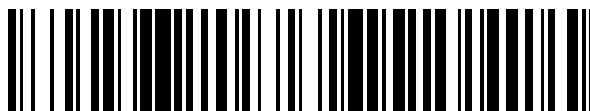


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 568 680**

51 Int. Cl.:

C07F 5/02 (2006.01)

C07F 5/04 (2006.01)

A61K 31/69 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.10.2011** **E 11779904 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.02.2016** **EP 2632927**

54 Título: **Boratos como inhibidores de arginasa**

30 Prioridad:

26.10.2010 US 406760 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.05.2016

73 Titular/es:

MARS, INCORPORATED (100.0%)
6885 Elm Street
McLean, VA 22101-3383, US

72 Inventor/es:

VAN ZANDT, MICHAEL y
JAGDMANN, JR., GUNNAR ERIK

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 568 680 T3

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

DESCRIPCIÓN

Boratos como inhibidores de arginasa

Antecedentes de la invención

5 La presente invención se refiere en general a inhibidores de arginasa y su uso para el tratamiento de estados patológicos. Dos isoformas de arginasa se han identificado hasta la fecha. La arginasa I (ARG I), que se expresa en el citosol, y la arginasa II (ARG II), que se expresa en las mitocondrias. Las enzimas arginasa junto con las enzimas NOS juegan un papel importante en la regulación de los niveles de arginina libre en las células.

10 Las arginasas están implicadas para desempeñar un papel en diversos estados patológicos. Estos incluyen, por ejemplo, disfunción eréctil, hipertensión pulmonar, hipertensión, aterosclerosis, enfermedad renal, asma, disfunción de las células T, lesión por reperfusión de isquemia, enfermedades neurodegenerativas, cicatrización de heridas, y enfermedades fibróticas. Aunque, el mecanismo de acción de las enzimas arginasa en estos estados de enfermedad sigue siendo un tema de investigación en curso, varios estudios implican que a menudo se favorece la expresión de las enzimas arginasa durante estados de enfermedad patológicos.

15 Por ejemplo, se postula que favorece la expresión de actividad de arginasa resulta en niveles reducidos de arginina, que a su vez reduce el nivel de NO de una molécula de señalización fisiológicamente importante que se requiere para la división celular, estimulando el flujo de sangre mejorado y para el control muscular y la transducción de señales neurológicas.

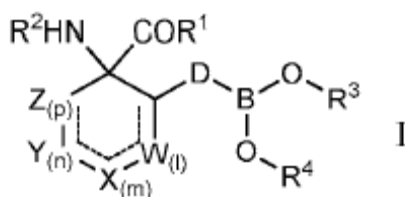
20 Además de su papel en la regulación de los niveles de NO, la arginasa también ocasiona la producción de poliaminas críticas, tales como putrescina, espermidina y espermina. Como la arginasa consume arginina produce ornitina. La ornitina se convierte posteriormente en putrescina, espermidina y espermina a través de la ornitina descarboxilasa, espermidina sintasa y espermina sintasa respectivamente. Por lo tanto, las enzimas arginasa controlan eventos de señalización fisiológicos mediante el control de los niveles intracelulares de transductores de señal de poliamina. Véase Wang, J-Y; and Casero, Jr., R. A., Ed; Humana Press, Totowa, NJ, 2006.

25 Estos resultados implican, por lo tanto, un papel de agentes terapéuticos candidatos de los inhibidores de las arginasas para el tratamiento de diversos estados de enfermedad. La presente invención proporciona

Los compuestos de Fórmula I como inhibidores de actividad de arginasa, así como para uso en métodos de tratamiento.

Resumen de la invención

30 La presente invención proporciona compuestos que inhiben la actividad de arginasa y formulaciones farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como agentes terapéuticos para su uso en el tratamiento de diversos estados de enfermedad asociados con un desequilibrio o disfunción de las enzimas arginasa. Específicamente, la presente invención proporciona compuestos que se ajustan a la Fórmula I.



Para los compuestos de Fórmula I, R¹ se selecciona del grupo que consiste en -OH, OR^a, y NR^bR^c.

35 El sustituyente R^a se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) de cadena lineal o ramificada, cicloalquilo (C₃-C₈), arilo (C₃-C₁₄), heterocicloalquilo (C₃-C₁₄)-alquilenos (C₁-C₆)-, heteroarilo (C₃-C₁₄)-alquilenos (C₁-C₆)-, y arilo (C₃-C₁₄)-alquilenos (C₁-C₆)-.

40 Cada uno de R^b y R^c se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, -OH, alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, -SO₂-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-arilo (C₃-C₁₄), heterocicloalquilo (C₃-C₁₄)-alquilenos (C₁-C₆)-, y heteroarilo (C₃-C₁₄)-alquilenos (C₁-C₆)-.

El sustituyente R^2 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, y alquilo (C_1-C_6)-C(O)-.

5 Las variables W, X, Y, y Z se seleccionan cada una independientemente del grupo que consiste en un enlace, -C(R'''), -CR''', -NR''', -N-, -O-, -C(O)-, y -S-. Alternativamente, las variables W, X, Y, y Z son cada una independientemente -C(R')(R'''). Por otra parte, no más de tres de W, X, Y, y Z pueden simultáneamente representar un enlace y ninguno de dos miembros adyacentes W, X, Y, y Z son simultáneamente -O-, -S-, -N-, o -NR'''-.

Los subíndices l, m, n y p en la Fórmula I son cada uno independientemente números enteros entre 0 y 2 inclusive de tal manera que al menos uno de l, m, n, o p no es 0. Además, la línea punteada



10 en la Fórmula I indica la opción de tener uno o más enlaces dobles.

Los sustituyentes R^3 y R^4 en la Fórmula I son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, y C(O)-R'. Alternativamente, R^3 y R^4 juntos con el átomo de boro al cual se unen forman un anillo de 5- o 6-miembros que es ya sea completamente saturado o parcialmente saturado.

15 Para los compuestos que se ajustan a la Fórmula I, D se selecciona del grupo que consiste en alquilenilo (C_3-C_5) lineal o ramificado, alquilenilo (C_2-C_8) lineal o ramificado, alquilenilo (C_2-C_8) lineal o ramificado, arileno (C_3-C_{14}), y cicloalquilenilo (C_3-C_{14}). En algunas realizaciones, uno o más -grupos CH₂- en D son opcional e independientemente reemplazados con una unidad estructural seleccionada del grupo que consiste en O, NR', S, SO, SO₂, y CR'R. Sin embargo, ninguno de dos grupos -CH₂- adyacentes en D son simultáneamente O, NR', S, SO, o SO₂.

20 Para ciertos compuestos de Fórmula I, D se ajusta a una de las fórmulas -L¹-L²-CH₂-CH₂-, -CH₂-L¹-L²-CH₂-, -CH₂-CH₂-L¹-L²-, -L¹-CH₂-CH₂-L²-, -L¹-CH₂-L²-CH₂-, o -CH₂-L¹-CH₂-L²-. Las variables L¹ y L² independientemente se seleccionan del grupo que consiste en O, NR', S, SO, SO₂, y CR'R, en donde R' y R son como se definen a continuación. En realizaciones cuando -L¹ y -L² son adyacentes entre sí, sin embargo, L¹ y L² no son simultáneamente O, NR', S, SO o un grupo SO₂. En otra realización, L¹ y L² no están presentes simultáneamente. De acuerdo con este aspecto de la invención, el enlazante D se selecciona del grupo que consiste en -L¹-CH₂-CH₂-, -CH₂-L¹-CH₂-, -CH₂-CH₂-L¹-, L²-CH₂-CH₂-, -CH₂-L²-CH₂-, -CH₂-CH₂-L²-.
25

En incluso otra realización, cualquiera de los dos grupos -CH₂- adyacentes de D opcionalmente representan dos miembros de un grupo cicloalquilenilo (C_3-C_{14}).

30 Los sustituyentes R', R'' y R''' son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, OH, S(O)R^d, S(O)₂R^d, alquilo (C_1-C_6), arilo (C_3-C_6), -NH₂, -NHalquilo (C_1-C_6), -N[alquilo (C_1-C_6)]₂, -C(O)NR^dR^e, -C(O)alquilo (C_1-C_6), -C(O)arilo (C_3-C_{14}), -C(O)Oalquilo (C_1-C_6), -C(O)Oarilo (C_3-C_{14}), cicloalquilo (C_3-C_6), heterocicloalquilo (C_3-C_{14}), -C(O)heterocicloalquilo (C_3-C_{14}), heteroarilo (C_3-C_{14}), arilo (C_3-C_{14})-alquilenilo (C_1-C_6)-, -C(O) arilo (C_3-C_{14})-alquilenilo (C_1-C_6)-, -C(O)arilo (C_3-C_{14}), cicloalquilo (C_3-C_6)-alquilenilo (C_1-C_6)-, heteroarilo (C_3-C_{14})-alquilenilo (C_1-C_6)-, heterociclo (C_3-C_{14})-alquilenilo (C_1-C_6)-.

35 Cualquier alquilo, alquilenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo es opcionalmente sustituido con uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, -COOH, -CN, -NO₂, -OH, -NR^dR^e, -NR^gS(O)₂R^h, alcoxi (C_1-C_6), arilo (C_3-C_{14}), haloalquilo (C_1-C_6) y ariloxi (C_3-C_{14}).

40 Para los compuestos de Fórmula I, R^d, R^e, R^g, y R^h se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, arilo (C_3-C_{14})-alquilenilo (C_1-C_6)-, arilo (C_3-C_{14}), hidroxialquilo (C_1-C_6), aminoalquilo (C_1-C_6), H₂Nalquilenilo (C_1-C_6)-, cicloalquilo (C_3-C_6), heterocicloalquilo (C_3-C_{14}), heteroarilo (C_3-C_{14}), arilo (C_3-C_{14})-alquilenilo (C_1-C_6)-, NR'R''C(O)-, y arilo (C_3-C_6)-cicloalquilenilo (C_3-C_{14})-.

Se debe entender que, a pesar de la descripción de la Fórmula I dada en este documento, la Fórmula I no incluye ácido 1-amino-2-(3-boronopropil)ciclohexano carboxílico, más específicamente ácido (1S, 2S)- o (1S, 2R)-1-amino-2-(3-boronopropil)ciclohexano carboxílico.

45 La presente invención también proporciona sales, estereoisómeros y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula I.

Los compuestos y formulaciones farmacéuticas de acuerdo con esta invención son útiles para tratar un número de enfermedades y condiciones, incluyendo, pero no limitando a hipertensión pulmonar, disfunción eréctil (ED),

hipertensión, aterosclerosis, enfermedad renal, asma, disfunción de las células T, lesión por isquemia reperusión, enfermedades neurodegenerativas, cicatrización de heridas, y enfermedades fibróticas.

Una realización de la presente invención, por lo tanto, es una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la Fórmula I, su sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable y un portador farmacéuticamente aceptable.

Un compuesto de acuerdo con la Fórmula I, se puede utilizar en un método para inhibir la Arginasa I, Arginasa II, o una combinación de las mismas en una célula, el método que comprende poner en contacto la célula con al menos un dicho compuesto.

Una enfermedad o condición asociada con la expresión o actividad de Arginasa I, Arginasa II, o una combinación de las mismas en un sujeto, se puede tratar o prevenir mediante la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula I. De acuerdo con lo anterior, la invención proporciona además un compuesto de Fórmula I, para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o condición asociada con la expresión o actividad de Arginasa I, Arginasa II, o una combinación de las mismas en un sujeto. También se describe el uso de un compuesto de Fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o condición asociada con la expresión o actividad de Arginasa I, Arginasa II, o una combinación de ambas enzimas en las células.

Descripción detallada

Los compuestos de la invención son inhibidores de arginasa. Específicamente, compuestos de la invención que se ajustan a la Fórmula I son análogos cíclicos de α -aminoácidos que contienen al menos un grupo que contiene boro. La presente invención también abarca formulaciones de los compuestos de Fórmula I.

Los compuestos de la invención y sus composiciones farmacéuticas son útiles en el tratamiento o la prevención de enfermedades o condiciones que se asocian con la expresión o actividad de arginasa. Ejemplos de estados de enfermedad para los que las composiciones de los compuestos de la invención encuentran aplicaciones terapéuticas incluyen, sin limitación hipertensión pulmonar, disfunción eréctil (ED), hipertensión, aterosclerosis, enfermedad renal, asma, disfunción de las células T, lesión por isquemia reperusión, enfermedades neurodegenerativas, cicatrización de heridas, y enfermedades fibróticas.

Definiciones

"Alquilo" se refiere a grupos hidrocarbilo lineales, de cadena ramificada, o cíclicos incluyendo desde 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilo puede tener desde 1 a 10 átomos de carbono o 1 a 5 átomos de carbono. Alquilo del ejemplo incluye grupos alquilo de cadena lineal tales como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, y similares, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, y similares, y también incluye isómeros de cadena ramificada de grupos alquilo de cadena lineal, por ejemplo, sin limitación, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, y similares. Así, los grupos alquilo incluyen grupos alquilo primarios, grupos alquilo secundarios y grupos alquilo terciarios.

La frase "alquilo sustituido" se refiere a alquilo sustituido en una o más posiciones, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, o incluso 6 posiciones, que los sustituyentes están unidos a cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable, con la sustitución como se describe en este documento. "Alquilo opcionalmente sustituido" se refiere a alquilo o alquilo sustituido.

Cada uno de los términos "halógeno", "haluro" y "halo" se refiere a $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, o $-\text{I}$.

Los términos "alquilenos" y "alquilenos sustituidos" se refieren a alquilo divalente y alquilo divalente sustituido, respectivamente. Los ejemplos de alquilenos incluyen, sin limitación, etileno ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$). "Alquilenos opcionalmente sustituidos" se refiere a alquilenos o alquilenos sustituidos.

"Alqueno" se refiere a, grupos hidrocarbilo de cadena lineal, ramificada, o cíclicos incluyendo desde 2 a aproximadamente 20 átomos de carbono que tienen 1-3, 1-2, o al menos un enlace doble carbono a carbono. "Alqueno sustituido" se refiere a alqueno sustituido en 1 o más, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, o incluso 6 posiciones, que los sustituyentes están unidos a cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable, con la sustitución como se describe en este documento. "Alqueno opcionalmente sustituido" se refiere a alqueno o alqueno sustituido.

El término "alquenileno" se refiere a alqueno divalente. Los ejemplos de alquenileno incluyen, sin limitación, etenileno ($\text{CH}=\text{CH}-$) y todas las formas isoméricas conformacionales y estereoisómeras de los mismos. "Alquenileno sustituido" se refiere a alqueno divalente sustituido. "Alquenileno opcionalmente sustituido" se refiere a alquenileno o alquenileno sustituido.

- 5 "Alquino o" alquinilo "se refiere a un hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene el número indicado de átomos de carbono y al menos un triple enlace. Ejemplos de un grupo alquinilo (C_2-C_8) incluyen, pero no se limitan a, acetileno, propino, 1-butino, 2-butino, 1-pentino, 2-pentino, 1-hexino, 2-hexino, 3-hexino, 1-heptino, 2-heptino, 3-heptino, 1-octino, 2-octino, 3-octino y 4-octino. Un grupo alquinilo puede estar sustituido u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe en este documento a continuación.

- 10 El término "alquinileno" se refiere a alquino divalente. Ejemplos de alquinileno incluyen, sin limitación, etinileno, propinileno. "Alquinileno sustituido" se refiere a alquino divalente sustituido.

El término "alcoxi" se refiere a un grupo $-\text{O}-$ alquilo que tiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alcoxi (C_1-C_6) incluye $-\text{O}-$ metil, $-\text{O}-$ etil, $-\text{O}-$ propil, $-\text{O}-$ isopropil, $-\text{O}-$ butil, $-\text{O}-$ sec-butil, $-\text{O}-$ tert-butil, $-\text{O}-$ pentil, $-\text{O}-$ isopentil, $-\text{O}-$ neopentil, $-\text{O}-$ hexil, $-\text{O}-$ isohexil, y $-\text{O}-$ neohexil.

- 15 El término "arilo", solo o en combinación se refiere a un sistema aromático monocíclico o anillo bicíclico tal como fenilo o naftilo. "Arilo" incluye también sistemas de anillos aromáticos que están opcionalmente condensados con un anillo de cicloalquilo, como se define en este documento.

Un "arilo sustituido" es un arilo que es sustituido independientemente con uno o más sustituyentes unidos en cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable, en donde los sustituyentes son como se describen en este documento. "Arilo opcionalmente sustituido" se refiere a arilo o arilo sustituido.

20

"Arleno" indica arilo divalente, y "arileno sustituido" se refiere a arilo divalente sustituido. "Arleno opcionalmente sustituido" se refiere a arileno o arileno sustituido.

El término "heteroátomo" se refiere a N, O, y S. Los compuestos de la invención que contienen átomos de N o S, opcionalmente se pueden oxidar a los compuestos correspondientes N-óxido, sulfóxido, o sulfona.

