solución de **29** (600 mg, 1.94 mmol) en DMF (3 mL) se añadió Cs_2CO_3 (695 mg, 2.13 mmol) a 0°C. Después iodometano (303 mg, 2.13 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a 15°C por 10 h. HPLC indicó que la reacción estaba completa y la masa deseada se detectó según LCMS. La mezcla de reacción se mitigó con la adición de agua 15 mL y se extrajo con EtOAc (15 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera 15 mL, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida para arrojar un residuo. El residuo se purificó por HPLC

prep. (columna: Waters Xbridge 150 x 25 5u; fase líquida: [A-10mM NH_4HCO_3 en H_2O; B-ACN] B%: 30%-60%, 20 min]). Después de la purificación de HPLC prep., el eluyente se concentró para retirar el disolvente orgánico. La solución acuosa residual se liofilizó para arrojar **32** (520 mg, 83%) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ7.36 - 7.24 (m, 5H), 5.31 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.41 - 4.28 (m, 2H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.27 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

Compuesto **6-078** se preparó a partir de **32** y Ácido-04 de una manera similar a los últimos dos pasos del Ejemplo 77. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6)δ9.03 (br s, 1H), 8.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.36 - 7.18 (m, 6H), 4.97 (s, 2H), 4.69 (dd, J = 4.2, 8.2 Hz, 1H), 4.59 - 4.53 (m, 1H), 4.43 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 4.4, 6.2 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.48 (br s, 3H), 1.23 (d, J = 6.2 Hz, 3H); ESI-MS m/z 398 [M+H]; Pureza HPLC: 99.60% (220 nm), 97.96% (254 nm).

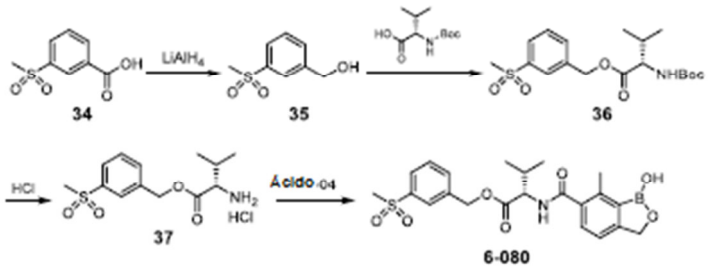
Ejemplo 79. Bencil (7-(difluorometil)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-079**)



6-079

Este compuesto se preparó a partir de (S)-valina bencil éster y Ácido-11 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.18 (s, 1H), 8.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44-7.31 (m, 5H), 7.05 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 5.23-5.14 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.37 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.17 (dq, J = 13.6, 6.6 Hz, 1H), 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 6H); ESI-MS m/z 418 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.93% (220 nm), 100% (254 nm).

Ejemplo 80. 3-(Metilsulfonil)bencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-080**)



A una solución de **34** (2.00 g, 9.99 mmol) en THF (10 mL) se añadió $LiAlH_4$ (758 mg, 20.0 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 15°C por 14 h. La mezcla se enfrió a 0°C y mitigó por solución saturada de tartrato de potasio sódico (2mL), el precipitado formado se recolectó, se filtró para remover el precipitado. La fase orgánica se concentró en vacío para arrojar **35** (1.40 g, 63%). ^{1}H RMN

(400 MHz, $CDCl_3$) δ7.97 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.63 - 7.53 (m, 1H), 4.82 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H).

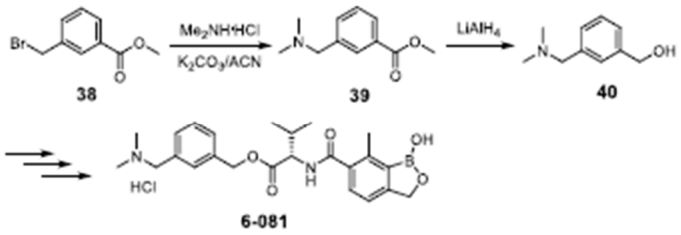
A una solución de **35** (1.03 g, 5.52 mmol) en DCM (10 mL) se añadieron *N*-Boc-(S)-valina (1.00 g, 4.60 mmol), DCC (1.42 g, 6.90 mmol) y DMAP (56.2 mg, 0.460 mmol). La mezcla se agitó a 15°C por 14 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida (40°C) para arrojar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2, éter de petróleo/etil acetato = 2:1) para arrojar **36** (1.20 g, 68%) se obtuvo como un aceite amarillo.

A una solución de **36** (400 mg, 1.04 mmol) en EtOAc (10 mL) se añadió HCl/EtOAc (4 M, 5.2 mL). La mezcla se agitó a 15°C por 1.5 h. Después la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida (40°C) para retirar el disolvente. Después el precipitado formado se recolectó, se filtró para arrojar **37** (280 mg, 84%) se obtuvo como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (s, 3H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.94 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 0.97 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Compuesto **6-080** se preparó a partir de **37** y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo

1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.04 (s, 1H), 8.61 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.34 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.30 (s, 2 H), 4.97 (s, 2H), 4.37 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.17 (dd, J = 13.5, 6.84 Hz, 1H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 6H); ESI-MS m/z 460 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 100% (220 nm), 100% (254 nm).

Ejemplo 81. 3-((Dimetilamino)metil)bencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-081**)

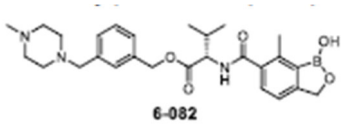


A una solución de **38** (4.58 g, 20.0 mmol) y $Me_2NH{\cdot}HCl$ (2.45 g, 30.0 mmol) en CH_3CN (50 mL) se añadió K_2CO_3 (11.1 g, 80.0 mmol). La mezcla se agitó a 60°C por 12 h. La mezcla de reacción se filtró, el residuo se lavó con EtOAc (20 mL) y después the filtrate se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (DCM:MeOH =10:1) para arrojar **39** (1.6 g, 41%) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.96 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.2 Hz, 1H),

3.90 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 2.23 (s, 6H). A una solución de **39** (1.60 g, 8.28 mmol) en THF (30 mL) se añadió $LiAlH_4$ (471 mg, 12.0 mmol) en porciones a 0°C. La mezcla se agitó a 15°C por 12 h. La mezcla de reacción se mitigó con tartrato de potasio de sodio saturado (1.8 mL) a 0°C, y después se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para arrojar **40** (1.32 g, 96%) como un aceite amarillo.

Compuesto **6-081** se preparó a partir de **40** y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.81 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.33 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.69 (s, 6H), 2.41 (s, 3H), 2.18-2.12 (m, 1H), 0.94-0.92 (m, 6H); ESI-MS m/z 439 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 97.97% (220 nm), 98.89% (254 nm).

Ejemplo 82. 3-((4-Metilpiperazin-1-il)metil)bencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-082**)

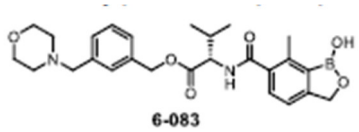


6-082

Este compuesto se preparó a partir de **38**, 1-metilpiperazina, y Ácido-04 de una manera similar al

Ejemplo 81. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.01 (s, 1H), 8.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.49 (s, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.33 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.18-2.12 (m, 1H), 0.95-0.92 (m, 6H); ESI-MS m/z 494 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 98.25% (220 nm), 100% (254 nm).

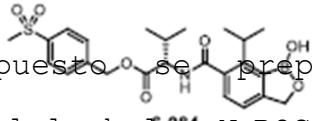
Ejemplo 83. 3-(Morfolinometil)bencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-083**)



6-083

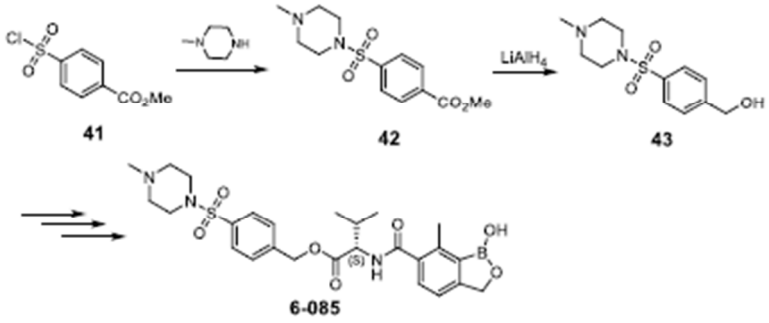
Este compuesto se preparó a partir de **38**, 1-metilpiperazina, y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 81. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.01 (s, 1H), 8.57 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.49 (s, 2H), 7.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H) 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.35-4.31 (m, 3H), 3.88 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.18 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.18-2.13 (m, 1H), 0.93-0.92 (m, 6H); ESI-MS m/z 481 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 96.43% (220 nm), 94.91% (254 nm).

Ejemplo 84. 4-(Metilsulfonil)bencil (1-hidroxi-7-isopropil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-084**)

Este compuesto se preparó a partir de 4-(metilsulfonil)bencilalcohol, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-08 de una manera similar al Ejemplo 1. 
6-084

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.15 (s, 1H), 8.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.21-7.18 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.20-3.18 (m, 4H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.27 (t, J = 6.4 Hz, 6H), 0.94 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ESI-MS m/z 488 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 98.60% (220 nm), 97.23% (254 nm).

Ejemplo 85. 4-((4-Metilpiperazin-1-il)sulfonil)bencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-085**)

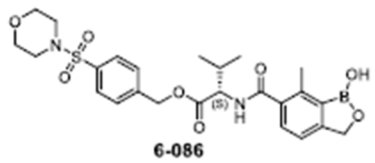


A una solución de **41** (1.0 g, 4.0 mmol) y Et_3N (1.3 g, 13 mmol) en DCM (10 mL) se añadió 1-metilpiperazina (1.1 g, 11 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó por una hora y después lavó con H_2O (10 mL x 4), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida para arrojar **42** (700 mg, 55%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN

(400 MHz, $CDCl_3$) δ8.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.07 (br s, 4H), 2.48 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.27 (s, 3 H). A una solución de **42** (700 mg, 2.40 mmol) en THF (20 mL) se añadió $LiAlH_4$ (134 mg, 3.60 mmol). La mezcla se agitó a 0°C por 12 h. 0.5 mL de tartrato de potasio de sodio saturado se añadió a la mezcla de reacción y se agitó por 10 min. Después la mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida para arrojar **43** (300 mg, 48%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.78 (s, 2H), 3.04 (br s, 4H), 2.48 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.27 (s, 3H).

Compuesto **6-085** se preparó a partir de **43** y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.05 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 5.39-5.27 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.79 (d, *J* = 12.4 Hz, 4H), 3.15 (d, *J* = 9.2 Hz, 4H), 2.76 (s, 3H), 2.45 (s, 1H), 2.22-2.15 (m, 1H), 0.98 (d, *J* = 6.4, 3.6 Hz, 6H); ESI-MS m/z 544 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 92.93% (220 nm), 88.77% (254 nm).

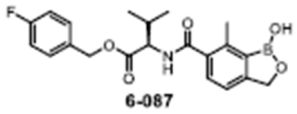
Ejemplo 86. 4-(Morfolinosulfonil)bencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-086**)



6-086

Compuesto **6-086** se preparó de una manera similar al Ejemplo 85 usando morfolina en lugar de 1-metilpiperazina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.01 (s, 1H), 8.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.95 (s, *2*H), 4.36 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.60 (s, 4H), 2.83 (s, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.19-2.14 (m, 1H), 0.93 (d, J = 6.4 Hz, 6H); ESI-MS m/z 531 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.94% (220 nm), 100% (254 nm).

Ejemplo 87. 4-Fluorobencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-D-valinato (**6-087**)

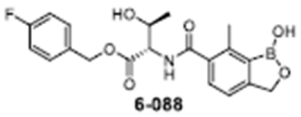


6-087

Este compuesto se preparó a partir de 4-fluorobencilalcohol, *N*-BOC-(R)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.03

(s, 1H), 8.56 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.4, 5.73 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.27 - 7.15 (m, 3H), 5.16 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.45 - 2.41(m, 3H), 2.14 (dd, *J* = 13.5, 6.8 Hz, 1H), 1.02 - 0.82 (m, 6H); ESI-MS m/z 400 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 98.94% (220 nm), 99.52% (254 nm).

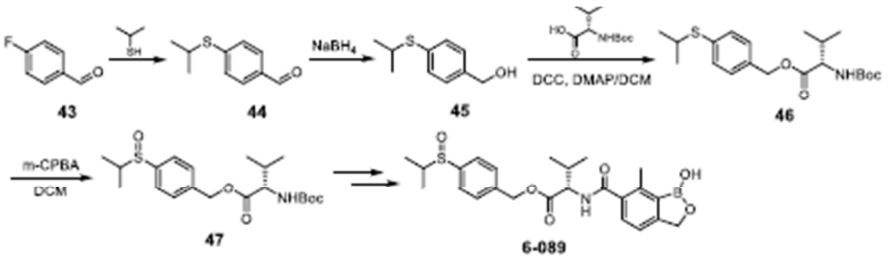
Ejemplo 88. 4-Fluorobencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-alotreoninato (**6-088**)



6-088

Este compuesto se preparó a partir de 4-fluorobencilalcohol, *N*-BOC-(L)-alotreonina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.02 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.23-7.16 (m, 3H), 5.13 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 5.04 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.38 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.00 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H); ESI-MS m/z 402 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 96.86% (220 nm), 95.47% (254 nm).

Ejemplo 89. 4-(Isopropilsulfinil)bencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-089**)



A una solución de **43** (5.00 g, 40.3 mmol) en DMSO (25 mL) se añadió propano-2-tiol (3.38 g, 44.3 mmol) y K_2CO_3 (11.1 g, 80.6 mmol). La mezcla se agitó a 100°C por 16 h. La mezcla se enfrió a 15°C y se vertió en agua helada (30 mL) y se agitó por 20 mins. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL x 2), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró en vacío para arrojar **44** (6.3 g, 87%) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.93 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.79-3.72 (s, 1H), 1.31 (d, J = 7.6 Hz, 6H). A una solución de **44** (3.00 g, 16.6 mmol) en THF (20 mL) y MeOH (4 mL) se añadió $NaBH_4$ (755 mg, 20.0 mmol) en porciones a 0°C, y después la mezcla se agitó a 15°C por 2 h. La mezcla de reacción se mitigó con agua (20 mL) a 0°C, y después se extrajo con DCM (20 mL x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida para arrojar **45** (2.99 g, 99%) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H),

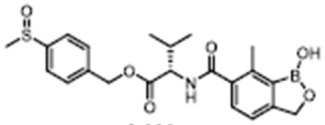
7.295 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.39-3.32 (m, 1H), 1.28 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H).

Una mezcla de **45** (2.9 g, 15.9 mmol), DCC (5.91 g, 28.6 mmol), DMAP (194 mg, 1.6 umol) y *N*-Boc-(S)-valina (3.46 g, 15.9 mmol) en DCM (20 mL) se agitó a 15°C por 10 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc = 5:1) para arrojar **46** (4.73 g, 78%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.13 (q, *J* = 17.2, 12.0, Hz, 2H), 4.25 (dd, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.43-3.35 (m, 1H), 2.16-2.11 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 0.93 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.84 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). A una solución de **46** (1.00 g, 2.62 mmol) en DCM (20 mL) se añadió *m*CPBA (1.13 g, 6.55 mmol) en porciones, y después la mezcla se agitó a 15°C por 10 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC prep. (éter de petróleo:EtOAc = 2:1) para arrojar **47** (0.82 g, rendimiento 78.73%) como un aceite incoloro.

Compuesto **6-089** se preparó a partir de **47** y Ácido-04 de una manera similar a los últimos dos pasos del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.06 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.62 (s, 4H), 7.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H),

7.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.36 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.20-2.15 (m, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.95-0.91 (m, 9H); ESI-MS m/z 472 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.29% (220 nm), 99.18% (254 nm).

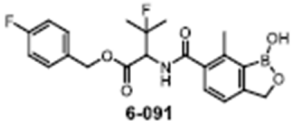
Ejemplo 90. 4-(Metilsulfinil)bencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-090**)



6-090

Compuesto **6-090** se preparó a partir de 4-(metilthio)bencilalcohol y Ácido-04 de una manera similar a los últimos dos pasos del Ejemplo 89. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.01 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.9- Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.35 (s, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 0.94 (d, *J* = 6.6- Hz, 6H); ESI-MS m/z 444 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.44% (220 nm), 100% (254 nm).

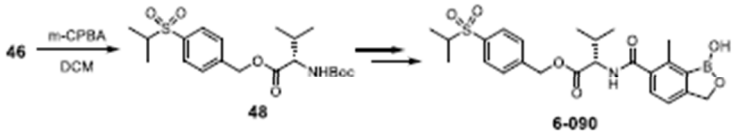
Ejemplo 91. 4-Fluorobencil 3-fluoro-2-(1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-3-metilbutanoato (**6-091**)



6-091

Este compuesto se preparó a partir de ácido 2-((*tert*-butoxicarbonilo)amino)-3-fluoro-3-metilbutanoicoo, 4-fluorobencil alcohol y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.2, 6.0 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 3H), 5.20 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.76 (dd, J = 16.1, 8.2 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.54 - 1.38 (m, 6H); ESI-MS m/z 418[M+H]$^+$; Pureza HPLC: 98.90% (220 nm), 95.67% (254 nm).

Ejemplo 92. 4-(Isopropilsulfinil)bencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-092**)

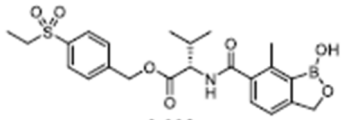


A una solución de **46** (1.00 g, 2.62 mmol) en DCM (20 mL) se añadió *m*CPBA (2.13 g, 10.5 mmol) en porciones, y después la mezcla se agitó a 15°C por 10 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC prep. (éter de petróleo:EtOAc= 5:1) para arrojar **48** (0.95 g, 88%) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.14-4.09 (m, 1H), 3.22-3.13 (m, 1H), 2.20-2.13 (m, 1H), 1.43

(s, 9H), 1.28 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.87 (d, *J 0*= 6.4 Hz, 3H).

Compuesto **6-090** se preparó a partir de **48** y Ácido-04 de una manera similar a los últimos dos pasos del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.01 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.38-4.35 (m, 1H), 3.43-3.37 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.12 (d, *J* = 5.6 Hz, 6H), 0.93 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H); ESI-MS m/z 488 $[M+H]^{+}$; Pureza HPLC: 99.98% (220 nm), 100% (254 nm).

Ejemplo 93. 4-(Isopropilsulfinil)bencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-093**)

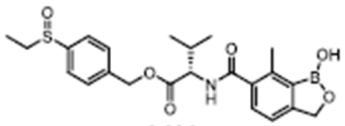


6-093

Compuesto **6-093** se preparó en a similar manner a Ejemplos 89 y 92 usando etanotiol en lugar de 2-propanotiol. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.03 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.38 (m, 1H), 3.30 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.19-2.07 (m, 1H), 1.08 (t, *J* =

6.4 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H); ESI-MS m/z 474 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.86% (220 nm), 100% (254 nm).

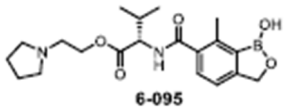
Ejemplo 94. 4-(Etilsulfinil)bencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-094**)



6-094

Compuesto **6-093** se preparó de una manera similar al Ejemplo 89 usando etanotiol en lugar de 2-propanotiol. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.04 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.68-7.59 (m, 4H), 7.33 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.28-5.21 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.38-4.34 (m, 1H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.78-2.74 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.18-2.16 (m, 1H), 1.05 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.95-0.93 (m, 6H); ESI-MS m/z 458 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.56% (220 nm), 100% (254 nm).

Ejemplo 95. 2-(Pirrolidin-1-il)etil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-095**)

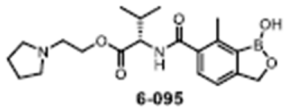


6-095

Este compuesto se preparó a partir de 2-pirrolidinoetanol, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-04 de una

manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.07 (s, 1H), 8.67 (br s, 1,H), 7.40 (br s, 1H), 7.26 (br s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.48 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 3.65-3.52 (m, 4H), 3.07 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.02-1.81 (m, 4H), 0.97 (s, 6H); ESI-MS m/z 389 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 94.65% (220 nm), 94.92% (254 nm).

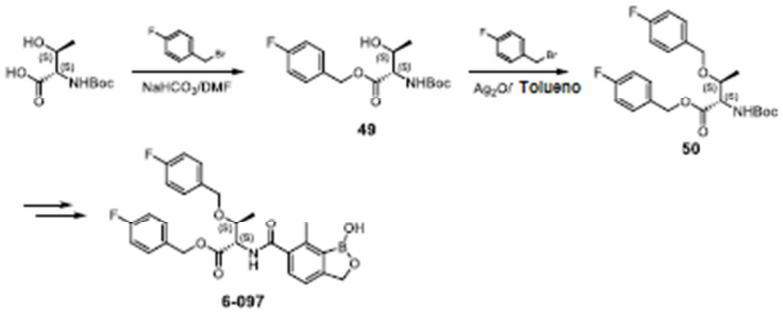
Ejemplo 96. 2-(4-Metilpiperazin-1-il)etil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-096**)



6-095

Este compuesto se preparó a partir de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etan-1-ol, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.09 (s, 1H), 8.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.41 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.37 (s, 8H), 2.80 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.22-2.18 (m, 1H), 0.97 (d, J = 6.0 Hz, 6H); ESI-MS m/z 418 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.13% (220 nm), 99.60% (254 nm).

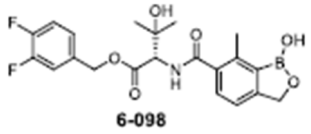
Ejemplo 97. 4-Fluorobencil O-(4-fluorobencil)-N-(1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-alotreoninato (**6-097**)



A una solución de *N*-BOC-(L)-alotreonina (300 mg, 1.37 mmol) en DMF (5 mL) se añadió $NaHCO_3$ (345 mg, 4.10 mmol) a 0°C. Después bromuro de 4-fluorobencilo(310 mg, 1.64 mmo) se añadió gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a 15°C por 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y después se extrajo con MTBE (15 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL x 2), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida para arrojar **49** (400 mg, 89%) como un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.34 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.04 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.45 (s, 1H), 5.20-5.12 (m, 2H), 4.39 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.14 (s, 3H). A una solución de **49** (600 mg, 1.83 mmol) en tolueno (15 mL) se añadió Ag_2O (1.27 g, 5.50 mmol) y bromuro de 4-fluorobencilo (415 mg, 2.20 mmol). La mezcla se agitó a 120°C por 12 h. Después de filtrar, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. (Condición de TFA) para arrojar **50** (50 mg, 5.2%) como un aceite amarillo.

Compuesto **6-097** se preparó a partir de **50** y Ácido-04 de una manera similar a los últimos dos pasos del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.02 (s, 1H), 8.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.32-7.29 (m, 3H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17-7.12 (m, 4H), 5.14 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.74 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.53-4.43 (m, 2H), 3.95 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 3H); ESI-MS m/z 510 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.37% (220 nm), 100% (254 nm).

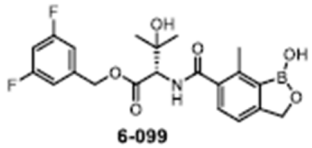
Ejemplo 98. 3,4-Difluorobencil (S)-3-hidroxi-2-(1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-3-metilbutanoato (**6-098**)



6-098

Este compuesto se preparó a partir de 3,4-difluorobencilalcohol, ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonilo)amino)-3-hidroxi-3-metilbutanoicoo y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.07 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56-7.41 (m, 2H), 7.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H) , 1.25 (s, 3H), 1.24 (s, 3H); ESI-MS m/z 434 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 96.90% (220 nm), 95.33% (254 nm).

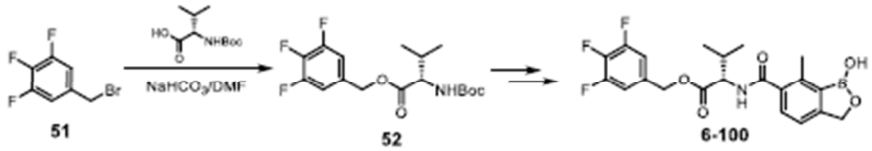
Ejemplo 99. 3,5-Difluorobencil (S)-3-hidroxi-2-(1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-3-metilbutanoato (**6-099**)



6-099

Este compuesto se preparó a partir de 3,5-difluorobencilalcohol, ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonilo)amino)-3-hidroxi-3-metilbutanoico y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.07 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 5.23 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.92 (s, 1H), 4.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.27 (d, J = 5.6 Hz, 6H); ESI-MS m/z 434 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 100% (220 nm), 100% (254 nm).

Ejemplo 100. 3,4,5-Trifluorobencil (S)-3-hidroxi-2-(1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-3-metilbutanoato (**6-100**)



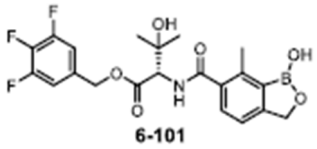
51 **52** **6-100**

A una mezcla de *N*-Boc-(S)-valina (300 mg, 1.38 mmol) y $NaHCO_3$ (347mg, 4.14 mmol) en DMF (3 mL) se añadió

51 (341 mg, 1.52 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 15°C por 14 h. Después agua (5 mL) se añadió, la mezcla se extrajo con MTBE (5 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 mL x 3), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró en vacío para arrojar crudo **52** (1.4 g) como un aceite marrón.

Compuesto **6-100** se preparó a partir de **52** y Ácido-04 de una manera similar a los últimos dos pasos del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6)δ9.04 (s, 1H), 8.64-8.63 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 3H), 7.34-7.23 (m, 1H), 5.21-5.14 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.38-4.36 (m, 1H), 2.20-2.15 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); ESI-MS m/z 436 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.52% (220 nm), 100% (254 nm).

Ejemplo 101. 3,4,5-Difluorobencil (S)-3-hidroxi-2-(1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-3-metilbutanoato (**6-101**)

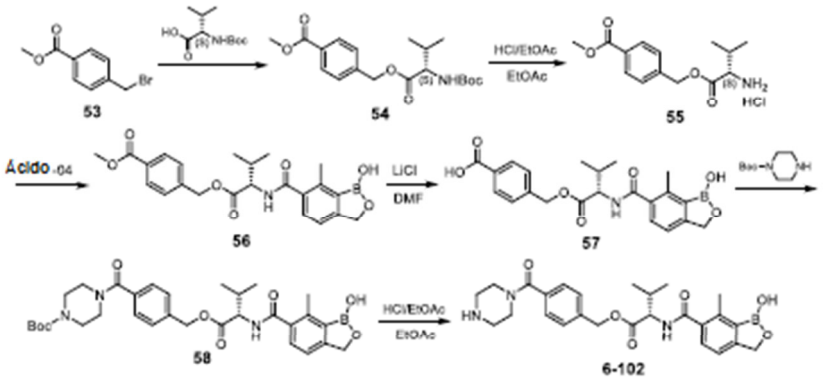


6-101

Este compuesto se preparó a partir de 3,4,5-trifluorobencilalcohol, ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonilo)amino)-3-hidroxi-3-metilbutanoico y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 100. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.05 (s, 1H), 8.32-8.30 (m, 1H), 7.43-7.37 (m,

3H), 7.26-7.24 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.90 (s, 1H), 4.50-4.48 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.21 (s, 3H); ESI-MS m/z 434 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 96.90% (220 nm), 95.33% (254 nm).

