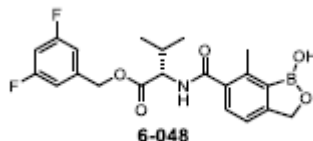


Hoja Sustituta 134

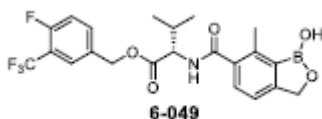
4.35 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.16 (dq, $J = 13.45, 6.69$ Hz, 1H), 0.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H); ESI-MS m/z 407 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 96.71% (220 nm), 94.02% (254 nm).

Ejemplo 48. 3,5-Difluorobencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-048**)



Este compuesto se preparó a partir de 3,5-difluorobencilalcohol, N-BOC-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.02 (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).

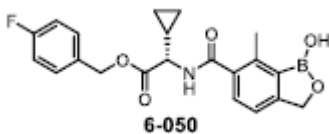
Ejemplo 49. 4-Fluoro-3-(trifluorometil)bencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-049**)



Hoja Sustituta 135

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. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.01 (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 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Pureza HPLC: 96.57% (220 nm), 97.23% (254 nm).

Ejemplo 50. 4-Fluorobencil (S)-2-ciclopropil-2-(1-hidroxí-7-metil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-2-acetato (**6-050**)

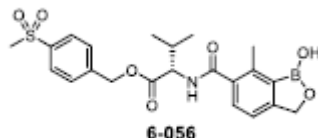


Este compuesto se preparó a partir de 4-fluorobencilalcohol, *N*-BOC-(*S*)-ciclopropilglicina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.03 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.83 (s., 1 H), 7.45 (s., 2H), 7.36 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.28 - 7.14 (m, 3H), 5.24 - 5.09 (m, 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Pureza HPLC: 99.52% (220 nm), 100% (254 nm).

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

Hoja Sustituta 139

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

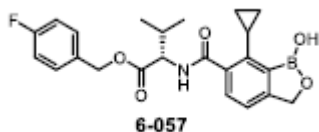


Este compuesto se preparó a partir de 4-(metilsulfonil)bencilalcohol, N-BOC-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.61 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.43 - 7.19 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.96 (s, 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Pureza HPLC: 100% (220 nm), 100% (254 nm).

10

15

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

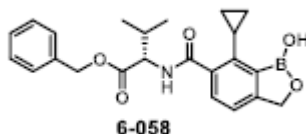


Este compuesto se preparó a partir de 4-fluorobencilalcohol, N-BOC-(S)-valina y Ácido-06 de una manera similar al Ejemplo 1. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.90

Hoja Sustituta 140

(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-ciclopropil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (6-058)

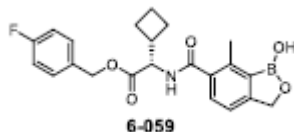


10

Este compuesto se preparó a partir de (S)-valina bencil éster y Ácido-06 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.90 (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).

15

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



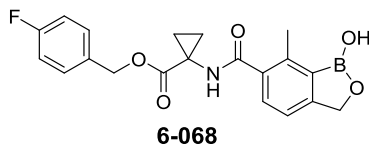
20

Hoja Sustituta 147

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (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).

5 El compuesto **6-067** se preparó a partir de **17** y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.96 (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).

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

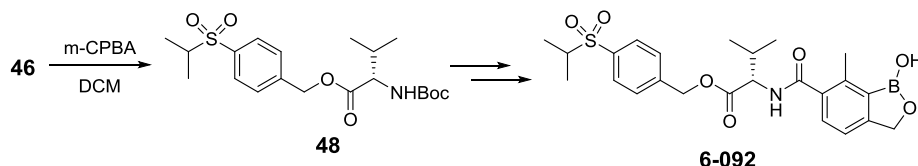


20 Este compuesto se preparó a partir de 4-fluorobencilalcohol, ácido 1-((*tert*-butoxicarbonilo)amino)ciclopropano-1-carboxílico y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.31 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.7 Hz, 3H), 5.12 (s,