- 25 "Heteroarilo", solo o en combinación con cualquier otra unidad estructural descrita en este documento, se refiere a una estructura de anillo aromático monocíclico que contiene 5 o 6 átomos en el anillo, o un grupo aromático bicíclico que tiene 8 a 10 átomos, que contiene uno o más, tal como 1-4, 1-3, o 1-2, heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S, y N. Heteroarilo también pretende incluir S o N oxidados, tal como sulfinilo, sulfonilo y N-óxido de un nitrógeno terciario del anillo. Un carbono o heteroátomo es el punto de unión de la estructura del anillo heteroarilo de modo que se produce un compuesto estable. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, quinoxalilo, indolizínilo, benzo[b]tienilo, quinazolinilo, purinilo, indolilo, quinolinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tienilo, isoxazolilo, oxatiadiazolilo, isotiazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, triazolilo, furanilo, benzofurilo e indolilo.

30

Un "heteroarilo sustituido" es un heteroarilo que es sustituido independientemente, a menos que se indique lo contrario, con uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5, también 1, 2, o 3 sustituyentes, también 1 sustituyente, unido a cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable, en donde los sustituyentes son como se describen en este documento. "Heteroarilo opcionalmente sustituido" se refiere a heteroarilo o heteroarilo sustituido.

35

"Heteroarileno" se refiere a heteroarilo divalente, y "heteroarileno sustituido" se refiere a heteroarilo divalente sustituido. "Heteroarileno opcionalmente sustituido" se refiere a heteroarileno o heteroarileno sustituido.

- 40 "Heterocicloalquilo" significa un sistema anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o policíclico no aromático saturado o insaturado que tiene desde 5 a 14 átomos en el que de 1 a 3 átomos de carbono en el anillo están reemplazados por heteroátomos de O, S o N. Un heterocicloalquilo es opcionalmente condensado con benzo o heteroarilo de 5-6 miembros en el anillo, e incluye S o N oxidado, tal como sulfinilo, sulfonilo y N-óxido de un nitrógeno terciario del anillo. El punto de unión del anillo de heterocicloalquilo está en un carbono o heteroátomo de tal manera que un anillo se conserva estable. Ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen, sin limitación morfolino, tetrahidrofuranilo, dihidropiridinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, dihidrobenzofurilo, y dihidroindolilo.

45

"Heterocicloalquilo opcionalmente sustituido" indica heterocicloalquilo que es sustituido con 1 a 3 sustituyentes, por ejemplo, 1, 2 o 3 sustituyentes, unidos a cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable, en donde los sustituyentes son como se describe en este documento.

- 5 "Heteroalquilo" significa un grupo alquilo saturado que tiene desde 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono, o de 1 a 3 átomos de carbono, en el que de 1 a 3 átomos de carbono se sustituyen por heteroátomos de O, S o N. Heteroalquilo también pretende incluir S o N oxidados, tal como sulfinilo, sulfonilo y N-óxido de un nitrógeno terciario del anillo. El punto de unión del sustituyente heteroalquilo está en un átomo de manera que se forma un compuesto estable. Ejemplos de grupos heteroalquilo incluyen, pero no se limitan a, N-alquilaminoalquilo (por ejemplo, $\text{CH}_3\text{NHCH}_2-$), N,N-dialquilaminoalquilo (por ejemplo, $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2-$), y similares.
- "Heteroalquileno" se refiere a heteroalquilo divalente. El término "heteroalquileno opcionalmente sustituido" se refiere a heteroalquileno que es sustituido con 1 a 3 sustituyentes, por ejemplo, 1, 2 o 3 sustituyentes, unido a cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable, en donde los sustituyentes son como se describe en este documento.
- 10 "Heteroalqueno" significa un grupo alquilo insaturado que tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono, o de 1 a 3 átomos de carbono, en el que de 1 a 3 átomos de carbono se sustituyen por heteroátomos de O, S o N, y que tiene 1-3, 1-2, o al menos un enlace doble carbono a carbono o enlace doble carbono a heteroátomo.
- 15 "Heteroalquenileno" se refiere a heteroalqueno divalente. El término "heteroalquenileno opcionalmente sustituido" se refiere a heteroalquenileno que es sustituido con 1 a 3 sustituyentes, por ejemplo, 1, 2 o 3 sustituyentes, unidos a cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable, en donde los sustituyentes son como se describe en este documento.
- 20 El término "cicloalquilo" se refiere a sistemas de anillo monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos, o policíclico, de 3 a 14 miembros, que son ya sea saturados, insaturados o aromáticos. El heterociclo puede estar unido a través de cualquier átomo. Cicloalquilo también contempla anillos condensados en donde el cicloalquilo se fusiona a un anillo de arilo o heteroarilo como se define anteriormente. Los ejemplos representativos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, cicloisopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, fenilo, naftilo, antracilo, benzofuranilo, y benzotiofenilo. Un grupo cicloalquilo puede ser no sustituido u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe en este documento, a continuación.
- 25 El término "cicloalquileno" se refiere a cicloalquileno divalente. El término "cicloalquileno opcionalmente sustituido" se refiere a cicloalquileno que es sustituido con 1 a 3 sustituyentes, por ejemplo, 1, 2 o 3 sustituyentes, unido a cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable, en donde los sustituyentes son como se describe en este documento.
- 30 El término "nitrilo o ciano" se puede utilizar indistintamente y se refiere a un grupo $-\text{CN}$ que está unido a un átomo de carbono de un anillo heteroarilo, anillo arilo y un anillo heterocicloalquilo.
- El término "oxo" se refiere a un átomo $=\text{O}$ unido a un (C_3-C_8) saturado o insaturado cíclico o una unidad estructural (C_1-C_8) acíclica. El átomo $=\text{O}$ puede estar unido a un átomo de carbono, azufre, y nitrógeno que es parte de la unidad estructural cíclica o acíclica.
- 35 El término "amina o amino" se refiere a un grupo $-\text{NR}^d\text{R}^e$ en donde R^d y R^e cada uno independientemente se refiere a un hidrógeno, grupo alquilo (C_1-C_8), arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, haloalquilo (C_1-C_8), e hidroxialquilo (C_1-C_8).
- El término "amida" se refiere a un grupo $-\text{NR}'\text{R}''\text{C}(\text{O})-$ en donde R' y R'' cada uno independientemente se refiere a un hidrógeno, alquilo (C_1-C_8), o arilo (C_3-C_6).
- El término "carboxamido" se refiere a un grupo $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ en donde R' y R'' cada uno independientemente se refiere a un hidrógeno, alquilo (C_1-C_8), o arilo (C_3-C_6).
- 40 El término "ariloxi" se refiere a un grupo $-\text{O}-$ arilo que tiene el número indicado de átomos de carbono. Los ejemplos de grupos ariloxi incluyen, pero no se limitan a, fenoxi, naftoxi y ciclopropenooxi.
- 45 El término "haloalcoxi" se refiere a un grupo $-\text{O}-$ alquilo (C_1-C_6) en donde uno o más átomos de hidrógeno en el grupo alquilo C_1-C_8 se sustituye con un átomo de halógeno, que puede ser el mismo o diferente. Los ejemplos de grupos haloalcoxi incluyen, pero no se limitan a, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 4-clorobutoxi, 3-bromopropiloxi, pentacloroetoxi, y 1,1,1-trifluoro-2-bromo-2-cloroetoxi.
- El término "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene el número indicado de átomos de carbono en donde uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se sustituye con un grupo $-\text{OH}$. Los ejemplos de grupos hidroxialquilo incluyen, pero no se limitan a, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, y versiones ramificadas de los mismos.

- El término "alquilsulfonilo" se refiere a un grupo alquilo (C_1-C_6) en donde uno o más átomos de hidrógeno en el grupo alquilo C_1-C_6 se sustituye con un grupo $-S(O)^a$. El subíndice "a" puede ser ya sea 1 o 2, con el fin de dar un sulfóxido de alquilo (grupo sulfínico), o un alquilo sulfona, respectivamente. Los ejemplos de grupos alquilsulfonilo incluyen, pero no se limitan a dimetilsulfóxido, etilmetil sulfóxido, y metilvinilsulfona.
- 5 El término "haloalquilo", se refiere a un grupo alquilo (C_1-C_6) en donde uno o más átomos de hidrógeno en el grupo alquilo C_1-C_6 se sustituye con un átomo de halógeno, que puede ser el mismo o diferente. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, pentacloroetilo y 1,1,1-trifluoro-2-bromo-2-cloroetilo.
- 10 El término "aminoalquilo" se refiere a un grupo alquilo (C_1-C_6) en donde uno o más átomos de hidrógeno en el grupo alquilo C_1-C_6 se sustituye con un grupo $-NR^dR^e$, donde R^d y R^e pueden ser iguales o diferentes, por ejemplo, R^d y R^e cada uno independientemente se refiere a un hidrógeno, grupo alquilo (C_1-C_8), arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, haloalquilo (C_1-C_8), cicloalquilo (C_3-C_6) y hidroxialquilo (C_1-C_6). Los ejemplos de grupos aminoalquilo incluyen, pero no se limitan a, aminometilo, aminoetilo, 4-aminobutilo y 3-aminobutililo.
- 15 El término "tioalquilo" o "alquiltio" se refiere a un grupo alquilo (C_1-C_6) en donde uno o más átomos de hidrógeno en el grupo alquilo C_1-C_6 se sustituye con un grupo $-SR^f$, en donde R^f se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) y arilo (C_3-C_{14}).
- "Amino alquilenos (C_1-C_6)" se refiere a un alquilenos divalente en donde uno o más átomos de hidrógeno en el grupo alquilenos C_1-C_6 se sustituye con un grupo $-NR^gR^h$. Ejemplos de amino alquilenos (C_1-C_6) incluyen, pero no se limitan a, aminometileno, aminoetileno, 4-aminobutileno y 3-aminobutilileno.
- 20 El término "sulfonamida" se refiere a un grupo $-NR^gS(O)_2R^h$ donde R^g y R^h cada uno independientemente se refiere a un hidrógeno, grupo alquilo (C_1-C_8), arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, haloalquilo (C_1-C_8), y hidroxialquilo (C_1-C_6).
- El término "sulfóxido" se refiere a un grupo $-S(O)-$ en el que el átomo de azufre está unido covalentemente a dos átomos de carbono.
- 25 El término "sulfona" se refiere a un compuesto químico que contiene un grupo funcional sulfonilo ($S(O)_2$) unido a dos átomos de carbono. El átomo central hexavalente de azufre se une doble a cada uno de dos átomos de oxígeno y está covalentemente unido a través de enlaces simples a cada uno de dos átomos de carbono.
- Un "hidroxilo" o "hidroxi" se refiere a un grupo $-OH$.
- 30 El término "arilo (C_3-C_{14})-alquilenos (C_1-C_6)" se refiere a un alquilenos divalente en donde uno o más átomos de hidrógeno en el grupo alquilenos C_1-C_6 se sustituye por un grupo arilo (C_3-C_{14}). Ejemplos de grupos arilo (C_3-C_{14})-alquilenos (C_1-C_6) incluyen sin limitación 1-fenilbutileno, fenil-2-butileno, 1-fenil-2-metilpropileno, fenilmetileno, fenilpropileno, y naftiletileno.
- El término "heteroarilo (C_3-C_{14})-alquilenos (C_1-C_6)" se refiere a un alquilenos divalente en donde uno o más átomos de hidrógeno en el grupo alquilenos C_1-C_6 se sustituye un grupo heteroarilo (C_3-C_{14}). Ejemplos de grupos heteroarilo (C_3-C_{14})-alquilenos (C_1-C_6) incluyen sin limitación 1-piridilbutileno, quinolinil-2-butileno y 1-piridil-2-metilpropileno.
- 35 El término "heterocicloalquilo (C_3-C_{14})-alquilenos (C_1-C_6)" se refiere a un alquilenos divalente en donde uno o más átomos de hidrógeno en el grupo alquilenos C_1-C_6 se sustituye por un grupo heterocicloalquilo (C_3-C_{14}). Ejemplos de grupos heterocicloalquilo (C_3-C_{14})-alquilenos (C_1-C_6) incluyen sin limitación 1-morfolinopropileno, azetidil-2-butileno y 1-tetrahidrofuranyl-2-metilpropileno.
- 40 El término "heteroarilo (C_3-C_{14})-heterocicloalquilenos (C_1-C_{14})" se refiere a un heterocicloalquilenos divalente en donde uno o más átomos de hidrógeno en el grupo heterocicloalquilenos C_1-C_6 se sustituye por un grupo heteroarilo (C_3-C_{14}). Ejemplos de grupos heteroarilo (C_3-C_{14})-heterocicloalquilenos (C_1-C_6) incluyen sin limitación piridilazetidileno y 4-quinolino-1-piperazinileno.
- 45 El término "arilo (C_3-C_{14})-heterocicloalquilenos (C_1-C_{14})" se refiere a un heterocicloalquilenos divalente en donde uno o más átomos de hidrógeno en el grupo heterocicloalquilenos C_1-C_{14} se sustituye por un grupo arilo (C_3-C_{14}). Ejemplos de grupos arilo (C_3-C_{14})-heterocicloalquilenos (C_1-C_{14}) incluyen sin limitación 1-naftil-piperazinileno, fenilazetidileno, y fenilpiperidinileno.
- El término "arilo (C_3-C_{14})-alquilo (C_1-C_6)-heterocicloalquilenos (C_1-C_{14})" se refiere a un heterocicloalquilenos divalente en donde uno o más átomos de hidrógeno en el grupo heterocicloalquilenos C_1-C_{14} se sustituyen por un grupo alquilo (C_1-

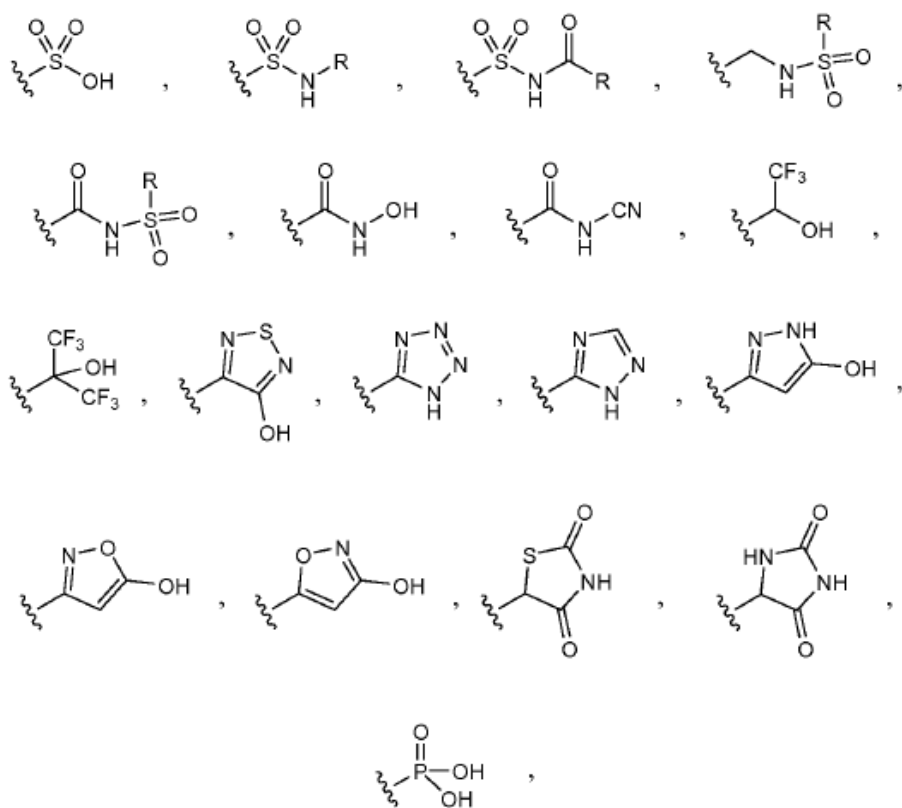
C₆) que es sustituido adicionalmente reemplazando uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo (C₁–C₆) con un grupo arilo (C₃–C₁₄).

5 El término "heteroarilo (C₃–C₁₄)–alquilo (C₁–C₆)–heterocicloalquileno (C₁–C₁₄)" se refiere a un heterocicloalquileno divalente en donde uno o más átomos de hidrógeno en el grupo heterocicloalquileno C₁–C₁₄ se sustituye por un grupo alquilo (C₁–C₆) que es sustituido adicionalmente reemplazando uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo (C₁–C₆) con un grupo heteroarilo (C₃–C₁₄).

10 El término "heterocicloalquilo (C₃–C₁₄)–alquilo (C₁–C₆)–heterocicloalquileno (C₁–C₁₄)" se refiere a un heterocicloalquileno divalente en donde uno o más átomos de hidrógeno en el grupo heterocicloalquileno C₁–C₁₄ se sustituye por un grupo alquilo (C₁–C₆) que es sustituido adicionalmente reemplazando uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo (C₁–C₆) con un grupo heterocicloalquilo (C₃–C₁₄).