Ejemplo 102. 4-(Piperazina-1-carbonilo)bencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-102**)



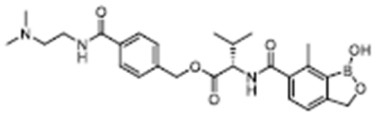
A una solución de *N*-Boc-(S)-valina (5.0 g, 23 mmol) en DMF (100 mL) se añadió $NaHCO_3$ (5.8 g, 69 mmol) a 0°C. Después **53** (5.27 g, 23 mmol) se añadió gota a gota a 0°C y después la mezcla de reacción se agitó a 15°C por 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 mL) y después se extrajo con MTBE (100 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (100 mL x 2), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida para arrojar **54** (7.5 g, rendimiento 88.7%) como un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ8.02 (d, J = 7.6 Hz, 2H),

7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.26-5.16 (m, 2H), 5.01-4.99 (m, 1H), 4.28-4.26 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.16-2.14 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 0.94 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). A una solución de **54** (1.83 g, 5.00 mmol) en EtOAc (25 mL) se añadió HCl/EtOAc (4 M, 12.5 mL). La solución de reacción se agitó a 15°C por 12 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para arrojar **55** (1.4 g, 93%) como un sólido blanco que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ8.97 (s, 2H), 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.31-5.21 (m, 2H), 3.95 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.45-2.44 (m, 1H), 1.11 (s, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). A una solución de **55** (0.50 g, 2.6 mmol) en DMF (1 mL) se añadió HATU (1.49 g, 3.9 mmol), TEA (1 g, 10.4 mmol) y Ácido-04 (0.78 g, 2.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 15°C por 2 h. La mezcla se vertió en agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL x 2), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para arrojar **56** (1.14 g, 79%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ9.02 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.25-5.22 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.84 (s, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.16-2.15 (m, 1H), 0.94 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H).

A una solución de **56** (440 mg, 1.00 mmol) en DMF (10 mL) se añadió LiCl (424 mg, 10.0 mmol). La mezcla se agitó a 140°C por 12 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en agua (20 mL), pH = 5 con 3 M HCl. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). La capa orgánica combinada se secó y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. bajo condición ácida para arrojar **57** (30 mg, 7.1%) como un sólido blanco. A una solución de **57** (30 mg, 0.07 mmol) en DMF (1 mL) se añadió HATU (40 mg, 0.10 mmol), TEA (21 mg, 0.21 mmol) y *N*-Boc-piperazina (14 mg, 0.077 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 15°C por dos horas. La mezcla se vertió en agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (5 mL x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para arrojar **88** (40 mg, 96%) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calc.. por $C_{31}H_{40}BN_3O_8$ 593.29, m/z se encontró 594.4 $[M+H]^+$. Una solución de **58** (40 mg, 0.067 mmol) y HCl/EtOAc (4 M, 0.84 mL) en EtOAc (1 mL) se agitó a 15°C por 30 min. Después de filtrar, el residuo se purificó por HPLC prep. bajo condición ácida para arrojar **6-102** (11 mg, 29%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.02 (s, 1H), 8.95 (s, 2H), 8.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (s, 4H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.35 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.62 (s, 4H), 3.14 (s,

4H), 2.43 (s, 3H), 2.17-2.13 (m, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ESI-MS m/z 494 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 95.40% (220 nm), 96.27% (254 nm).

Ejemplo 103. 4-((2-(Dimetilamino)etil)carbamoil)bencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-103**)

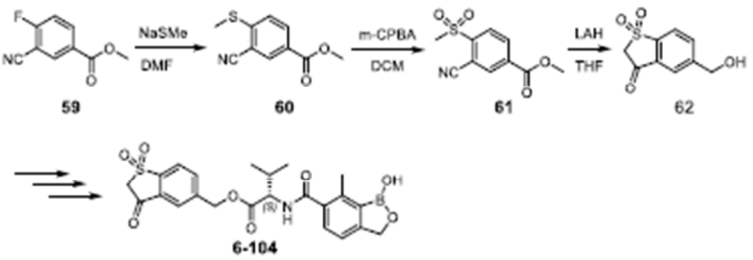


6-103

Compuesto **6-103** se preparó en de una manera similar al quinto paso del Ejemplo 102 usando N^1,N^1-dimetiletano-1,2-diamina en lugar de *N*-Boc-piperazina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.37 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.23-5.16 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.35-3.30 (m, 2H), 2.46-2.38 (m, 5H), 2.19 (s, 6H), 2.17-2.13 (m, 1H), 0.94-0.88 (m, 6H); ESI-MS m/z 496 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 96.95% (220 nm), 98.33% (254 nm).

Ejemplo 104. (1,1-Dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)metil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-**

104)

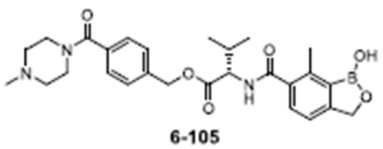


A una solución de **59** (5.0 g, 28 mmol) en DMF (20 mL) se añadió MeSNa (13 g, 36 mmol). La mezcla se agitó a 80°C por 14 h. La mezcla se enfrió a 15°C, se vertió en agua helada (50 mL) y se agitó por 30 min. Hubo formación de precipitado que se recolectó después de filtrar para arrojar 60 (3.6 g, 62%) como un solido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ8.24 (s, 1H), 8.17-8.14 (m, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 3.94 (s, 3H) 2.61 (s, 3H). A una solución de **60** (3.00 g, 14.5 mmol) en DCM (20 mL) se añadió *m*CPBA (7.4 g, 36 mmol). La mezcla se agitó a 15°C por 24 h. Agua (40 mL) se añadió en la mezcla y se agitó por 20 min. La fase orgánica se separó y se lavó con 5% NaOH (20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con sat. Na_2SO_3 (20 mL x 3) y salmuera (20 mL x 2), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró en vacío para arrojar **61** (2.9 g, 84%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (s, 1H), 8.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.46 (s, 3H). A una solución de **61** (2.00 g, 8.36 mmol) en THF (20 mL) se añadió $LiAlH_4$ (634 mg, 16.7 mmol) a

0°C. La mezcla se agitó a 15°C por 14 h. La mezcla se mitigó con solución saturada de tartrato de potasio sódico (2 mL) y se filtró. El filtrado se concentró en vacío para arrojar crudo **62** (1.2 g) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.3 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.58 (s, 2H).

Compuesto **6-104** se preparó a partir de **62**, *N*-Boc-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.03 (s, 1H), 8.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.44-4.38 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.21-2.16 (m, 1H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ESI-MS m/z 484 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 98.53% (220 nm), 99.73% (254 nm).

Ejemplo 105. 4-(4-Metilpiperazina-1-carbonilo)bencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-105**)

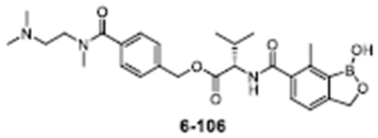


6-105

Compuesto **6-105** se preparó de una manera similar al Ejemplo 103 usando *N*-metilpiperazina en lugar de *N*-Boc-

piperazina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.57 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.48-7.43 (m, 4H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.33 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.52 (s, 4H), 3.05 (m, 4H), 2.74 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.13 (m, 1H), 0.94-0.92 (m, 6H); ESI-MS m/z 508[M+H]$^+$; Pureza HPLC: 95.08% (220 nm), 95.49% (254 nm).

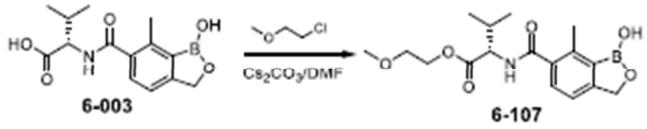
Ejemplo 106. 4-((2-(Dimetilamino)etil)(metil)carbamoil)bencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-106**)



6-106

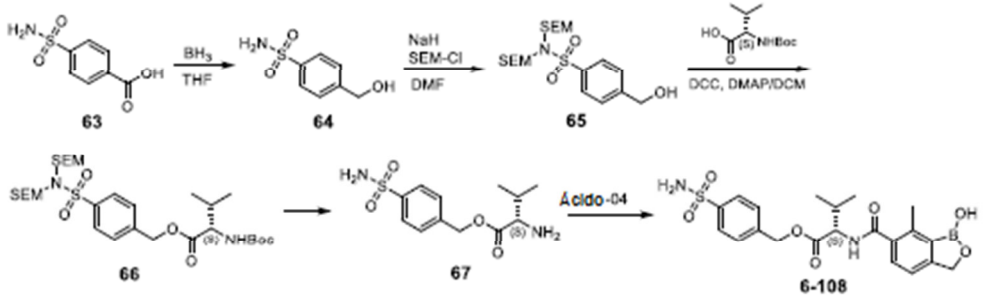
Compuesto **6-106** se preparó de una manera similar al Ejemplo 103 usando N^1,N^1,N^2-trimetiletano-1,2-diamina en lugar de *N*-Boc-piperazina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.00 (s, 1H), 8.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.22-5.13 (m, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.33 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.22 (s, 1H), 2.92-2.86 (m, 3H), 2.62 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.29 (s, 1H), 2.17-2.14 (m, 4H), 1.92 (s, 3H), 0.90 (d, J = 6.0 Hz, 6H); ESI-MS m/z 510[M+H]$^+$; Pureza HPLC: 97.33% (220 nm), 97.78% (254 nm).

Ejemplo 107. 4-((2-(Dimetilamino)etil)(metil)carbamoil)bencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-107**)



A una solución de **6-003** (300 mg, 1.03 mmol) en DMF (4 mL) se añadió 2-cloroetil metil éter (116 mg, 1.24 mmol) y Cs_2CO_3 (671 mg, 2.06 mmol). La mezcla se agitó a 15°C por 6 h. La mezcla se purificó por HPLC prep. (Condición de TFA) para arrojar **6-107** (32 mg, 8.8%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.53-8.51 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.33-4.26 (m, 1H), 4.25-4.14 (m, 2H) 3.54 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.16-2.11 (m, 1H), 0.96 (d, J = 8.0 Hz, 6H); ESI-MS m/z 350[M+H]$^+$; Pureza HPLC: 98.34% (220 nm), 96.76% (254 nm).

Ejemplo 108. 4-Sulfamoylbencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-108**)



A una solución de **63** (5.0 g, 25 mmol) en THF (100 mL) se añadió BH_3-Me_2S (7.55 g, 100 mmol) gota a gota a 0°C over 10 min. Después de la adición, la mezcla se agitó a 10°C por 12 h. La mezcla se mitigó con MeOH (100 mL) gota a gota a 0°C y después se concentró bajo presión reducida para arrojar **64** (3 g, rendimiento 64.47%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (s, 2H), 5.37 (s, 1H), 4.57 (s, 2H). A una mezcla de **64** (1.5 g, 8.0 mmol) y NaH (705 mg, 32 mmol) en DMF (7 mL) se desgasificó y purgó con N_2 3 veces y se agitó por 12 min, y después SEM-Cl (2.54 g, 15 mmol) se añadió a la mezcla y se agitó a 20°C por 1 h bajo atmósfera de N2. Después de mitigarse por adición de NH_4Cl 50 mL a 10°C, la mezcla se extrajo con MTBE (50mL x 2), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL x 2), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 2:1) para arrojar **65** (2.2 g, 61%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.43 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.71 (s, 4H), 4.57 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.34 (t, J = 8.4 Hz ,4H), 0.74 (t, J = 8.0 Hz, 4H), -0.07 (s, 18 H).

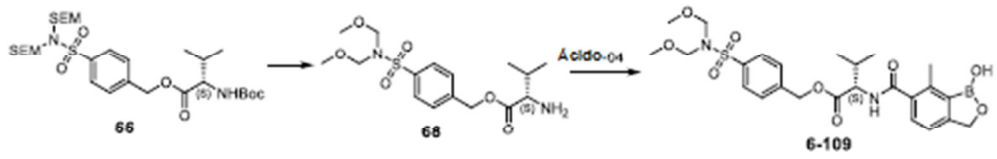
Una mezcla de **65** (1 g, 2.23 mmol), *N*-Boc-(S)-valina (533 mg, 2.45 mmol), DCC (920 mg, 4.46 mmol) y DMAP

(27 mg, 223 umol) en DCM (20 mL) se desgasificó y purgó con N_2 3 veces, y después la mezcla se agitó a 15°C por 12 h bajo atmósfera de N2. Después de filtrar y se concentró bajo presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 10:1) para arrojar **66** (1.2 g, 83%) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ8.24 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), , 4.77 (s, 4H), 4.29 (dd, *J* = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 3.48 (t, *J* = 8.4 Hz ,4H), 2.18-2.14 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.88-0.83(m, 10H), -0.02 (s, 18 H). A una mezcla de **66** (200 mg, 0.301 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió AcCl (49 mg, 0.62 mmol) gota a gota, y después la mezcla se agitó a 0°C por 1 h bajo atmósfera de N2. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para arrojar **67** (30 mg, 34%) como un aceite incoloro que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 2H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.34 (s, 2H), 3.99 (s, 1H), 2.21 (s, 1H), 0.97 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).

Compuesto **6-108** se preparó a partir de **67** y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.06 (br s, 1H), 8.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz,

2H), 7.38-7.26 (m, 3H), 7.25 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.41-4.40 (m, 1H), 2.48 (s, 3 H), 2.22-2.18(m, 1H) ,0.97 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H); ESI-MS m/z 461 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 97.53% (220 nm), 93.64% (254 nm).

Ejemplo 109. 4-(*N*,*N*-bis(metoximetil)sulfamoil)bencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-109**)

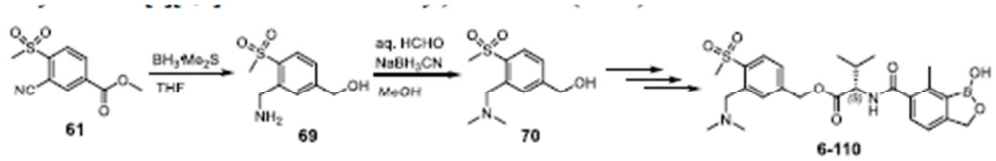


A una mezcla de **66** (100 mg, 154 umol) en MeOH (10 mL) se añadió AcCl (24 mg, 0.31 mmol) gota a gota, y después la mezcla se agitó a 0°C por 1 h bajo atmósfera de N2. Después de mitigarse por adición de H_2O **(**1 mL) a 10°C, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para arrojar **68** (20 mg, 35%, aceite incoloro) que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.24-5.17 (m, 2H), 4.69 (s, 4H), 3.60 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H). 3.13 (s, 6H), 1.91-1.81 (m, 1H), 0.89-0.79 (m, 6H).

Compuesto **6-109** se preparó a partir de **68** y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.02 (s., 1H), 8.62 (d, *J* =

7.2 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.69 (s, 4H), 4.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.12 (s, 6H), 2.44 (s, 3H), 2.20-2.13 (m, 1H), 0.96-0.95 (m, 6H); ESI-MS m/z 547 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 83.51% (220 nm), 83.99% (254 nm).

Ejemplo 110. 3-((Dimetilamino)metil)-4-(metilsulfonil)bencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-110**)

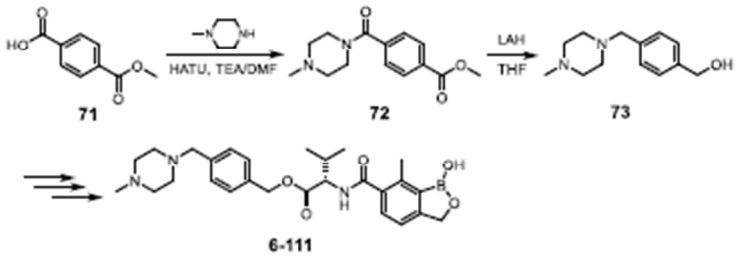


A una solución de **61** (2.39 g, 9.99 mmol) en THF (40 mL) se añadió BH_3-Me_2S (10 M, 5 mL) gota a gota a 0°C bajo N_2. La mezcla se agitó a 50°C por 12 h. La reacción se mitigó con agua (30 mL) lentamente a 0°C. Después la mezcla se concentró en vacío para remover THF. La fase acuosa se lavó con EtOAc (15 mL x 2), DCM:*i*-PrOH = 3:1 (20 mL x 3) para remover impurezas y la fase acuosa se concentró en vacío para arrojar crudo **69** (2.7 g) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.42 (br s, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.40 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H). A una solución de **69** (1.4 g, 6.5 mmol) en MeOH (20 mL)

se añadió *ac.* 37% HCHO (4.8 mL). La mezcla se agitó a 15°C por 12 h. Después $NaBH_3CN$ (1.23 g, 19.5 mmol) se añadió en porciones a 0°C. La mezcla se agitó a 15°C por 12 h. La reacción se mitigó con agua (5 mL) lentamente a 0°C, después se seco con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró en vacío para arrojar **70** (2 g, crudo) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53-7.51 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.25 (s, 6H).

Compuesto **6-110** se preparó a partir de **70**, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.28 (s, 1H), 8.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.39-5.29 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.40 (t, J = 7.2 Hz 1H), 3.36 (s, 3H), 2.79 (s, 6H), 2.44 (s,3H), 2.23-2.18 (m, 1H), 0.96 (d, J = 6.0 Hz, 6H).; ESI-MS m/z 517 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 95.11% (220 nm), 95.87% (254 nm).

Ejemplo 111. 4-((4-Metilpiperazin-1-il)metil)bencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-111**)

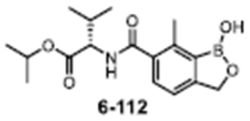


A una solución de **71** (1.8 g, 10 mmol) en DMF (15 mL) se añadió HATU (5.7 g, 15 mmol), TEA (3.04 g, 30 mmol) y 1-metilpiperazina (1.0 g, 10 mmol). La mezcla se agitó a 15°C por 2 h. La mezcla de reacción se dividió entre agua (30 mL) y EtOAc (60 mL). La fase orgánica se separó, lavó con salmuera (20mL x 2), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida para arrojar **72** (2.1 g, 80%) como un aceite marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ7.99 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.25 (s, 2H), 2.37 (s, 2H), 2.19 (s, 2H), 1.97 (s, 3H). A una mezcla de **72** (1.54 g, 5.87 mmol) en THF (20 mL) se añadió $LiAlH_4$ (334 mg, 8.81 mmol) a 0°C, y después la mezcla se agitó a 0°C por 1 h bajo atmósfera de N2. La mezcla de reacción se mitigó con tartrato de potasio sódico sat. (1.2 mL), se filtró y se concentró bajo presión reducida para arrojar **73** (1.2 g, crudo) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ7.26-7.21

(m, 4H), 5.10 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.32 (s, 8H), 2.13 (s, 3H).

Compuesto **6-111** se preparó a partir de **73**, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.05 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 4H), 7.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.20 (s, 8H), 2.83 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.17 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 0.96 (s, 6H); ESI-MS m/z 517 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 95.11% (220 nm), 95.87% (254 nm).

Ejemplo 112. Isopropil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-112**)

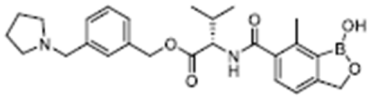


6-112

Compuesto **6-112** se preparó de una manera similar al Ejemplo 107 usando 2-bromopropano en lugar de 2-cloroetil metil éter. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.03 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.97-4.93 (m, 3H), 4.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.12-2.11 (m, 1H), 1.22 (t, *J* = 5.6 Hz, 6H), 0.95 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H); ESI-MS m/z 334 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 95.58% (220 nm), 94.84% (254 nm).

Ejemplo 113. 3-(Pirrolidin-1-ilmetil)bencil (1-

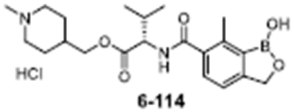
hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-113**)



6-113

Compuesto **6-113** se preparó de una manera similar al Ejemplo 81 usando pirrolidina en lugar de dimetilamina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.05 (s, 1H), 8.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (s, 3H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.38-4.32 (m, 3H), 3.33-3.23 (m, 2H), 3.09 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.22-2.12 (m, 1H), 1.99 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 1.88-1.77 (m, 2H), 0.95 (dd, J = 6.4 Hz, 4.0 Hz, 6H); ESI-MS m/z 465 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.95% (220 nm), 99.05% (254 nm).

Ejemplo 114. (1-Metilpiperidin-4-il)metil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-114**)

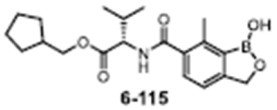


6-114

Este compuesto se preparó a partir de (1-metilpiperidin-4-il)metanol, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.41 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H),

7.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.01-3.97 (m, 2H), 3.40 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.97-2.88 (m, 2H), 2.70 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.88 (d, *J* = 11.6 Hz, 3H), 1.56-1.50 (m, 2H), 0.98 (d, *J* = 4.8 Hz, 6H); ESI-MS m/z 416 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.67% (220 nm), 100% (254 nm).

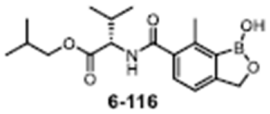
Ejemplo 115. Ciclopentilmetil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-115**)



6-115

Compuesto **6-115** se preparó de una manera similar al Ejemplo 107 usando bromometilciclopentano en lugar de 2-cloroetil metil éter. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.04 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.30 (t, *J* = 7.2 Hz 1H), 4.01-3.95 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.45-2.18 (m, 2H), 1.70-1.58 (m, 2H) 1.56-1.51 (m, 4H), 1.30-1.25 (m, 2H), 0.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 6H); ESI-MS m/z 374 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.95% (220 nm), 100% (254 nm).

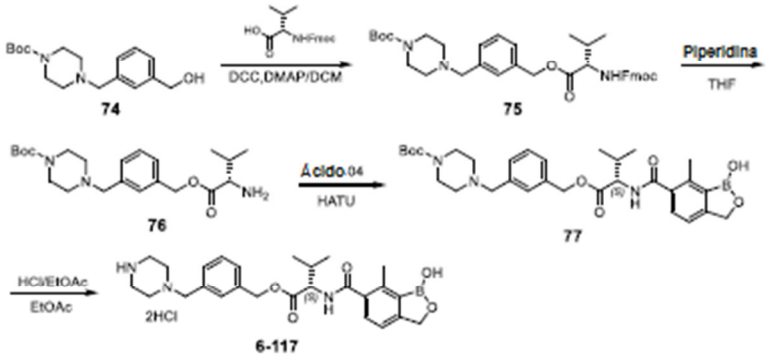
Ejemplo 116. Isobutil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-116**)



6-116

Compuesto **6-116** se preparó de una manera similar al Ejemplo 107 usando bromuro de isobutilo en lugar de 2-cloroetil metil éter. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.06 (s, 1H), 8.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.89 (q, J = 3.6, 2.4 Hz, 2H), 2.50 (d, J = 9.6 Hz, 3H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.95-1.88 (m, 1H), 0.97 (d, J = 5.2 Hz, 6H), 0.92 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ESI-MS m/z 348 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.98% (220 nm), 100% (254 nm).

Ejemplo 117. 3-(Piperazin-1-ilmetil)bencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-117**)

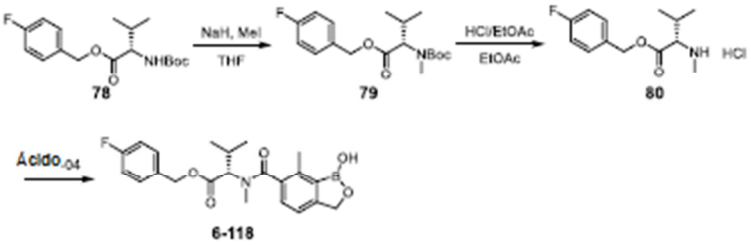


Una mezcla de **74** (1.50 g, 4.90 mmol), *N*-Fmoc-(S)-valina (1.83 g, 5.39 mmol), DCC (2.02 g, 9.79 mmol) y DMAP (60 mg, 0.49 mmol) en DCM (30 mL) se desgasificó y purgó con N_2 3 veces, y después la mezcla se agitó a 15°C por 12 h. Después de filtrar y se concentró bajo presión reducida, la mezcla se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 2:1) para arrojar **75** (1.0 g, 33%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.44-7.37 (m, 2H), 735-7.27 (m, 6H), 5.19 (q, *J* = 12.4 Hz, 2H), 4.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.23 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.43 (s, 4H), 2.38 (s, 4H), 2.20 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 1.50-1.44 (m, 9H), 0.97-0.92 (m, 3H), 0.88 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). A una solución de **75** (1.00 g, 1.59 mmol) en THF (10 mL) se añadió piperidina (1.36 g, 15.9 mmol). La mezcla se agitó a 15°C por 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL x 2), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 10/1) para arrojar **76** (250 mg, 39%) como un aceite amarillo pálido.^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ7.38-7.22 (m, 4H), 5.20-5.02 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.30 (br s, 4H), 3.19-3.13 (m, 1H), 2.29 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 1.88-1.80(m,

1H), 1.38 (s, 9H), 0.86-0.78 (m, 6H). Una mezcla de Ácido-04 (120 mg, 0.625 mmol), HATU (357 mg, 938 umol) y TEA (253 mg, 3.00 mmol) en DMF (2 mL) se agitó a 15°C por 10 min, después **76** (253 mg, 0.625 mmol) se añadió a la mezcla y se agitó a 15°C por 1 hora bajo atmósfera de N2. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL x 2), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida para arrojar **77** (250 mg, crudo, pale yellow oil) que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación. MS (ESI): masa calc.. por $C_{31}H_{42}BN_3O_7$ 579.31, m/z se encontró 580.1 $[M+H]^+$. A una solución de **77** (250 mg, 0.431 mmol) en EtOAc (10 mL) se añadió HCl/EtOAc (6 M, 1 mL). La mezcla se agitó a 15°C por 2 h. Después algo de precipitado de sólido blanco. Después de la filtración, el sólido blanco se purificó por HPLC prep. (columna: Luna C18 100*30 5u; fase líquida: [A-HCl/H_2O=0.040% v/v; B-ACN] B%: 5%-45%, 12 min]) para arrojar **6-117** (93 mg, 45%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.07 (s, 1H), 8.59 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.49 (s, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.38 (s, 3H), 3.42-3.01 (m, 8H), 2.43 (s, 3H), 2.19 (s, 1H), 0.95 (s, 6H); ESI-MS m/z 480 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.91% (220 nm), 100% (254 nm).

Ejemplo 118. 4-Fluorobencil N-(1-hidroxi-7-

metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-N-metil-L-valinato (**6-118**)

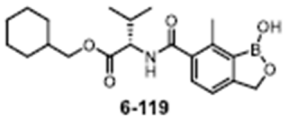


A una mezcla de **78** (2.00 g, 6.15 mmol) y NaH (492 mg, 12.30 mmol) en THF (30 mL) se añadió MeI (1.75 g, 12.30 mmol), y después la mezcla se agitó a 10°C por 12 h bajo atmósfera de N2. La mezcla de reacción se mitigó con la adición de sat. NH_4Cl (60 mL) a 10°C, y se extrajo con EtOAc (40 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL x 2), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida para arrojar **79** (400 mg, 19%) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ7.41 (br s, 2H), 7.20 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.18-5.08 (m, 2H), 4.28 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.73 (d, *J* = 9.2 Hz, 3H), 2.15 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 0.91 (br s, 3H), 0.81 (br s, 3H). A una solución de **79** (400 mg, 1.18 mmol) en EtOAc (10 mL) se añadió HCl/EtOAc (6 M, 1.97 mL). La mezcla se agitó a 15°C por 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida para arrojar **80** (300 mg, 92%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ9.63 (br s, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.4, 5.6 Hz, 2H), 7.07 (t,

J = 8.4 Hz, 2H), 5.32-5.19 (m, 2H), 3.58 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 1.13-1.06 (m, 6H).