Hoja Sustituta 172

Este compuesto se preparó a partir de ácido 2-
((*tert*-butoxicarbonilo)amino)-3-fluoro-3-metilbutanoico, 4-
fluorobencil alcohol y Ácido-04 de una manera similar al
Ejemplo 1. ^1H 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-(Isopropilsulfonil)bencil (1-
hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-
carbonilo)-L-valinato (**6-092**)



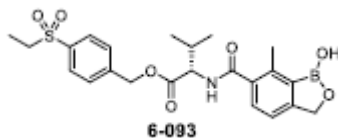
A una solución de **46** (1.00 g, 2.62 mmol) en DCM
(20 mL) se añadió *m*CPBA (2.13 g, 10.5 mmol) en porciones, y
después la mezcla se agitó a 15°C por 10 h. La mezcla de
reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión
reducida. El residuo se purificó mediante TLC prep. (éter
de petróleo:EtOAc= 5:1) para arrojar **48** (0.95 g, 88%) como
un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl $_3$) δ 7.87 (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

Hoja Sustituta 173

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

Compuesto **6-092** se preparó a partir de **48** y Ácido-04 de una manera similar a los últimos dos pasos del Ejemplo 1. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (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 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Pureza HPLC: 99.98% (220 nm), 100% (254 nm).

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

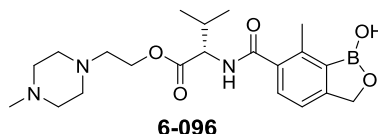


Compuesto **6-093** se preparó en una manera similar a los Ejemplos 89 y 92 usando etanotiol en lugar de 2-propanotiol. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 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, $J =$

Hoja Sustituta 175

manera similar al Ejemplo 1. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.07 (s, 1H), 8.67 (br s, 1H), 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 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**)



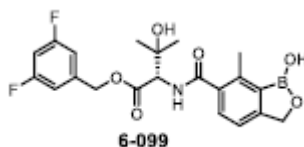
Este compuesto se preparó a partir de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etan-1-ol, *N*-BOC-(*S*)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.09 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.48 (s, 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 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**)

Hoja Sustituta 178

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

5

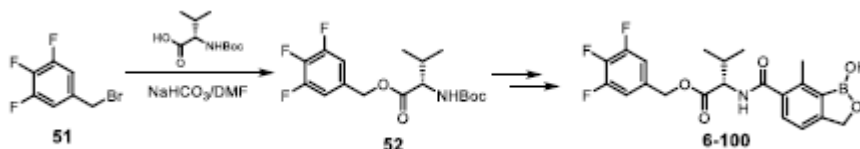


Este compuesto se preparó a partir de 3,5-difluorobencilalcohol, ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonilo)amino)-3-hidroxi-3-metilbutanoico y Ácido-10 04 de una manera similar al Ejemplo 1. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.07 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Pureza HPLC: 100% (220 nm), 100% (254 nm).

15

Ejemplo 100. 3,4,5-Trifluorobencil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-carboniloo)-L-valinato (**6-100**)

20



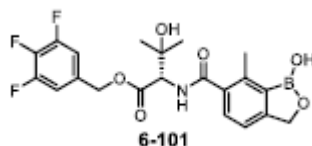
A una mezcla de N-Boc-(S)-valina (300 mg, 1.38 mmol) y NaHCO_3 (347mg, 4.14 mmol) en DMF (3 mL) se añadió

Hoja Sustituta 179

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 Na₂SO₄, se
5 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. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.04 (s, 1H), 8.64-8.63
10 (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).