El término "arilo (C₃–C₁₄)–cicloalquileno (C₁–C₁₄)" se refiere a un cicloalquileno divalente que es monocíclico, bicíclico o policíclico y en donde uno o más átomos de hidrógeno en el grupo cicloalquileno (C₁–C₁₄) se sustituye por un grupo arilo (C₃–C₁₄). Ejemplos de grupos arilo (C₃–C₁₄)–cicloalquileno (C₁–C₁₄) incluyen sin limitación fenilciclobutileno, fenilciclopropileno y 3-fenil-2-metilbutileno-1-ona.

15 El sustituyente –CO₂H, puede ser reemplazado con reemplazos bioisostéricos tales como:



y similares, en donde R tiene la misma definición que R' y R'' como se define en este documento. Véase, por ejemplo, THE PRACTICE OF MEDICINAL CHEMISTRY (Academic Press: New York, 1996), en la página 203.

20 El compuesto de la invención puede existir en diversas formas isómeras, incluyendo isómeros de configuración, geométricos y conformacionales, incluyendo, por ejemplo, conformaciones –cis o –trans. Los compuestos de la presente invención también pueden existir en una o más formas tautoméricas, incluyendo tanto los tautómeros individuales como mezclas de tautómeros. Se pretende que el término "isómero" abarque todas las formas isómeras de un compuesto de esta invención, incluyendo formas tautómeras del compuesto. Los compuestos de la presente invención también pueden existir en las formas de cadena abierta o ciclados. En algunos casos uno o más de las formas cicladas pueden resultar de la pérdida de agua. La composición específica de la cadena abierta y formas cicladas puede depender de cómo el compuesto se aísla, almacena o administra. Por ejemplo, el compuesto puede existir principalmente en una forma de

25

cadena abierta bajo condiciones ácidas pero cíclicas en condiciones neutras. Todas las formas se incluyen en la invención.

Algunos compuestos descritos en este documento pueden tener centros asimétricos y por lo tanto existir en diferentes formas enantioméricas y diastereoméricas. Un compuesto de la invención puede ser en forma de un isómero óptico o un diastereómero. De acuerdo con lo anterior, la invención abarca compuestos de la invención y sus usos como se describe en este documento en forma de sus isómeros ópticos, diastereoisómeros y mezclas de los mismos, incluyendo una mezcla racémica. Los isómeros ópticos de los compuestos de la invención se pueden obtener por técnicas conocidas tales como la síntesis asimétrica, cromatografía quiral, tecnología de lecho móvil simulado o por separación química de estereoisómeros mediante el empleo de agentes de resolución ópticamente activos.

A menos que se indique lo contrario, "estereoisómero" significa un estereoisómero de un compuesto que está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por lo tanto, un compuesto estereoméricamente puro que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro que tiene dos centros quirales será sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, por ejemplo mayor de aproximadamente 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente 97 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

Si hay una discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a esa estructura, entonces la estructura representada controla. Además, si la estereoquímica de una estructura o una porción de una estructura no se indica, por ejemplo, con líneas en negrita o discontinuas, la estructura o porción de la estructura se debe interpretar como que abarca todos los estereoisómeros de la misma. En algunos casos, sin embargo, cuando existe más de un centro quiral, las estructuras y nombres pueden ser representados como enantiómeros individuales para ayudar a describir la estereoquímica relativa. Los expertos en el arte de la síntesis orgánica sabrán si los compuestos se preparan en forma de enantiómeros individuales de los métodos utilizados para prepararlos.

En esta descripción, una "sal farmacéuticamente aceptable" es una sal de ácido o base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable, de un compuesto de la invención. Las sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen, por ejemplo, sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos, sales de amonio, sales solubles en agua e insolubles en agua, tales como sales acetato, amonato (4,4-diaminoetilbeno-2, 2 – disulfonato), bencenosulfonato, benzonato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, calcio, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, clavulanato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexafluorofosfato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de N-metilglucamina amonio, 3-hidroxi –2– naftoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato (1,1-meteno-bis-2– hidroxi-3-naftoato, embonato), pantotenato, fosfato/difosfato, picrato, poligalacturonato, propionato, ptoluenosulfonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, sulfosalicilato, suramato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietioduro, y valerato. Una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. En este caso, la sal farmacéuticamente aceptable puede tener múltiples contraiones. Por lo tanto, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.

Los términos "tratar", "que trata" y "tratamiento" se refieren a la mejora o la erradicación de una enfermedad o los síntomas asociados con una enfermedad. En ciertas realizaciones, tales términos se refieren a minimizar la propagación o el empeoramiento de la enfermedad resultante de la administración de uno o más agentes profilácticos o terapéuticos a un paciente con dicha enfermedad.

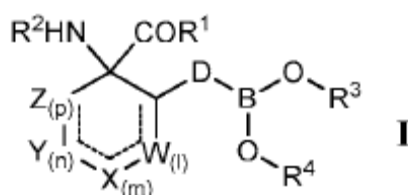
Los términos "prevenir", "que previene" y "prevención" se refieren a la prevención de la aparición, recurrencia o propagación de la enfermedad en un paciente que resulta de la administración de un agente profiláctico o terapéutico.

El término "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de la invención u otro ingrediente activo suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico o profiláctico en el tratamiento o prevención de una enfermedad o retrasar o minimizar los síntomas asociados con una enfermedad. Además, una cantidad terapéuticamente eficaz con respecto a un compuesto de la invención significa la cantidad de agente terapéutico solo, o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o prevención de una enfermedad. Se utiliza en conexión con un compuesto de la invención, el término puede abarcar una cantidad que mejora la terapia global, reduce o evita síntomas o causas de la enfermedad, o aumenta la eficacia terapéutica o sinergias con otro agente terapéutico.

Los términos "modular", "modulación" y similares se refieren a la capacidad de un compuesto para aumentar o disminuir la función o actividad de, por ejemplo, Arginasa I o Arginasa II. Se pretende que la "modulación", en sus diversas formas, abarque inhibición, antagonismo, antagonismo parcial, activación, agonismo y/o agonismo parcial de la actividad asociada con arginasa. Los inhibidores de arginasa son compuestos que, por ejemplo, se unen a, bloquean parcial o totalmente la estimulación, disminuyen, previenen, retrasan la activación, inactivan, desensibilizan, o inhiben la expresión de la transducción de señales. La capacidad de un compuesto para modular la actividad de arginasa se puede demostrar en un ensayo enzimático o un ensayo basado en células.

Un "paciente" o "sujeto" incluye un animal, tal como un humano, vaca, caballo, oveja, cordero, cerdo, pollo, pavo, codorniz, gato, perro, ratón, rata, conejo o conejillo de indias. El animal puede ser un mamífero tal como un no primate y un primate (por ejemplo, mono y humano). En una realización, un paciente es un humano, tal como un humano infante, niño, adolescente o adulto.

La presente invención se refiere a análogos cíclicos de α -aminoácidos. Más particularmente, los compuestos de la invención contienen al menos un grupo que contiene boro como se muestra en la Fórmula I:

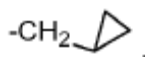


Para los compuestos de Fórmula I, D se selecciona del grupo que consiste en alquileo (C_3-C_5) lineal o ramificado, alquenileno (C_2-C_8) lineal o ramificado, alquinileno (C_2-C_8) lineal o ramificado, arileno (C_3-C_{14}), y cicloalquileo (C_3-C_{14}). En una realización, uno o más $-CH_2-$ en D son opcional e independientemente reemplazados con una unidad estructural seleccionada del grupo que consiste en O, NR' , S, SO, SO_2 , y $CR'R''$. Para los compuestos de acuerdo con la Fórmula I, sin embargo, dos grupos $-CH_2-$ adyacentes en D no pueden ser simultáneamente O, NR' , S, SO, o SO_2 .

De acuerdo con una realización, D tiene la fórmula $-L^1-L^2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-L^1-L^2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-L^1-L^2-$, $-L^1-CH_2-CH_2-L^2-$, $-L^1-CH_2-L^2-CH_2-$, o $-CH_2-L^1-CH_2-L^2-$. Las variables L^1 y L^2 independientemente se seleccionan del grupo que consiste en O, NR' , S, SO, SO_2 , y $CR'R''$, en donde R' y R'' son como se definen a continuación. En realizaciones en donde $-L^1$ y $-L^2$ son adyacentes entre sí, $-L^1$ y $-L^2$ no son simultáneamente O, NR' , S, SO o un grupo SO_2 .

En otra realización, L^1 y L^2 no están presentes simultáneamente. De acuerdo con este aspecto de la invención, el enlazante D se selecciona del grupo que consiste en $-L^1-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-L^1-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-L^1-$, $L^2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-L^2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-L^2-$.

En otra realización, D contiene un anillo cicloalquilenilo (C_3-C_{14}), en la cual dos miembros de anillo constituyen dos grupos $-CH_2-$ adyacentes en D, teniendo cada uno un átomo de hidrógeno eliminado. Así, por ejemplo, cuando D es propileno los átomos C_2 y C_3 cada uno puede omitir un átomo de hidrógeno con el fin de acoplar un grupo $-CH_2-$ para formar un anillo ciclopropilo como se ilustra por la siguiente unidad estructural.



Para los compuestos de Fórmula I, R^1 puede ser $-OH$, OR^a , o NR^bR^c , R^2 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, y alquilo (C_1-C_6)- $C(O)-$ y W, X, Y, y Z son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en un enlace, $-C(R')(R'')$, $-C(R''')_2-$, $-CR''''-$, $-NR''''-$, $-N-$, $-O-$, $-C(O)-$, y $-S-$.

En una realización, la invención proporciona los compuestos de Fórmula I, en la cual D es propileno, R^1 es $-OH$, cada uno de R^2 , R^3 y R^4 son hidrógeno, cada uno de W, Y y Z son cada uno $-CH_2$ y $l+m+n+p=3$. Alternativamente, uno cualquiera de W, Y o Z es $-O-$, $-S-$, o $-NH-$ y los dos grupos restantes son cada uno independientemente $-CH_2$. Conforme a lo recomendado, por lo tanto, los compuestos que se ajustan a la Fórmula I incluyen análogos de tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno y pirrolidina respectivamente.

En otra realización, se proporcionan los compuestos de Fórmula I en la cual D es propileno, R^1 es $-OH$, cada uno de R^2 , R^3 y R^4 son hidrógeno, cada uno de W, Y y Z son grupos $-CH_2$, X es $-NH$ y $l+m+n+p=4$. Alternativamente, W, X, Y y Z

son cada uno grupos $-\text{CH}_2$ para proporcionar los compuestos de Fórmula I que son análogos del ácido 1-aminociclohexano carboxílico.

También se contemplan los compuestos de Fórmula I, en la cual R^1 es $-\text{OR}^a$ o NR^bR^c , R^2 se selecciona del grupo que consiste en un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, cicloalquilo (C_3-C_6)- $\text{C}(\text{O})-$, cicloalquilo (C_3-C_6) y alquilo (C_1-C_6)- $\text{C}(\text{O})-$, y cada uno de R^3 y R^4 independientemente se selecciona de alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, o $\text{C}(\text{O})-\text{R}^i$, o R^3 y R^4 juntos con el átomo de boro al cual se unen forman un anillo de 5- o 6-miembros que es completamente saturado, o parcialmente saturado, donde los sustituyentes R^a , R^b y R^c son como se definen.

Por lo tanto, para ciertos compuestos de Fórmula I, el sustituyente R^a se puede seleccionar del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) de cadena lineal o ramificada, cicloalquilo (C_3-C_8), arilo (C_3-C_{14}), heterocicloalquilo (C_3-C_{14})-alquilenos (C_1-C_6)-, heteroarilo (C_3-C_{14})-alquilenos (C_1-C_6)-, y arilo (C_3-C_{14})-alquilenos (C_1-C_6)-, y cada uno de R^b y R^c independientemente se seleccionan del grupo que consiste en H, $-\text{OH}$, alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, $-\text{SO}_2$ -alquilo (C_1-C_6), arilo (C_3-C_{14})- SO_2 -, heterocicloalquilo (C_3-C_{14})-alquilenos (C_1-C_6)-, y heteroarilo (C_3-C_{14})-alquilenos (C_1-C_6)-.

En una realización, W, X, Y y Z junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo. El anillo puede contener uno o más enlaces dobles que están representados por una línea punteada



Los sustituyentes R^i , R^j y R^k para los compuestos de Fórmula I se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, OH, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$, alquilo (C_1-C_8), arilo (C_3-C_6), $-\text{NH}_2$, $-\text{NHalquilo}$ (C_1-C_6), $-\text{N}[\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6)]_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{alquilo}$ (C_1-C_6), $-\text{C}(\text{O})\text{arilo}$ (C_3-C_{14}), $-\text{C}(\text{O})\text{Oalquilo}$ (C_1-C_6), $-\text{C}(\text{O})\text{Oarilo}$ (C_3-C_{14}), cicloalquilo (C_3-C_6), heterocicloalquilo (C_3-C_{14}), heteroarilo (C_3-C_{14}), arilo (C_3-C_{14})-alquilenos (C_1-C_6)-, cicloalquilo (C_3-C_6)-alquilenos (C_1-C_6)-, heteroarilo (C_3-C_{14})-alquilenos (C_1-C_6)-, y heterociclo (C_3-C_{14})-alquilenos (C_1-C_6)-.

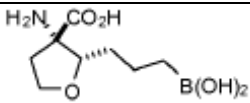
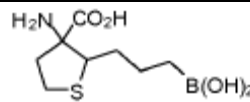
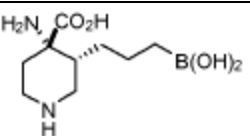
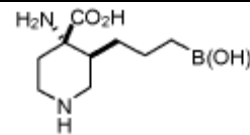
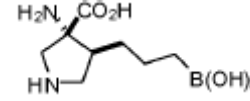
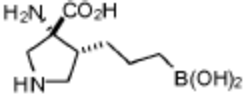
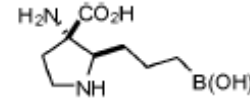
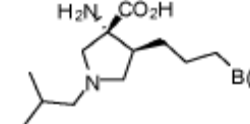
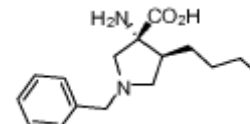
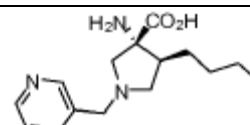
Por otra parte, para los compuestos que se ajustan a la Fórmula I, cualquier alquilo, alquilenos, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, $-\text{COOH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NR}^d\text{R}^e$, $-\text{NR}^g\text{S}(\text{O})_2\text{R}^h$, alcoxi (C_1-C_6), y ariloxi (C_3-C_{14}), siendo cada uno de R^d , R^e , R^g , y R^h independientemente seleccionado del grupo que consiste en $-\text{H}$, alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, arilo (C_3-C_{14})-alquilenos (C_1-C_6)-, arilo (C_3-C_{14}), hidroxialquilo (C_1-C_6), aminoalquilo (C_1-C_6), $\text{H}_2\text{Nalquilenos}$ (C_1-C_6)-, cicloalquilo (C_3-C_6), heterocicloalquilo (C_3-C_{14}), heteroarilo (C_3-C_{14}), arilo (C_3-C_{14})-alquilenos (C_1-C_6)-, $\text{NR}^i\text{R}^j\text{C}(\text{O})-$, y arilo (C_3-C_6)- cicloalquilenos (C_3-C_{14})-.

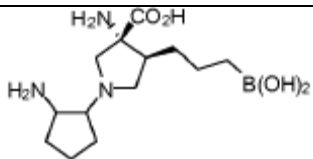
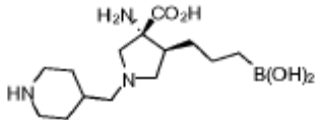
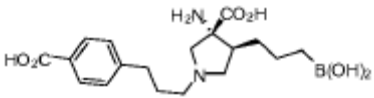
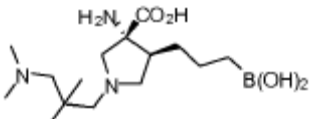
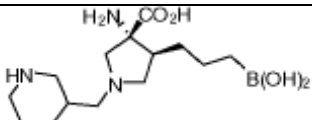
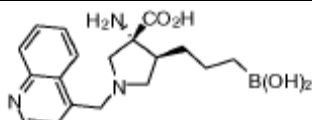
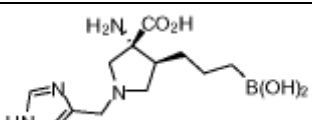
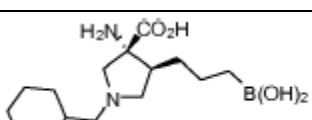
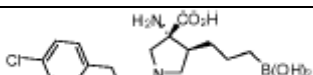
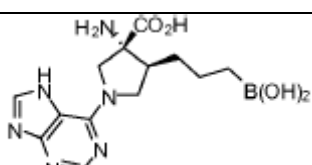
Se debe entender que, a pesar de las disposiciones anteriores, la Fórmula I no incluye ácido 1-amino-2-(3-boronopropil)ciclohexano carboxílico, tal como ácido (1S, 2S)-1-amino-2-(3-boronopropil)ciclohexano carboxílico y ácido (1S, 2R)-1-amino-2-(3-boronopropil)ciclohexano carboxílico.