Compuesto **6-118** se preparó a partir de **80** y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.04 (s, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.4, 5.6 Hz, 2H), 7.30-7.19 (m, 3H), 7.06 (br s, 1H), 5.26-5.12 (m, 2H), 4.97 (s, 2H) 4.86 (br s, 1H), 3.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.61 (s, 2H), 2.34-2.14 (m, 4H), 1.02 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); ESI-MS m/z 414 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.60% (220 nm), 95.53% (254 nm).

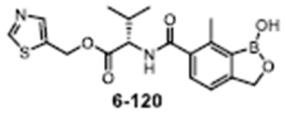
Ejemplo 119. Ciclohexilmetil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-119**)



6-119

Este compuesto se preparó a partir de ciclohexilmetanol, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.31 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.90 (br s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.14 (dd, *J* = 12.8, 6.0 Hz, 1H), 1. 78-1.56 (m, 6 H), 1.29-1.01 (m, 4H), 0.95 (d, *J* = 5.2 Hz, 6H); ESI-MS m/z 388 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.38% (220 nm), 100% (254 nm).

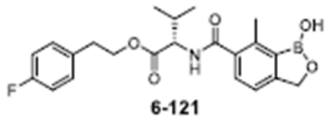
Ejemplo 120. Tiazol-5-ilmetil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-120**)



6-120

Compuesto **6-120** se preparó de una manera similar al Ejemplo 107 usando 5-(clorometil)tiazol en lugar de 2-cloroetil metil éter. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.13 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.45 (q, J = 13.2, 16.0 Hz, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.32 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.16-2.11 (m, 1H), 0.94-0.91 (m, 6H); ESI-MS m/z 389 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 95.91% (220 nm), 94.63% (254 nm).

Ejemplo 121. 4-Fluorofenetil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-121**)

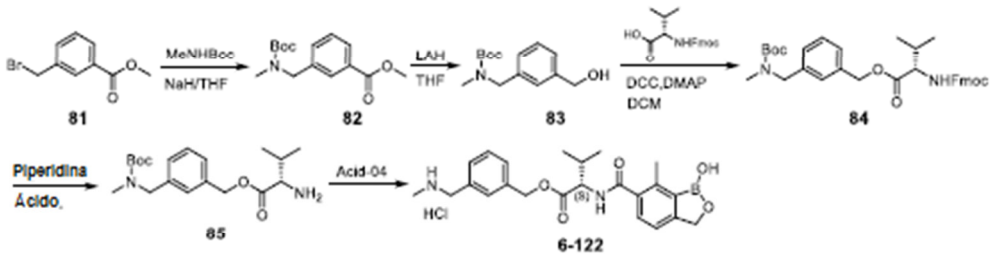


6-121

Compuesto **6-121** se preparó de una manera similar al Ejemplo 107 usando 1-(2-bromoetil)-4-fluorobenceno en lugar de 2-cloroetil metil éter. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6)δ9.03 (s, 1H), 8.48 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.35-7.33 (m,

3H), 7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.37-4.28 (m, 3H), 2.95-2.92 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.11-2.06 (m, 1H), 0.89 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H); ESI-MS m/z 414 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.48% (220 nm), 99.10% (254 nm).

Ejemplo 122. 3-((Metilamino)metil)bencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-122**)



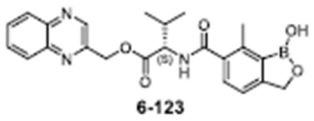
A una solución de tert-butil-N-metilcarbamato (3.00 g, 22.9 mmol) en THF (50 mL) se añadió NaH (1.37 g, 34.3 mmol) en porciones a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 15°C por una hora. Después **81** (5.24 g, 22.9 mmol) en THF (20 mL) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 15°C por 13 h. La reacción se mitigó con agua helada (10 mL) lentamente y después se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL x 2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó

mediante cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo/etil acetato = 4:1) para arrojar **82** (2.9 g, 45%) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$)δ7.95-7.91 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.48 (s, 9H). A una solución de **82** (2.8 g, 10 mmol) en THF (20 mL) se añadió $LiAlH_4$ (456 mg, 12.0 mmol) en porciones a 0°C. La mezcla se agitó a 15°C por 2 horas. La mezcla se enfrió a 0°C y mitigó por solución saturada de tartrato de potasio sódico (0.5 mL), la mezcla se concentró en vacío (40°C) para arrojar **83** (1.8 g, 71%) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.32-7.29 (m, 2H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.15-7.14 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.48 (s, 9H). A una solución de **83** (1.5 g, 6.0 mmol) en DCM (20 mL) se añadió *N*-Fmoc-(S)-valina (2.23 g, 6.57 mmol), DCC (1.6 g, 7.8 mmol) y DMAP (73 mg, 0.60 mmol). La mezcla se agitó a 15°C por 12 h. Después DCM (10 mL) se añadió y la capa orgánica se lavó con salmuera (10 mL x 3), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/etil acetato = 4:1) para arrojar **84** (1.8 g, 53%) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.70-7.80 (m, 2H), 7.54-7.62 (m, 2H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.23-7.33 (m, 4H), 7.19 (br s, 2H), 5.34-5.32 (m, 1H), 5.29-5.14 (m, 2H), 4.43-4.41 (m, 4H), 4.40-4.14 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.12-2.23 (m, 1H), 1.47

(s, 9H), 0.86 (dd, *J* = 6.84, 2.87 Hz, 6H). A una solución de **84** (1.00 g, 1.75 mmol) en THF (6 mL) se añadió piperidina (298 mg, 3.50 mmol). La mezcla se agitó a 15°C por 12 h. La mezcla se concentró en presión reducida a 40°C. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/etil acetato = 1:4) para arrojar **85** (400 mg, 65%) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ7.37-7.35 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.18-7.17 (m, 1H), 5.16-5.06 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.15 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.99-1.84 (m, 1H), 1.42-1.39 (m, 9H), 0.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.79 (s, *J* = 6.4 Hz, 3H). A una solución de Ácido-04 (164 mg, 0.856 mmol) en DMF (3 mL) se añadió HATU (390 mg, 1.03 mmol) y TEA (260 mg, 2.57 mmol). La mezcla se agitó a 20°C por 1 h. Después **85** (300 mg, 0.856 mmol) se añadió en una porción. La mezcla se agitó a 20°C por 11 h. La reacción se mitigó con agua (10 mL) lentamente a 0°C y después se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL x 1), se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y después HCl/EtOAc (4 M, 4 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 20°C por 12 h. La mezcla se concentró en vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna: Luna C18 100 x 30 mm; fase líquida: 0.1%TFA-ACN; B%: 10%-40%, 12 min). Despues de la preparación de HPLC prep., 3N HCl (2 mL) se añadió antes de liofilizar. **6-122** (137 mg,

33%) se obtuvo como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.21 (br s, 2H), 9.03 (s, 1H), 8.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.46-7.45 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.37 (t, J = 8.0 Hz 1H), 4.10 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.21-2.16 (m, 1H), 0.96 (d, J = 6.0 Hz, 6H); ESI-MS m/z 425 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 94.93% (220 nm), 87.86% (254 nm).

Ejemplo 123. Quinoxalin-2-ilmetil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-123**)



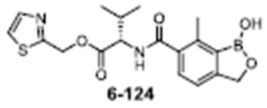
6-123

Compuesto **6-123** se preparó de una manera similar al Ejemplo 107 usando 2-(bromometil)quinoxalina en lugar de 2-cloroetil metil éter. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.05 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.63 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.14-8.12 (m, 1H), 8.08-8.06 (m, 1H), 7.90-7.88 (m, 2H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.57-5.49 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.46 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 2.45 (s,3H), 2.44-2.24 (m, 1H), 1.00 (d, J = 6.0 Hz, 6H);

ESI-MS m/z 434 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 98.71% (220

nm), 96.67% (254 nm).

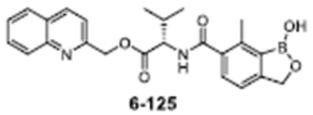
Ejemplo 124. Tiazol-2-ilmetil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-124**)



6-124

Compuesto **6-124** se preparó de una manera similar al Ejemplo 107 usando 2-(clorometil)tiazol en lugar de 2-cloroetil metil éter. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.04 (s, 1H), 8.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.52-5.41 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.38 (t, J = 8.0 Hz 1H), 2.44 (s,3H), 2.32-2.15 (m, 1H), 0.96 (d, J = 6.0 Hz, 6H); ESI-MS m/z 389 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.65% (220 nm), 100% (254 nm).

Ejemplo 125. Quinolin-2-ilmetil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-125**)

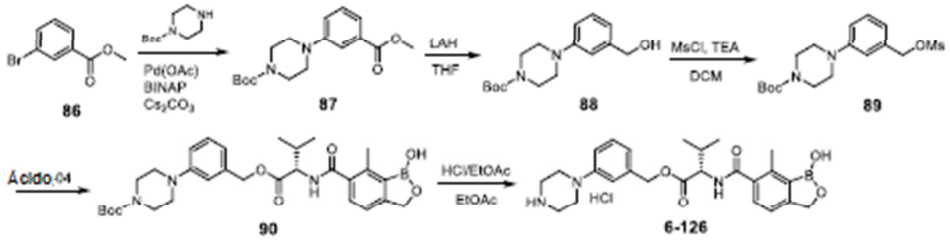


6-125

Compuesto **6-125** se preparó de una manera similar al Ejemplo 107 usando 2-(clorometil)quinolina en lugar de 2-cloroetil metil éter. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.14-8.10 (m,

2H), 7.90 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.48 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.29-2.24 (m, 1H), 1.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ESI-MS m/z 433 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 97.79% (220 nm), 97.66% (254 nm).

Ejemplo 126. 3-(Piperazin-1-il)bencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-126**)

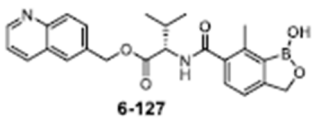


Una mezcla de **86** (3.00 g, 14.0 mmol), *N*-Boc-piperazina (2.73 g, 14.7 mmol), $Pd(OAc)_2$ (313 mg, 1.40 mmol), Cs_2CO_3 (9.09 g, 27.9 mmol) y BINAP (869 mg, 1.40 mmol) en tolueno (20 mL) se desgasificó y purgó con N_2 3 veces, y después la mezcla se agitó a 100°C por 12 h bajo atmósfera de N2. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida para arrojar **87** (3.80 g, 85%) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.60 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.60 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 3.19 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 1.49 (s, 9H). A

una solución de **87** (1.00 g, 3.12 mmol) en THF (20 mL) se añadió $LiAlH_4$ (118 mg, 3.12 mmol). La mezcla se agitó a 0°C por 1 h. La mezcla de reacción se mitigó con tartrato de potasio sódico (0.5 mL) a 15°C, y después se filtró y se concentró bajo presión reducida para arrojar **88** (700 mg, 77%) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.28-7.25 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.89-6.84 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.58 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.15 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 1.49 (s, 9H). A una solución de **88** (293 mg, 1.00 mmol) y Et_3N (304 mg, 3.00 mmol) en DCM (10 mL) se añadió MsCl (229 mg, 2.00 mmol). La mezcla se agitó a 0°C por 2 h. La mezcla de reacción se mitigó con la adición de H_2O (20 mL) a 15°C, y después se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL x 2), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida para arrojar crudo **89** (200 mg, sólido amarillo) que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación. MS (ESI): masa calc.. por $C_{17}H_{26}N_2O_5S$ 370.16, m/z se encontró 371.2 $[M+H]^+$. Una mezcla de **89** (300 mg, 810 umol), **6-003** (236 mg, 0.810 mmol) y K_2CO_3 (336 mg, 2.43 mmol) en DMF (5 mL) se agitó a 60°C por 1 h bajo atmósfera de N2. La mezcla de reacción se mitigó con H_2O (10 mL) a 15°C, y después se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL x 2), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida para

arrojar crudo **90** (400 mg, sólido amarillo pálido) que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación. MS (ESI): masa calc.. por $C_{30}H_{40}BN_3O_7$ 565.30, m/z se encontró 566.3 $[M+H]^+$. A una solución de **90** (400 mg, 0.707 mmol) en EtOAc (10 mL) se añadió HCl/EtOAc (6 M, 1.18 mL). La mezcla se agitó a 15°C por 1 h. After se concentró bajo presión reducida, la mezcla de reacción se purificó por HPLC prep. (columna: Luna C18 100 x 30 mm; fase líquida: [A-HCl/H_2O=0.040% v/v; B-ACN] B%: 13%-43%, 12 min]) para arrojar **6-126** (102 mg, 28%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.17 (s, 2H), 8.58 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.36 (d, *J* = 5.2 Hz, 4H), 3.17 (d, *J* = 2.8 Hz, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.20-2.11 (m, 6.8 Hz, 1H), 0.958-0.942 (m, 6 H); ESI-MS m/z 466 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 97.27% (220 nm), 96.92% (254 nm).

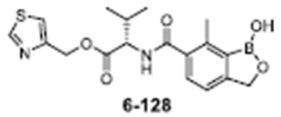
Ejemplo 127. Quinolin-6-ilmetil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-127**)



6-127

Compuesto **6-127** se preparó de una manera similar al Ejemplo 107 usando 6-(clorometil)quinolina en lugar de 2-cloroetil metil éter. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.00 (s, 1H), 8.88 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.02-8.00 (m, 2H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.37-5.36 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.38 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.18-2.14 (m, 1H), 0.93 (d, J = 6.4 Hz, 6H); ESI-MS m/z 433 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.81% (220 nm), 100% (254 nm).

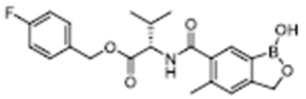
Ejemplo 128. Tiazol-4-ilmetil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-128**)



6-128

Compuesto **6-128** se preparó de una manera similar al Ejemplo 107 usando 4-(clorometil)tiazol en lugar de 2-cloroetil metil éter. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.09 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.30-5.21 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.32 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.14-2.09 (m, 1H), 0.91 (dd, J = 4.0 Hz, 2.8 Hz, 6H); ESI-MS m/z 389 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.53% (220 nm), 100% (254 nm).

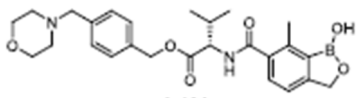
Ejemplo 129. 4-Fluorobencil (1-hidroxi-5-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-129**)



6-129

Este compuesto se preparó a partir de 4-fluorobencilalcohol, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-14 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.19 (s, 1H), 8.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.14 (q, J = 12.4, 5.6 Hz, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.33 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.16-2.11 (m, 1H), 0.91 (d, J = 6.4 Hz, 6H); ESI-MS m/z 400 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.53% (220 nm), 100% (254 nm).

Ejemplo 130. 4-(Morfolinometil)bencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-130**)

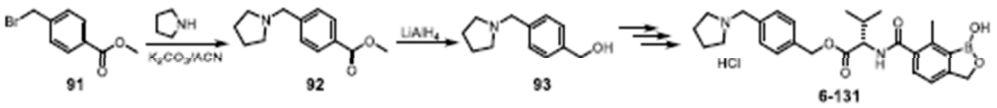


6-130

Este compuesto se preparó a partir de (4-(morfolinometil)fenilo)metanol, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-14 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.06 (br s, 1H), 8.62 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 7.2

Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.35 (s, 3H), 3.94 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.75 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.21 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.18 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 0.97 (s, 6H); ESI-MS m/z 481 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 100% (220 nm), 100% (254 nm).

Ejemplo 131. 4-(Pirrolidin-1-ilmetil)bencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-131**)

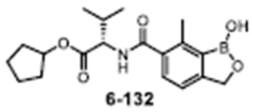


A una solución de **91** (3.0 g, 13 mmol) y pirrolidina (1.21 g, 17.0 mmol) en CH_3CN (10 mL) se añadió K_2CO_3 (5.43 g, 39.0 mmol). La mezcla se agitó a 80°C por 12 h. Después de filtrar, el residuo se lavó con CH_3CN (3 mL) y el filtrado combinado se concentró bajo presión reducida para arrojar **92** (2.5 g, 87%) como un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.97 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 2.50 (s, 4H), 1.78 (s, 4H). A una solución de **92** (0.80 g, 3.6 mmol) en THF (50 mL) se añadió $LiAlH_4$ (208 mg, 5.00 mmol) en porciones a 0°C, y después la mezcla se agitó a 20°C por 12 h. La mezcla de reacción se mitigó con tartrato de potasio de sodio saturado (1 mL) a 0°C, y después se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para arrojar **93**

(0.51 g, crudo) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.39-7.32 (m, 4H), 4.70 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.52 (s, 4H), 1.82-1.79 (m, 4H).

Compuesto **6-131** se preparó a partir de **93**, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.05 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.38-4.35 (m, 3H), 3.35 (s, 2H), 3.18-3.06 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.21-2.15 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.89-1.86 (m, 2H), 0.98-0.95 (m, 6H); ESI-MS m/z 465 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 95.74% (220 nm), 92.57% (254 nm).

Ejemplo 132. Ciclopentil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-132**)

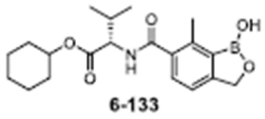


6-132

Compuesto **6-132** se preparó de una manera similar al Ejemplo 107 usando bromociclopentano en lugar de 2-cloroetil metil éter. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.96 (s, 1H), 8.49 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.27 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.85 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 1.68-1.58 (m, 6H), 0.96 (d, J = 6.4

Hz, 6H); ESI-MS m/z 360 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.59% (220 nm), 97.74% (254 nm).

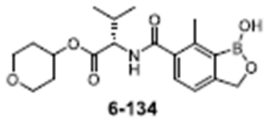
Ejemplo 133. Ciclohexil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-133**)



6-133

Compuesto **6-133** se preparó de una manera similar al Ejemplo 107 usando bromociclohexano en lugar de 2-cloroetil metil éter. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.04 (s, 1H), 8.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.75 (s, 1H), 4.28 (t, J = 6.0 Hz 1H), 2.48 (s, 3H), 2.15-2.13 (m, 1H), 1.78 (s, 2H), 1.68 (s, 2H),1.45-1.31 (m, 6H), 0.95 (d, J = 4.0 Hz, 6H); ESI-MS m/z 374 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.57% (220 nm), 100% (254 nm).

Ejemplo 134. Tetrahidro-2H-piran-4-il (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-134**)

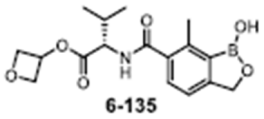


6-134

Este compuesto se preparó a partir de tetrahidro-2H-piran-4-ol, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6)δ9.04 (s,

1H), 8.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.97-4.94 (m, 3H), 4.29 (t, *J* = 8.0 Hz 1H), 3.82-3.78 (m, 2H), 3.49-3.36 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.57-1.53 (m, 2H), 0.96 (d, *J* = 4.0 Hz, 6H); ESI-MS m/z 376 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 98.56% (220 nm), 98.51% (254 nm).

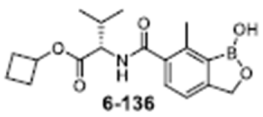
Ejemplo 135. Oxetan-3-il (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-135**)



6-135

Este compuesto se preparó a partir de oxetan-3-ol, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.05 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.46-5.43 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.83 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.52-4.47 (m, 2H), 4.32 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.20-2.15 (m, 1H), 0.99 (dd, *J* = 4.0 Hz, 8.0 Hz, 6H); ESI-MS m/z 348 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 95.11% (220 nm), 96.76% (254 nm).

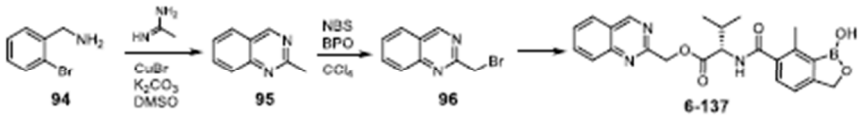
Ejemplo 136. Ciclobutil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-136**)



6-136

Este compuesto se preparó a partir de ciclobutanol, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.05 (br s, 1H), 8.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.97-4.92 (m, 3H), 4.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.14-2.12 (m, 1H), 2.07-2.00 (m, 2H), 1.76 (q, *J* = 10.0 Hz, 1H), 1.63-1.58 (m, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H); ESI-MS m/z 346 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.96% (220 nm), 100% (254 nm).

Ejemplo 137. Quinazolin-2-ilmetil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-137**)

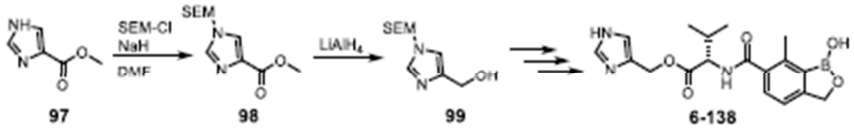


Una mezcla de **94** (5.00 g, 26.9 mmol), acetamidin (3.12 g, 53.8 mmol), CuBr (385 mg, 2.69 mmol) y K_2CO_3 (11.1 g, 80.6 mmol) en DMSO (50 mL) se desgasificó y purgó con N_2 3 veces, y después la mezcla se agitó a 100°C por 14 h bajo atmósfera de N2 y después bajo aire por 2 h a 25°C. La reacción se mitigó con agua (50 mL) lentamente y después se extrajo con EtOAc (40 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL x 2), se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice

(éter de petróleo/etil acetato = 5:1) para arrojar **95** (2.5 g, 65%) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$)δ9.33 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.90-7.86 (m, 2H) 7.60 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H). A una solución de **95** (1.40 g, 9.71 mmol) en CCl_4 (10 mL) se añadió NBS (1.56 g, 8.74 mmol) y BPO (470 mg, 1.94 mmol). La mezcla se agitó a 80°C por 2 h. La reacción se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó por TLC prep. (éter de petróleo/etil acetato **=** 4:1) para arrojar **96** (150 mg, 6.9%) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ9.46 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.98-7.95 (m, 2H) 7.70 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H).

Compuesto **6-137** se preparó de una manera similar al Ejemplo 107 usando **96** en lugar de 2-cloroetil metil éter. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.63 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.53 (t, *J* = 8.0 Hz 1H), 2.47 (s, 3H), 2.38-2.33 (m, 1H), 1.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 6H); ESI-MS m/z 434 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 97.45% (220 nm), 95.68% (254 nm).

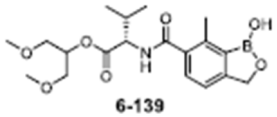
Ejemplo 138. (1*H*-Imidazol-4-il)metil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-138**)



A una solución de **97** (3.00 g, 23.8 mmol) en DMF (5 mL) se añadió NaH (1.14 g, 28.6 mmol) en porciones a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C por 1 h. Después SEM-Cl (8.44 mL, 47.6 mmol) se añadió gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 25°C por 13 h. La reacción se mitigó con sat. ac. NH_4Cl (10 mL) a 0°C y después se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/etil acetato = 1:2) para arrojar **98** (2.00 g, rendimiento 33%) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.73 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.50 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 0.92 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), -0.01 (s, 9H). A una solución de **98** (2.00 g, 7.80 mmol) en THF (20 mL) se añadió $LiAlH_4$ (355 mg, 9.36 mmol) en porciones a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C por 3 h. La reacción se mitigó con tartrato de potasio sódico ac. sat. (1 mL) a 0°C, se filtró y se concentró en vacío para arrojar **99** (1.4 g, rendimiento 79%) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.56 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.48 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 0.91 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 0.01 (s, 9H).

Compuesto **6-138** se preparó a partir de **99** y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 108. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.15 (s, 1H), 8.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.33 (t, J = 8.0 Hz 1H), 2.47 (s, 3H), 2.18-2.13 (m, 1H), 0.92 (dd, J = 4.0 Hz, 8.0 Hz, 6H); ESI-MS m/z 372 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 96.31% (220 nm), 99.54% (254 nm).

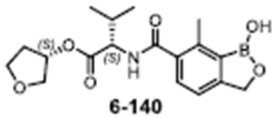
Ejemplo 139. 1,3-Dimetoxipropan-2-il (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-139**)



6-139

Este compuesto se preparó a partir de 1,3-dimetoxipropan-2-ol, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.03 (s, 1H), 8.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.12-5.09 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.35-4.31 (m, 1H), 3.51-3.46 (m, 4H), 3.25 (d, J = 10.0 Hz, 6H), 2.47 (s, 3H), 2.17-2.12 (m, 1H), 0.96 (d, J = 6.4 Hz, 6H); ESI-MS m/z 394 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.79% (220 nm), 100% (254 nm).

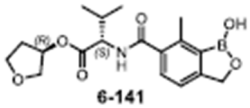
Ejemplo 140. (S)-Tetrahidrofuran-3-il (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-140**)



6-140

Este compuesto se preparó a partir de (S)-tetrahidrofuran-3-ol, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.04 (br s, 1H), 8.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H) 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.26 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.84-3.67 (m, 4H), 2.48 (s, 3H) 2.21-2.13 (m, 2H), 1.94-1.92 (m, 1H), 0.96 (d, J = 6.4 Hz, 6 H); ESI-MS m/z 362 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.71% (220 nm), 98.22% (254 nm).

Ejemplo 141. (R)-Tetrahidrofuran-3-il (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-141**)

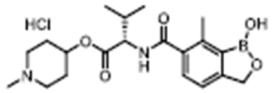


6-141

Este compuesto se preparó a partir de (R)-tetrahidrofuran-3-ol, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.05 (br s, 1H), 8.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H) 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.29 (t, J = 5.2 Hz, 1H) 4.97 (s, 2H), 4.26 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.81-3.72 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.19-2.11 (m, 2H), 1.91-1.88 (m, 1H), 0.96 (d, J =

6.4 Hz, 6H); ESI-MS m/z 362 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.83% (220 nm), 100% (254 nm).

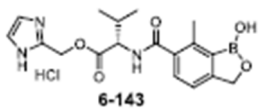
Ejemplo 142. 1-Metilpiperidin-4-il (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-142**)



6-142

Este compuesto se preparó a partir de 1-metilpiperidin-4-ol, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.85 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.59 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.49 (q, J = 2.8 Hz, 4.8 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 5.10-4.92 (m, 1H), 4.43-4.24 (m, 1H), 3.43 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.34 (s, 1H), 3.11-3.08 (m, 2H), 2.74-2.71 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.15-2.14 (m, 1H), 2.12-1.94 (m, 4H), 0.98 (t, J = 6.0 Hz, 6H); ESI-MS m/z 389 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 97.80% (220 nm), 96.87% (254 nm).