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

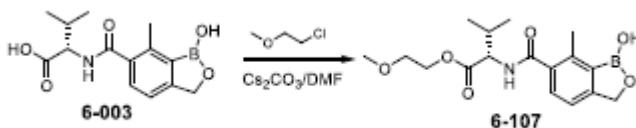


20 Este compuesto se preparó a partir de 3,4,5-trifluorobencilalcohol, ácido (S)-2-((tert-butoxicarbonilo)amino)-3-hidroxi-3-metilbutanoico y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 100. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.05 (s, 1H), 8.32-8.30 (m, 1H), 7.43-7.37 (m,
25

Hoja Sustituta 187

Ejemplo 107. 2-Metoxietil (1-hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-107**)

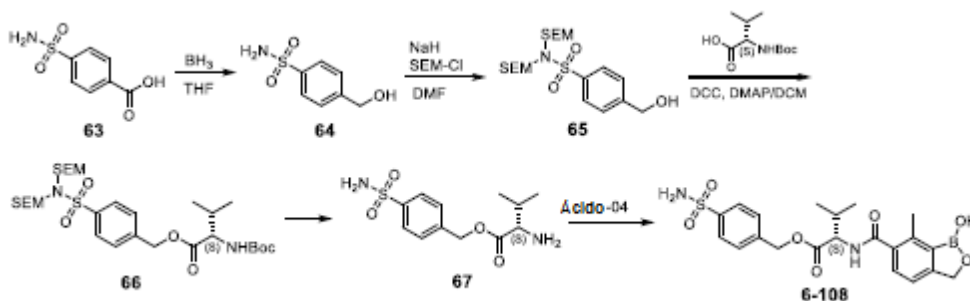
5



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. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Pureza HPLC: 98.34% (220 nm), 96.76% (254 nm).

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

25



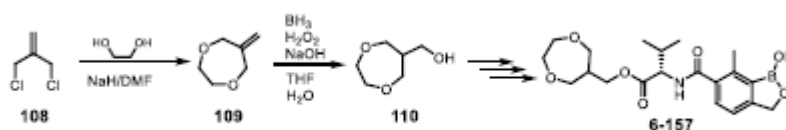
Hoja Sustituta 233

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. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.06 (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% (254 nm).

10

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

15



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 H₂O (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 Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para arrojar **109** (8.0 g,

25

5 Compuesto **6-160** se preparó a partir de **117**, N-
BOC-(S)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo
1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.10 (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),
0 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).

CC(C)[C@H](NC(=O)c1ccc2c(c1)OCO2)c(=O)OCc3cc4ncnc4c3C(F)(F)F

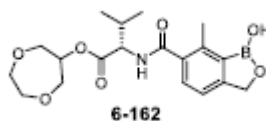
6-161

20 Este compuesto se preparó de una manera similar al Ejemplo 160 usando 4-cloro-6-(trifluorometil)pirimidina en lugar de **116**. ¹H 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

Hoja Sustituta 239

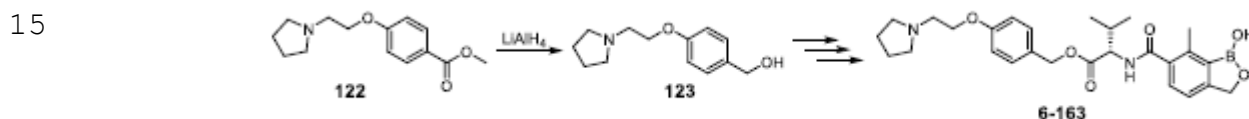
(m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.23-2.19(m, 1H), 1.01 (dd, $J = 6.8, 3.2$ Hz, 6H); ESI-MS m/z 452 $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 99.09% (220 nm), 97.38% (254 nm).