Los compuestos de Fórmula I de ejemplo incluyen, sin limitación, los que se muestran a continuación en la Tabla 1.

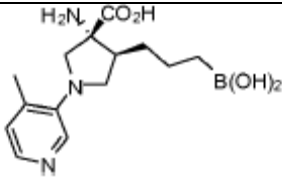
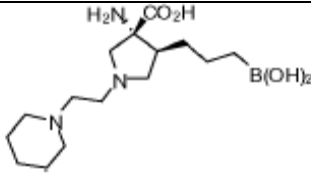
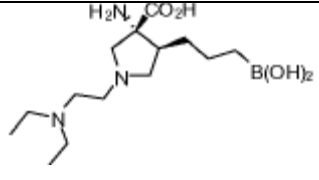
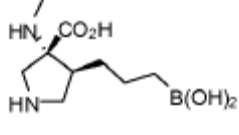
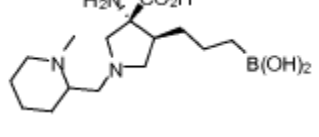
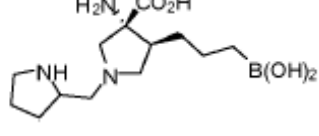
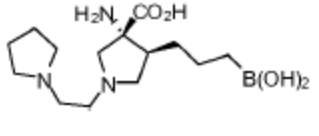
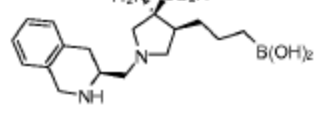
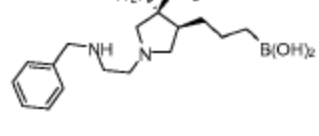
Tabla 1

Ej. #	Estructura*	Nombre
1		ácido (1S,2S)-1-amino-2-(3-boronopropil)ciclopentanocarboxílico
2		ácido (1S,2R)-1-amino-2-(3-boronopropil)ciclopentanocarboxílico
3		ácido (2R,3S)-3-amino-2-(3-boronopropil)tetrahydrofuran-3-carboxílico

Ej. #	Estructura*	Nombre
4		ácido (2S,3S)-3-amino-2-(3-boronopropil)tetrahidrofuran-3-carboxílico
5		ácido 3-amino-2-(3-boronopropil)tetrahidrotiofeno-3-carboxílico
6		ácido (3R,4S)-4-amino-3-(3-boronopropil)piperidina-4-carboxílico
7		ácido (3S,4S)-4-amino-3-(3-boronopropil)piperidina-4-carboxílico
8		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico
9		ácido (3R,4R)-3-amino-4-(3-boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico
10		ácido (2R,3S)-3-amino-2-(3-boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico
11		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-isobutylpirrolidina-3-carboxílico
12		ácido (3R,4S)-3-amino-1-bencil-4-(3-boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico
13		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(piridin-3-ilmetil)pirrolidina-3-carboxílico

Ej. #	Estructura*	Nombre
14		ácido (3R,4S)-3-amino-1-(2-aminociclopentil)-4-(3-boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico
15		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(piperidin-4-ilmetil)pirrolidina-3-carboxílico
16		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(3-(4-carboxifenil)propil)pirrolidina-3-carboxílico
17		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil)pirrolidina-3-carboxílico
18		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(piperidin-3-ilmetil)pirrolidina-3-carboxílico
19		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(quinolin-4-ilmetil)pirrolidina-3-carboxílico
20		ácido (3R,4S)-1-((1H-imidazol-4-il)metil)-3-amino-4-(3-boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico
21		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(piperidin-2-ilmetil)pirrolidina-3-carboxílico
22		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(3-(4-clorofenil)propil)pirrolidina-3-carboxílico
23		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(7H-purin-6-il)pirrolidina-3-carboxílico

Ej. #	Estructura*	Nombre
24		ácido (3R,4S)-3-amino-1-(2-aminoetil)-4-(3-boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico
25		ácido 5-((3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-3-carboxipirrolidin-1-il)nicotínico
26		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(piperidin-4-il)pirrolidina-3-carboxílico
27		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1,3'-bipirrolidina-3-carboxílico
28		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(piperidin-3-il)pirrolidina-3-carboxílico
29		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(piridin-2-ilmetil)pirrolidina-3-carboxílico
30		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(4-carboxiciclohexil)pirrolidina-3-carboxílico
31		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidina-3-carboxílico

Ej. #	Estructura*	Nombre
32		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(4-metilpiridin-3-il)pirrolidina-3-carboxílico
33		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(2-(piperidin-1-il)etil)pirrolidina-3-carboxílico
34		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(2-(dietilamino)etil)pirrolidina-3-carboxílico
35		ácido (3R,4S)-4-(3-boronopropil)-3-(metilamino)pirrolidina-3-carboxílico
36		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-((1-metilpiperidin-2-il)metil)pirrolidina-3-carboxílico
37		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)pirrolidina-3-carboxílico
38		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)pirrolidina-3-carboxílico
39		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(((S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metil)pirrolidina-3-carboxílico
40		ácido (3R,4S)-3-amino-1-(2-(bencilamino)etil)-4-(3-boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico

Ej. #	Estructura*	Nombre
41		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(2-(3,4-diclorobencilamino) etil)pirrolidina-3-carboxílico
42		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(4-clorofenilcarbamoil)pirrolidina-3-carboxílico
43		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-((S)-pirrolidina-2-carbonil)pirrolidina-3-carboxílico
44		ácido (3R,4S)-3-amino-1-(2-aminociclohexil)-4-(3-boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico
45		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(2-(4-clorofenil)acetil)pirrolidina-3-carboxílico
46		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(4-fluorobenzoil)pirrolidina-3-carboxílico
47		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(4-metoxibenzoil)pirrolidina-3-carboxílico
48		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(4-fluorofenilcarbamoil)pirrolidina-3-carboxílico
49		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-((7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il) metil)pirrolidina-3-carboxílico

Ej. #	Estructura*	Nombre
50		ácido (3R,4S)-3-amino-1-(2-aminofenilsulfonil)-4-(3- boronopropil) pirrolidina-3-carboxílico
51		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-((6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metil) pirrolidina-3-carboxílico
52		ácido (3R,4S)-3-amino-1-(2-(bifenil-4-ilamino)etil)-4-(3- boronopropil) pirrolidina-3-carboxílico
53		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carbonil)pirrolidina-3-carboxílico
54		ácido (3R,4S)-3-amino-1-(2-amino- 3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoil)-4-(3- boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico
55		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-((7-(trifluorometil)-1,2,3,4- tetrahidroisoquinolin-3-il)metil)pirrolidina-3-carboxílico
56		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoline-3-carbonil)pirrolidina-3-carboxílico
57		ácido (3R,4S)-3-amino-1-(2-amino-3-fenilpropil)-4-(3- boronopropil) pirrolidina-3-carboxílico
58		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(2-(metilamino)-3-fenilpropanoil) pirrolidina-3-carboxílico
59		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-((5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metil)pirrolidina-3-carboxílico

Ej. #	Estructura*	Nombre
60		ácido (3R,4S)-3-amino-1-(2-(bencilamino)acetil)-4-(3-boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico
61		ácido (1S,2S,4S)-1,4-diamino-2-(3-boronopropil)ciclopentanocarboxílico
62		ácido (1S,2S,4S)-1-amino-4-(bencilamino)-2-(3-boronopropil)ciclopentanocarboxílico
63		ácido (1S,2S,4S)-1-amino-2-(3-boronopropil)-4-(dimetilamino)ciclopentanocarboxílico
64		ácido (1S,2S,4R)-1-amino-4-(aminometil)-2-(3-boronopropil)ciclopentanocarboxílico
65		ácido (1S,2S,4S)-1-amino-4-(aminometil)-2-(3-boronopropil)ciclopentanocarboxílico
66		ácido (1S,2S,4R)-1-amino-4-(2-aminoetil)-2-(3-boronopropil)ciclopentanocarboxílico

Composiciones farmacéuticas y dosificaciones

Los compuestos de Fórmula I se administran a un paciente o sujeto en necesidad de tratamiento ya sea solos o en combinación con otros compuestos que tienen actividades biológicas similares o diferentes. Por ejemplo, los compuestos y composiciones de la invención pueden ser administrados en una terapia de combinación, es decir, ya sea simultáneamente en formas de dosificación individuales o separadas o en formas de dosificación separadas dentro de horas o días de diferencia. Ejemplos de tales terapias de combinación incluyen la administración de las composiciones y los compuestos de fórmula I con otros agentes utilizados para tratar la disfunción eréctil, hipertensión pulmonar, hipertensión, asma, inflamación, isquemia de reperfusión, infarto de miocardio, aterosclerosis, respuesta inmune, psoriasis y cicatrización de heridas. Los compuestos apropiados para su uso en la terapia de combinación incluyen, pero no se limitan a:

Disfunción eréctil: sildenafil, vardenafil, tadalafil y alprostadil.

Hipertensión pulmonar/Hipertensión: epoprostenol, iloprost, bosentan, amlodipina, diltiazem, nifedipina, ambrisentan y warfarina.

Asma: fluticasona, budesonida, mometasona, flunisolida, beclometasona, montelukast, zafirlukast, zileuton, salmeterol, formoterol, teofilina, albuterol, levalbuterol, pirbuterol, ipratropio, prednisona, metilprednisolona, omalizumab, corticosteroides y cromolina.

5 Arteriosclerosis: atorvastatina, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, rosuvastatina, gemfibrozil, fenofibrato, ácido nicotínico, clopidogrel.

10 La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con la Fórmula I o una sal, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable en mezcla con un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición contiene, además, de acuerdo con las prácticas aceptadas de composición farmacéutica, uno o más agentes terapéuticos adicionales, excipientes, diluyentes, adyuvantes, estabilizantes, emulsionantes, conservantes, colorantes, soluciones reguladoras, agentes que imparten sabores farmacéuticamente aceptables.

En una realización, la composición farmacéutica comprende un compuesto seleccionado entre los que se ilustran en la Tabla 1 o una sal, solvato, estereoisómero o tautómero del mismo farmacéuticamente aceptable, y un portador farmacéuticamente aceptable.

15 Las composiciones de la invención se pueden administrar por vía oral, tópica, parenteral, por inhalación o pulverización o por vía rectal en formulaciones unitarias de dosificación. El término parenteral tal como se utiliza en este documento incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, inyección intraesternal o técnicas de infusión.

20 Las composiciones orales apropiadas de acuerdo con la invención incluyen, sin limitación comprimidos, trociscos, comprimidos para deshacer en la boca, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires.

Se abarcan dentro del alcance de la invención las composiciones farmacéuticas apropiadas para dosificaciones unitarias individuales que comprenden un compuesto de la invención su estereoisómero, sal, solvato, hidrato, o tautómero farmacéuticamente aceptable y un portador farmacéuticamente aceptable.

25 Las composiciones de la invención apropiadas para uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Por ejemplo, las formulaciones líquidas de los compuestos de la invención contienen uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar del inhibidor de arginasa.

30 Para composiciones de comprimidos, el ingrediente activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables se utiliza para la fabricación de comprimidos. Ejemplos de tales excipientes incluyen, sin limitaciones, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden estar recubiertos mediante técnicas de recubrimiento conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y de ese modo proporcionar una acción terapéutica sostenida durante un período de tiempo deseado. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

40 Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina duras en donde el ingrediente activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

45 Para las suspensiones acuosas, el compuesto de la invención se mezcla con excipientes apropiados para el mantenimiento de una suspensión estable. Ejemplos de tales excipientes incluyen, sin limitación, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma de acacia.

50 Las suspensiones orales también pueden contener agentes de dispersión o de humectación, tal como fosfátido de origen natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileño con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo polietileno monooleato de sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo,

etilo, o n-propil p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

5 Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo los ingredientes activos en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico.

Los agentes edulcorantes tales como los expuestos anteriormente, y agentes aromatizantes se pueden adicionar para proporcionar preparaciones orales agradables al paladar. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

10 Los polvos y gránulos dispersables apropiados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes, excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

15 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite-en-agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de éstos. Agentes emulsionantes apropiados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo, goma arábiga o goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, por ejemplo, soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, anhídridos, por ejemplo, monooleato de sorbitán, y productos de condensación de los dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitán. 20 Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante y agentes aromatizantes y colorantes. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de un inyectable estéril, una suspensión acuosa 25 o una suspensión oleaginosa. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida utilizando los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito 30 cualquier aceite fijo blando se puede emplear incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

Los compuestos de Fórmula I general, se pueden administrar también en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante 35 apropiado que es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.

Las composiciones para administraciones parenterales se administran en un medio estéril. Dependiendo del vehículo utilizado y la concentración de la concentración del fármaco en la formulación, la formulación parenteral puede ser ya sea una suspensión o una solución que contiene el fármaco disuelto. Los adyuvantes tales como anestésicos locales, 40 conservantes y agentes reguladores también se pueden adicionar a las composiciones parenterales.

Síntesis de compuestos

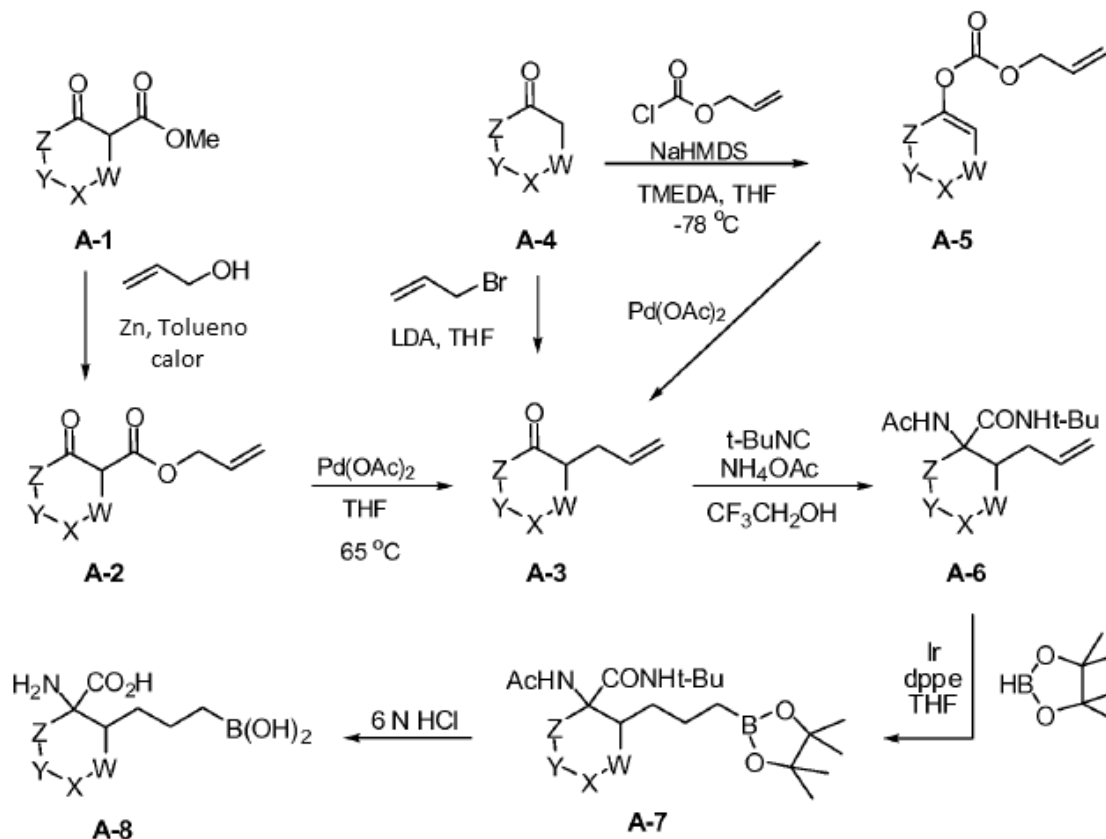
Los compuestos de la invención se preparan utilizando métodos sintéticos generales descritos más adelante. La elección de una metodología de síntesis apropiada está guiada por la elección del compuesto de Fórmula I deseado y la naturaleza de los grupos funcionales presentes en el intermedio y producto final. Por lo tanto, los protocolos de 45 protección/desprotección selectivos pueden ser necesarios durante la síntesis en función de los grupos funcionales deseados específicos y los grupos protectores que se utilizan. Una descripción de tales grupos protectores y la forma de introducirlos y extraerlos se encuentra en PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS Third Edition, T. W. Green and P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, New York 1999.

Las metodologías de síntesis general de ejemplo para preparar los compuestos de Fórmula I se proporcionan a 50 continuación, También se proporcionan síntesis más específicas ilustrativas de compuestos de Fórmula I.

A continuación, el esquema A ilustra un método general para sintetizar el andamio cíclico de muchos compuestos de acuerdo con la Fórmula I. De acuerdo con este método, la cetona α -alilo A-3 se prepara a partir de materiales de

partida disponibles fácilmente utilizando diferentes métodos. Por ejemplo, se obtiene A-3 a través de una secuencia de etapas de reacción a partir del correspondiente éster α -carboxílico A-1. Por lo tanto, cuando el éster del ácido α -carboxílico A-1 está disponible comercialmente o se puede preparar fácilmente, A-3 se sintetiza por transesterificación del éster a éster de alilo A-2, que se somete a una transposición descarboxilativa en presencia de catalizador de paladio para dar el intermedio diano A-3.