Ejemplo 143. (1*H*-Imidazol-2-il)metil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-143**)

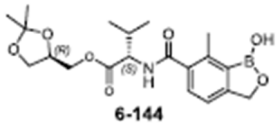


6-143

Este compuesto se preparó a partir de metil 1*H*-imidazol-2-carboxilato y Ácido-04 de una manera similar al

Ejemplo 138. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.00 (br s, 1H), 8.67 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.41 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.23-2.18 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ESI-MS m/z 372 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 93.06% (220 nm), 90.56% (254 nm).

Ejemplo 144. ((R)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-144**)

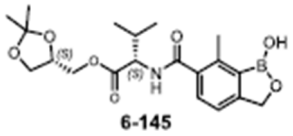


6-144

Este compuesto se preparó a partir de (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.03 (s, 1H), 8.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.34 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.30-4.27 (m, 1H), 4.26-4.20 (m, 1H), 4.11-4.02 (m, 2H), 3.71 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.19-2.13 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ESI-MS m/z 406 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 98.83% (220 nm), 99.07% (254 nm).

Ejemplo 145. ((S)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil (1-hidroxi-7-metil-1,3-

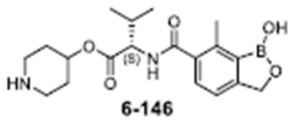
dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-145**)



6-145

Este compuesto se preparó a partir de (R)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.03 (s, 1H), 8.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.32-4.29 (m, 2H), 4.15-4.12 (m, 2H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.71-3.69 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 0.96 (d, J = 8.0 Hz, 6H); ESI-MS m/z 406 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 98.83% (220 nm), 99.07% (254 nm).

Ejemplo 146. Piperidin-4-il (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-146**)

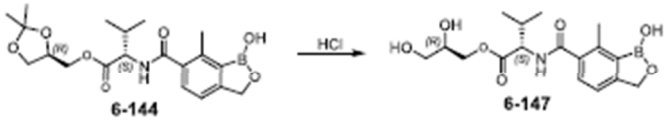


6-146

Este compuesto se preparó a partir de *tert*-butil 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato, *N*-Fmoc-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 117. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.96 (s, 2H), 8.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.03-4.99

(m, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.30 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.20-3.17 (m, 2H), 3.10-3.08 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.17-2.15 (m, 1H), 2.02-2.00 (m, 2H), 1.82-1.80 (m, 2H), 0.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 6H); ESI-MS m/z 375 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 98.56% (220 nm), 96.69% (254 nm).

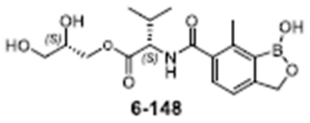
Ejemplo 147. (R)-2,3-dihidroxipropil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-147**)



Una mezcla de **6-144** y 37% HCl (0.5 mL) en DMF (5 mL) se agitó a 25°C por otros 12 h. La mezcla se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna: Luna C8 100 x 30 mm; fase líquida: agua (0.1%TFA)-ACN; B%: 10%-35%, 12 mins) para arrojar **6-147** (206 mg, 3%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.01 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.83-4.75 (m, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 3.95-3.92 (m, 1H), 3.65-3.63 (m, 1H), 3.47-3.34 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.17-2.09 (m, 1H), 0.92 (t, *J* = 4.4 Hz, 6H); ESI-MS m/z 366 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 98.56% (220 nm), 96.69% (254 nm).

Ejemplo 148. (S)-2,3-dihidroxipropil (1-hidroxi-

7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-148**)

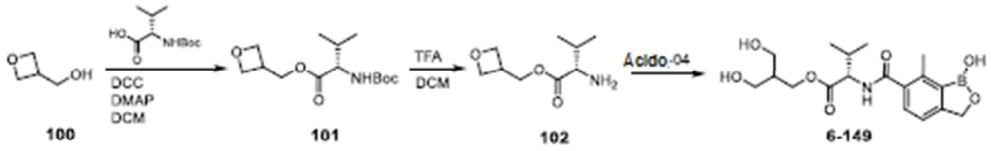


6-148

Este compuesto se preparó a partir de **6-145** de una manera similar al Ejemplo 147.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.02 (s, 1H), 8.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.39-4.36 (m, 1H), 4.23-4.13 (m, 1H), 4.03-3.99 (m, 1H), 3.69-3.65 (m, 2H), 3.39-3.37 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.38-2.33 (m, 1H), 0.97-0.95 (m, 6H); ESI-MS m/z 366 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.66% (220 nm), 99.63% (254 nm).

Ejemplo 149. 3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-149**)



100 **101** **102** **6-149**

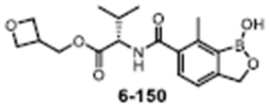
A una solución de **100** (1.06 g, 12.0 mmol) en DCM (20 mL) se añadió *N*-Boc-(S)-valina (2.17 g, 9.99 mmol), DCC (2.68 g, 13.0 mmol) y DMAP (122 mg, 0.999 mmol). La mezcla se agitó a 25°C por 14 h. La mezcla se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó por

cromatografía en columna (éter de petróleo/etil acetato = 5:1) para arrojar **101** (2.1 g, 73%) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$)δ4.99-4.83 (m, 1H), 4.81-4.80 (m, 2H), 4.48-4.46 (m, 2H), 4.40-4.37 (m, 2H), 4.14-4.12 (m, 1H), 3.36-3.29 (m, 1H), 2.14-2.11 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H). A una solución de **101** (1.00 g, 3.48 mmol) en DCM (15 mL) se añadió TFA (5 mL). La mezcla se agitó a 25°C por 2 h. La mezcla se concentró en vacío para arrojar **102** (800 mg, 76%) como un aceite incoloro.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ4.40-4.55 (m, 1H), 4.24-4.33 (m, 1H), 3.95-4.03 (m, 1H), 3.73-3.86 (m, 1H), 2.32-2.44 (m, 1H), 1.08 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H). A una solución de Ácido-04 (200 mg, 1.04 mmol) en DMF (3 mL) se añadió HATU (474 mg, 1.25 mmol) y NMM (315 mg, 3.12 mmol). La mezcla se agitó a 25°C por 0.5 h. Después **102** (344 mg, 1.14 mmol) se añadió en una porción. La mezcla se agitó a 25°C por 12 h. La mezcla se purificó por HPLC prep. (columna: Luna C8 100 x 30 mm; fase líquida: agua (0.1%TFA)-ACN; B%: 18%-48%, 12 mins) para arrojar **6-149** (101 mg, 26%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.04 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.51 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 4.32 (t, *J* = 8.0 Hz 1H), 4.10-4.05 (m, 2H), 3.47-3.42 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 1.88-1.85 (m, 1H), 2.23-2.21 (m, 1H), 0.95 (d, *J* =

8.0 Hz, 6H); ESI-MS m/z 380 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.75% (220 nm), 100% (254 nm).

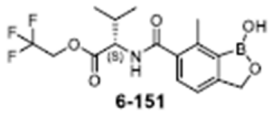
Ejemplo 150. Oxetan-3-ilmetil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-150**)



6-150

Este compuesto se preparó a partir de oxetan-3-ylmetanol, *N*-Fmoc-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 117. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.05 (s, 1H), 8.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.64-4.38 (m, 2H), 4.37-4.30 (m, 5H), 3.30-3.27 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.17-2.12 (m, 1H), 0.96 (dd, J = 4.0 Hz, 8.0 Hz, 6H); ESI-MS m/z 362 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 96.41% (220 nm), 97.05% (254 nm).

Ejemplo 151. 2,2,2-Trifluoroetil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-151**)

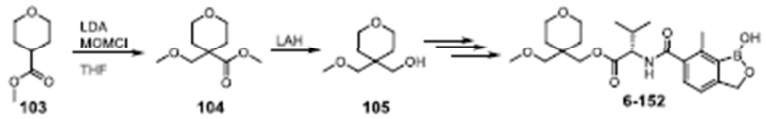


6-151

Este compuesto se preparó a partir de 2,2,2-trifluoroetan-1-ol, *N*-Fmoc-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 117. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6)

δ9.05 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.64-4.38 (m, 2H), 4.37-4.30 (m, 5H), 3.30-3.27 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.17-2.12 (m, 1H), 0.96 (dd, *J* = 4.0 Hz, 8.0 Hz, 6H); ESI-MS m/z 362 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 96.41% (220 nm), 97.05% (254 nm).

Ejemplo 152. (4-(Metoximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-152**)



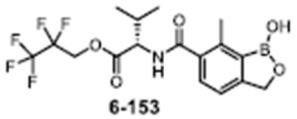
A una solución de **103** (5.00 g, 34.7 mmol) en THF (50 mL) se añadió LDA (2 M, 17.3 mL) a -78°C. La mezcla se agitó a 0°C por 0.5 h. Después MOMCl (4.19 g, 52.0 mmol) se añadió en una porción a - 78°C. La mezcla se agitó a 25°C por 1 h. La reacción se mitigó con agua (20 mL) lentamente y después se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró en vacío para arrojar **104** (5.6 g, crudo) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ3.76-3.69 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.42-3.40 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.01-1.98 (m, 2H), 1.55-1.48 (m, 2H). A una solución de **104** (2.00 g, 10.6 mmol) en THF (20 mL) se añadió $LiAlH_4$ (807

mg, 21.3 mmol) en porciones a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C por 12 horas. La mezcla se enfrió a 0°C y mitigó por solución saturada de tartrato de potasio sódico (3 mL), el precipitado formado se recolectó, se filtró y se concentró en vacío para arrojar crudo **105** (1.2 g) como un aceite incoloro y se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ3.67-3.64 (m, 6H), 3.40 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 1.53-1.48 (m, 4H).

Compuesto **6-152** se preparó a partir de **105**, *N*-Fmoc-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 117. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.04 (s, 1H), 8.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.34 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.04 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 8.0 Hz, 4H), 3.30 (s, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.16-2.13 (m, 1H), 1.45 (s, 4H), 0.96 (d, J = 8.0 Hz, 6H); ESI-MS m/z 434 $[M+H]^+$;

Pureza HPLC: 97.28% (220 nm), 97.90% (254 nm).

Ejemplo 153. 2,2,3,3,3-Pentafluoropropil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-153**)

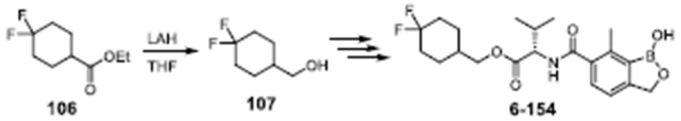


6-153

Este compuesto se preparó a partir de 2,2,3,3,3-pentafluoropropan-1-ol, *N*-Fmoc-(S)-valina y Ácido-04 de una

manera similar al Ejemplo 117. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.05 (s, 1H), 8.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.93-4.82 (m, 2H), 4.40 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.20-2.13 (m, 1H), 0.98 (dd, J = 6.4 Hz 2.4 Hz, 6H); ESI-MS m/z 424 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.71% (220 nm), 100% (254 nm).

Ejemplo 154. (4,4-Difluorociclohexil)metil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-154**)

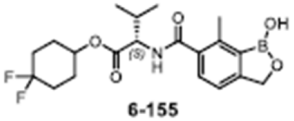


A una solución de **106** (4.00 g, 20.8 mmol) en THF (40 mL) se añadió $LiAlH_4$ (1.18 g, 31.2 mmol) en porciones a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C por 4 h. La mezcla se enfrió a 0°C y mitigó por solución saturada de tartrato de potasio sódico (3 mL) el precipitado formado se recolectó, se filtró y se concentró en vacío para arrojar **107** (2.6 g, 83%) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ3.45 (J = 4.0 Hz, 2H), 2.07-2.03 (m, 2H), 2.01-1.83 (m, 2H), 1.82-1.79 (m, 2H), 1.72-1.64 (m, 1H), 1.28-1.24 (m, 2H).

Compuesto **6-154** se preparó a partir de **107**, *N*-Fmoc-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 117. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.03 (s, 1H), 8.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz,

1H), 4.97 (s, 2H), 4.31 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.17-2.11 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 2H), 1.85-1.79 (m, 5H), 1.28-1.25 (m, 2H), 0.98 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H); ESI-MS m/z 424 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 96.95% (220 nm).

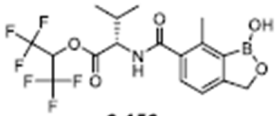
Ejemplo 155. 4,4-Difluorociclohexil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-155**)



6-155

Este compuesto se preparó a partir de 4,4-difluorociclohexan-1-ol, *N*-Fmoc-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 117. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.04 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.97 (s, 3H), 4.30 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.16-2.13 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 4H), 1.85-1.76 (m, 4H), 0.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 6H); ESI-MS m/z 410 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.28% (220 nm), 99.20% (254 nm).

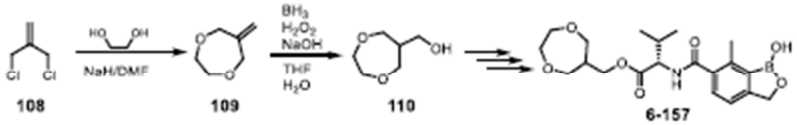
Ejemplo 156. 1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-il (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-156**)



6-156

Este compuesto se preparó a partir de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol, *N*-Fmoc-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 117. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.06 (s, 1H), 8.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93-6.86 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.20-2.07 (m, 1H), 1.00 (q, J = 8.0 Hz, 6H); ESI-MS m/z 442 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 96.04% (220 nm), 93.40% (1,4-dioxepan-6-il)metil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (254 nm).

Ejemplo 157. (1,4-Dioxepan-6-il)metil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-157**)



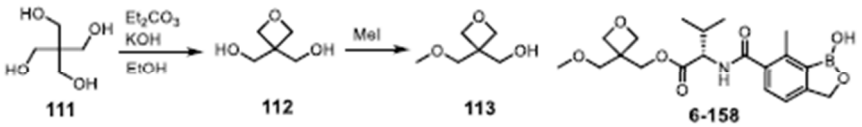
Una mezcla de etilen glycol (6.46 g, 104 mmol) y NaH (10.4 g, 260 mmol, 60% pureza) en DMF (50 mL) se agitó a 0°C por 0.5 h. Después **108** (13.00 g, 104 mmol) se añadió a la mezcla y se agitó a 15°C por 2.5 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (100 mL) y se extrajo con MTBE (50 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL x 2), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida para arrojar **109** (8.0 g,

crudo, aceite amarillo) se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación.

A una solución de **109** (8.00 g, 70.1 mmol) en THF (50 mL) se añadió BH_3-Me_2S (10 M, 7.7 mL). La mezcla se agitó a 0°C por 1 h. Después H_2O_2 (23.8 g, 210 mmol, 30% pureza) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción, un NaOH acuoso (1 M, 210 mL) se añadieron bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 0°C por 1 h. La mezcla se extrajo con DCM/isopropanol (6/1, 50mL x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (50 mL) y se secó sobre Na_2SO_4, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida para arrojar **110** (1.20 g, crudo) como un aceite amarillo pálido.

Compuesto **6-157** se preparó a partir de **110**, *N*-Fmoc-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 117. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.30 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.05-4.03 (m, 2H), 3.82 (dd, J = 12.4, 5.2 Hz, 2H), 3.64-3.61 (m, 6H), 2.47 (s, 3H), 2.31-2.28 (m, 1H), 2.18-2.11 (m, 1H), 0.95 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 6H); ESI-MS m/z 406 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.36% (220 nm), 99.47% (254 nm).

Ejemplo 158. (3-(Metoximetil)oxetan-3-il)metil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-158**)

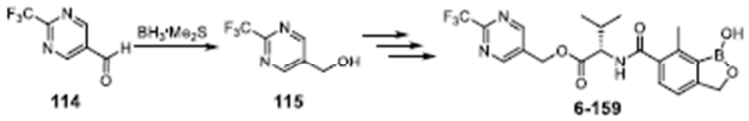


Una mezcla de **111** (100 g, 734 mmol), dietil carbonato (104 g, 881 mmol,) y KOH (412 mg, 7.34 mmol) en EtOH (25 mL) se desgasificó y purgó con N_2 3 veces, y después la mezcla se agitó a 140°C por 12 h bajo atmósfera de N2. Después EtOH y dietil carbonato se retiró por destilación, la mezcla se purificó por destilación bajo presión reducida (0.019 mbar) para arrojar **112** (20.0 g, 23%) como una goma blanca. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ4.76 (br s, 1H), 4.27 (s, 4H), 3.54 (s, 4H). A una solución de **112** (5.00 g, 42.3 mmol) y NaOH (1.69 g, 42.3 mmol) en DMF (20 mL) se añadió MeI (5.41 g, 38.1 mmol) gota a gota a 0°C. La mezcla se agitó a 15°C por 12 h. DMF se evaporó bajo presión reducida, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20mL x 2), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida para arrojar **113** (1.00 g, crudo, aceite marrón) se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación.

Compuesto **6-158** se preparó a partir de **113**, *N*-Fmoc-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 117. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6)□δ9.04 (s, 1H), 8.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz,

1H), 4.97 (s, 2H), 4.39-4.33 (m, 5H), 4.28 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.20-2.12 (m, 1H), 0.96 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H); ESI-MS m/z 406 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 100% (220 nm), 100% (254 nm).

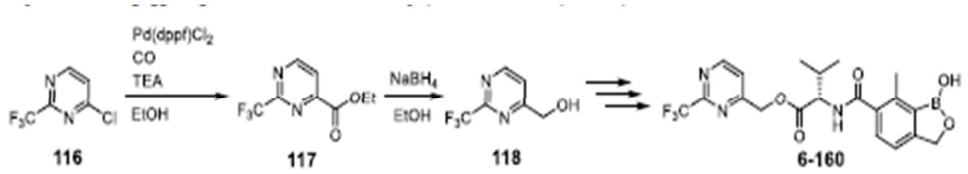
Ejemplo 159. (2-(Trifluorometil)pirimidin-5-il)metil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-159**)



A una solución de **114** (500 mg, 2.84 mmol) en THF (10 mL) se añadió BH_3-Me_2S (10 M, 2.84 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C por 5 h. La mezcla de reacción se mitigó con la adición de MeOH (5 mL) a 0°C, y después se concentró bajo presión reducida para arrojar un residuo. El crudo **115** (500 mg, sólido blanco) se usó en el siguiente Paso con mayor purificación.

Compuesto **6-159** se preparó a partir de **115**, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.14 (s, 2H), 9.05 (br s, 1H), 8.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.42-5.36 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.39 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.22-2.17 (m, 1H), 0.98 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H); ESI-MS m/z 452 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 98.44% (220 nm), 97.67% (254 nm).

Ejemplo 160. (2-(Trifluorometil)pirimidin-4-il)metil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-160**)

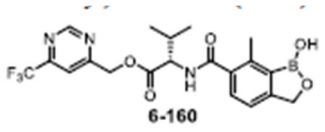


A una solución de **116** (2.00 g, 11.0 mmol) en EtOH (50 mL) se añadió TEA (4.56 mL, 32.9 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (802 mg, 1.10 mmol). La suspensión se desgasificó bajo vacío y se purgó con CO varias veces. La mezcla se agitó bajo CO (50 psi) atmósfera a 60°C por 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo/etil acetato = 30:1) para arrojar **117** (600 mg, 25%) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ9.16 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.54 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.47 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H). A una solución de **117** (700 mg, 3.18 mmol) en THF (5 mL) y EtOH (0.5 mL) se añadió $NaBH_4$ (241 mg, 6.36 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C por 2 h. La reacción se mitigó con agua (2 mL) lentamente a 0°C y después se extrajo con EtOAc (5 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL), se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y

se concentró en vacío para arrojar **118** (500 mg, rendimiento 88%) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ8.90 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H).

Compuesto **6-160** se preparó a partir de **117**, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.44 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.26-2.07 (m, 1H), 1.01 (dd, *J* = 8.0 Hz, 4.0 Hz, 6H); ESI-MS m/z 452 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.93% (220 nm), 99.54% (254 nm).

Ejemplo 161. (6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)metil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-161**)

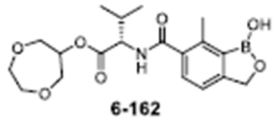


6-160

Este compuesto se preparó de una manera similar al Ejemplo 160 usando 4-cloro-6-(trifluorometil)pirimidina en lugar de **116**. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6)δ9.43 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.47-5.37

(m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.23-2.19(m, 1H), 1.01 (dd, *J* = 6.8, 3.2 Hz, 6H); ESI-MS m/z 452 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.09% (220 nm), 97.38% (254 nm).

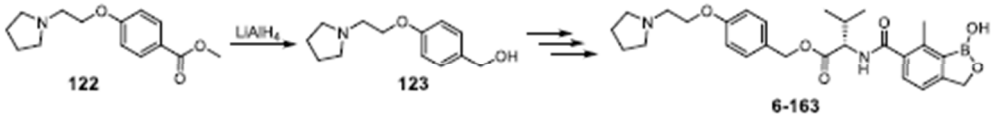
Ejemplo 162. (6-(Trifluorometil)pirimidin-4-il)metil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-162**)



6-162

ESI-MS m/z 392 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.78% (220 nm), 100% (254 nm).

Ejemplo 163. 4-(2-(Pirrolidin-1-il)etoxi)bencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-163**)



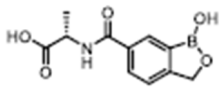
122 **123** **6-163**

A una solución de **122** (*J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1057; 500 mg, 2.01 mmol) en THF (5.00 mL) se añadió $LiAlH_4$ (153 mg, 4.02 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 60°C por 2 h. Después solución saturada de tartrato de potasio sódico (2 mL) se añadió en la mezcla a 0°C, se filtró y se concentró bajo presión reducida para arrojar **123** (390 mg, 1.76 mmol, 88%) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz,

$CDCl_3$) δ7.32 - 7.18 (m, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.08 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.88 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.61 (s., 4H), 1.80 (dt, *J* = 6.8, 3.2 Hz, 4H).

Compuesto **6-163** se preparó a partir de **123**, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.03 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 3H), 7.22 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.17 - 5.01 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.05 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.76 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.18 - 2.05 (m, 1H), 1.67 (dt, *J* = 6.5, 3.1 Hz, 4H), 0.92 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); ESI-MS m/z 495 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 95.47% (220 nm), 90.82% (254 nm).

Ejemplo 164. (1-Hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-alanina (**6-164**)

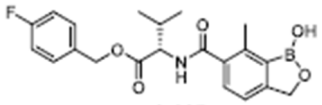


6-164

Una solución de **6-002** (40 mg, 0.11 mmol) obtenido en Ejemplo 2 en TFA (2 mL) y diclorometano (2 mL) se agitó a temperatura ambiente por 1 h. Los solventes fueron retirados bajo presión reducida para arrojar **6-164** (27 mg, 100%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.53 (b, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.37 (q, *J* = 6.8

Hz, 2H), 1.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ESI-MS: m/z 248 $[M-H]^-$; Pureza HPLC: 100% (220 nm), 100% (254 nm).

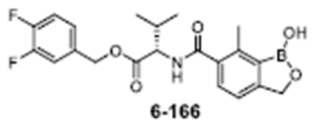
Ejemplo 165. 4-Fluorobencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-165**)



6-165

La mezcla de Ácido-04 (150 mg, 0.77mmol), compuesto del Ejemplo B-1 (203 mg, 0.77 mmol) y DIEA (0.4 mL, 2.33 mmol) en DMF se añadió HATU (325 mg, 0.86 mmol). La mezcla se agitó por 3hrs. El producto crudo se purificó por pre-HPLC y pre-TLC para obtener **6-165** (125 mg, 40% rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.03 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 3H), 5.21 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H);), 4.96 (s, 2H), 4.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.14-2.13 (m, 1H), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ESI-MS m/z 400 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 100% (220 nm), 100% (254 nm).

Ejemplo 166. 3,4-Difluorobencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-166**)



6-166

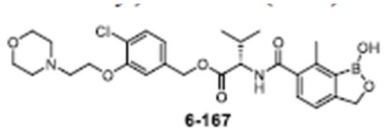
A una solución de *N*-BOC-(S)-valina (2.6 g, 12.15 mmol, 1.00 *eq*) y (3,4-difluorofenilo)metanol (2.8 g, 19.44 mmol) **en** seco DCM (65 ml) se añadió DCC (4.45 g, 21.56 mmol) y DMAP (0.219 g, 1.797 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C por 18 horas. La mezcla se filtró y lavó con DCM (100 ml) y se concentró para arrojar el producto crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2, Éter de petróleo/Etil acetato = 50/1 a 10:1) para arrojar 3,4-difluorobencil (tert-butoxicarbonilo)-L-valinato (3.7 g, 88% rendimiento) como un sólido amarillo pegajoso. La reacción se repitió a la misma escala para proporcionar una cantidad adicional para usar en el siguiente paso

A la solución agitada de 3,4-difluorobencil (tert-butoxicarbonilo)-L-valinato (5 g, 14.57 mmol) en dioxano (25 ml) se añadió 3 *N* HCL-dioxano (25 ml). La mezcla de reacción se agitó a RT por 18 h. Después de trabajarlo, el compuesto crudo se trituró en dietil éter para obtener 3,4-difluorobencil L-valinato clorhidrato (2.65 g, 63% rendimiento) como sólido blanco.

A una solución de Ácido-04 (0.7 g, 3.64 mmol) en DMF (20 ml) se añadió clorhidrato de 3,4-difluorobencil L-valinato (1.06 g, 4.37 mmol), EDCI (1.04 g, 5.47 mmol), HOBt (738 mg, 5.47 mmol) y DIPEA (2.01 ml, 10.93 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT por 18 horas. La mezcla de

reacción se purificó por combi-flash (fase inversa) para obtener **6-166** (350 mg, 23% rendimiento) como sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.02 (s, 1H), 8.58 (d, J = 7.94 Hz, 1H), 7.54 - 7.39 (m, 2H), 7.35 - 7.17 (m, 3H), 5.15 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.33 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ESI-MS m/z 418 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 98.35% (220 nm), 98.15% (254 nm).

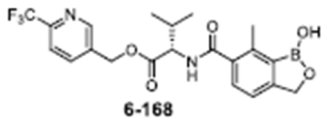
Ejemplo 167. 4-Cloro-3-(2-morfolinoetoxi)bencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-167**)



6-167

Este compuesto se preparó de una manera similar al Ejemplo 163. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.43 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.72 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.47-5.37 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.43 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.23-2.19(m, 1H), 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.8 Hz, 3H); ESI-MS m/z 545 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 96.16% (220 nm), 95.23% (254 nm).

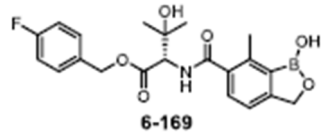
Ejemplo 168. (6-(Trifluorometil)piridina-3-il)metil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-168**)



6-168

Este compuesto se preparó a partir de (6-(trifluorometil)piridina-3-il)metanol, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.01 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.45 - 7.15 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.38 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.27 - 2.10 (m, 1H), 0.96 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H); ESI-MS m/z 451 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 95.79% (220 nm), 92.56% (254 nm).