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



10 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**)

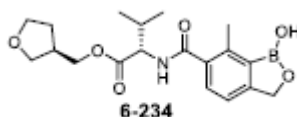


 A una solución de **122** (*J. Med. Chem.* **1984**, 27, 1057; 500 mg, 2.01 mmol) en THF (5.00 mL) se añadió LiAlH₄ (153 mg, 4.02 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 60°C por 2 h. Después solución saturada de tartrato de potasio sódico (2 mL) se añadió en la mezcla a 0°C, se filtró y se concentró bajo presión reducida para arrojar **123** (390 mg, 1.76 mmol, 88%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz,

20

Hoja Sustituta 289

Ejemplo 234. ((R)-tetrahidrofuran-3-il)metil (1-hidroxí-7-metil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-234**)



5

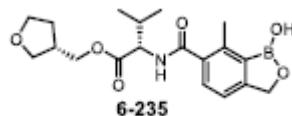
Este compuesto se preparó a partir de ((R)-tetrahidrofuran-2-il)metil L-valinato y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9.04 (s, 1H), 8.54 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.30 (t, J = 7.2 Hz, 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Pureza HPLC: 96.3% (220 nm) y pureza quiral HPLC es 97.66% (210 nm).

10

15

20

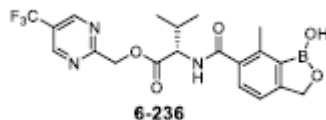
Ejemplo 235. ((S)-tetrahidrofuran-3-il)metil (1-hidroxí-7-metil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (**6-235**)



Hoja Sustituta 290

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. ^1H 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 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**)

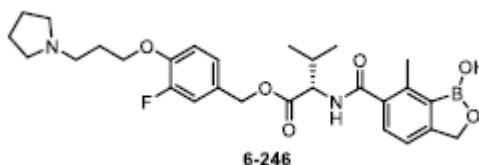


Este compuesto se preparó a partir de (5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)metil L-valinato y Ácido-04 de una manera similar al último paso del Ejemplo 1. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9.29 (s, 2H), 9.02 (s, 1H), 8.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.44 (q, J = 15.2 Hz, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.51 (dd,

Hoja Sustituta 297

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)

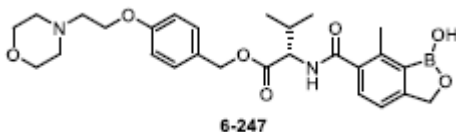


Este compuesto se preparó a partir de metil 4-fluoro-3-hidroxibenzoato, *N*-Boc-(*S*)-valina y Ácido-04 de una manera similar al Ejemplo 163. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.05 (s, 1H), 8.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27–7.21 (m, 2H), 7.16–7.15 (m, 2H), 5.00 (q, J = 12.0 Hz, 2H), 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. 4-(2-Morfolinoetoxi)bencil (1-

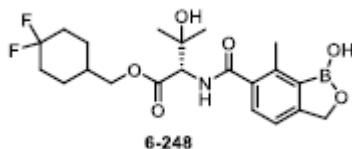
Hoja Sustituta 298

hidroxi-7-metil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-carbonilo)-L-valinato (6-247)



5 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. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ
10 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–
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-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-3-metilbutanoato (6-248)
20

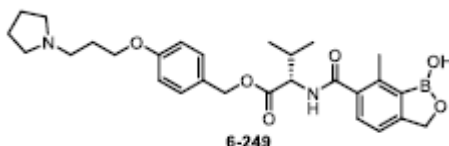


Este compuesto se preparó a partir de (4,4-difluorociclohexil)metil (S)-2-amino-3-hidroxi-3-

Hoja Sustituta 299

metilbutanoato y Ácido-04 de una manera similar al último
paso del Ejemplo 1. ^1H 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Pureza HPLC: 99.59% (220 nm) y pureza
quiral HPLC es 99.54% (210 nm).

Ejemplo 249. 4-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)bencil
(1-hidroxi-7-metil-1,3-
dihidrobenczo[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. ^1H 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$;
Pureza HPLC: 96.08% (220 nm), 96.68% (254 nm).

Ejemplo 250. (3-hidroxitetrahidrofuran-3-
il)metil (1-hidroxi-7-metil-1,3-