Esquema A



Alternativamente, si el ácido carboxílico está disponible, se puede convertir en un éster simple o un éster de alilo utilizando directamente una amplia variedad de métodos conocidos. Uno de tales métodos utiliza bromuro de alilo en acetona con carbonato de potasio acuoso para sintetizar directamente el éster de alilo A-2.

- 10 De acuerdo con un enfoque alternativo, la cetona α -alilo A-3 se prepara directamente a partir de la cetona cíclica A-4 utilizando bromuro de alilo y una base como diisopropilamida de litio (LDA), o hidruro de sodio. En algunos casos se prepara cetona α -alilo A-3 de cetona A-4 a través del correspondiente carbonato de alilo A-5. Por lo tanto, la reacción de la cetona cíclica A-4 con cloroformiato de alilo en presencia de una base como NaHMDS en un solvente aprótico polar como THF a -78 °C resulta en el correspondiente carbonato de alilo A-5, que se convierte después en cetona α -alilo A-3 en presencia de un reactivo de metal, tal como acetato de paladio o tetrakis (trifenilfosfina) paladio.
- 15

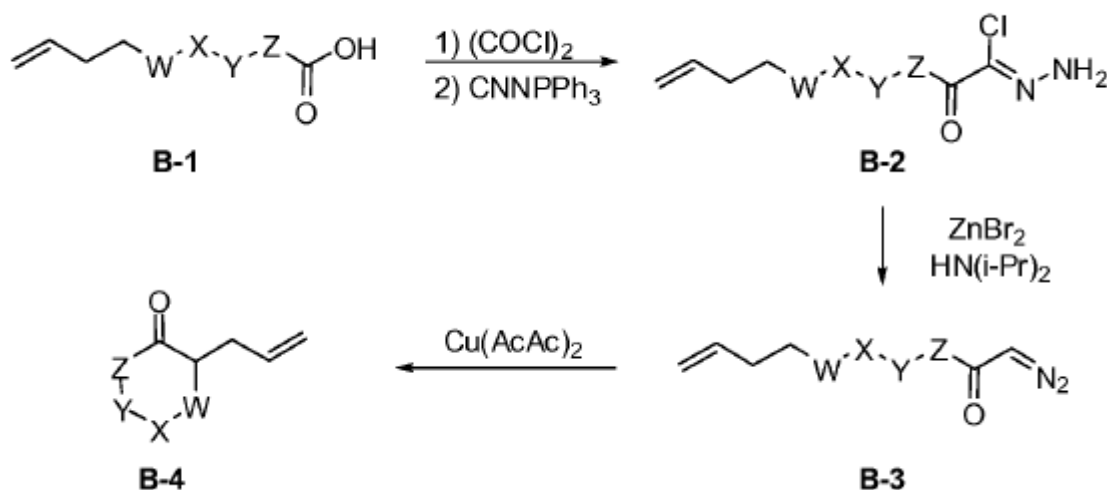
Por lo general los aditivos como tetrametiletilendiamina (TMEDA), se utilizan para facilitar la formación del carbonato de alilo. Esta metodología de síntesis es versátil y es apropiada para la preparación enantioselectiva de cetona A-3 utilizando ciertos ligandos quirales. Una descripción de este enfoque se encuentra en Trost, B. M et al., J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 18343-18357.

- 20 La cetona α -alilo A-3 por lo tanto se convierte fácilmente al aminoácido protegido cíclico A-6 utilizando una reacción de Ugi, mediante el tratamiento de A-3 con *tert*-butilisocianato (t-BuNC) y NH₄OAc utilizando trifluoroetanol como solvente. Para una revisión de la reacción de Ugi ver Doemling, A., Chem. Rev. 2006, 106, 17-89. Se pueden utilizar solventes alternativos, así como otras fuentes de isocianato, amina y fuentes de ácidos carboxílicos. La elección de la amina, isocianato y el ácido carboxílico utilizados, por otra parte, regula la naturaleza del grupo protector presente en el

aminoácido resultante. En algunas realizaciones, la enantioselectividad se logra mediante el uso de una amina o ácido carboxílico ópticamente activo.

- 5 Como una alternativa a la reacción de Ugi, el aminoácido cíclico α -sustituido A-6 se sintetiza a partir de la correspondiente cetona A-3 utilizando la reacción de Strecker. Muchos ejemplos de la reacción de Strecker y la reacción de Strecker modificada están disponibles en la literatura (Ma, D., Tian, H., Zou, G., J. Org. Chem. 1999, 64, 120–125; Murata, Y., Statake, K., Synthetic Communications, 2008, 38, 1485–1490). El producto final que contiene un grupo de ácido borónico se obtiene haciendo reaccionar el aminoácido protegido A-6 con una fuente de borano tal como borano pinacol, en presencia de iridio o rodio como catalizador. El intermedio borano resultante A-7 se hidroliza utilizando ácido acuoso para dar los compuestos diana A-8.
- 10 Otro método conveniente para preparar el intermedio cetona de alilo se basa en la reacción del ácido carboxílico B-1 con cloruro de oxalilo y (N-isocianimino) trifenilfosforano (CNNPPH₃), seguido por enfriamiento rápido de la mezcla de reacción para dar la correspondiente clorohidrozona B-2 como se ilustra en el Esquema B.

Esquema B

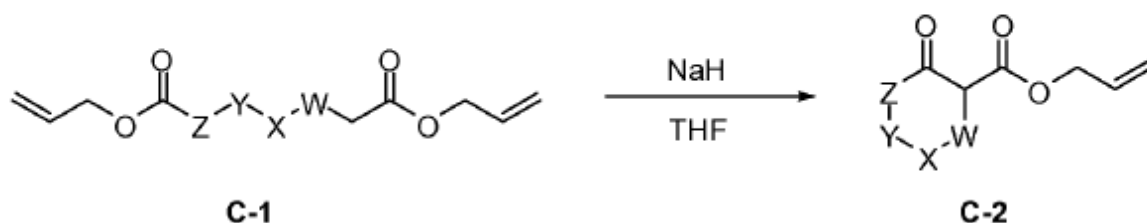


- 15 El tratamiento del intermedio B-2 con ZnBr₃ y una base (por ejemplo, diisopropilamina), da como resultado la formación de una diazoacetona B-3, que se somete a ciclación utilizando Cu(AcAc) para dar el intermedio deseado cetona de alilo B-4.

A continuación, el intermedio B-4 se convierte en el compuesto diana utilizando una reacción de Ugi seguido de hidroboración y desprotección como se describe en el Esquema A. Véase Padwa, A.; Weingarten, D. Chem. Rev. 1996, 96, 223–269 para una revisión general de reacciones de ciclación mediada por carabina.

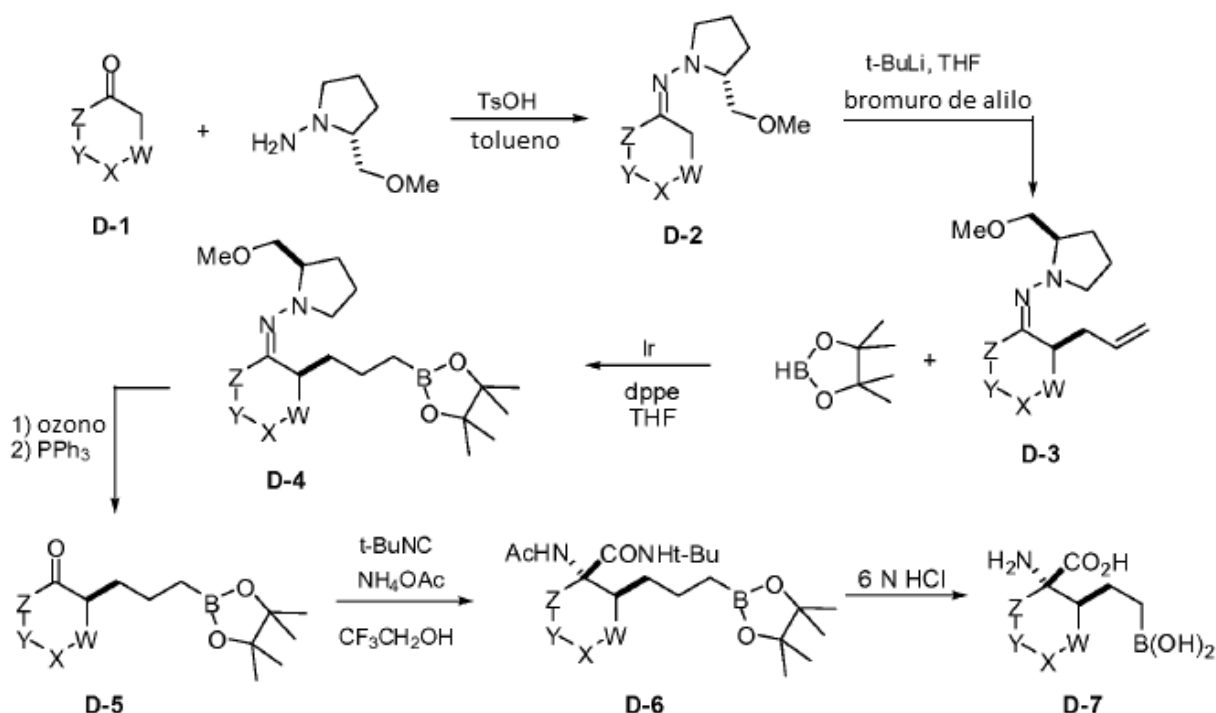
- 20 Alternativamente, se obtiene el intermedio cetona de alilo utilizando la condensación de Dieckmann, como se muestra en el Esquema C a continuación. De acuerdo con este método, diéster alilo C-1 se cicla con una base tal como hidruro de sodio o LDA para formar la deseada cetona de alilo C-2, que se convierte en el compuesto diana de ácido borónico utilizando las metodologías ilustradas en el Esquema A. Cuando el dialilester C-1 inicial, no está disponible comercialmente, se prepara fácilmente a partir del diácido correspondiente utilizando métodos conocidos.

Esquema C



La síntesis enantioselectiva de compuestos que se ajustan a la fórmula I se logra fácilmente utilizando una variedad de métodos que prescriben el uso de auxiliares quirales. De acuerdo con uno de tales métodos para la síntesis de muchos compuestos de la Fórmula I, (R)-(+)-1-amino-2-(metoxi)pirrolidina se utiliza como auxiliar quiral. Véase el Esquema D y los procedimientos descritos por Enders, D. et al., Organic Synthesis 1987, 67 y Enders, D. et al., Synthesis 2005, 20, 3.517 a 3.530.

Esquema D



- De acuerdo con lo anterior, la cetona D-1 se condensa con el auxiliar de hidrazina en presencia de ácido toluenosulfónico en tolueno para formar hidrazona D-2. Por lo general, la reacción de condensación se lleva a cabo en presencia de tamices moleculares o mediante el uso de un aparato de Dean-Stark para eliminar el agua. Los sustituyentes del anillo en el carbono adyacente a la hidrazona D-2 se introducen de manera enantioselectiva en condiciones básicas. Por ejemplo, cuando el sustituyente deseado es un grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{B}(\text{OH})_2$, se introduce fácilmente por reacción de la hidrazona con bromuro de alilo para dar la hidrazona sustituida D-3 que se hidrobora para dar el compuesto dioxaborolano D-4. Alternativamente, la hidrazona D-2 se puede alquilar directamente utilizando 2-(4-bromobutil) 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (no se muestra), para dar D-4.

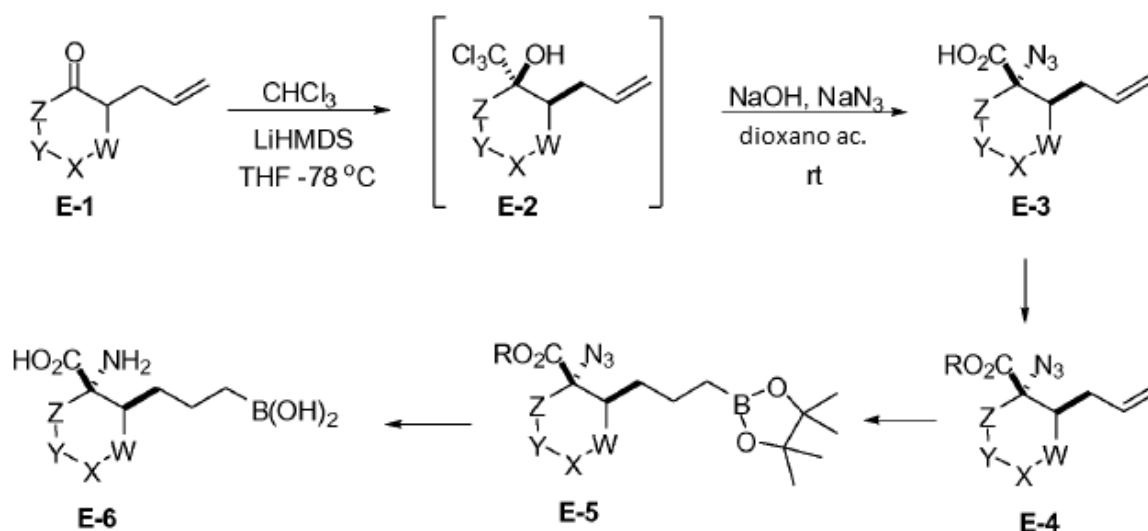
Después de la incorporación enantioselectiva de la cadena lateral, la hidrazona D-4 se trató con ozono seguido por reducción del ozónido con trifenilfosfina o sulfuro de dimetilo para dar la cetona D-5 ópticamente activa. La cetona D-5 se convierte en el correspondiente aminoácido cíclico utilizando la reacción de Ugi o Strecker como se describe anteriormente. La desprotección del aminoácido cíclico que contiene boro D-6 con un ácido mineral acuoso proporciona un compuesto de Fórmula I D-7.

Para algunos ejemplos, los intermedios de hidrazona D-3 o D-4 se utilizan para introducir un sustituyente en el anillo donde Z es CRR' y R y/o R' se introducen a través de una segunda y posiblemente tercera alquilación. La metodología de síntesis se ilustra en el Esquema D, también permite la introducción enantioselectiva de grupos sustituyentes R y R' en la posición Z.

En una realización, los compuestos de fórmula I que tienen grupos sustituyentes en Z se obtienen mediante el uso de la cetona D-1 apropiadamente sustituida. Basándose en el método general ilustrado en el Esquema D, es evidente para los expertos en el arte de la química, que la metodología de síntesis ilustrativa se puede practicar fácilmente mediante la variación de los materiales de partida y condiciones de reacción para llegar a compuestos abarcados por la presente invención. En algunos casos, puede ser necesaria la protección de ciertas funcionalidades reactivas para lograr algunas de las transformaciones anteriores. En general, la necesidad de tales grupos protectores, así como las condiciones necesarias para unir y eliminar tales grupos serán evidentes para los expertos en el arte de la síntesis orgánica.

Otro enfoque útil para preparar los compuestos de la invención utiliza la síntesis de aminoácidos Corey-Link. Véase Corey et al., J. Am. Chem. Soc., 114, (1992), pp1906-1908. En este enfoque se forma el aminoácido a partir de una cetona utilizando un equivalente de ácido carboxílico como cloroformo y una fuente de amina tal como azida de sodio. Cuando se utiliza una fuente de amina ópticamente pura como metil bencilamina, los diastereómeros se forman en la reacción y los productos finales como a menudo se pueden obtener enantiómeros individuales. Como se ilustra en el Esquema E, el intermedio cetona de aliilo E-1 se trató con el anión de cloroformo generado utilizando una base como LiHMDS en THF para formar el correspondiente carbinol E-2. El tratamiento posterior con hidróxido de sodio produce el dicloroepóxido que se abre con una fuente de amina como azida de sodio para dar el aminoácido derivado E-3. El ácido carboxílico se puede proteger como un éster (E-4) o amida antes de la hidrobioración del enlace doble para dar el intermedio E-5. La reducción del grupo azido e hidrólisis dan los compuestos diana E-6. Dependiendo de la funcionalidad requerida, etapas adicionales o procedimientos alternativos pueden ser necesarios o preferidos.

Esquema E



La preparación de compuestos de la presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplos

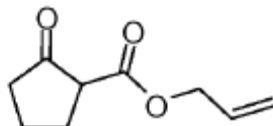
En general, los intermedios y compuestos diana que contienen centros quirales se designan de forma estereoespecífica. Esta designación se utiliza principalmente para distinguir la estereoquímica relativa y no indica la pureza óptica. Será obvio para los expertos en la síntesis orgánica que los compuestos son ópticamente puros mediante los métodos

utilizados para prepararlos. Los compuestos descritos en los métodos y las secciones de ejemplos también se pueden aislar en forma de hidratos o sales (por ejemplo, sales de ácido clorhídrico), pero no necesariamente se designan como tal. Los compuestos descritos en esta invención generalmente se nombran utilizando nombres comunes, nombres de IUPAC, o nombres generados utilizando el algoritmo de nomenclatura en ChemDraw 10.0.