Ejemplo 169. 4-Fluorobencil (S)-3-hidroxi-2-(1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-3-metilbutanoato (**6-169**)



6-169

A una solución de (3,4-difluorofenilo)metanol (2.43 g, 19.31 mmol) y (S)-2-((tert-butoxicarbonilo)amino)-3-hidroxi-3-metilbutanoico ácido (3 g, 12.87 mmol, 1.00 *eq*) y en dry DCM (35 ml) se añadió DCC (4.77 g, 23.16 mmol) y

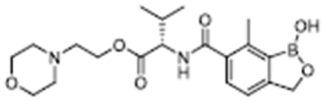
DMAP (0.471 g, 3.85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C por 16 horas. La mezcla se filtró y lavó con DCM (100 ml) y se concentró para arrojar el producto crudo. El residuo se purificó por combi-flash (fase inversa) para arrojar 4-fluorobencil (S)-2-((tert-butoxicarbonilo)amino)-3-hidroxi-3-metilbutanoato (2.8 g, 64% rendimiento) como un jarabe amarillo.

A la solución agitada de 4-fluorobencil (S)-2-((tert-butoxicarbonilo)amino)-3-hidroxi-3-metilbutanoato (2.8 g, 5.27 mmol) en DCM (5 ml) a 0°C se añadió TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a RT por 2 horas. Después de retirar el disolvente y TFA por evaporación giratoria, el residuo se disolvió en DCM después se ajustó el pH a 7, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró para arrojar crudo 4-fluorobencil (S)-2-amino-3-hidroxi-3-metilbutanoato (2.77 g) como jarabe amarillo que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación.

A una solución de Ácido-04 (67.7 mg, 0.352 mmol) en DMF (2 ml) se añadió 4-fluorobencil (S)-2-amino-3-hidroxi-3-metilbutanoato (85 mg, 0.352 mmol), EDCI (101 g, 0.529 mmol), HOBt (71.4 mg, 0.529 mmol) y DIPEA (0.25 ml, 1.41 mmol) a RT. La mezcla de reacción se agitó a RT por 18 horas. La mezcla de reacción se purificó por combi-flash (fase inversa) para obtener **6-169** (52 mg, 35% rendimiento) como sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.06 (s, 1H),

8.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.18 (m, 3H), 5.17 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.82 (s, 1H), 4.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.46 - 2.44 (m, 3H), 1.24 (s, 6H); ESI-MS m/z 416 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 96.10% (220 nm), 93.44% (254 nm).

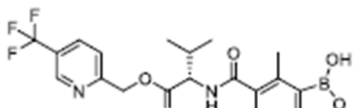
Ejemplo 170. 2-Morfolinoetil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-170**)



6-170

Este compuesto se preparó a partir de 2-morfolinoetan-1-ol, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.57-4.54 (m, 1H), 4.47-4.44 (m, 1H), 4.40-4.36 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.43 (s, 4H), 3.15 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.21-2.16 (m, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H); ESI-MS m/z 405 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.93% (220 nm), 100% (254 nm).

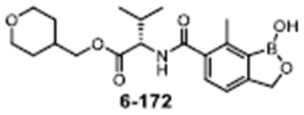
Ejemplo 171. (5-(trifluorometil)piridina-2-il)metil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-171**)



6-171

Este compuesto se preparó a partir de (5-(trifluorometil)piridina-2-il)metil L-valinato y Ácido-01 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.03 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.27 (dd, *J* = 8.20, 2.0Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.43 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.28 - 2.13 (m, 1H), 0.99 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H); LC-MS: m/z 451.37 $[M+H]^+$. Pureza HPLC: 97.38% (220 nm) y pureza quiral HPLC es 94.17% (210 nm).

Ejemplo 172. (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-172**)



6-172

Una mezcla de (tert-butoxicarbonilo)-L-valina (3.64 g, 16.75 mmol), 4-(bromometil)tetrahidro-2H-piran (3.00 g, 16.75 mmol) y $NaHCO_3$ (2.81 g, 33.50 mmol) en DMF (30 mL) se agitó a 70°C por 12 horas bajo atmósfera de N2. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (100 mL) y se extrajo con MTBE (50 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL x 2), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida para arrojar (tetrahidro-2H-piran-4-il)metil (tert-butoxicarbonilo)-L-

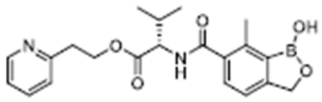
valinato (5 g, rendimiento 94.63%, sólido amarillo pálido) que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 8.8 Hz, 4.8 Hz, 1H), 4.00-3.97 (m, 4H), 3.40 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.16-2.11 (m, 1H), 1.96-1.90 (m, 1H), 1.63 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 0.97 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

A una solución de (tetrahidro-2H-piran-4-il)metil (tert-butoxicarbonilo)-L-valinato (5.00 g, 15.85 mmol) en EtOAc (50 mL) se añadió HCl/EtOAc (6 M, 26.42 mL). After se agitó a 15°C por 2 horas, la mezcla se concentró bajo presión reducida para arrojar clorhidrato de (tetrahidro-2H-piran-4-il)metil L-valinato (3.80 g, rendimiento 95.23%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (br. s., 2H), 4.04 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.88-3.84 (m, 3H), 3.29 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.21-2.17 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 1H), 1.59 (d, J = 13.65 Hz, 2H), 1.29-1.34 (m, 2H), 0.97 (dd, J = 16.4, 7.2 Hz, 6H).

Una mezcla de Ácido-04 (2.00 g, 10.42 mmol), TEA (3.16 g, 31.26 mmol) y HATU (4.75 g, 12.50 mmol) en DMF (10 mL) se desgasificó y purgó con N_2 3 veces y se agitó a 15°C por 10 mins. Después (tetrahidro-2H-piran-4-il)metil L-valinato clorhidrato (2.75 g, 10.94 mmol) se añadió a la mezcla de reacción y se agitó a 15°C por 20 mins bajo atmósfera de N2. Después de filtrar, la mezcla se purificó

por prep-HPLC (columna: Phenomenex Synergi Max-RP 250*80 10u; fase líquida: [A-TFA/H_2O = 0.075% v/v; B-ACN] B%: 10%-40%, 20 mins]) para arrojar **6-172** (1.300 g, rendimiento 24.98%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.04 (br s, 1H), 8.54 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.31 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.29 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.14 (dd, J = 13.2, 6.4 Hz, 1H), 1.87 (br s, 1H), 1.59 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.31-1.23 (m, 2H), 0.96 (d, J = 4.4 Hz, 6H); ESI-MS m/z 390 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 98.49% (220 nm), 89.53% (254 nm).

Ejemplo 173. 2-(Piridina-2-il)etil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-173**)

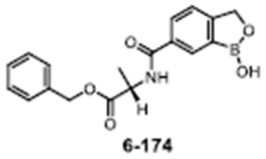


6-173

Este compuesto se preparó a partir de 2-(piridina-2-il)etan-1-ol, *N*-BOC-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.79 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.52-8.47 (m, 2H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H). 7.91 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.61-4.51 (m, 2H), 4.24 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.46 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.08-1.99 (m, 1H), 0.83 (t, J = 6.4 Hz, 6H); ESI-MS

m/z 397 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 96.77% (220 nm), 98.73% (254 nm).

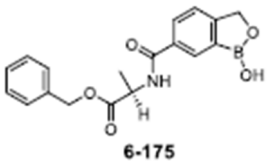
Ejemplo 174. Bencil (1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-alaninato (**6-174**)



6-174

Este compuesto se preparó a partir de bencil L-alaninato y Ácido-01 de una manera similar al Ejemplo 1. ESI-MS m/z 340 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 94.51% (220 nm), 97.57% (254 nm).

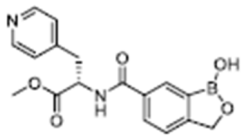
Ejemplo 175. Bencil (1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-D-alaninato (**6-175**)



6-175

Este compuesto se preparó a partir de bencil D-alaninato y Ácido-01 de una manera similar al Ejemplo 1. ESI-MS m/z 340 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 91.01% (220 nm), 100% (254 nm).

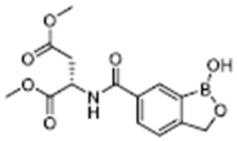
Ejemplo 176. Metil (S)-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-3-(piridina-4-il)propanoato (**6-176**)



6-176

Este compuesto se preparó a partir de metil (S)-2-amino-3-(piridina-4-il)propanoato y Ácido-01 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ESI-MS m/z 341 $[M+H]^+$;

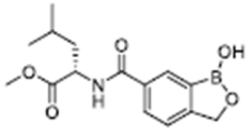
Ejemplo 177. Dimetil (1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-aspartate (**6-177**)



6-177

Este compuesto se preparó a partir de dimetil L-aspartate y Ácido-01 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ESI-MS m/z 322 $[M+H]^+$;

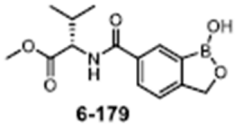
Ejemplo 178. Metil (1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-leucinato (**6-178**)



6-178

Este compuesto se preparó a partir de metil L-leucinato y Ácido-01 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ESI-MS m/z 306 $[M+H]^+$;

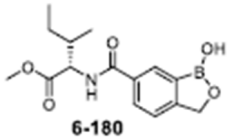
Ejemplo 179. Metil (1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-179**)



6-179

Este compuesto se preparó a partir de metil L-valinato y Ácido-01 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ESI-MS m/z 292 $[M+H]^+$;

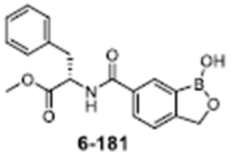
Ejemplo 180. Metil (1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-alloisoleucinato (**6-180**)



6-180

Este compuesto se preparó a partir de metil L-aloisoleucinato y Ácido-01 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ESI-MS m/z 306 $[M+H]^+$;

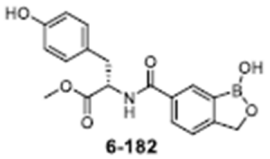
Ejemplo 181. Metil (1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-feniloalaninato (**6-181**)



6-181

Este compuesto se preparó a partir de metil L-feniloalaninato y Ácido-01 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ESI-MS m/z 340 $[M+H]^+$;

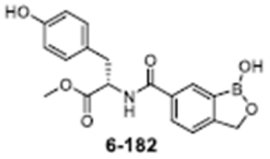
Ejemplo 182. Metil (1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-tirosinato (**6-182**)



6-182

Este compuesto se preparó a partir de metil L-tirosinato y Ácido-01 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ESI-MS m/z 356 $[M+H]^+$;

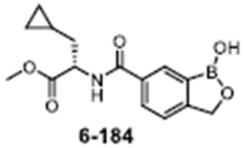
Ejemplo 183. Metil (1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-triptofanato (**6-183**)



6-182

Este compuesto se preparó a partir de metil L-triptofanato y Ácido-01 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ESI-MS m/z 379 $[M+H]^+$;

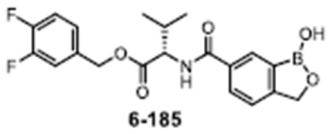
Ejemplo 184. Metil (S)-3-ciclopropil-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)propanoato (**6-184**)



6-184

Este compuesto se preparó a partir de metil (S)-2-amino-3-ciclopropilpropanoato y Ácido-01 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ESI-MS m/z 304 $[M+H]^+$;

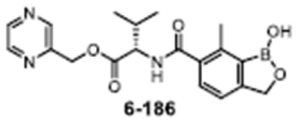
Ejemplo 185. 3,4-difluorobencil (1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-185**)



6-185

Este compuesto se preparó a partir de 3,4-difluorobencil L-valinato y Ácido-01 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.31 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.95 (dd, *J* = 7.9, 1.7Hz, 1H), 7.53-7.37 (m, 3H), 7.30-7.20 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.05 (s, 2 H), 4.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.22 (qd, *J* = 13.8 Hz, 1H), 0.98 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.96(d, *J* = 6.6 Hz, 3H); LC-MS: m/z 404.40 $[M+H]^+$ Pureza HPLC: 98.78% (220 nm), 97.43% (254 nm), pureza quiral HPLC es 96.73% (232 nm).

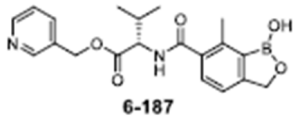
Ejemplo 186. Pirazin-2-ilmetil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-186**)



6-186

Este compuesto se preparó a partir de pirazin-2-ilmetil L-valinato y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.03 (s, 1H), 8.77 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.69 - 8.52 (m, 3H), 7.36 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.41 - 5.24 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.47 - 4.30 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.19 (qd, *J* = 13.3, 6.8, Hz, 1H), 0.97 (dd, *J* = 6.8, 2.4 Hz, 6H); LC-MS: m/z 384.05 $[M+H]^+$. Pureza HPLC: 95.93% (220 nm), 95.25% (254 nm) y pureza quiral HPLC es 97.38% (220 nm).

Ejemplo 187. Piridina-3-ilmetil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-187**)

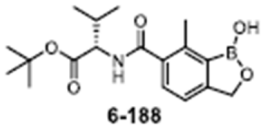


6-187

Este compuesto se preparó a partir de piridina-3-ilmetil L-valinato y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.03 (s, 1H), 8.70 - 8.46 (m, 3H), 7.82 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1H),

7.42 (dd, *J* = 7.8, 4.9Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.31 - 5.16 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.35 (br t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 0.93 (dd, *J* = 2.0, 6.8 Hz, 6H); LC-MS: m/z 383.35 $[M+H]^+$. Pureza HPLC: 98.95% (220 nm), 98.46% (254 nm) y pureza quiral HPLC es 95.05% (215 nm).

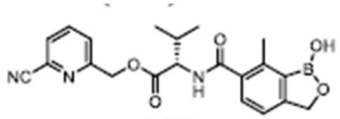
Ejemplo 188. Tert-butil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-188**)



6-188

Este compuesto se preparó a partir de (s)-Valina t-butil éster y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.03 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.18 (dd, *J* = 7.8, 6.8 Hz, 1H), 2.49 - 2.42 (m, 3H), 2.11 (qd, *J* = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 0.95 (d, *J* = 5.9 Hz, 6H); LC-MS: m/z 348.19 $[M+H]^+$. Pureza HPLC: 98.79% (220 nm) y pureza quiral HPLC es 96.91% (211 nm).

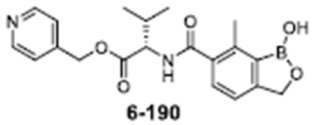
Ejemplo 189. (6-cianopiridina-2-il)metil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo [c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-189**)



6-189

Este compuesto se preparó a partir de (6-cianopiridina-2-il)metil L-valinato y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.03 (s, 1H), 8.69 - 8.54 (m, 1H), 8.17 - 8.08 (m, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.39 - 5.20 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.28 - 2.14 (m, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); LC-MS: m/z 408.46 $[M+H]^+$.Pureza HPLC: 98.89% (220 nm), 97.41% (254 nm) y pureza quiral HPLC es 99.44% (210 nm).

Ejemplo 190. Piridina-4-ilmetil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-190**)

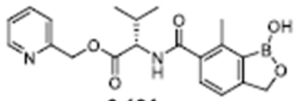


6-190

Este compuesto se preparó a partir de piridina-4-ilmetil L-valinato y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.04 (br s, 1H), 8.65 (br d, *J* =7.7 Hz, 1H), 8.57 (d, *J* =

5.9 Hz, 2H), 7.46 - 7.33 (m, 3H), 7.24 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.20 (br dd, *J* = 13.4, 6.8 Hz, 1H), 0.99 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); LC-MS: m/z 383.32 $[M+H]^+$. Pureza HPLC: 97.2% (220 nm) y pureza quiral HPLC es 95.08% (212 nm).

Ejemplo 191. Piridina-2-ilmetil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-191**)



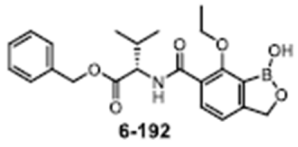
6-191

Este compuesto se preparó a partir de piridina-2-ilmetil L-valinato y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.03 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.56 (br d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.83 (dt, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.33 - 5.13 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.41 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.20 (qd, *J* = 13.5, 6.8 Hz, 1H), 0.97 (dd, *J* = 6.8, 1.5 Hz, 6H);

LC-MS: m/z 383.45 $[M+H]^+$. Pureza HPLC: 99.25% (220 nm), 98.10% (254 nm) y pureza quiral HPLC es 98.92% (210 nm).

Ejemplo 192. Bencil (7-etoxi-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-**

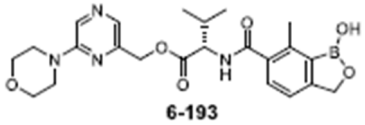
192)



6-192

Este compuesto se preparó a partir de L-Valina bencil éster y Ácido-13 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ9.36 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.53 - 7.27 (m, 5H), 7.16 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.30 - 5.10 (m, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.62 - 4.30 (m, 3H), 2.31 - 2.03 (m, 1H), 1.32 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H); LC-MS: m/z 412.01 $[M+H]^+$. Pureza HPLC: 99.77% (220 nm) y 99.36% (254nm) y pureza quiral HPLC es 99.73% (210 nm).

Ejemplo 193. (6-morfolinopirazin-2-il)metil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-193)**

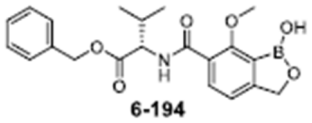


6-193

Este compuesto se preparó a partir de (6-morfolinopirazin-2-il)metil L-valinato y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.07 (s, 1H), 8.63 (br d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.19 - 5.03 (m, 2H), 4.97 (s, 2H),

4.39 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.81 - 3.63 (m, 4H), 3.59 - 3.47 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.18 (br dd, *J* = 13.4, 6.4 Hz, 1H), 0.97 (br d, *J* = 6.6 Hz, 6H); LC-MS: m/z 468.99 $[M+H]^+$. Pureza HPLC: 97.87% (220 nm), 97.59% (254 nm) y pureza quiral HPLC es 98.56% (252 nm).

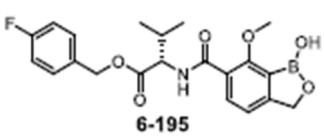
Ejemplo 194. Bencil (1-hidroxi-7-metoxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-194**)



6-194

Este compuesto se preparó a partir de L-Valina bencil éster y Ácido-12 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.39 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.57 - 7.30 (m, 5H), 7.16 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.29 - 5.09 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.49 (dd, *J* = 8.1, 5.5 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.20 (dt, *J* = 13.0, 6.6 Hz, 1H), 0.93 (dd, *J* = 4.0, 6.6 Hz, 6H); LC-MS: m/z 398.40 $[M+H]^+$. Pureza HPLC: 99.03% (220 nm), pureza quiral HPLC es 99.71% (215 nm).

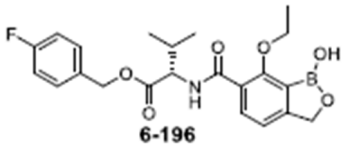
Ejemplo 195. 4-fluorobencil (1-hidroxi-7-metoxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-195)**



6-195

Este compuesto se preparó a partir de 4-fluorobencil L-valinato y Ácido-12 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.39 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.6, 5.7 Hz, 2H), 7.30 - 7.02 (m, 3H), 5.27 - 5.09 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.48 (dd, *J* = 7.7, 5.5 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.30 - 2.07 (m, 1H), 0.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); 0.92 (dd, *J* = 4.0, 6.6 Hz, 6H); LC-MS: m/z 416.38 $[M+H]^+$. Pureza HPLC: 99.3% (220 nm), pureza quiral HPLC es 98.89% (217 nm).

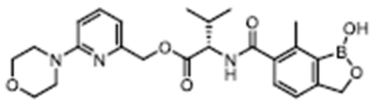
Ejemplo 196. 4-Fluorobencil (7-etoxi-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-196**)



6-196

Este compuesto se preparó a partir de 4-fluorobencil L-valinato y Ácido-13 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.35 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.41 (m, 2H), 7.30 - 7.07 (m, 3H), 5.27 - 5.12 (m, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.61 - 4.33 (m, 3H), 2.23 - 2.08 (m, 1H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 5.9 Hz, 6H); LC-MS: m/z 430.38 $[M+H]^+$. Pureza HPLC: 99.23% (220 nm) y pureza quiral HPLC es 97.74% (218 nm).

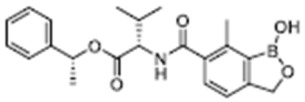
Ejemplo 197. (6-morfolinopiridina-2-il)metil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-197**)



6-197

Este compuesto se preparó a partir de (6-morfolinopiridina-2-il)metil L-valinato y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.04 (s, 1H), 8.59 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.83 - 6.69 (m, 2H), 5.11 - 5.02 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.40 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.72 - 3.62 (m, 4H), 3.49 - 3.38 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 0.97 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H); LC-MS: m/z 468.43 $[M+H]^+$. Pureza HPLC: 97.75% (220 nm) y 99.50% (254 nm); pureza quiral HPLC es 98.07% (248 nm).

Ejemplo 198. (R)-1-feniloetil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-198**)

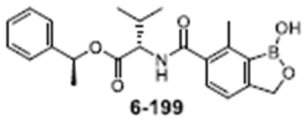


6-198

Este compuesto se preparó a partir de (R)-1-feniloetil L-valinato y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.03

(s, 1H), 8.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.48 - 7.28 (m, 6H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 5.89 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.33 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.16 (qd, *J* = 13.6, 6.7 Hz, 1H), 1.49 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); LC-MS: m/z 396.45 $[M+H]^+$. Pureza HPLC: 98.07% (220 nm) y 96.63% (254 nm); pureza quiral HPLC es 97.84% (214 nm).

Ejemplo 199. (S)-1-feniloetil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-199**)

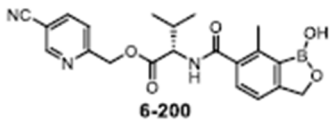


6-199

Este compuesto se preparó a partir de (S)-1-feniloetil L-valinato y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.03 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.52 - 7.30 (m, 6H), 7.28 - 7.17 (m, 1H), 5.87 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.36 (dd, *J* = 7.9, 6.4 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.17 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 1.51 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.89 (dd, *J* = 13.8, 6.8Hz, 6H); LC-MS: m/z 396 $[M+H]^+$. Pureza HPLC: 99.08% (220 nm) y pureza quiral HPLC es 98.31% (210 nm).

Ejemplo 200. (5-cianopiridina-2-il)metil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-

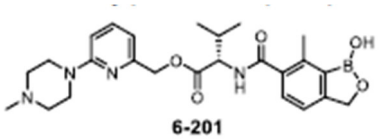
carbonilo)-L-valinato (**6-200**)



6-200

Este compuesto se preparó a partir de (5-cianopiridina-2-il)metil L-valinato y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6): δ 9.08 - 8.94 (m, 2H), 8.66 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.38 (dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.50 - 5.21 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.47 (d, *J* = 13.2 Hz, 3H), 2.21 (qd, *J* = 13.7, 7.0 Hz, 1H), 0.99 (dd, *J* = 6.8, 1.3 Hz, 6H); LC-MS: m/z 408.36 $[M+H]^+$. Pureza HPLC: 97.57% (220 nm) y pureza quiral HPLC es 98.17% (215 nm).

Ejemplo 201. (6-(4-metilpiperazin-1-il)piridina-2-il)metil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-201**)

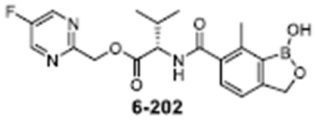


6-201

Este compuesto se preparó a partir de (6-(4-metilpiperazin-1-il)piridina-2-il)metil L-valinato y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.05 (br s, 1H), 8.61 (br d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.75 - 7.57 (m, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H),

7.29 - 7.19 (m, 1H), 6.98 - 6.74 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.56 - 4.29 (m, 3H), 3.50 (br d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.08 (br d, *J* = 10.6 Hz, 4H), 2.90 - 2.69 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.27 - 2.10 (m, 1H), 0.98 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H); LC-MS: m/z 481.46 $[M+H]^+$ Pureza HPLC: 98.11% (220 nm), 98.54% (254 nm) y pureza quiral HPLC es 98.33% (245 nm).

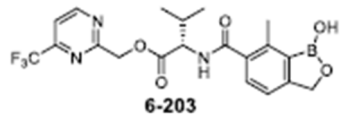
Ejemplo 202. (5-fluoropirimidin-2-il)metil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-202**)



6-202

Este compuesto se preparó a partir de (5-fluoropirimidin-2-il)metil L-valinato y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.04 (s, 1H), 8.92 (d, *J* = 0.7 Hz, 2H), 8.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.33 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.47 (dd, *J* = 6.4, 7.9 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.25 (qd, *J* = 6.7, 13.3 Hz, 1H), 1.00 (dd, *J* = 6.6, 2.2 Hz, 6H); LC-MS: m/z 402.39 $[M+H]^+$. Pureza HPLC: 98.58% (220 nm) y pureza quiral HPLC es 98.47% (210 nm).

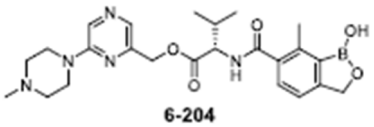
Ejemplo 203. (4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)metil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-203**)



6-203

Este compuesto se preparó a partir de (4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)metil L-valinato y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.20 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.57 - 5.28 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.62 - 4.38 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.27 (qd, *J* = 6.7, 13.3 Hz, 1H), 1.03 (dd, *J* = 2.8, 6.8 Hz, 6H); LC-MS: m/z 452.36 $[M+H]^+$. Pureza HPLC: 96.72% (220 nm) y pureza quiral HPLC es 95.23% (215 nm).

Ejemplo 204. (6-(4-metilpiperazin-1-il)pirazin-2-il)metil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-204**)

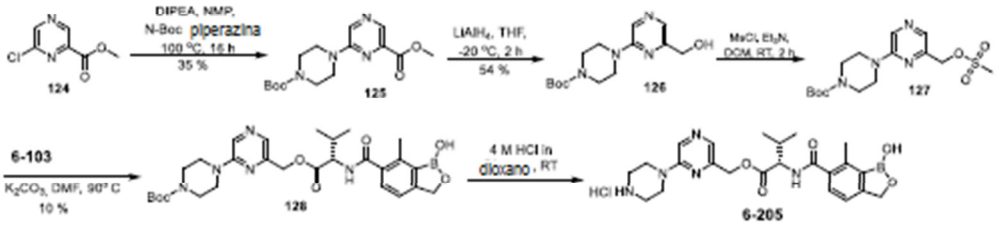


6-204

Este compuesto se preparó a partir de (6-(4-metilpiperazin-1-il)pirazin-2-il)metil L-valinato y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H

RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.06 (s, 1H), 8.62 (br d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.22 - 5.03 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.46 - 4.31 (m, 1H), 3.56 (br s, 4H), 2.50 - 2.33 (m, 7H), 2.30 - 1.97 (m, 4H), 0.96 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H). LC-MS: m/z 482 $[M+H]^+$. Pureza HPLC: 98.14% (220 nm), 99.12% (254 nm) y pureza quiral HPLC es 99.11% (210 nm).