5 Ejemplo 1. Preparación del ácido (1S,2S)-1-amino-2-(3-boronopropil)ciclopentanocarboxílico (anti-isómero, racémico)

El ejemplo 1 describe el protocolo de síntesis multietapas utilizado para hacer un compuesto de Fórmula I ilustrativo.

Etapa 1. Método A: Alil 2-oxociclopentanocarboxilato (transesterificación)



10 Una solución agitada de metil 2-oxociclopentanocarboxilato (4.26 g, 30 mmol) y alcohol de alilo (10.2 mL, 150 mmol) en tolueno anhidro (25 mL) se trató con zinc en polvo (0.40 g, 6 mmol), se sometió a reflujo durante 48 h, y se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión se filtró, la torta de filtración se aclaró con tolueno, y el filtrado se concentró para proporcionar alil 2-oxociclopentanocarboxilato (5.01g, 99%) como un aceite incoloro. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.8 (ddt, J1 = 15.9 Hz, J2 = 10.5 Hz, J3 = 4.8 Hz, 1 H), 5.33 (dtd, J1 = 15.9 Hz, J2 = 2.7 Hz, J3 = 1.4 Hz, 1 H), 5.23 (dtd, J1 = 10.5 Hz, J2 = 2.7 Hz, J3 = 1.4 Hz, 1 H), 4.83 – 4.75 (m, 1 H), 3.18 (t, J = 9.0 Hz, 1 H), 2.41 – 2.23 (m, 4 H), 2.22 – 2.07 (m, 1 H), 1.94 – 1.80 (m, 1 H); MS (+Cl): m/z para C₉H₁₂O₃: esperado 168.1; encontrado 169.1 (M+H)⁺.

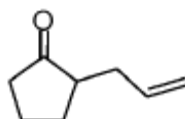
15

Etapa 1. Método B: Alil 2-oxociclopentanocarboxilato (Dieckman)

20 Una solución agitada de dialil adipato (4.53 g, 20 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 mL) se enfrió a 0 °C y se trató con litio bis(trimetilsilil)amida (40 mL, 1.0 N en THF, 40 mmol). Después de que la adición se completó, la solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó, durante 2 h. La solución a continuación se volvió a enfriar a 0 °C y se trató con ácido acético (2.53 mL, 44 mmol) de una manera gota a gota. La mezcla turbia se calentó a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró, se disolvió en diclorometano mínimo y se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílica gel, diclorometano) para producir alil 2-oxociclopentanocarboxilato (2.62 g, 78%) como un aceite incoloro. Los datos de caracterización son los mismos como los observados a partir del método A.

25

Etapa 2: Síntesis de 2-Alilciclopentanona

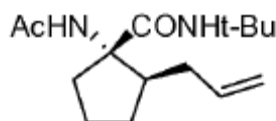


25

30 Una solución en agitación de acetato de paladio(II) (51 mg, 0.23 mmol) y trifetilfosfina (0.24 g, 0.9 mmol) en THF anhidro (20 mL) se calentó bajo una atmósfera de nitrógeno a 65 °C. A la solución caliente se le adicionó una solución de alil 2-oxociclopentanocarboxilato (2.52 g, 15 mmol) en THF anhidro (rápido burbujeo tras la adición). Después de 45 minutos a 65 °C, la mezcla de reacción se enfría y concentra. El aceite de color amarillo residual resultante se disolvió en diclorometano mínimo y se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílica gel, diclorometano) para producir 2-alilciclopentanona (1.32 g, 71%) como un aceite incoloro. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.72 (ddt, J1 = 17.1 Hz, J2 = 10.2 Hz, J3 = 7.2 Hz, 1 H), 5.09 – 4.98 (m, 2 H), 2.55 – 2.46 (m, 1 H), 2.35 – 2.22 (m, 1 H), 2.22–1.91 (m, 5 H), 1.87 – 1.70 (m, 1 H), 1.63 – 1.48 (m, 1 H).

30

Etapa 3: (1S,2S)-1-acetamido-2-alil-N-tert-butilciclopentanocarboxamida (anti-isómero, racémico)

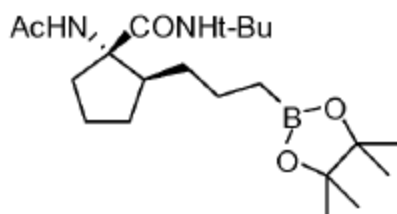


35

Una mezcla de agitación de 2-alilciclopentanona (0.993 g, 8 mmol) y acetato de amonio (1.54 g, 20 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (2.5 mL) se trató con t-butil isocianuro (1.81 mL, 16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura

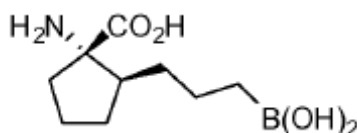
ambiente, durante 4 días, después de lo cual la mezcla se disolvió en una cantidad mínima de diclorometano y se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílica gel, 60% de acetato de etilo en heptano) para producir el anti-isómero de (1S,2S)-1-acetamido-2-alil-N-tert-butilciclopentanocarboxamida (0.771g, 36%) como un sólido de color blanco. El isómero syn que migra después se obtiene como un sólido de color blanco (0.851g, 40%), aumentando la concentración del solvente polar acetato de etilo a 80%. Anti-isómero: ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.26 (br s, NH, 1 H), 6.82 (br s, NH, 1 H), 5.88 – 5.72 (m, 1 H), 5.07 (br d, $J = 17$ Hz, 1 H), 5.00 (br d, $J = 12$ Hz, 1H), 2.56 – 2.41 (m, 1 H), 2.36 – 2.17 (m, 3 H), 2.01 (s, 3 H), 1.97 – 1.81 (m, 2 H), 1.72 – 1.60 (m, 2 H), 1.32 (s, 9 H); MS (+Cl): m/z para $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$: esperado 266.2; encontrado 266.2 (M+H)+

Etapas 4: (1S,2R)-1-acetamido-N-tert-butil-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)ciclopentanocarboxamida (anti-isómero, racémico)



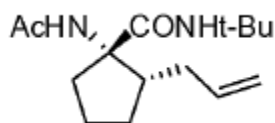
Una solución agitada de (1S,2R)-1-acetamido-2-alil-N-tert-butilciclopentanocarboxamida (0.599 g, 2.25 mmol) en cloruro de metileno anhidro (9 mL) en atmósfera de nitrógeno se trató con $\text{Ir}_2\text{Cl}_2(\text{COD})_2$ (45 mg, 0.07 mmol) y DiPhos (54 mg, 0.136 mmol) y se agitó a temperatura ambiente, durante 30 min. Se adicionó gota a gota 4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (0.65 mL, 4.48 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente, durante 20 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (40 mL, luego 2 x 15mL), y la solución orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado acuoso (30 mL), se secó sobre MgSO_4 , y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano mínimo y se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílica gel, 40–50% de acetato de etilo en heptano) para producir (1S,2S)-1-acetamido-N-tert-butil-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil) ciclopentanocarboxamida (0.695g, 78%) como un sólido de color blanco. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.72 (br s, NH, 1 H), 5.68 (br s, NH, 1 H), 2.46 – 2.29 (m, 2 H), 2.10 – 2.19 (m, 1 H), 2.02 (s, 3 H), 2.00 – 1.88 (m, 1H), 1.75 – 1.60 (m, 3 H), 1.52 – 1.38 (4 H), 1.32 (s, 9 H), 1.31 (s, 12 H), 0.81 – 0.70 (m, 2 H); MS (+Cl): m/z para $\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{BN}_2\text{O}_4$: esperado 394.3; encontrado 395.2 (M+H)+.

Etapas 5: ácido (1S,2R)-1-amino-2-(3-boronopropil)ciclopentanocarboxílico (anti-isómero, racémico)



Una mezcla agitada de (1S,2R)-1-acetamido-N-tert-butil-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil) ciclopentanocarboxamida (0.627 g, 1.59 mmol) en HCl 6 N (15 mL) se calentó a 90 °C, durante 20 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con agua (15 mL). La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 15 mL) y se concentró. A continuación, se adicionó agua (20 mL) a la mezcla en bruto concentrada y la solución acuosa se volvió a concentrar a vacío (2 x) para eliminar el exceso de HCl. El residuo resultante se disolvió en metanol (5 mL) y se diluyó a un volumen de 40 mL con éter y se agitó, durante 1 hora, para eliminar clorhidrato de tertbutilamina sólido por filtración. El filtrado resultante, después de la concentración se trató con una solución de hidróxido de amonio concentrada (15 mL), seguido de la eliminación del exceso de hidróxido de amonio con vacío (3 x). El residuo de color blanco sólido resultante se trituró utilizando acetonitrilo y se secó para producir el compuesto diana ácido (1S,2R)-1-amino-2-(3-boronopropil) ciclopentanocarboxílico (0.397g, 93%) como un polvo de color blanco que existe como una mezcla 1:1 de las formas ciclada y no ciclada. ^1H RMN (DMSO , 300 MHz) δ 6.38 (br d, $J = 11.4$ Hz, NH, 0.5 H), 5.97 (br d, $J = 12$ Hz, NH, 0.5 H), 2.22–2.05 (m, 1 H), 1.98 – 1.42 (m, 6 H), 1.43 – 1.00 (m, 3 H), 0.95 – 0.88 (m, 1 H), 0.60 – 0.42 (m, 1 H), 0.38 – 0.20 (m, 1 H); MS (+Cl): m/z para $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{BNO}_4$: esperado 215.1; encontrado 215.3 (M+H)+.

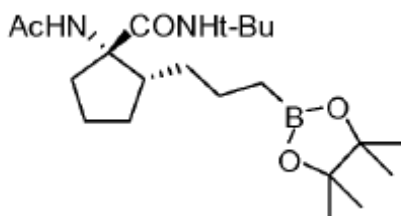
Ejemplo 2. Preparación del ácido (1S,2S)-1-amino-2-(3-boronopropil) ciclopentanocarboxílico (isómero syn, racémico)



Etapa 1: (1S,2S)-1-acetamido-2-allyl-N-tert-butilciclopentanocarboxamida

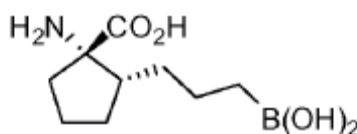
El intermedio diana (1S,2S)-1-acetamido-2-allyl-N-tert-butilciclopentanocarboxamida también se caracterizó utilizando espectroscopía ^1H RMN y representa el otro isómero que se forma utilizando método de síntesis estereoselectivo descrito en la etapa 3 del ejemplo 1. Espectroscopía ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.44 (br s, NH, 1 H), 6.06 (br s, NH, 1 H), 5.80 – 5.65 (m, 1 H), 5.05 – 4.96 (m, 2 H), 2.54 – 2.56 (m, 2 H), 2.30 – 2.18 (m, 1 H), 2.10 – 1.95 (m, 1 H), 1.99 (s, 3 H), 1.91 – 1.72 (m, 5 H), 1.58 – 1.43 (m, 1 H), 1.32 (s, 9 H); MS (+Cl): m/z para $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$: esperado 266.2; encontrado 267.2 (M+H)+.

Etapa 2: (1S,2S)-1-acetamido-N-tert-butil-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)ciclopentanocarboxamida (isómero syn)



Una solución agitada de syn-(1S,2S)-1-acetamido-2-allyl-N-tert-butilciclopentanocarboxamida (0.600 g, 2.25 mmol) en cloruro de metileno anhidro (9 mL) en atmósfera de nitrógeno se trató con $\text{Ir}_2\text{Cl}_2(\text{COD})_2$ (45 mg, 0.07 mmol) y DiPhos (54 mg, 0.136 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente, durante 30 min. A continuación, se adicionó gota a gota 4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (0.65 mL, 4.48 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente, durante unas 20 h adicionales. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 mL), se extrajo con acetato de etilo (40 mL, luego 2 x 15 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado acuoso (30 mL), y se secaron utilizando MgSO_4 anhidro, antes de la concentración. El residuo obtenido se disolvió en un volumen mínimo de diclorometano y se purificó utilizando cromatografía en columna instantánea (sílica gel, 40–80% de acetato de etilo en heptano) para producir syn-(1S,2S)-1-acetamido-N-tert-butil-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)ciclopentanocarboxamida como un sólido de color blanco (0.710g, 80%). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.21 (br s, NH, 1 H), 6.06 (br s, NH, 1 H), 2.40 – 2.31 (m, 2 H), 2.09 – 1.99 (m, 1 H), 1.98 (s, 3 H), 1.98 – 1.41 (m, 1 H), 1.86 – 1.73 (m, 2 H), 1.58 – 1.48 (m, 3 H), 1.32 (s, 9 H), 1.35 – 1.16 (m, 2 H), 1.23 (s, 12 H), 0.80 – 0.71 (m, 2 H); MS (+Cl): m/z para $\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{BN}_2\text{O}_4$: esperado 394.4; encontrado 395.2 (M+H)+.

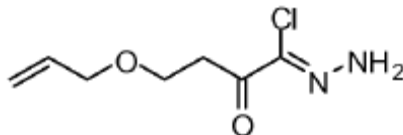
Etapa 3: ácido (1S,2S)-1-amino-2-(3-boronopropil)ciclopentanocarboxílico (isómero syn)



Una mezcla agitada de syn-(1S,2S)-1-acetamido-N-tert-butil-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)ciclopentanocarboxamida (0.641g, 1.625 mmol) en HCl 6 N (15 mL) se calentó a 90 °C, durante 20 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con agua (15 mL). La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 x 15 mL) y se concentró. Se adicionó dos veces agua (20 mL), y se retiró dos veces a vacío para eliminar el exceso de HCl. El residuo obtenido después de la concentración se disolvió en metanol (5 mL) y se diluyó a un volumen de 40 mL con éter, y se agitó, durante 1h para eliminar el clorhidrato de tertbutilamina sólido que se separó por filtración. El filtrado resultante se concentró y se trató con hidróxido de amonio concentrada (15 mL, 3x). La eliminación del exceso de hidróxido de amonio a vacío dio un residuo de color blanco sólido que se trituró utilizando acetonitrilo y se secó para dar el ácido (1S,2S)-1-amino-2-(3-boronopropil)ciclopentanocarboxílico como un polvo de color blanco que contiene una mezcla 1:1 de formas ciclada y no ciclada (0.276g, 63%). ^1H RMN (DMSO , 300 MHz) δ 6.49 – 6.37 (m, NH, 2 H), 2.0 – 1.85 (m, 2 H), 1.83 – 1.58 (m, 6 H), 1.53 – 1.25 (m, 3 H), 1.00 – 0.80 (m, 1 H), 0.49 – 0.40 (m, 1 H), 0.40 – 0.31 (m, 1 H); MS (+Cl): m/z para $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{BNO}_4$: esperado 215.1; encontrado 215.3 (M+H)+.

Ejemplo 3: Preparación del ácido (2R,3S)-3-amino-2-(3-boronopropil)tetrahidrofuran-3-carboxílico

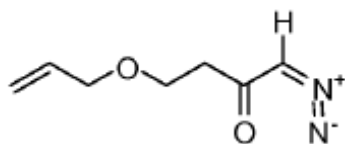
Etapa 1: 4-(Aliloxi)-2-oxobutanohidrazonoil cloruro



A una solución de ácido 3-(propen-3-iloxi)propionico (0.976 g, 7.5 mmol) y N,N-dimetilformamida anhidro (0.1 mL) en 1,2-dicloroetano anhidro (40 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se le adicionó cloruro de oxalilo (5.5 mL, 2.0 N en diclorometano, 11mmol). La mezcla de reacción se agitó, durante 1 h a temperatura ambiente, luego se concentró a 40 °C con vacío para lograr un volumen final de 5 mL. Se adicionó dicloroetano anhidro (20 mL; 3x) y la mezcla de reacción se concentró después de cada 20 mL de adición de diclorometano. La solución residual obtenida después de la reconcentración final se diluyó con dicloroetano anhidro (20 mL) y se adicionó gota a gota a una solución fría a 4 °C agitada de N-isocianoimino-trifenilfosforano (3.33 g, 11 mmol) en un dicloroetano anhidro (20 mL). Después de agitar a 4 °C, durante 1 h, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se dejó agitar durante unas 3 h adicionales. La reacción se detiene por enfriamiento con agua (10mL) y permitiendo que la mezcla de agua-diclorometano se agite durante unas 16 h adicionales a temperatura ambiente.

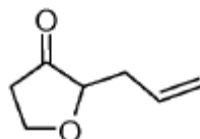
A la mezcla de reacción apagada se le adicionó agua (25 mL), con el fin de separar la capa acuosa a partir de la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x 15 mL) y la capa orgánica combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, antes de la concentración y purificación por cromatografía en columna instantánea (sílica gel, 5% de acetato de etilo en diclorometano) para producir 1-cloro-1,2-diceto-4-(propen-3-iloxi)butano-1-hidrazona como un aceite de color amarillo pálido (1.05 g, 74%). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.64 (br s, 2 H), 5.87 (ddt J₁ = 17 Hz, J₂ = 10 Hz, J₃ = 5.4 Hz, 1H), 5.30 – 5.14 (m, 2 H), 4.00 – 3.93 (m, 2 H), 3.78 (t, J = 6.5 Hz, 2 H), 3.12 (t, J = 6.5 Hz, 2 H); MS (+Cl): m/z para C₇H₁₁ClN₂O₂: esperado 190.1; encontrado 191.2 (M+H)+.

Etapa 2: 4-(Aliloxi)-1-diazobutan-2-ona



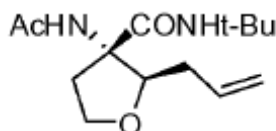
Al mismo tiempo, bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución agitada de 1-cloro-1,2-diceto-4-(propen-3-iloxi)butano-1-hidrazona (2.10 g, 11 mmol) en cloruro de metileno anhidro (40 mL) se le adicionó bromuro de zinc anhidro (0.563 g, 2.5 mmol), seguido por la adición gota a gota de N,N-diisopropilamina anhidra (2.1 mL, 15 mmol). La mezcla de reacción se agitó, durante 1 h, luego se trató con sal tetrasódica del ácido etilendiaminatetraacético (EDTA) al 1% acuosa (30 mL), y se agitó unos 15 min. adicionales. Las capas acuosa y orgánica formadas tras la adición de EDTA acuosa se separaron y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x 15mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron antes de la purificación utilizando cromatografía en columna instantánea (sílica gel, 10% de acetato de etilo en diclorometano), para producir 1-diazo-2-keto-4-(propen-3-iloxi)butano (1.42 g, 84%) como un aceite de color amarillo. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.95 – 5.80 (m, 1 H), 5.36 (s, 1 H), 5.28 (dq, J₁ = 15.6 Hz, J₂ = 1.6 Hz, 1 H), 5.19 (dq, J₁ = 11.7 Hz, J₂ = 1.6 Hz, 1 H), 5.36 (br s, 1 H), 5.15 – 5.30 (m, 2 H), 3.98 (dt, J₁ = 5.5 Hz, J₂ = 1.5 Hz, 2 H), 3.71 (t, J = 6.5 Hz, 2 H), 2.57 (br s, 2 H); MS (+Cl): m/z para C₇H₁₀N₂O₂: esperado 154.1; encontrado 155.1 (M+H)+.

Etapa 3: 2-aliildihidrofuran-3(2H)-ona



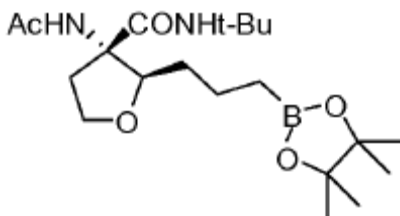
Una solución de 4-(aliloxi)-1-diazobutan-2-ona (1.505g, 9.76mmol) en cloruro de metileno anhidro (150 mL) se adicionó gota a gota a una solución a reflujo de acetilacetato de cobre(II) (0.13 g, 0.50 mmol) en cloruro de metileno anhidro (150 mL). Después de someter a reflujo la mezcla resultante, durante 2 horas, la solución se concentró y se purificó utilizando cromatografía en columna instantánea (sílica gel, diclorometano) para producir 2-alildihidrofuran-3(2H)-ona (1.147 g, 93%) como un aceite incoloro. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.90 – 5.75 (m, 1 H), 5.20–5.05 (m, 2 H), 4.33 – 4.29 (m, 1 H), 4.07 (q, J = 9 Hz, 1 H), 3.79 (dd, J_1 = 7.5 Hz, J_2 = 4.5 Hz, 1 H), 2.60–2.45 (m, 3 H), 2.34 (q, J = 7.5 Hz, 1 H) ; MS (+Cl): m/z para $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_2$: esperado 126.1; encontrado 127.2 (M+H) $^+$, 149.1 (M + Na).

Etapas 4: (2R,3S)-3-acetamido-2-alil-N-tert-butiltetrahidrofuran-3-carboxamida (racémico)



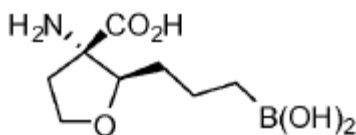
Una solución de 2-alildihidrofuran-3(2H)-ona (1.2 g, 9.5 mmol) y acetato de amonio (4.39 g, 57.0 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (5 mL) se trató con tert-butil isocianuro (2.37 g, 3.23 mL, 28.5 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente, durante 5 días, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo utilizando acetato de etilo (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado acuoso, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna instantánea (sílica gel, 50 % de acetato de etilo en cloruro de metileno) dio (2R,3S)-3-acetamido-2-alil-N-tert-butiltetrahidrofuran-3-carboxamida como un aceite incoloro (930 mg, 36 %) y (2S,3S)-3-acetilamido-2-alil-N-tert-butiltetrahidrofuran-3-carboxamida como un aceite incoloro (650 mg, 26 %). Los datos analíticos para (2R,3S)-3-acetilamido-2-alil-N-tert-butiltetrahidrofuran-3-carboxamida: ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.65 (s, NH, 1 H), 6.06 (s, NH, 1 H), 5.86 (m, 1 H), 5.16 (m, 2 H), 4.20 (dd, J_1 = 9 Hz, J_2 = 4 Hz, 1 H), 3.82 (m, 2 H), 2.54 (m, 2 H), 2.20 – 2.40 (m, 2 H), 2.03 (s, 3 H), 1.32 (s, 9 H) ; MS (+Cl): m/z para $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$: esperado 268.2; encontrado 269.2 (M+H) $^+$.

Etapas 5: (2R,3S)-3-acetamido-N-tert-butil-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)tetrahidrofuran-3-carboxamida



Una solución de (2R,3S)-3-acetamido-2-alil-N-tert-butiltetrahidrofuran-3-carboxamida (930 mg, 3.47 mmol) en diclorometano (20 mL), se trató con dímero cloro-1,5-ciclooctadieno iridio(I) (70 mg, 3 mol%) y 1,2-bis(difenilfosfino)-etano (83 mg, 6 mol%). La solución se agitó a temperatura ambiente, durante 30 minutos y luego se adicionó gota a gota, 4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (1.01 mL, 6.94 mmol) y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El siguiente día, la mezcla de reacción se vertió en agua y la solución acuosa se extrajo utilizando acetato de etilo (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado acuoso, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna instantánea (sílica gel, 50 – 80% de acetato de etilo en diclorometano) dio (2R,3S)-3-acetamido-N-tert-butil-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)tetrahidrofuran-3-carboxamida como un aceite incoloro (864 mg, 63 %). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.01 (s, NH, 1 H), 6.10 (s, NH, 1 H), 4.38 (m, 1 H), 4.12 (m, 1 H), 4.00 (m, 1 H), 2.96 (m, 1 H), 2.02–2.18 (m, 2 H), 1.99 (s, 3 H), 1.42 – 1.62 (m, 3 H), 1.36 (s, 9 H), 1.22 (s, 12 H), 0.76 (m, 2 H); MS (+Cl): m/z para $\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{BN}_2\text{O}_5$: esperado 396.3; encontrado 397.4 (M+H) $^+$.

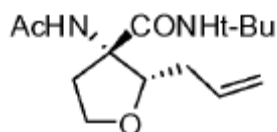
Etapas 6: ácido (2R,3S)-3-amino-2-(3-boronopropil)tetrahidrofuran-3-carboxílico



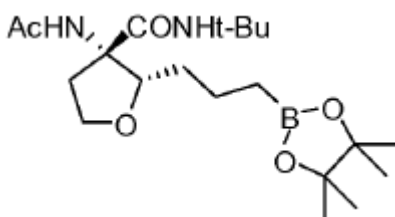
Una solución de (2R,3S)-3-acetamido-N-tert-butil-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)tetrahidrofuran-3-carboxamida (860 mg) en HCl 6 N (15 mL) se agitó a 90 °C, durante 1 día. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación, se diluyó con agua desionizada (10 mL) y se lavó con diclorometano (3 x). La solución acuosa se concentró. La purificación por RP-HPLC (10–100% de acetonitrilo en agua) dio ácido (2R,3S)-3-amino-2-(3-boronopropil)tetrahidrofuran-3-carboxílico, como un sólido de color blanco (269 mg). ¹H RMN (D₂O, 300 MHz) δ 3.97 (m, 2 H), 3.82 (m, 1 H), 2.66 (ddd, J₁ = 15 Hz, J₂ = 9.5 Hz, J₃ = 5.5 Hz, 1 H), 2.14 (ddd, J₁ = 15 Hz, J₂ = 9 Hz, J₃ = 6.5 Hz, 1 H), 1.22–1.49 (m, 4 H), 0.67 (m, 2 H); MS (+Cl): m/z para C₈H₁₆BINO₅: esperado 217.1; encontrado 435.3 (2M+H)⁺, 417.2 (2M+H-H₂O)⁺, 217.7 (M+H)⁺, 200.0 (M+H-2H₂O)⁺.

Ejemplo 4: Preparación del ácido (2S,3S)-3-amino-2-(3-boronopropil)tetrahidrofuran-3-carboxílico

Etapas 1: (2S,3S)-3-acetamido-2-alil-N-tert-butiltetrahidrofuran-3-carboxamida

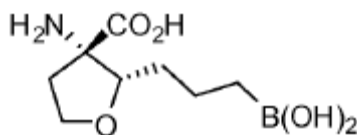


(2S,3S)-3-acetamido-2-alil-N-tert-butiltetrahidrofuran-3-carboxamida se obtuvo junto con su isómero en la etapa 4 del ejemplo 3. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.99 (s, NH, 1 H), 6.09 (s, NH, 1 H), 5.78 (m, 1 H), 5.08 (m, 2 H), 4.49 (dd, J₁ = 9 Hz, J₂ = 5 Hz, 1 H), 4.17 (q, J = 9 Hz, 1 H), 4.04 (td, J₁ = 9 Hz, J₂ = 3.5 Hz, 1 H), 2.97 (ddd, J₁ = 12.5 Hz, J₂ = 9 Hz, J₃ = 3.5 Hz, 1 H), 2.04 – 2.36 (m, 3 H), 1.99 (s, 3 H), 1.38 (s, 9 H); MS (+Cl): m/z para C₁₄H₂₄N₂O₃: esperado 268.2; encontrado 269.2 (M+H)⁺.



Etapas 2: (2S,3S)-3-acetamido-N-tert-butil-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)tetrahidrofuran-3-carboxamida

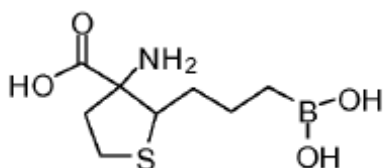
La (2S,3S)-3-acetamido-N-tert-butil-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil) tetrahidrofuran -3-carboxamida se preparó utilizando el método descrito en la etapa 5 del ejemplo 3. El compuesto base se aisló en forma de un aceite incoloro (496 mg), ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.57 (s, NH, 1 H), 5.83 (s, NH, 1 H), 4.04 (m, 1 H), 3.88 (m, 2 H), 2.62 (m, 1 H), 2.48 (m, 1 H), 2.05 (s, 3 H), 1.40–1.58 (m, 4 H), 1.33 (s, 9 H), 1.24 (s, 12 H), 0.83 (t, J = 6.5 Hz, 2 H); MS (+Cl): m/z para C₂₀H₃₇BN₂O₅: esperado 396.3; encontrado 397.3 (M+H)⁺.



Etapas 3: ácido (2S,3S)-3-amino-2-(3-boronopropil)tetrahidrofuran-3-carboxílico

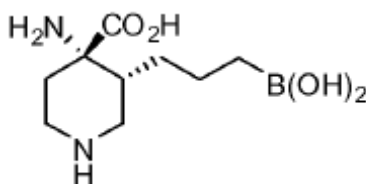
El ácido (2S,3S)-3-amino-2-(3-boronopropil)tetrahidrofuran-3-carboxílico se preparó utilizando el método descrito en la etapa 6 del ejemplo 3. El compuesto base se aisló en forma de un sólido de color blanco (91 mg); ¹H RMN (D₂O, 300 MHz) δ 4.00 (m, 1 H), 3.80 (m, 1 H), 3.73 (m, 1 H), 2.58 (m, 1 H), 2.04 (ddd, J₁ = 13.5 Hz, J₂ = 8 Hz, J₃ = 4 Hz, 1 H), 1.34–1.49 (m, 3 H), 1.28 (m, 1 H), 0.66 (m, 2 H); MS (+Cl): m/z para C₈H₁₆BINO₅: esperado 217.1; encontrado 417.1 (2M+H-H₂O)⁺, 399.3 (2M+H-2H₂O)⁺, 217.7 (M+H)⁺, 200.0 (M+H-2H₂O)⁺.

Ejemplo 5: Preparación del ácido 3-amino-2-(3-boronopropil)tetrahidrotiofeno-3-carboxílico



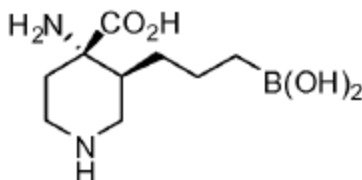
El ácido 3-amino-2-(3-boronopropil)tetrahidrotiofeno-3-carboxílico se preparó de una manera análoga a la expuesta en el ejemplo 3, excepto que se utilizó el ácido 3-(alilitio)propanoico en lugar del ácido 3-(propen-3-iloxi)propionico en la etapa 1 del ejemplo 3. El compuesto base se aisló en forma de un sólido de color blanco como una mezcla (~1:1) inseparable de diastereoisómeros (51 mg); ^1H RMN (D_2O , 300 MHz) δ 3.91 (m, 0.5 H), 3.70 (m, 0.5 H), 3.05 (m, 1 H), 2.80 (m, 1 H), 2.50 (m, 1 H), 2.38 (m, 1 H), 1.52 (m, 1 H), 1.16 – 1.42 (m, 3 H), 0.64 (m, 2 H); MS (+Cl): m/z para $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{BINO}_4\text{S}$: esperado 233.1; encontrado 234.0 (M+H) $^+$, 216.1 (M+H-H $_2\text{O}$) $^+$.

Ejemplo 6: Preparación del ácido (3R,4S)-4-amino-3-(3-boronopropil)piperidina-4-carboxílico



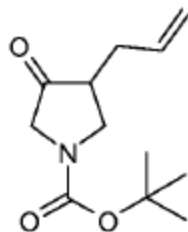
El ácido (3R,4S)-4-amino-3-(3-boronopropil)piperidina-4-carboxílico se preparó de una manera análoga a la expuesta en el ejemplo 1, excepto que se utilizó 1-tert-butil 3-metil 4-oxopiperidina-1,3-dicarboxilato en lugar de metil 2-oxociclopentanocarboxilato en la etapa 1 del ejemplo 1. El análisis de la mezcla de reacción indica que la presencia de tres productos isoméricos. ^1H RMN (DMSO, 300 MHz) δ 3.40 – 3.17 (m, 3 H), 3.04 (t, J = 12.9 Hz, 1 H), 2.22 – 2.18 (m, 1 H), 2.01 – 1.68 (m, 2 H), 1.45 – 0.83 (m, 4 H), 0.75 – 0.40 (m, 2 H); MS (+Cl): m/z para $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{BN}_2\text{O}_4$: esperado 230.1; encontrado 231.0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 7: Preparación del ácido (3S,4S)-4-amino-3-(3-boronopropil)piperidina-4-carboxílico



El ácido (3S,4S)-4-amino-3-(3-boronopropil)piperidina-4-carboxílico se preparó de una manera análoga a la expuesta en el ejemplo 1, excepto que se utilizó 1-tert-butil 3-metil 4-oxopiperidina-1,3-dicarboxilato en lugar de metil 2-oxociclopentanocarboxilato en la etapa 1 del ejemplo 1. El análisis de la mezcla de reacción indica que la presencia de tres productos isoméricos. ^1H RMN (DMSO, 300 MHz) δ 3.40 – 3.20 (m, 2 H), 2.90 – 2.61 (m, 2 H), 2.28 – 2.19 (m, 2 H), 2.01 – 1.91 (m, 1 H), 1.27 – 0.95 (m, 4 H), 0.75 – 0.40 (m, 2 H); MS (+Cl): m/z para $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{BN}_2\text{O}_4$: esperado 230.1; encontrado 231.0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 8: Preparación del ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico



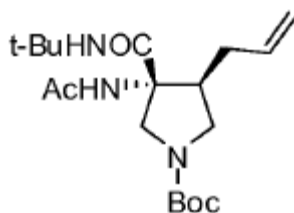
Etapla 1, Método A: tert-butil 3-alil-4-oxopirrolidina-1-carboxilato

Una solución enfriada con hielo (3 °C) agitada de N-boc-glicina, éster de alilo (6.46 g, 30 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (60 mL) en atmósfera de nitrógeno se trató con litio bis(trimetilsililamida) 1N /tetrahidrofurano (33 mL, 33 mmol) a una velocidad para mantener la temperatura del recipiente por debajo de 10 °C, luego se agitó a 3 °C, durante 15 min y se enfrió (-40 °C). Se adicionó gota a gota, una solución de acrilato de alilo (4.45 mL, 35 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (25 mL), y la mezcla se dejó alcanzar la temperatura ambiente, se agitó 1 h, y se sometió a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con ácido acético glacial (2.5 mL), y se concentró. El aceite residual se disolvió en cloruro de metileno (300 mL) y la solución se lavó con agua y bicarbonato de sodio saturado (150 mL cada uno), se secó (Na₂SO₄), y se concentró. El residuo se disolvió en cloruro de metileno mínimo y se cargó sobre una columna de sílica gel (volumen de 350 mL) y se eluyó con heptano/cloruro de metileno/acetato de etilo 55:30:15 para producir 3-alil 1-tert-butil 4-oxopirrolidina-1,3-dicarboxilato (5.07g, 63%) como un aceite incoloro. RMN (CDCl₃): δ 5.85 – 6.00 (m, 1 H), 5.20 – 5.40 (m, 2 H), 4.60 – 4.75 (m, 2 H), 4.20 (m, 1 H), 3.95 – 4.10 (m, 1 H), 3.87 (dJ = 6.5 Hz, 1 H), 3.62 (t, J = 8 Hz, 1 H), 1.48 (s, 9 H). MS (m + 1): 270.4; MS (m – bu + 1): 214.2.