Ejemplo 205. (6-(piperazin-1-il)pirazin-2-il)metil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-205**)



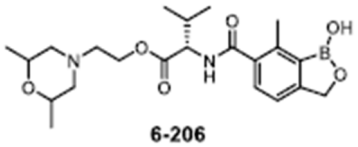
A la solución agitada de **124** (1.5 g, 8.72 mmol) en NMP (10 vol) se añadió DIPEA (7.6 ml, 43.60 mmol) y *N*-Boc-piperazina (3.24 g, 17.44 mmol) a RT. La mezcla de reacción se agitó a 100°C por 16 h. El progreso de la reacción se supervisó por TLC. La mezcla de reacción se mitigó con agua y se extrajo con etil acetato (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se concentró bajo presión reducida para obtener el material crudo. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía de columna en gel

de sílice (100-200 malla, 15-20 % EtOAc: Pet éter) para obtener **125** (1 g, 35 %) como un líquido incoloro. A una solución agitada de **125** (1 g, 3.10 mmol) en THF seco (10 mL) se añadió $LiAlH_4$ solución (2 M en THF, 0.776 ml, 1.55 mmol) gota a gota a -20°C y se agitó a la misma temperatura por 2 h. El progreso de la reacción se supervisó por TLC. TLC mostró la formación de un punto polar con consumo completo del material de inicio. La reacción se mitigó con sulfato de sodio saturado y se filtró la mezcla de reacción a través de almohadilla de celite. El filtrado se evaporó bajo presión reducida para obtener el residuo crudo. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (100-200 malla, 25 -28 % EtOAc: Pet éter) para obtener **126** (500 mg, 54 %) como un sólido amarillo pálido. A una solución agitada de **126** (500 mg, 1.70 mmol) en DCM (10 vol) se añadió TEA (0.715 mL, 5.10 mmol) y cloruro de sulfonil metano (0.197 mL, 2.55 mmol) gota a gota a 0°C. La reacción mass se agitó a RT por 2 h. TLC mostró la formación de un punto no polar con consumo completo de material de inicio. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener **400 mg** de crudo **127** como un jarabe amarillo. El compuesto crudo se usó como tal en el siguiente paso sin mayor purificación. A una solución agitada de **6-103** (375.4 mg, 1.29 mmol) en DMF (20 ml) se añadió K_2CO_3 (355.6 mg, 2.57 mmol) a RT y se

agitó a RT por 10 min. Después **127** (400 mg, crudo, 1.075 mmol) en DMF se añadió gota a gota a RT. La masa de reacción se calentó a 90°C por 16 h. La mezcla de reacción se mitigó con agua helada y se extrajo en EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para obtener el material crudo. El compuesto crudo se purificó por Columna C-18 con 0.01 % HCOOH en agua y acetonitrilo] y para obtener **128** (95 mg, 10 %) como un sólido blanco. A una solución agitada de **128** (90 mg, 0.158 mmol) en 1,4- dioxano (10 vol) se añadió 4 *M* HCl-dioxano (10 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a RT por 2 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para obtener el residuo, que se trituró con éter para obtener 85 mg de **6-205** como sal de HCl. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.14 (br s, 3H), 8.61 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.24 - 5.06 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.47 - 4.35 (m, 1H), 3.90 - 3.76 (m, 4H), 3.17 (br s, 4H), 2.49 - 2.37 (m, 3H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 0.97 (br d, *J* = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 468.34 $[M+H]^+$. Pureza HPLC: 95.10% (220 nm), 96.29% (254 nm) y pureza quiral HPLC es 95.97% (247 nm).

Ejemplo 206. 2-(2,6-dimetilmorfolino)etil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-

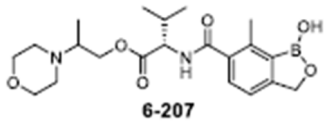
carbonilo)-L-valinato (**6-206**)



6-206

Este compuesto se preparó a partir de 2-(2,6-dimetilmorfolino)etil L-valinato y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ 9.03 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.33 - 4.22 (m, 2H), 4.15 (td, *J* = 11.5, 5.5 Hz, 1H), 3.51 (br dd, *J* = 3.7, 6.1 Hz, 2H), 2.76 (br d, *J* = 10.3 Hz, 2H), 2.51 (br s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.14 (qd, *J* = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 1.67 (br d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 1.07 - 0.90 (m, 12H). LC-MS: m/z 433.38 $[M+H]^+$. Pureza HPLC: 95.98% (220 nm) y pureza quiral HPLC es 95.04% (211 nm).

Ejemplo 207. 2-morfolinopropil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-207**)

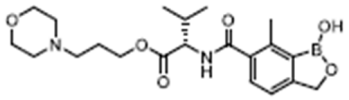


6-207

Este compuesto se preparó a partir de 2-(3-metilmorfolino)etil L-valinato y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ 9.04 (br s, 1H), 8.50 (br d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.38

(d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.42 - 4.13 (m, 2H), 4.06 - 3.85 (m, 1H), 3.67 - 3.44 (m, 4H), 2.89 - 2.69 (m, 1H), 2.48 - 2.36 (m, 7H), 2.23 - 2.06 (m, 1H), 0.96-0.94 (m, overlapping, 9H); LC-MS: m/z 419.32 $[M+H]^+$ Pureza HPLC is 99.11% (220 nm).

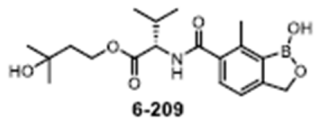
Ejemplo 208. 3-morfolinopropil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-208**)



6-208

Este compuesto se preparó a partir de 3-morfolinopropil L-valinato y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ 9.04 (br s, 1H), 8.51 (br d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.28 - 7.16 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.35 - 4.25 (m, 1H), 4.19 - 4.04 (m, 2H), 3.72 - 3.49 (m, 4H), 2.48 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H), 2.42 - 2.27 (m, 6H), 2.21 - 2.05 (m, 1H), 1.76 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 0.96 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H). LC-MS: m/z: 419.29 $[M+H]^+$ Pureza HPLC: 97.20% (220 nm) y pureza quiral HPLC es 95.25% (218 nm).

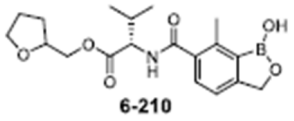
Ejemplo 209. 3-hidroxi-3-metilbutil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-209**)



6-209

Este compuesto se preparó a partir de 3-hidroxi-3-metilbutil L-valinato y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ 9.04 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.38 (s, 1H), 4.32 - 4.25 (m, 1H), 4.22 - 4.14 (m, 2H), 2.50 - 2.42 (m, 3H), 2.23 - 2.02 (m, 1H), 1.72 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.12 (s, 6H), 0.95 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H). LC-MS: m/z 378.29[M+H]$^+$. Pureza HPLC: 97% (220 nm) y pureza quiral HPLC es 97.9% (219 nm).

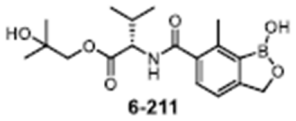
Ejemplo 210. (tetrahidrofuran-2-il)metil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-210**)



6-210

Este compuesto se preparó a partir de ciclopentilmetil L-valinato y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.03 (s, 1H), 8.61 - 8.45 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.17 - 3.95 (m, 3H), 3.83 - 3.54 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.14 (qd, *J* = 13.5, 6.9 Hz, 1H), 2.00 - 1.73 (m, 3H), 1.60 (br dd, *J* = 9.0, 6.1 Hz, 1H), 0.96 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H); LC-MS: m/z 376.24 [M+H]$^+$ Pureza HPLC: 96.93% (220 nm).

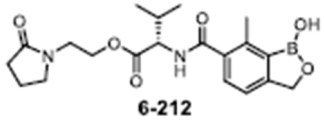
Ejemplo 211. 2-hidroxi-2-metilpropil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-211**)



6-211

Este compuesto se preparó a partir de 2-hidroxi-2-metilpropil L-valinato y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.04 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.58 (br s, 1H), 4.40 (dd, *J* = 6.4, 7.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.18 (qd, *J* = 6.7, 13.5 Hz, 1H), 1.13 (s, 6H), 0.99 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.98 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); . LC-MS: m/z 364.28 $[M+H]^+$. Pureza HPLC: 99.4% (220 nm) y pureza quiral HPLC es 97.03% (212 nm).

Ejemplo 212. 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-212**)

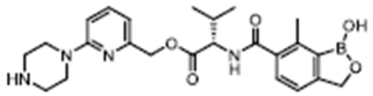


6-212

Este compuesto se preparó a partir de 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil L-valinato y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (300MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (br s, 1H), 8.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (d, *J*

= 7.7 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.36 - 4.27 (m, 1H), 4.20 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.50 - 3.33 (m, 4H), 2.48 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H), 2.29 - 2.06 (m, 3H), 1.89 (quin, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H); LC-MS: m/z 403.28 $[M+H]^+$. Pureza HPLC: 96.7 % (220 nm) y pureza quiral HPLC es 98.12 % (215 nm).

Ejemplo 213. (6-(piperazin-1-il)piridina-2-il)metil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-213**)

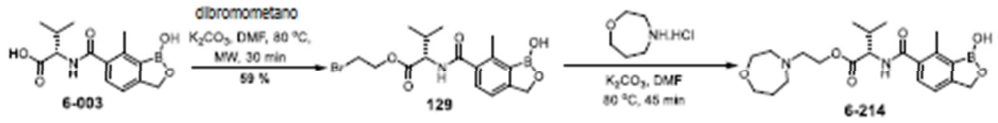


6-213

Este compuesto se preparó a partir de metil 6-cloropicolinate de una manera similar al Ejemplo 205. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.10 (br s, 2H), 8.60 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.72 - 7.60 (m, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.57 - 4.29 (m, 1H), 3.79 - 3.66 (m, 4H), 3.15 (br s, 4H), 2.49 - 2.39 (m, 3H), 2.20 (qd, *J* = 13.6, Hz, 1H), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 467.35 $[M+Na]^+$. Pureza HPLC: 97.48% (220 nm) y pureza quiral HPLC es 96.58% (246 nm).

Ejemplo 214. 2-(1,4-oxazepan-4-il)etil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-

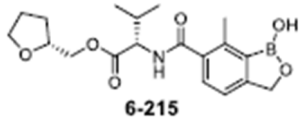
carbonilo)-L-valinato (**6-214**)



A la solución agitada de **6-003** (1.00 g, 3.43 mmol) en DMF (10 mL) se añadió K_2CO_3 (948 mg, 6.87 mmol) a RT. La mezcla de reacción se agitó a RT por 10 min. Después 1,2-dibromoetano (2.9 mL, 34.36 mmol) se añadió a RT. La mezcla de reacción se irradió bajo microondas a 80°C por 30 min. El progreso de la reacción se supervisó por TLC. La mezcla de reacción se mitigó con agua helada y se extrajo en EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para obtener **129** (800 mg, 59 %) como un sólido blanquecino. A una solución agitada de 1,4-oxazepane clorhidrato (200 mg, 1.98 mmol) en DMF (10 vol) se añadió **129** (786 mg, 1.98 mmol), y carbonato de potasio (819 mg, 5.94 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80°C por 1 h. El progreso de la reacción se supervisó por TLC. TLC mostró la formación de un punto no polar con consumo completo de ambos materiales de inicio. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para obtener el material crudo. El compuesto crudo se purificó mediante [Columna C-18 con 0.1 % HCOOH en agua y acetonitrilo] para obtener **6-**

214 (181 mg, 22 %) como un sólido gomoso blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.03 (s, 1H), 8.52 (br d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.38 - 4.07 (m, 3H), 3.71 - 3.47 (m, 4H), 2.97 - 2.63 (m, 6H), 2.47 (s, 3H), 2.15 (qd, *J* = 13.3, 6.8 Hz, 1H), 1.86 - 1.76 (m, 2H), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); LC-MS: m/z 419.35 $[M+H]^+$. Pureza HPLC: 97.02% (220 nm) y pureza quiral HPLC es 97.7% (215 nm).

Ejemplo 215. ((R)-tetrahidrofuran-2-il)metil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-215**)

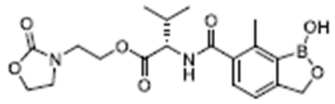


6-215

Este compuesto se preparó a partir de ((R)-tetrahidrofuran-2-il)metil L-valinato y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ 9.03 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.36 - 4.27 (m, 1H), 4.20 - 4.09 (m, 1H), 4.06 - 3.95 (m, 2H), 3.80 - 3.72 (m, 1H), 3.70 - 3.60 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.21 - 2.08 (m, 1H), 2.01 - 1.74 (m, 3H), 1.61 (ddd, *J* = 11.9, 8.4, 6.6 Hz, 1H), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) LC-MS: m/z 376.28

$[M+H]^+$. Pureza HPLC: 97.39% (220 nm) y pureza quiral HPLC es 96.76% (225 nm).

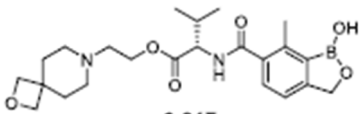
Ejemplo 216. 2-(2-oxooxazolidin-3-il)etil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-216**)



6-216

Este compuesto se preparó a partir de 2-(2-oxooxazolidin-3-il)etil L-valinato y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.03 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.34 - 4.29 (m, 1H), 4.28 - 4.17 (m, 4H), 3.60 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.50 - 3.39 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.14 (dd, *J* = 13.5, 6.6 Hz, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); LC-MS: m/z 405.26 $[M+H]^+$. Pureza HPLC: 99.25% (220 nm) y Pureza quiral HPLC es 98.99% (211 nm)

Ejemplo 217. 2-(2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il)etil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-217**)

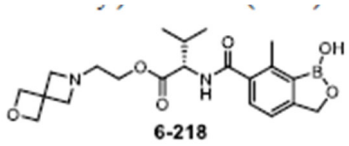


6-217

Este compuesto se preparó a partir de 2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonano de una manera similar al último paso

del Ejemplo 214. ^{1}H RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ 9.04 (s, 1H), 8.53 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.40 - 4.08 (m, 7H), 2.95 - 2.51 (m, 6H), 2.47 (br s, 3H), 2.14 (br dd, J = 13.8, 6.8 Hz, 1H), 1.79 (br s, 4H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 6H). LC-MS: m/z 445.4 [$(M+H)^+$]. Pureza HPLC: 93.46% (220 nm) y pureza quiral HPLC es 96.16% (211 nm).

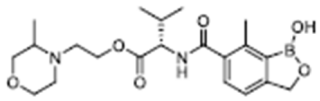
Ejemplo 218. 2-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)etil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-218**)



6-218

Este compuesto se preparó a partir de 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano de una manera similar al último paso del Ejemplo 214. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.04 (br s, 1H), 8.52 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.58 (s, 4H), 4.32 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.06 (br t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.50 (br s, 4H), 2.73 (br s, 2H), 2.48 (br s, 3H), 2.24 - 2.04 (m, 1H), 0.96 (d, J = 7.0 Hz, 6H). LC-MS: 417.31 $[M+H]^+$. Pureza HPLC: 97.53% y pureza quiral HPLC es 99.04% (212 nm).

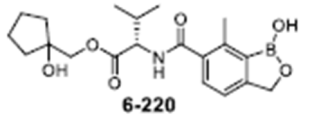
Ejemplo 219. 2-(3-metilmorfolino)etil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-219**)



6-219

Este compuesto se preparó a partir de 2-(3-metilmorfolino)etil L-valinato y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ 9.04 (br s, 1H), 8.69 - 8.41 (m, 1H), 7.38 (d, *J* =7.3 Hz, 1H), 7.25 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.53 - 3.96 (m, 4H), 3.77 - 3.34 (m, 4H), 3.12 - 2.86 (m, 2H), 2.75 (br s, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.41 - 2.24 (m, 2H), 2.15 (br s, 1H), 1.32 - 1.11 (m, 1H), 1.03 - 0.84 (m, 7H); LC-MS: m/z 419.35$[M+H]^+$. Pureza HPLC: 99.61% (220 nm).

Ejemplo 220. (1-hidroxiciclopentil)metil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-220**)

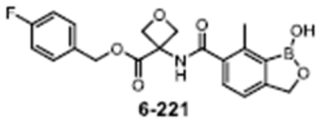


6-220

Este compuesto se preparó a partir de (1-hidroxiciclopentil)metil L-valinato y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ 9.03 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.49 (s, 1H), 4.39 (dd, *J* = 7.9, 6.4 Hz, 1H), 4.09 - 3.94 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.18 (qd, *J* = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 1.71 (br d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 1.55 (br s, 6H), 0.98

(d, *J* = 7.0 Hz, 3H); 0.94 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); LC-MS: m/z 387.82[M+H]$^+$. Pureza HPLC: 97.94% (220 nm) y pureza quiral HPLC es 97.86% (213 nm).

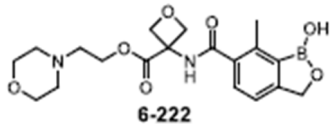
Ejemplo 221. 4-fluorobencil 3-(1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)oxetano-3-carboxilato (**6-221**)



6-221

Este compuesto se preparó a partir de 4-fluorobencil 3-aminooxetano-3-carboxilato y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.48 (s, 1H), 9.07 (br s, 1H), 7.57 - 7.35 (m, 3H), 7.32 - 7.02 (m, 3H), 5.22 (s, 2H), 5.04 - 4.84 (m, 4H), 4.67 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H); LCMS: m/z 400.27[M+H]$^+$. Pureza HPLC: 95.08% (220 nm).

Ejemplo 222. 2-morfolinoetil 3-(1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)oxetano-3-carboxilato (**6-222**)

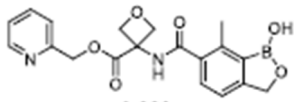


6-222

Este compuesto se preparó a partir de 2-morfolinoetil 3-aminooxetano-3-carboxilato y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.47 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (br d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.09 - 4.87

(m, 4H), 4.67 (br d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.31 (br s, 2H), 3.54 (br s, 4H), 2.52 (br s, 6H), 2.47 - 2.17 (m, 3H); LC-MS: m/z 404.8 $[M+H]^+$ Pureza HPLC: 97.2% (220 nm).

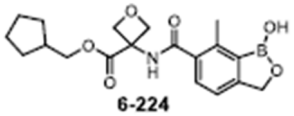
Ejemplo 223. Piridina-2-ilmetil 3-(1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)oxetano-3-carboxilato (**6-223**)



6-223

Este compuesto se preparó a partir de piridina-2-ilmetil 3-aminooxetano-3-carboxilato y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.54 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.92 - 7.77 (m, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.35 (dd, *J* = 7.2, 5.3 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.04 - 4.93 (m, 4H), 4.71 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H): LC-MS: m/z 383.24 $[M+H]^+$. Pureza HPLC: 99.27% (220 nm).

Ejemplo 224. Ciclopentilmetil 3-(1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)oxetano-3-carboxilato (**6-224)**

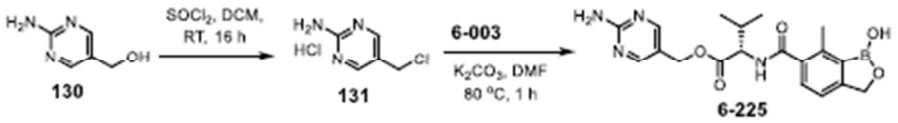


6-224

Este compuesto se preparó a partir de ciclopentilmetil 3-aminooxetano-3-carboxilato y Ácido-04 de

una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.44 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.66 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.06 (d, *J* =7.0 Hz, 2H), 2.47 (br s, 3H), 2.26 - 2.11 (m, 1H), 1.77 - 1.61 (m, 2H), 1.60 - 1.40 (m, 4H), 1.25 (br dd, *J* = 6.8, 11.9 Hz, 2H); LC-MS: m/z 374.3 $[M+H]^+$. Pureza HPLC: 97.32% (220 nm).

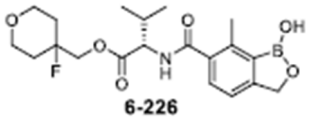
Ejemplo 225. (2-aminopirimidin-5-il)metil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-225**)



A una suspensión agitada de **130** (500 mg, 4 mmol) en DCM (10 mL) se añadió $SOCl_2$ (1 mL) gota a gota a 0°C. Después de terminar la adición, la mezcla de reacción se dejó a RT por 16 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener 290 mg de crudo **131** como sal de HCl. El compuesto crudo fue tomado como tal para el siguiente paso sin ninguna mayor purificación. A una solución agitada de **6-003** (582 mg, 2 mmol) en DMF (10 mL) se añadió **131** (290 mg, crudo, 2 mmol) y K_2CO_3 (828 mg, 6 mmol) a RT. La mezcla de reacción se irradió bajo microondas a 80°C por 1 h. El progreso de la reacción se

supervisó por TLC. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para obtener el material crudo. El compuesto crudo se purificó por sistema de purificación Grace [Columna C-18 con 0.01 % HCOOH en agua y acetonitrilo] para obtener 500 mg de crudo **6-225**. El compuesto crudo se purificó por HPLC prep. purificación para obtener **6-225** (60 mg, 4 % dos Pasos) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.03 (br s, 1H), 8.53 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 2H), 7.35 - 7.30 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.09 - 6.84 (m, 2H), 5.13 - 4.85 (m, 4H), 4.37 - 4.22 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.11 (qd, *J* = 13.3, 6.3 Hz, 1H), 0.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 3HLC-MS: m/z 399.22 $[M+H]^+$. Pureza HPLC: 94.03% (220 nm) y pureza quiral HPLC es 98.99% (229 nm).

Ejemplo 226. (4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-226**)

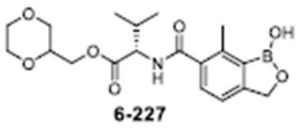


6-226

Este compuesto se preparó a partir de (4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil L-valinato y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ 9.03 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H),

4.97 (s, 2H), 4.35 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.29 - 4.14 (m, 2H), 3.73 (td, *J* = 11.5, 3.8 Hz, 2H), 3.56 (dt, *J* = 3.9, 10.8 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.16 (qd, *J* = 13.6, 6.7 Hz, 1H), 1.91 - 1.69 (m, 4H), 0.97 (dd, *J* = 6.8, 3.4 Hz, 6H); LC-MS: m/z 408.23 $[M+H)^+$ Pureza HPLC: 99.40% (220 nm) y pureza quiral HPLC es 98.37% (210 nm).

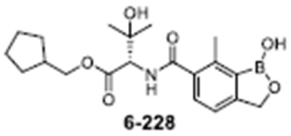
Ejemplo 227. (1,4-dioxan-2-il)metil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-227**)



6-227

Este compuesto se preparó a partir de (1,4-dioxan-2-il)metil L-valinato y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ 9.03 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.36 - 4.27 (m, 1H), 4.17 - 3.98 (m, 2H), 3.78 - 3.69 (m, 3H), 3.66 - 3.52 (m, 2H), 3.51 - 3.40 (m, 1H), 3.38 - 3.33 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.21 - 2.08 (m, 1H), 0.97 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); LC-MS: m/z 392.22 $[M+H]^+$. Pureza HPLC: 99.17% (220 nm).

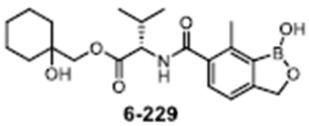
Ejemplo 228. Ciclopentilmetil (S)-3-hidroxi-2-(1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-3-metilbutanoato (**228)**



6-228

Este compuesto se preparó a partir de ciclopentilmetil (S)-2-amino-3-hidroxi-3-metilbutanoato y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.05 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* =7.8 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.74 (s, 1H), 4.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.06 - 3.77 (m, 2H), 2.49 (d, *J* = 5.4 Hz, 3H), 2.24 - 2.02 (m, 1H), 1.78 - 1.65 (m, 2H), 1.62 - 1.45 (m, 4H), 1.25 (d, *J* = 2.9 Hz, 8H); LC-MS: m/z 390.24 $[M+H]^+$. Pureza HPLC is 98.87% (220 nm) y pureza quiral HPLC es 99.5% (227 nm).

Ejemplo 229. (1-hidroxiciclohexil)metil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-229**)

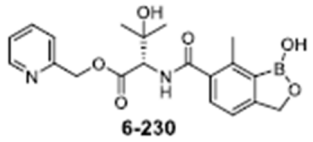


6-229

Este compuesto se preparó a partir de (1-hidroxiciclohexil)metil L-valinato y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ 9.04 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.40

(dd, *J* = 6.6, 8.1 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.18 (br dd, *J* = 13.4, 6.8, Hz, 1H), 1.67 - 1.32 (m, 9H), 1.17 (br d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 0.97 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); LC-MS: m/z 404.27 $[M+H]^+$ Pureza HPLC: 99.19% (220 nm) y pureza quiral HPLC es 96.91% (210 nm).

Ejemplo 230. Piridina-2-ilmetil (S)-3-hidroxi-2-(1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-3-metilbutanoato (**6-230**)

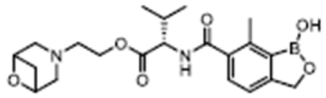


6-230

Este compuesto se preparó a partir de piridina-2-ilmetil (S)-2-amino-3-hidroxi-3-metilbutanoato y Ácido-04in una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.05 (br s, 1H), 8.55 (br d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.82 (dt, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.47 (m, 1H), 7.45 - 7.32 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.37 - 5.16 (m, 2H), 5.04 - 4.82 (m, 3H), 4.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.27 (d, *J* = 4.4 Hz, 6H)

LC-MS: m/z 399.25 $[M+H]^+$. Pureza HPLC: 93.98% (220 nm) y pureza quiral HPLC es 96.7% (210 nm).

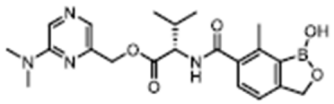
Ejemplo 231. 2-(6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)etil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-231**)



6-231

Este compuesto se preparó a partir de 6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptano de una manera similar al último paso del Ejemplo 214. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.03 (br s, 1H), 8.51 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.40 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.35 - 4.28 (m, 2H), 4.25 - 4.15 (m, 1H), 3.06 (br d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 2.87 - 2.76 (m, 3H), 2.74 - 2.61 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.24 - 2.02 (m, 2H), 0.96 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H); LC-MS: m/z 417.31 $[M+H]^+$. Pureza HPLC: 95.6% (220 nm) y pureza quiral HPLC es 95.17% (215 nm).

Ejemplo 232. (6-(dimetilamino)pirazin-2-il)metil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-232**)

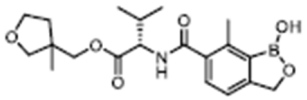


6-232

Este compuesto se preparó a partir de (6-(dimetilamino)pirazin-2-il)metil L-valinato y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN

(300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.04 (s, 1H), 8.64 (br d, *J* =7.7 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.44 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.10 (s, 6H), 2.46 (s, 3H), 2.22 (br dd, *J* = 6.8, 13.4 Hz, 1H), 0.99 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H); LC-MS: m/z 427.27 $[M+H]^+$. Pureza HPLC: 98.46% (220 nm), 98.32% (254 nm) y pureza quiral HPLC es 99.61% (244 nm).

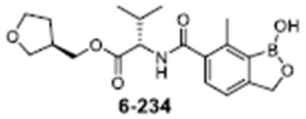
Ejemplo 233. (3-metiltetrahidrofuran-3-il)metil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-233**)



6-233

Este compuesto se preparó a partir de (3-metiltetrahidrofuran-3-il)metil L-valinato y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.04 (s, 1H), 8.55 (br d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.37 - 4.27 (m, 1H), 4.05 - 3.92 (m, 2H), 3.75 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.57 (dd, *J* = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.22 - 2.06 (m, 1H), 1.89 - 1.71 (m, 1H), 1.66 - 1.50 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.01 - 0.84 (m, 6H); LC-MS: m/z 390.3 $[M+H]^+$. Pureza HPLC: 96.4% (220 nm).

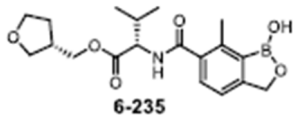
Ejemplo 234. ((R)-tetrahidrofuran-3-il)metil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-234**)



6-234

Este compuesto se preparó a partir de ((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil L-valinato y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.04 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.15 - 3.91 (m, 2H), 3.82 - 3.54 (m, 3H), 3.45 (dd, *J* = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 2.57 - 2.51 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.14 (qd, *J* = 13.5, 6.6 Hz, 1H), 2.01 - 1.85 (m, 1H), 1.58 (dt, *J* = 13.1, 6.8 Hz, 1H), 0.96 (dd, *J* = 6.8, 1.7 Hz, 6H); LC-MS: m/z 376.24 $[M+H]^+$. Pureza HPLC: 96.3% (220 nm) y pureza quiral HPLC es 97.66% (210 nm).

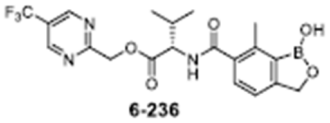
Ejemplo 235. ((S)-tetrahidrofuran-3-il)metil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-235**)



6-235

Este compuesto se preparó a partir de ((R)-tetrahidrofuran-2-il)metil L-valinato y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.04 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.34 - 4.27 (m, 1H), 4.11 - 3.95 (m, 2H), 3.79 - 3.69 (m, 2H), 3.65 - 3.58 (m, 1H), 3.44 (dd, *J* = 8.8, 5.9 Hz, 1H), 2.57 - 2.51 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.14 (qd, *J* = 13.3, 6.8 Hz, 1H), 2.02 - 1.90 (m, 1H), 1.64 - 1.53 (m, 1H), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); LC-MS: m/z 376.24 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.29% (220 nm) y pureza quiral HPLC es 97.79% (215 nm).

Ejemplo 236. (5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)metil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-236**)

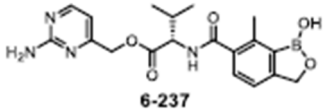


6-236

Este compuesto se preparó a partir de (5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)metil L-valinato y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.29 (s, 2H), 9.02 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.44 (q, *J* = 15.2 Hz, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.51 (dd,

J = 7.8, 6.4 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.28 (qd, *J* = 13.5, 6.8 Hz, 1H), 1.03 (dd, *J* = 6.6, 4.6 Hz, 6H); LC-MS: m/z 452.16 $[M+H]^+$. Pureza HPLC: 98.97% (220 nm) y pureza quiral HPLC es 99.74% (215 nm).

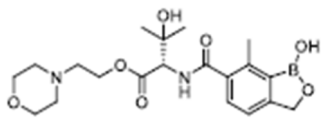
Ejemplo 237. (2-aminopirimidin-4-il)metil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-237**)



6-237

Este compuesto se preparó a partir de (2-aminopirimidin-4-il)metil L-valinato y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.03 (s, 1H), 8.64 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.25 (br d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.76 - 6.57 (m, 3H), 5.11 - 4.91 (m, 4H), 4.42 (br t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.29 - 2.15 (m, 1H), 0.99 (br d, *J* = 6.4 Hz, 6H); LC-MS: m/z 399.22 $[M+H]^+$. Pureza HPLC: 97.35% (220 nm) y pureza quiral HPLC es 99.97% (222 nm).

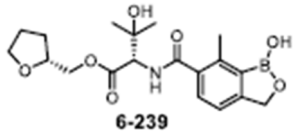
Ejemplo 238. 2-morfolinoetil (S)-3-hidroxi-2-(1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-3-metilbutanoato (**6-238**)



6-238

Este compuesto se preparó a partir de 2-morfolinoetil (S)-2-amino-3-hidroxi-3-metilbutanoato y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.05 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.41 (d, *J* =7.8 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.42 (m, 2H), 4.20 (br s, 1H), 4.18 (br s, 1H), 3.54 (s, 4H), 2.60 – 2.32 (m, 9H), 1.26 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H); LC-MS: m/z 421.27 $[M+H]^+$. Pureza HPLC: 96.83% (220 nm) y pureza quiral HPLC es 98.10% (210 nm).

Ejemplo 239. ((R)-tetrahidrofuran-2-il)metil (S)-3-hidroxi-2-(1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-3-metilbutanoato (**6-239**)

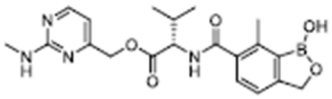


6-239

Este compuesto se preparó a partir de ((R)-tetrahidrofuran-2-il)metil (S)-2-amino-3-hidroxi-3-metilbutanoato y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.05 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* =7.6 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.74 (s, 1H), 4.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.08 - 3.98 (m, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 2.50 (m, 3H), 1.95 - 1.75 (m,

3H), 1.61 (m, 1H), 1.20 (m, 6H); LC-MS: m/z 392.22 $[M+H]^+$. Pureza HPLC: 98.71 % (220 nm) y pureza quiral HPLC es 94.97% (210 nm).

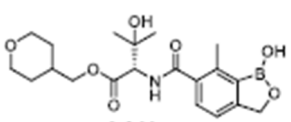
Ejemplo 240. (2-(metilamino)pirimidin-4-il)metil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-240**)



6-240

Este compuesto se preparó a partir de (2-(metilamino)pirimidin-4-il)metil L-valinato y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.04 (s, 1H), 8.64 (d, *J* =7.8 Hz, 1H), 8.27 (br d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.61 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.78 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 0.98 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H); LC-MS: m/z 413.18 $[M+H]^+$. Pureza HPLC: 98.37 % (220 nm) y pureza quiral HPLC es 96.6% (210 nm).

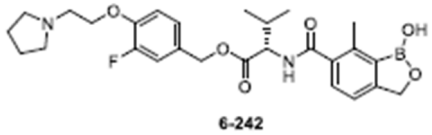
Ejemplo 241. (tetrahidro-2H-piran-4-il)metil (S)-3-hidroxi-2-(1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-3-metilbutanoato (**6-241**)



6-241

Este compuesto se preparó a partir de (tetrahidro-2H-piran-4-il)metil (S)-2-amino-3-hidroxi-3-metilbutanoato y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.05 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* =7.8 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.75 (s, 1H), 4.42 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* =6.6 Hz, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.26 (d, *J* =10.5 Hz, 2H), 2.45 (m, 3H), 1.87 (m, 1H), 1.62 - 1.58 (m, 2H), 1.33 – 1.20 (m, 8H); LC-MS: m/z 406.22 $[M+H]^+$. Pureza HPLC: 98.28 % (220 nm) y pureza quiral HPLC es 99.48% (210 nm)

Ejemplo 242. 3-Fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)bencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-242**)

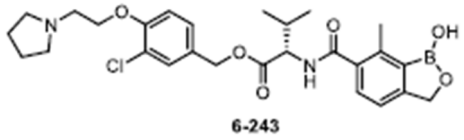


6-242

Este compuesto se preparó a partir de metil 3-fluoro-4-hidroxibenzoato, *N*-Boc-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 163. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.03 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27–7.18 (m, 2H), 7.17-7.16 (m, 2H), 5.10 (dd, *J* = 12.0 Hz, 20.0 Hz, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.33 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.14 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 2.79 (t, *J* = 8.0 Hz,

2H), 2.50 (s, 3H), 2.49–2.13 (m, 1H), 1.69–1.66 (m, 4H), 0.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H); ESI-MS m/z 513 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 98.20% (220 nm), 94.25% (254 nm).

Ejemplo 243. 3-Cloro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)bencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-243**)

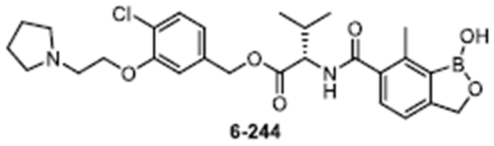


6-243

Este compuesto se preparó a partir de metil 3-cloro-4-hidroxibenzoato, *N*-Boc-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 163. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.03 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.35–7.33 (m, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.14–5.06 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.15 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.81 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.56–2.52 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.14 (q, *J* = 6.8, 13.6 Hz, 1H), 1.72–1.64 (m, 4H), 0.93 (dd, *J* = 1.2 Hz, 7.2 Hz, 6H); ESI-MS m/z 529 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 98.38% (220 nm), 94.90% (254 nm).

Ejemplo 244. 4-Cloro-3-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)bencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-**

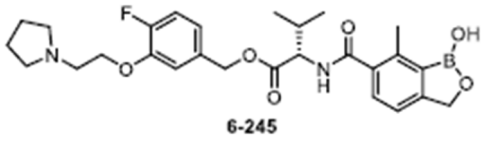
244)



6-244

Este compuesto se preparó a partir de metil 4-cloro-3-hidroxibenzoato, *N*-Boc-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 163. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.05 (s, 1H), 8.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.00-6.98 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.35 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.54—2.53 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.20—2.14 (m, 1H), 1.68—1.65 (m, 4H), 0.96 (dd, J = 3.6, 3.2 Hz, 6H); ESI-MS m/z 529 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 96.52% (220 nm), 95.91% (254 nm).

Ejemplo 245. 4-Fluoro-3-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)bencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-245**)

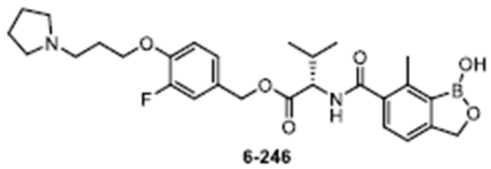


6-245

Este compuesto se preparó a partir de metil 4-fluoro-3-hidroxibenzoato, *N*-Boc-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 163. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-

d$_6$): δ 9.03 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24–7.17 (m, 3H), 6.97-6.96 (m, 1H), 5.14 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.35–4.31 (m, 1H), 4.09 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.76 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.49–2.46 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.19–2.10 (m, 1H), 1.66–1.64 (m, 4H), 0.95 (dd, *J* = 3.2, 6.4 Hz, 6H); ESI-MS m/z 513 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 98.72% (220 nm), 100% (254 nm).

Ejemplo 246. 3-Fluoro-4-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)bencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-246**)

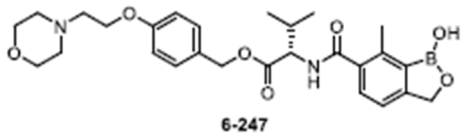


6-246

Este compuesto se preparó a partir de metil 4-fluoro-3-hidroxibenzoato, *N*-Boc-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 163. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 9.05 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27–7.21 (m, 2H), 7.16–7.15 (m, 2H), 5.00 (q, *J* = 12.0 Hz, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.33 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.09 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.16–2.11 (m, 1H), 1.90 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 1.68 (s, 4H), 0.93 (dd, *J* = 8.0, 4.0 Hz, 6H); ESI-MS m/z 527 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 96.19% (220 nm), 91.57% (254 nm).

Ejemplo 247. 3-Fluoro-4-(3-(pirrolidin-1-

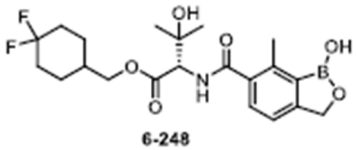
il)propoxi)bencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-247**)



6-247

Este compuesto se preparó a partir de metil 4-(2-morfolinoetoxi)benzoato, *N*-Boc-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 163. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.03 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34—7.31 (m, 3H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.14—5.04 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.08 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.57 (t, *J* = 4.0 Hz, 4H), 2.68 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (d, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.15—2.07 (m, 1H), 0.92—0.91 (m, 6H); ESI-MS m/z 511 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 95.94% (220 nm), 97.37% (254 nm).

Ejemplo 248. (4,4-difluorociclohexil)metil (S)-3-hidroxi-2-(1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-3-metilbutanoato (**6-248)**

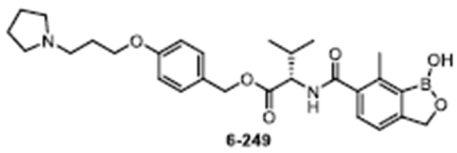


6-248

Este compuesto se preparó a partir de (4,4-difluorociclohexil)metil (S)-2-amino-3-hidroxi-3-

metilbutanoato y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.41 (d, *J* =8 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.41 (s, 1H), 3.99 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.1-1.95 (m, 3H), 1.90 - 1.70 (m, 6H), 1.32 – 1.23 (m, 8H); LC-MS: m/z 440.35 $[M+H]^+$. Pureza HPLC: 99.59% (220 nm) y pureza quiral HPLC es 99.54% (210 nm).

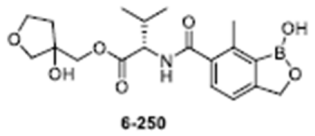
Ejemplo 249. 3-Fluoro-4-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)bencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-249**)



Este compuesto se preparó a partir de metil metil 4-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)benzoato, *N*-Boc-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 163. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.04 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.34—7.30 (m, 3H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.13—5.04 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.33—4.30 (m, 1H), 4.02—3.99 (m, 2H), 2.53—2.52 (m, 2H), 2.43—2.41 (m, 7H), 2.15—2.10 (m, 1H), 1.90—1.85 (m, 2H), 1.69—1.65 (m, 4H), 0.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ESI-MS m/z 509 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 96.08% (220 nm), 96.68% (254 nm).

Ejemplo 250. (3-hidroxitetrahidrofuran-3-il)metil (1-hidroxi-7-metil-1,3-

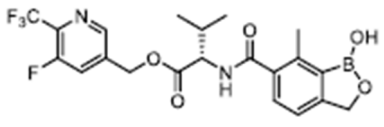
dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-250**)



6-250

Este compuesto se preparó a partir de (3-hidroxitetrahidrofuran-3-il)metil L-valinato y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.05 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.39 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.90 - 3.70 (m, 2H), 3.63 (dd, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.5 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.50 (m, 3H), 2.23 – 2.1 (m, 1H), 1.97 – 1.87 (m, 1H), 1.84 – 1.75 (m, 1H), 0.96 (m, 6H); LC-MS: m/z 392.25 $[M+H]^+$.Pureza HPLC: 98.1% (220 nm).

Ejemplo 251. (5-Fluoro-6-(trifluorometil)piridina-3-il)metil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-251**)



6-251

A una solución de 5-bromo-2-cloro-3-fluoropiridina (17.0 g, 65.3 mmol) en THF (200 mL) se añadió *i*-PrMgCl·LiCl (1.3 M, 60 mL) gota a gota a 0°C

durante un periodo de 30 minutos bajo N_2. La mezcla se agitó a 15°C por 2 h. Después metil cloroformato (15.4 g, 163 mmol) se añadió gota a gota a 0°C durante un periodo de 30 minutos. La mezcla se agitó a 15°C por 11 h. La reacción se mitigó con agua (100 mL) lentamente y después se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL x 2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2, éter de petróleo/etil acetato=100:1 a 50:1) para arrojar metil 6-cloro-5-fluoronicotinato (5.00 g, 32%) como un sólido blanco.

A una solución de 6-cloro-5-fluoronicotinate (5.00 g, 26.4 mmol) en acetonitrilo (100 mL) se añadió TMSCl (5.73 g, 52.8 mmol). La mezcla se agitó a 50°C por 55 minutos. Después la mezcla se enfrió a 15°C, y se vertió en una solución de NaI (39.54 g, 263.8 mmol) en acetonitrilo (100 mL) en una porción. La mezcla se agitó a 15°C por 5 minutos. La mezcla se filtró y mitigó por $Na_2S_2O_3$ sat. (100 mL), y después se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró en vacío. El residuo se purificó por recristalización de MTBE (30 mL) para arrojar 5-fluoro-6-iodonicotinate (3.00 g, 40%) como un sólido amarillo.

Una mezcla de 5-fluoro-6-iodonicotinato (1.50 g, 5.34 mmol), metil 2,2-difluoro-2-fluorosulfonil-acetato (5.13 g, 26.7 mmol), HMPA (2.87 g, 16.0 mmol) y CuI (3.05 g, 16.0 mmol) en DMF (15 mL) se agitó a 80°C por 12 h bajo atmósfera de N2. La reacción se mitigó con agua (30 mL) lentamente y después se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2, éter de petróleo/etil acetato=50:1 a 20/1) para arrojar 5-fluoro-6-trifluorometilnicotinato (470 mg, 35%) como un sólido blanquecino.

A una solución de metil 5-fluoro-6-trifluorometilnicotinato (440 mg, 1.97 mmol) en THF (2 mL) se añadió LAH (75 mg, 1.97 mmol) a – 20°C. La mezcla se agitó a – 20°C por 5 min. La reacción se mitigó con tartrato de potasio sódico sat. (1 mL), se filtró, y se concentró en vacío para arrojar (5-fluoro-6-(trifluorometil)piridina-3-il)metanol (280 mg, 73%) como aceite incoloro.

(5-Fluoro-6-(trifluorometil)piridina-3-il)metil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato se preparó a partir de (5-fluoro-6-(trifluorometil)piridina-3-il)metanol, *N*-Boc-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^{1}H RMN (400

MHz, DMSO-d_6) δ9.03 (s, 1H), 8.67—8.65 (m, 2H), 8.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.38 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.39 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.22—2.17 (m, 1H), 0.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 6H);

ESI-MS m/z 469 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.10% (220 nm), 97.74% (254 nm).

Ejemplo 252. Análisis de sensibilidad de fármaco *In Vitro* Azul Alamar 72 h para *T. congolense*

Los compuestos fueron probados *in vitro* para potencia quimioterapéutica contra la cepa IL3000 de *T. congolense* (sensibles al fármaco), usando el ensayo de azul Alamar con varias modificaciones. Los compuestos de prueba fueron preparados como concentrados de DMSO de 10 mg/mL para cada serie de análisis. Los compuestos fueron probados en al menos tres ejecuciones de prueba independientes, separadas y una curva de dilución de 11 puntos se utilizó para determinar los valores de IC_{50}. Los tripanosomas de forma del torrente sanguíneo fueron soportados en medios de HMI que contiene 20% de suero bovino y se incubaron con compuestos de prueba por 69 h a 34°C en una atmósfera humidificada con 5% de CO_2. Después de eso, se agregaron 10 µl de colorante resazurina (12.5 mg en 100 mL de tampón fosfato salino, Sigma-Aldrich, Buchs,

Suiza) por 3h adicionales. Luego se leyeron las placas mediante un lector de placa fluorescente (Spectramax, Gemini XS, Bucher Biotec, Basilea, Suiza) con una longitud de onda de estimulación de 536 nm y una longitud de onda de emisión de 588 nm. Los puntos de datos fueron promediados para generar curvas de respuesta a la dosis sigmoidea y los valores de IC_{50} se determinaron utilizando el software Softmax Pro 5.2.

Los resultados se muestran en la Tabla 1. Los compuestos tienen una actividad designada como "A" proporcionaron un $IC_{50} \leq 0.5$ nM; los compuestos con una actividad señalada como "B" proporcionaron un IC_{50} de 0.51-9.99 nM; y los compuestos con una actividad denominada "C" proporcionaron un IC_{50} de 10-5,000 nM.

Ejemplo 253. Análisis de sensibilidad de fármaco *Ex Vivo* Azul Alamar 48 h para *T. vivax*

Los compuestos fueron probados *ex vivo* para potencia quimioterapéutica contra la cepa STIB719 / ILRAD560 de *T. vivax* (sensibles al fármaco), usando el ensayo de azul Alamar con varias modificaciones. Los compuestos de prueba fueron preparados como concentrados de DMSO de 10 mg/mL para cada serie de análisis. Los compuestos fueron probados en al menos tres ejecuciones de prueba independientes, separadas y una curva de dilución de 11 puntos se utilizó para determinar los valores de IC_{50}.

Los tripanosomas del torrente sanguíneo fueron propagados y cosechados de un ratón altamente parasitémico (a través de punción cardíaca) y se incubaron con los compuestos de prueba por 45 horas a 37°C en una atmósfera humidificada con 5% de CO_2, soportado en medio de HMI que contiene 20% de suero bovino. Después de eso, se agregaron 10 µl de colorante resazurina (12.5 mg en 100 mL de tampón fosfato salino, Sigma-Aldrich, Buchs, Suiza) por 3h adicionales. Luego se leyeron las placas mediante un lector de placa fluorescente (Spectramax, Gemini XS, Bucher Biotec, Basilea, Suiza) con una longitud de onda de estimulación de 536 nm y una longitud de onda de emisión de 588 nm. Los puntos de datos fueron promediados para generar curvas de respuesta a la dosis sigmoidea y los valores de IC_{50} se determinaron utilizando el software Softmax Pro 5.2.

Los resultados se muestran en la Tabla 1. Los compuestos tienen una actividad designada como "A" proporcionaron un $IC_{50} \leq 0.5$ nM; los compuestos con una actividad señalada como "B" proporcionaron un IC_{50} de 0.51-49.99 nM; los compuestos con una actividad denominada "C" proporcionaron un IC_{50} de 10-2,000 nM; y los compuestos con una actividad denominada "D" proporcionaron un IC_{50} de > 2,000 nM.

Ejemplo 254. Medición de IC_{50} in vitro de matanza de amastigote de *T. cruzi*usando *T.cruzi* modificado con

TdTomate

Los parásitos de *T. cruzi* usados en este ensayo fueron modificados genéticamente para expresar proteína fluorescente de Td tomate. Células Vero (células epiteliales de riñón de mono verde africano) fueron extraídas de cultivos continuos utilizando tripsina y añadidos a los 60 pocillos interiores de placas de 96 pocillos de Greiner Bio One (Catálogo de placa # 655090) en 200 ul/pocillo de 2.5 x 10^6 células/ml. Se permitió que las células fueron permitidas se adhirieran por 1 h antes de la infección con *T. cruzi*. El *T. cruzi* para infección fue cosechado a partir de células Vero infectadas previamente lavadas, granuladas y resuspendidas en 5 x 10^6/ml. 50 uL de parásitos fueron agregados a cada pocillo que contenía células Vero. Los compuestos se prepararon a partir de concentraciones madre de 5 mM en DMSO a concentraciones finales en pocillos que van desde 5 uM hasta 5 nM. Los pocillos fueron proporcionados para controles negativos, carentes de compuestos. Las placas se colocaron en una incubadora a 37°C por 20 min, después se tomó una lectura de "Día 0" en un lector de placas Synergy H4 para registrar los niveles iniciales de fluorescencia, a 544 (estimulación) y 612 nm (emisión). Las placas de 96 pocillos se colocaron en recipientes Tupperware con toallas de papel húmedas y se incubaron en incubadora a 37°C por 72

h. Después de 72 h las placas se volvieron a leer (lectura de Día 3) y los datos fueron analizados con software Excel y Graphpad. La fluorescencia del Día 0 se restó del Día 3 para quitar la entrada de fluorescencia de parásito. Se generan curvas de crecimiento y las concentraciones inhibidoras del 50% y 90% se determinaron por análisis de regresión no lineal.

Los resultados se muestran en la Tabla 1. Los compuestos que tienen una actividad designada como "A" proporcionaron un IC_{50} ≤ 20 nM; los compuestos con una actividad señalada como "B" proporcionaron un IC_{50} de 21-999 nM; y los compuestos con una actividad denominada "C" proporcionaron un IC_{50} de ≥ 1,000 nM.

La Tabla 1 muestra la actividad de compuestos seleccionados de esta invención en los ensayos discutidos en los Ejemplos 252-254, en donde cada número de compuesto corresponde a la numeración de compuesto establecida en los Ejemplos 1-251 de este documento, *supra*.

Tabla 1

Cpd#	OC50: I Crecimiento Org. T. congolense 3 d [uM]	IC50: I Incoporación de Hipoxantina T. vivax 2 d [uM]	IC50: I Crecimiento amastigote Org. T. cruzi 3 d [uM]
6-001	C		
6-002			
6-003	C		
6-004	C		
6-005	B	B	B
6-006	B	B	
6-007	C		C
6-008	B	B	B
6-009	B	C	C
6-010	C		C
6-011	C		
6-012	C		
6-013	C		
6-014	C		
6-015	C		
6-016	C	D	
6-017	C	B	C
6-018	C	C	
6-019	B	C	
6-020	C	C	C
6-021	B	B	
6-022	C	C	
6-023	C	C	C
6-024	B	C	
6-025	C	D	
6-026	B	C	
6-027	C	C	
6-028	C		
6-029	C		
6-030	B	B	B
6-031	B	B	
6-032	C	D	
6-033	C		C
6-034	C		
6-035	C	B	C
6-036	C		B

Cpd#	OC50: I Crecimiento Org. T. congolense 3 d [uM]	IC50: I Incoporación de Hipoxantina T. vivax 2 d [uM]	IC50: I Crecimiento amastigote Org. T. cruzi 3 d [uM]
6-037	C		
6-038	A	A	A
6-039	B	A	
6-040	A	B	A
6-041	A	B	A
6-042	B	A	
6-043	A	C	A
6-044	A		A
6-045	A	A	
6-046	A	B	A
6-047	A	A	A
6-048	A	A	
6-049	A	A	A
6-050	A	A	B
6-051	A	A	
6-052	A	A	
6-053	A	A	B
6-054	A	A	A
6-055	A	B	A
6-056	B	A	B
6-057	B	A	
6-058	A	B	C
6-059	B	A	B
6-060	B	B	B
6-061	B	B	B
6-062	B	A	
6-063	B	B	C
6-064	B	B	
6-065	B	B	B
6-066	A	B	A
6-067	A	A	A
6-068		B	B
6-069	B	B	B
6-070	C	C	
6-071	C	C	B
6-072	A	A	A

Cpd#	OC50: I Crecimiento Org. T. congolense 3 d [uM]	IC50: I Incoporación de Hipoxantina T. vivax 2 d [uM]	IC50: I Crecimiento amastigote Org. T. cruzi 3 d [uM]
6-073	B	A	A
6-074	A	B	B
6-075	C	C	C
6-076	B	A	B
6-077	B	B	A
6-078	C	B	
6-079		B	B
6-080	B	A	B
6-081	A	A	B
6-082	B	A	B
6-083	A	A	A
6-084	C	B	
6-085	B	A	B
6-086	A	A	B
6-087	C	C	C
6-088	B	B	
6-089		A	B
6-090	B	B	B
6-091	A	A	A
6-092	A	A	B
6-093	B	A	B
6-094	B	A	B
6-095	B	B	C
6-096		B	C
6-097	B	B	B
6-098	A	A	A
6-099	A	A	B
6-100	A	A	A
6-101	A	A	A
6-102	C	B	C
6-103	C	B	C
6-104	C	B	
6-105		B	B
6-106		B	C
6-107	A	A	A
6-108		B	C

Cpd#	OC50: I Crecimiento Org. T. congolense 3 d [uM]	IC50: I Incoporación de Hipoxantina T. vivax 2 d [uM]	IC50: I Crecimiento amastigote Org. T. cruzi 3 d [uM]
6-109	B	A	B
6-110	B	A	B
6-111	B	A	A
6-112	B	B	A
6-113	A	A	A
6-114	B	B	B
6-115		A	A
6-116		A	A
6-117	C	B	C
6-118	C	C	C
6-119	A	A	A
6-120	B	A	B
6-121	A	A	A
6-122	C	B	C
6-123	A	A	A
6-124	A	A	B
6-125	A	A	B
6-126	B	B	C
6-127		A	B
6-128	A		B
6-129		A	B
6-130	A	A	B
6-131	A	A	B
6-132	A	A	A
6-133	A	A	A
6-134	A	B	A
6-135	A	B	B
6-136	A	A	A
6-137	A	A	A
6-138	C	C	C
6-139	C	C	B
6-140	B	B	B
6-141	A	B	B
6-142	A	B	B
6-143	C	C	C
6-144	B	A	A

Cpd#	OC50: I Crecimiento Org. T. congolense 3 d [uM]	IC50: I Incoporación de Hipoxantina T. vivax 2 d [uM]	IC50: I Crecimiento amastigote Org. T. cruzi 3 d [uM]
6-145	B	A	A
6-146	C	C	C
6-147	C	C	C
6-148	C	C	C
6-149	C	C	C
6-150	B	B	B
6-151	A	A	A
6-152	A	A	B
6-153	A	A	A
6-154	A	A	A
6-155	A		A
6-156	C	B	C
6-157	A		B
6-158		A	B
6-159	A	A	
6-160	A		B
6-161	A		A
6-162	B		
6-163	A		
6-164	C	D	C
6-165	A	B	A
6-166	A	A	A
6-167	A	C	A
6-168	A	B	A
6-169	A	C	A
6-170	B	B	B
6-171	A	A	A
6-172	A	A	A
6-173	A	A	A
6-174	B	C	
6-175	C		
6-176			
6-177			
6-178			
6-179	C		
6-180			

Cpd#	OC50: I Crecimiento Org. T. congolense 3 d [uM]	IC50: I Incoporación de Hipoxantina T. vivax 2 d [uM]	IC50: I Crecimiento amastigote Org. T. cruzi 3 d [uM]
6-181	C		
6-182			
6-183	C		
6-184	C		
6-185			B
6-186	B	A	B
6-187		A	A
6-188	C	C	C
6-189	A	A	A
6-190	B	A	B
6-191		A	A
6-192	B	B	C
6-193	A	A	A
6-194		B	B
6-195		B	B
6-196	B	B	C
6-197	A	A	A
6-198			A
6-199			B
6-200	A	A	A
6-201	A	A	B
6-202	A	A	A
6-203	A	A	A
6-204	A	A	A
6-205			C
6-206	A	A	B
6-207	B	B	B
6-208	B	B	B
6-209	B	B	B
6-210	A	B	A
6-211	B	B	B
6-212	C	B	B
6-213			C
6-214	B	A	C
6-215	A	A	A
6-216	C	C	C

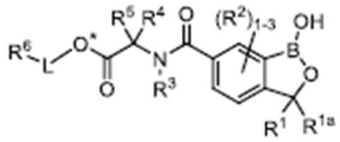
Cpd#	OC50: I Crecimiento Org. T. congolense 3 d [uM]	IC50: I Incoporación de Hipoxantina T. vivax 2 d [uM]	IC50: I Crecimiento amastigote Org. T. cruzi 3 d [uM]
6-217		B	C
6-218	C	C	C
6-219	A	A	B
6-220	B		A
6-221	B		B
6-222	C	C	C
6-223	C	C	B
6-224	B	B	A
6-225	C		B
6-226	A		A
6-227			A
6-228	A		B
6-229	A	A	A
6-230		B	B
6-231			B
6-232			A
6-233			A
6-234			A
6-235			A
6-236			
6-237			
6-238			
6-239			
6-240			
6-241			
6-242	B		A
6-243	B		B
6-245	B		B
6-246	B	A	
6-247	B	B	A
6-248			B
6-249	B	B	B
6-250			C
6-251			

EQUIVALENTES

Debe entenderse que aunque la divulgación se ha descrito junto con la descripción detallada del mismo, la descripción anterior pretende ilustrar y no limitar el alcance de la invención, que se define por el alcance de las reivindicaciones anexadas. Otros aspectos, ventajas, y modificaciones están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 es hidrógeno C_{1-6} alifático;

R^{1a} es hidrógeno o C_{1-6} alifático; o

R^1 y R^{1a} se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo espiro carbocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

cada R^2 es independientemente hidrógeno, -halógeno -OR, $-NO_2$, -CN, -SR, $-N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-SO_2N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)SO_2R$, $-OC(O)N(R)_2$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en C_{1-6} alifático y carbociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros;

R^3 es hidrógeno u opcionalmente C_{1-6} alifático sustituido;

R^4 es hidrógeno, un grupo de cadena lateral de aminoácido natural o no natural, o un grupo opcionalmente

sustituido seleccionado del grupo que consiste en C_{1-6} alifático, carbociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros, y fenilo; o

R^3 y R^4 se toman junto con el átomo de carbono unido a R^4 y el átomo de nitrógeno unido a R^3 para formar un anillo heterociclilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre;

R^5 es hidrógeno o C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido; o

R^4 y R^5 se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un anillo espiro heterocíclico de 3 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre y un anillo espiro carbocíclico monocícilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros;

L es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburos, recta o ramificada, C_{1-10} bivalente saturada o insaturada, en donde una, dos o tres unidades de metileno de L son opcionalmente e independientemente reemplazadas por -Cy-, -O-, -SO-, $-SO_2-$, -C(O)-, -C(O)N(R)-, -S-, -N(R)-, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-N(R)C(O)-$, $-N(R)SO_2-$, o $-SO_2N(R)-$;

en donde cada -Cy- es independientemente un anillo bivalente opcionalmente sustituido seleccionado del

grupo consistente en fenileno, carbociclileno monocíclico de 3 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado, heterociclileno monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, heteroarileno de 5 a 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, carbociclileno bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7 a 10 miembros, arileno bicíclico de 8 a 10 miembros, heterociclileno bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7 a 10 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, y heteroarileno bicíclcio de 7 a 10 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre;

R^6 es hidrógeno, -halógeno, -OR, $-NO_2$, -CN, -SR, $-N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-SO_2N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)SO_2R$, $-OC(O)N(R)_2$, un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo consistente en C_{1-6} alifático, fenilo, carbocicliclo monocíclico de 3 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno,

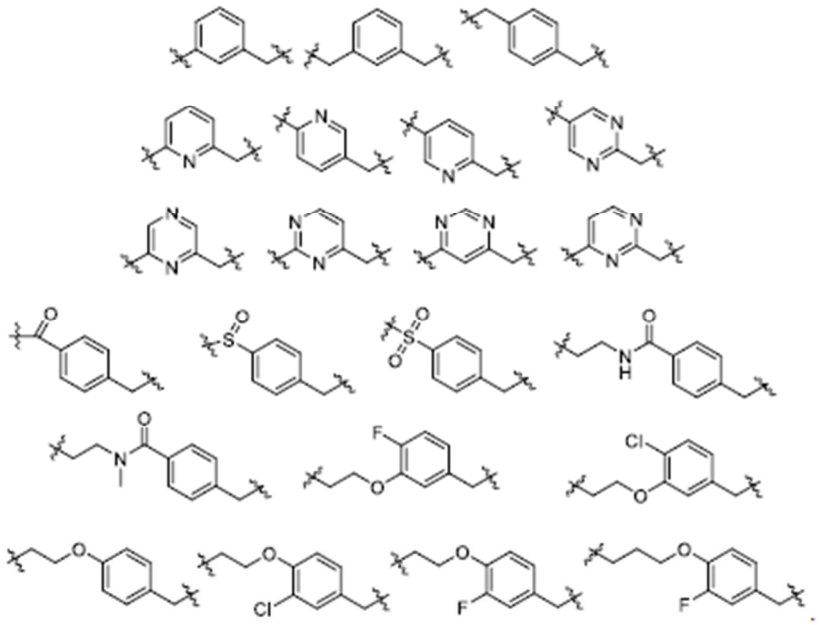
nitrógeno o azufre, carbociclilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7 a 10 miembros, arilo bicíclico de 8 a 10 miembros, hterociclilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7 a 10 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, y hteroarilo bicíclcio de 7 a 10 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre y biciclilo puenteado;

cada R es independientemente hidrógeno o C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido;

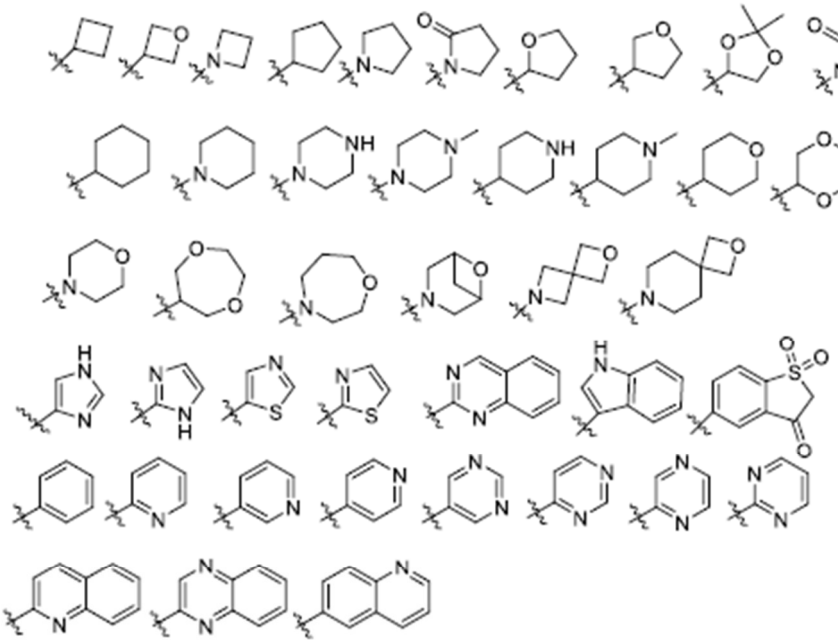
en donde L es un enlace covalente, entonces R^6 es diferente de -OR, -halógeno, $-NO_2$, -CN, -SR, $-N(R)_2$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)SO_2R$, o $-OC(O)N(R)_2$; y

en donde L es diferente de un enlace covalente que incluye un átomo de carbono enlazado al oxígeno carboxilo denotado O*.

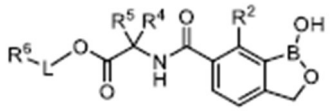
2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde L se selecciona de:



3. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, en donde R_6 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de:



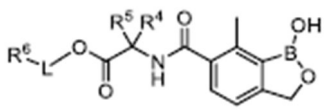
4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde el compuesto es el de la fórmula II:



II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

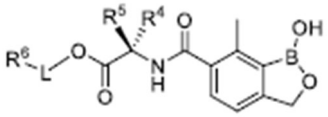
5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde el compuesto es el de la fórmula III:



III

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

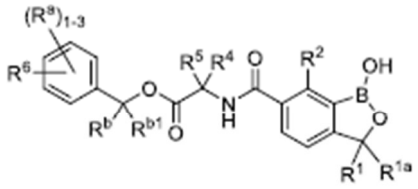
6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 5, en donde el compuesto es el de la fórmula III-a:



III-a

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde el compuesto es el de la fórmula IV:



IV

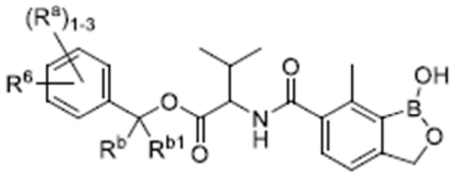
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada R^a es independientemente R, -halógeno, -OR, $-NO_2$, -CN, -SR, $-N(R)_2$, -C(O)R, $-C(O)OR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-SO_2N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)SO_2R$, o $-OC(O)N(R)_2$;

R^b es hidrógeno o metilo; y

R^{b1} es hidrógeno o metilo.

8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde el compuesto es el de la fórmula V:



V

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

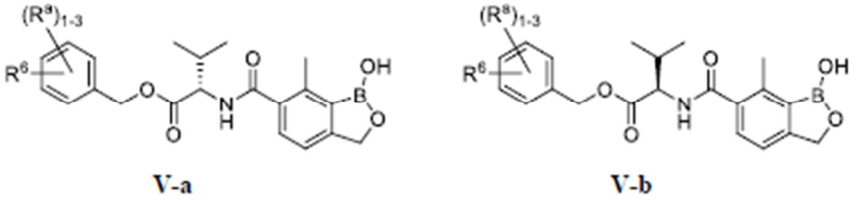
cada R^a es independientemente R, -halógeno, -OR,

$-NO_2$, -CN, -SR, $-N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-SO_2N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)SO_2R$, o $-OC(O)N(R)_2$;

R^b es hidrógeno o metilo; y

R^{b1} es hidrógeno o metilo.

9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde el compuesto es el de la fórmula V-a o V-b:

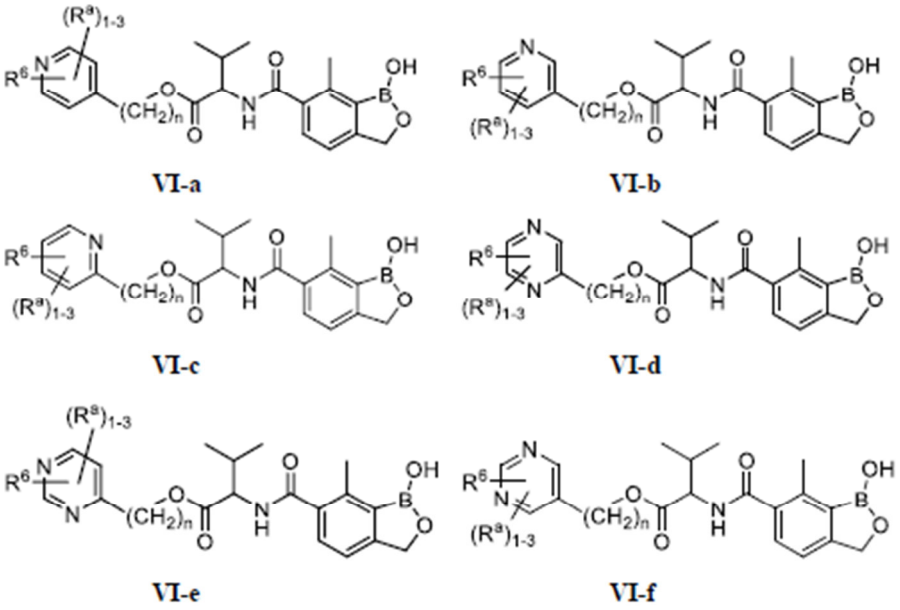


V-a V-b

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada R^a es independientemente R, -halógeno, -OR, $-NO_2$, -CN, -SR, $-N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-SO_2N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)SO_2R$, o $-OC(O)N(R)_2$.

10. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde el compuesto es el de las fórmulas **VI-a**, **VI-b**, **VI-c**, **VI-d**, **VI-e**, o **VI-f**:

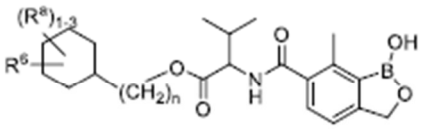


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

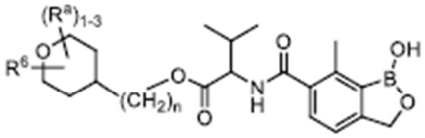
cada R^a es independientemente R, -halógeno, -OR, $-NO_2$, -CN, -SR, $-N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-SO_2N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)SO_2R$, o $-OC(O)N(R)_2$; y

n es 0, 1, 2 o 3.

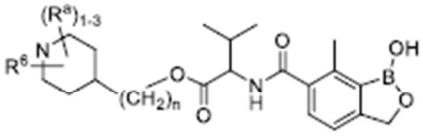
11. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde el compuesto es el de la fórmula VII-a, VII-b o VII-c:



VII-a



VII-b



VII-c

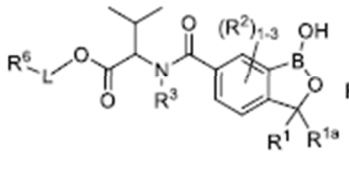
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde:

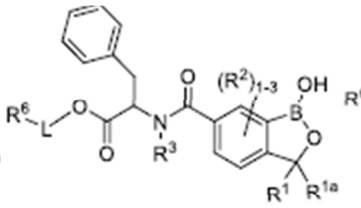
cada R^a es independientemente R, -halógeno, -OR, $-NO_2$, -CN, -SR, $-N(R)_2$, -C(O)R, $-C(O)OR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-SO_2N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)SO_2R$, o $-OC(O)N(R)_2$; y

n es 0, 1, 2 o 3.

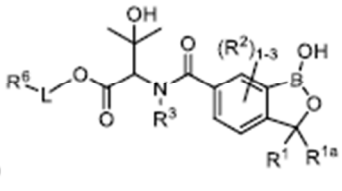
12. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde el compuesto es el de la fórmula VIII-a, VIII-b o VIII-c:



VIII-a



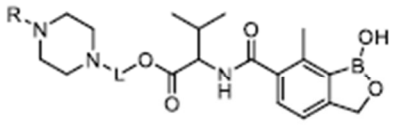
VIII-b



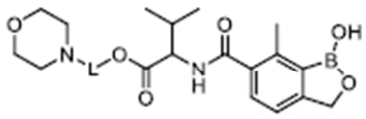
VIII-c

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde el compuesto es el de la fórmula IX-a o IX-b:



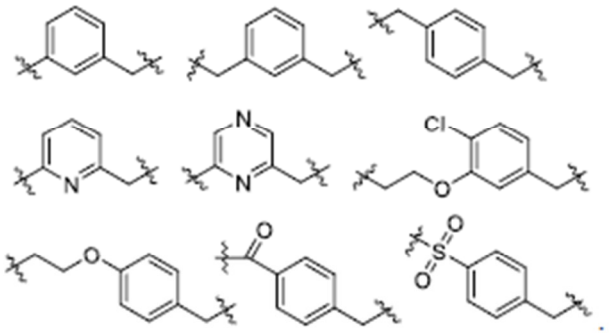
IX-a



IX-b

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R es hidrógeno o metilo.

14. El compuesto de conformidad con la reivindicación 13, en donde L se selecciona de:



15. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de los compuestos 6-001 a 6-251, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

16. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

3,4-difluorobencilo (1-hidroxi-7-metilo-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato;

((S)-tetrahidrofurano-3-il)metilo (1-hidroxi-7-metilo-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato; y

(tetrahidro-2H-pirano-4-il)metilo(1-hidroxi-7-metilo-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato,

O una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

17. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde el compuesto es 4-fluorobencilo (1-hidroxi-7-metilo-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. Un método para tratar una enfermedad o trastorno mediada por *T. congolense* o *T. vivax* en un sujeto que comprende administrar a un sujeto un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17.

19. El método de conformidad con la reivindicación 18, en donde la enfermedad o trastorno es tripanosomiasis.

20. Un método para tratar una enfermedad o trastorno mediada por *T. cruzi* en un sujeto que comprende administrar a un sujeto un compuesto de conformidad con

cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17.

21. El método de conformidad con la reivindicación 20, en donde la enfermedad o trastorno es enfermedad de Chagas.

RESUMEN

La presente invención proporciona compuestos de éster de oxaborol y composiciones de los mismos, que son útiles para tratar enfermedades relacionadas con parásitos tales como la enfermedad de Chagas y la Tripanosomiasis Animal africana.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
PC45091A		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/IB2017/052522	1 May 2017 (01-05-2017)	12 May 2016 (12-05-2016)
Applicant		
ANACOR PHARMACEUTICALS, INC		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings,**
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2017/052522

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07F5/02 A61K31/69 A61P33/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2010/045503 A1 (ANACOR PHARMACEUTICALS INC [US]; JACOBS ROBERT [US]; ORR MATTHEW [US];) 22 April 2010 (2010-04-22) claims 1, 15, 18	1-21
A	DAZHONG DING ET AL: "Discovery of Novel Benzoxaborole-Based Potent Antitrypanosomal Agents", ACS MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 1, no. 4, 8 July 2010 (2010-07-08), pages 165-169, XP055106653, ISSN: 1948-5875, DOI: 10.1021/ml100013s page 167; table 1	1-21
X,P	WO 2017/029289 A1 (SYNGENTA PARTICIPATIONS AG [CH]) 23 February 2017 (2017-02-23) page 42; compounds 37, 44 claim 1	1,4

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
31 May 2017	26/06/2017

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Beligny, Samuel

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2017/052522

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010045503 A1	22-04-2010	US 2011207702 A1	25-08-2011
		WO 2010045503 A1	22-04-2010
WO 2017029289 A1	23-02-2017	NONE	

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

WALDRON, Roy F.
Pfizer Inc.
235 East 42nd Street
MS 235/9/S20
New York, New York 10017
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
12 April 2018 (12.04.2018)

Applicant's or agent's file reference
PC45091A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB2017/052522

International filing date *(day/month/year)*
01 May 2017 (01.05.2017)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
ANACOR PHARMACEUTICALS, INC.
1020 East Meadow Circle
Palo Alto, California 94303
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.: 908.901.1766
Facsimile No.: 973.660.8062
E-mail address: ipgsnewyorkforeignfiling@pfizer.com

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
ANACOR PHARMACEUTICALS, INC.
235 East 42nd Street
New York, NY 10017
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.: 908-901-1766
Facsimile No.: 973-660-8062
E-mail address: ipgsnewyorkforeignfiling@pfizer.com
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☐ the receiving Office
☒ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 910 06 10

Authorized officer
Grolier David
e-mail ro.ib@wipo.int
Telephone No. +4122 338 8698

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/IB2017/052522	01.05.2017	12.05.2016

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07F5/02 A61K31/69 A61P33/00

Applicant
ANACOR PHARMACEUTICALS, INC

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	see form PCT/ISA/210	Beligny, Samuel Telephone No. +49 89 2399-0

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/IB2017/052522

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed.

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43*bis*.1(a))

3. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing:

   a. ☐ forming part of the international application as filed:

      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      ☐ on paper or in the form of an image file.

   b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

      ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43*bis*.1 and 64.1) is the claimed priority date.

2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43*bis*.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. Additional observations, if necessary:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-21
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-21
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-21
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43*bis*.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43*bis*.1 and 70.9)

see form 210

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

D1 WO 2010/045503 A1 (ANACOR PHARMACEUTICALS INC [US]; JACOBS ROBERT [US]; ORR MATTHEW [US];) 22 April 2010 (2010-04-22)

D2 Dazhong Ding ET AL: "Discovery of Novel Benzoxaborole-Based Potent Antitrypanosomal Agents",
ACS Medicinal Chemistry Letters,
vol. 1, no. 4, 8 July 2010 (2010-07-08), pages 165-169, XP055106653,
ISSN: 1948-5875, DOI: 10.1021/ml100013s

Novelty

1. D1 discloses 1-hydroxy-1,3-dihydrobenzo[c][1,2]oxaborole derivative useful for treating diseases linked to *Trypanosoma* (see claims 1, 15, and 18). The compounds of the present application differ from the compounds of D1 in that the substituent at the 6-position of the benzo[c][1,2]oxaborole is $-C(O)NR^3C(R^4R^5)C(O)OLR^6$ rather than -NHC(O)Ring.

D2 also discloses benzoxaborole antitrypanosomal agents (see p. 167, Table 1 and in particular compound 53). The compounds of the present application differ from the compounds of D2, and in particular from compound 53, in that the substituent at the 6-position of the benzo[c][1,2]oxaborole is $-C(O)NR^3C(R^4R^5)C(O)OLR^6$ rather than C(O)NHPh.

Thus the compounds of the present application are new, and novelty is acknowledged to the subject-matter of claims 1-21 (Article 33(2) PCT).

Inventive Step

2. D1 and D2 can equally be regarded as representing the closest prior art to the subject-matter of the present application.

No further effects appear to be linked to the distinguishing feature of the claimed compounds (the nature of the substituent at the 6-position of the benzoxaborole core).

Thus the objective technical problem underlying the present application is seen in the provision of further compounds useful in the treatment of diseases linked to *Trypanosoma*.

The data on p. 131-139 show that the compounds of the present application have the desired activity. Moreover, the prior art does not suggest that modifying the compounds of D1 or D2 by modifying the substituent at the 6-position of the benzoxaborole core and introducing a $-C(O)NR^3C(R^4R^5)C(O)OLR^6$ group as defined in claim 1 could give compound solving the aforementioned technical problem.

The compounds of the present application are therefore considered to be inventive and an inventive step is acknowledged to the subject-matter of claims 1-21.

Industrial Application

3. The subject-matter of claims 1-21 can find industrial applicability in the field of pharmacy, thus meets the requirements of Article 33(4) PCT.

Re Item VI

Certain documents cited

Certain published documents

Reference is made to the following document:

D3 WO 2017/029289 A1 (SYNGENTA PARTICIPATIONS AG [CH]) 23 February 2017 (2017-02-23)

Application No Patent No	Publication date *(day/month/year)*	Filing date *(day/month/year)*	Priority date *(valid claim)* *(day/month/year)*
D3: WO 2017/029289	23-02-2017	16-08-2016	17-08-2015

D3 discloses two compounds according to claims 1 and 4 of the present application (see p. 42 compounds 37 and 44, and claim 1). D3 could be relevant to the matter of novelty should it enters the regional phase before the EPO, or should the present priority not be valid.

Re Item VII

Certain defects in the international application

4. Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in D1-D3 is not mentioned in the description, nor are these documents identified therein.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

5.1 Claim 15 contains a reference to the description. According to Rule 6.2(a) PCT, claims should not contain such references except where absolutely necessary, which is not the case here.

5.2 Claims 18-21 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

It should also be noted that in the Regional phase, the references to the methods of treatment would also have to be deleted in the description.

5.3 This Authority also does not accept in the Regional phase the expression "incorporated by reference" in the description.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
16 November 2017 (16.11.2017)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2017/195069 A1

(51) International Patent Classification:
C07F 5/02 (2006.01) *A61P 33/00* (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/IB2017/052522

(22) International Filing Date:
01 May 2017 (01.05.2017)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
62/335,565 12 May 2016 (12.05.2016) US

(71) Applicant: **ANACOR PHARMACEUTICALS, INC.** [US/US]; 1020 East Meadow Circle, Palo Alto, California 94303 (US).

(72) Inventors: **AKAMA, Tsutomu**; 933 Berkshire Ave, Sunnyvale, California 94087 (US). **CARTER, David Scott**; 1452 La Crosse Dr, Sunnyvale, California 94087 (US). **HALLADAY, Jason S.**; 16400 Hilow Rd., Los Gatos, California 95032 (US). **JACOBS, Robert T.**; 1849 Old College Circle, Wake Forest, North Carolina 27587 (US). **LIU, Yang**; 740 Polaris Ave, Foster City, California 94404 (US). **PLATTNER, Jacob J.**; 1026 Alvarado Road, Berkeley, California 94705 (US). **ZHANG, Yong-Kang**; 5151 Westmont Ave, San Jose, California 95130 (US). **WITTY, Michael John**; c/o Anacor Pharmaceuticals, Inc., 1020 East Meadow Circle, Palo Alto, California 94303 (US).

(74) Agent: **WALDRON, Roy F.**; Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, MS 235/9/S20, New York, New York 10017 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:
— *as to the identity of the inventor (Rule 4.17(i))*
— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*
— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*

Published:
— *with international search report (Art. 21(3))*

WO 2017/195069 A1

(54) Title: OXABOROLE ESTERS AND USES THEREOF

(57) Abstract: The present invention provides oxaborole ester compounds and compositions thereof which are useful to treat diseases associated with parasites, such as Chagas Disease and African Animal Trypanosomosis.