Este compuesto (4.12 g, 15.3 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (25 mL) y se adicionó a una solución agitada de Pd(PPh₃)₄ (0.36 g, 0.31 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40 mL) en atmósfera de nitrógeno, se agitó, durante 4 h, y se concentró. El residuo se disolvió en cloruro de metileno mínimo y se cargó sobre una columna de sílica gel (volumen de 350 mL) y se eluyó con 60:35:5 heptano/cloruro de metileno/acetato de etilo para producir tert-butil 3-alil-4-oxopirrolidina-1-carboxilato (4.16 g, 60%) como un aceite de color amarillo muy pálido. RMN (CDCl₃): δ 5.65 – 5.80 (m, 1 H), 5.05 – 5.15 (m, 2 H), 4.02 (m, 1 H), 3.89 (br d, J = 20 Hz, 1 H), 3.67 (br d, J = 20 Hz, 1 H), 3.31 (dd, J₁ = 11 Hz, J₂ = 8.5 Hz, 1 H), 2.60 – 2.70 (m, 1 H), 2.50 – 2.60 (m, 1 H), 2.10 – 2.30 (m, 1 H), 1.48 (s, 9 H). MS (m+1): 226.1; MS (m–bu+1): 170.1.

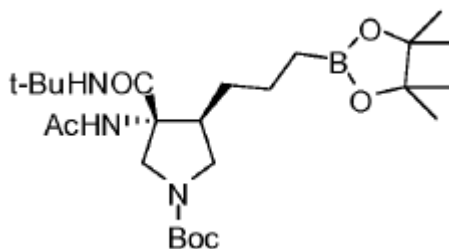
Etapa 1, Método B: tert-butil 3-alil-4-oxopirrolidina-1-carboxilato

Una solución de 1-tert-butil 3-metil 4-oxopirrolidina-1,3-dicarboxilato (48.65 g, 0.20 mol), alcohol de alilo (300 mL), y óxido de dibutilestaño (5.0 g, 20 mmol) en tolueno anhidro (800 mL) se sometió a reflujo, durante 20 h bajo una trampa Dean-Stark con eliminación de porciones de solvente (total de 200 mL) durante las primeras 6 horas, seguido por adición de más alcohol de alilo (75 mL) en el final de las primeras 6 horas. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en cloruro de metileno mínimo, y se cargó sobre una columna de sílica gel (volumen de 700 mL) y se eluyó con cloruro de metileno, 10%, luego 15%, luego 20% de acetato de etilo/cloruro de metileno para producir 3-alil 1-tert-butil 4-oxopirrolidina-1,3-dicarboxilato (48.6 g, 90%) como un aceite de color rosa pálido (RMN y MS como anteriormente). Este compuesto (48.47g, 0.18 mol) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (200 mL) y se adicionó a una solución agitada de Pd(PPh₃)₄ (4.16 g, 3.6 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (400 mL) en atmósfera de nitrógeno, se agitó, durante 4 h, y se concentró. El residuo se disolvió en heptano y se cargó sobre una columna de sílica gel (1000 mL volumen) y se eluyó con 60:35:5 heptano/cloruro de metileno/acetato de etilo para producir tert-butil 3-alil-4-oxopirrolidina-1-carboxilato (27.93, 69%) como un aceite de color amarillo pálido (RMN y MS como anteriormente).



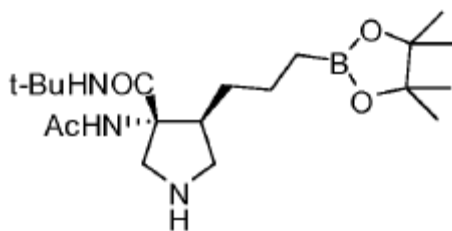
Etapa 2: (3R,4S)-tert-butil 3-acetamido-4-alil-3-(tert-butilcarbamoyl)pirrolidina-1-carboxilato

Una mezcla agitada de tert-butil 3-alil-4-oxopirrolidina-1-carboxilato (13.23 g, 58.7 mmol) y acetato de amonio (11.95 g, 155 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (25 mL) en atmósfera de nitrógeno se trató con t-butilisonitrilo (12.25 mL, 106 mmol), luego se agitó a temperatura ambiente, durante 4 días y se concentró. El residuo se sometió a partición entre agua (100 mL) y cloruro de metileno (200 mL), y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x 75 mL). La solución orgánica combinada se lavó con agua y cloruro de sodio saturado acuoso (100 mL cada uno), se secó (Na₂SO₄), y se concentró para un sólido de color blanco crema. Este se recrystalizó dos veces con acetato de etilo (150 mL cada una) para producir una porción del producto base (8.36 g) como un sólido de color blanco. Los licores madre combinados se concentraron, se disolvieron en cloruro de metileno mínimo, y se cargó sobre una columna de sílica gel (650 mL volumen). Este se eluyó con 60%, luego 70%, luego 90% de acetato de etilo/heptano para producir producto adicional (3.84 g). El rendimiento total de (3R,4S)-tert-butil 3-acetamido-4-alil-3-(tert-butilcarbamoyl)pirrolidina-1-carboxilato fue 12.22 g (57%) como un sólido de color blanco. RMN (CDCl₃) δ 6.30 – 6.70 (m, 2 H), 5.60 – 5.75 (m, 1 H), 4.95 – 5.10 (m, 2 H), 3.94 (d, J=11.5 Hz, 1 H), 3.75 (d, J=11.5 Hz, 1 H), 3.60 (m, 1 H), 3.00 – 3.20 (m, 2 H), 2.20 – 2.30 (m, 1 H), 2.00 (s, 3 H), 1.80 – 1.90 (m, 1 H), 1.44 (s, 9 H), 1.33 (s, 9 H). MS (m + 1): 368.3; MS (m – bu + 1): 312.1; MS (m – boc + 1): 268.3.



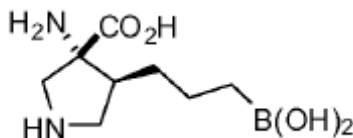
Etapa 3: (3R,4S)-tert-butil 3-acetamido-3-(tert-butilcarbamoyl)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirrolidina-1-carboxilato

Una solución agitada de (3R,4S)-tert-butil 3-acetamido-4-alil-3-(tert-butilcarbamoyl)pirrolidina-1-carboxilato (5.51 g, 15 mmol) en cloruro de metileno anhidro (80 mL) en atmósfera de nitrógeno se trató con dímero cloro-1,5-ciclooctadieno iridio (0.252 g, 0.375 mmol) y 1,2-bis(difenilfosfino)etano (0.299 g, 0.75 mmol), se agitó, durante 30 min, y se enfrió (-20 °C). Se adicionó gota a gota 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (3.30 mL, 22.5 mmol), y la solución se colocó en un baño con hielo y se dejó alcanzar la temperatura ambiente durante la noche (18 h). La mezcla se inactivó con agua (75 mL), se agitó 15 min, y se extrajo con acetato de etilo (400 mL, luego 2 x 100 mL). La solución orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado acuoso (150 mL), se secó (MgSO₄), y se concentró. El sólido se volvió a cristalizar (2 cosechas) a partir de acetonitrilo para producir (3R,4S)-tert-butil 3-acetamido-3-(tert-butilcarbamoyl)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirrolidina-1-carboxilato (6.13g, 82%) como un sólido de color blanco. RMN (CDCl₃) δ 6.40 – 6.60 (m, 1 H), 6.23 (s, 1 H), 3.95 – 4.05 (m, 1 H), 3.65 – 3.75 (m, 2 H), 2.90 – 3.20 (m, 2 H), 2.00 (s, 3 H), 1.45 (s, 9 H), 1.30 – 1.45 (m, 4 H), 1.33 (s, 9 H), 1.22 (s, 12 H), 0.70 – 0.80 (m, 2 H). MS (m+1): 496.4.



Etapa 4: (3R,4S)-3-acetamido-N-tert-butil-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirrolidina-3-carboxamida

Un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 250mL se cargó con (3R,4S)-tert-butil 3-acetamido-3-(tert-butilcarbamoyl)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirrolidina-1-carboxilato (4.95 g, 10 mmol) y HCl 4 N/dioxano (50 mL). Después de agitar, durante 3 h la solución se diluyó con éter (125 mL), se agitó unos pocos minutos, se filtró, y el sólido se aclaró con éter, se recolectó, y se secó a vacío para producir una sal HCl del compuesto base. Este se disolvió en agua (30 mL) y se trató con hidróxido de sodio (0.5 g, 12.5 mmol). La solución acuosa se trató con suficiente carbonato de potasio para hacer que el producto de base libre sea insoluble. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (75 mL, luego 3 x 50 mL) y la solución orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado acuoso (30 mL), se secó (Na₂SO₄), y se concentró para proporcionar (3R,4S)-3-acetamido-N-tert-butil-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirrolidina-3-carboxamida (3.40 g, 86%) como un sólido de color blanco. RMN (CDCl₃) δ 8.26 (br s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 3.86 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 3.53 (t, J = 9.5 Hz, 1 H), 3.20 (d, J = 10 Hz, 1 H), 2.98 (m, 1 H), 2.74 (dd, J1 = 10 Hz, J2 = 7.5 Hz, 1 H), 2.02 (s, 3 H), 1.50 (m, 1 H), 1.33 (s, 9 H), 1.20 – 1.40 (m, 3 H), 1.22 (s, 12 H), 0.70 – 0.80 (m, 2 H). MS (m+1): 396.0.

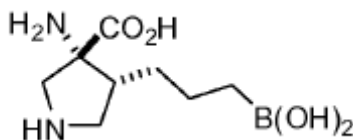


Etapa 5: (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico ácido

Una solución de (3R,4S)-3-acetamido-N-tert-butil-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirrolidina-3-carboxamida (198 mg, 0.5mmol) en 2:1:1 HCl concentrado:ácido acético glacial:agua (8 mL) en una botella de presión

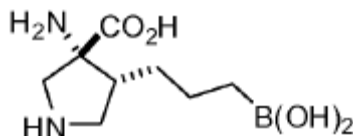
se agitó, durante 2 h a 60 °C, a continuación, se tapó y se agitó, durante 18 h a 130 °C, se enfrió a temperatura ambiente, y se destapó. La solución se diluyó con agua (20 mL), luego se extrajo con cloruro de metileno (20 mL) y se concentró. El residuo se trató con agua (20 mL) y se concentró tres veces para eliminar el exceso de HCl, luego se disolvió en agua (40 mL) y se trató con resina DOWEX® 550A-OH (3 g) que se había enjuagado con metanol. La mezcla se agitó, durante 40 min, luego se filtró y la resina se lavó sucesivamente con agua, metanol, cloruro de metileno, agua, metanol, y cloruro de metileno. A continuación, la resina se agitó cuatro veces con HCl 1N (15 mL) y se filtró, y los filtrados combinados se concentraron. El residuo se trató con agua (20 mL) y se concentró tres veces para eliminar el exceso de HCl, luego se disolvió en 1.5–2.0 mL agua y se sometió a purificación por gradiente de HPLC de la siguiente manera: 0–25% B con A=0.1% de ácido trifluoroacético/agua y B=0.1% de ácido trifluoroacético/acetonitrilo. Las fracciones apropiadas se concentraron, se trataron tres veces con HCl 1N (10 mL) y se concentraron, se trataron tres veces con agua (10 mL) y se concentraron, luego se disolvió en agua (10 mL), se congeló y liofilizó durante la noche para producir ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico (114 mg, 79%) como un cristal de color ámbar palido. RMN (D₂O) δ 3.90 (d, J = 13 Hz, 1 H), 3.71 (dd, J_1 =11.5 Hz, J_2 =8.5Hz, 1 H), 3.46 (d, J =13Hz, 1 H), 3.21 (t, J = 12 Hz, 1 H), 2.50 – 2.65 (m, 1H), 1.5 – 1.65 (m, 1 H), 1.10 – 1.40 (m, 3 H), 0.60 – 0.75 (m, 2 H). MS (m+1): 217.3; MS (m – H₂O + 1): 199.1.

Ejemplo 9: ácido (3R,4R)-3-amino-4-(3-boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico



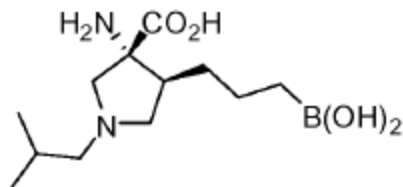
El ácido (3R,4R)-3-Amino-4-(3-boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico se preparó de una manera análoga a la expuesta en el ejemplo 8 excepto que se utilizó (3R,4R)-tert-butil 3-acetamido-4-alil-3-(tert-butilcarbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de la etapa 2 (isómero menor). MS (+Cl): m/z para C₈H₁₇BN₂O₄: esperado 216.1; encontrado 217.3 (M+H)⁺, 199.1 (M – H₂O + H)⁺.

Ejemplo 10: ácido (3R,3R)-3-amino-4-(3-boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico



El ácido (3R,4R)-3-amino-4-(3-boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico se preparó de una manera análoga a la expuesta en el ejemplo 8 excepto que se utilizó tert-butil 2-alil 3-oxopirrolidina-1-carboxilato en lugar de tert-butil 3-alil-4-oxopirrolidina-1-carboxilato en la etapa 2. MS (+Cl): m/z para C₈H₁₇BN₂O₄: esperado 216.1; encontrado 217.3 (M+H)⁺, 199.1 (M – H₂O + H)⁺.

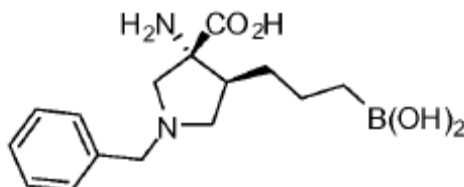
Ejemplo 11: Preparación del ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-isobutylpirrolidina-3-carboxílico



Una solución agitada de (3R,4S)-3-acetamido-N-tert-butil-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirrolidina-3-carboxamida (Ejemplo 8, etapa 4) (198 mg, 0.5 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (5 mL) se trató con sulfato de sodio anhidro (1 g) e isobutiraldehído (0.060 mL, 0.65 mmol), se agitó, durante 2.5 h, luego se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (212 mg, 1.0 mmol) y ácido acético glacial (2 gotas) y se agitó, durante 16 h. Se adicionó carbonato de sodio acuoso (10%, 5 mL) y la mezcla se agitó, durante unos pocos minutos y se extrajo con acetato de etilo (30 mL, luego 2 x 10 mL). La solución orgánica combinada se lavó con agua y cloruro de sodio saturado acuoso (20 mL cada uno), se secó (MgSO₄), y se concentró. El material en bruto se desprotegió y se aisló utilizando el método descrito para el ejemplo 8, etapa 5 para producir ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-isobutylpirrolidina-3-

carboxílico (44 mg, 26%) como un semisólido de color blanco. RMN (D_2O) δ 3.90 (m, 1 H), 3.50 (m, 1 H), 2.90 – 3.20 (m, 4 H), 2.50 (m, 1 H), 1.90 (m, 1 H), 1.50 (m, 1 H), 0.80 – 1.30 (m, 9 H), 0.65 (m, 2 H). MS ($m + 1$): 273.2; MS ($m - H_2O + 1$): 255.2; MS ($m - 2 H_2O + 1$): 237.2.

Ejemplo 12: Preparación del ácido (3R,4S)-3-amino-1-bencil-4-(3-boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico

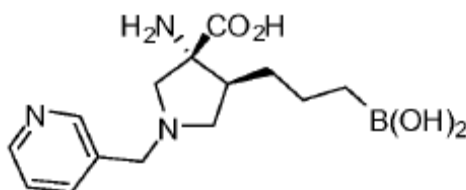


5

Una solución agitada de (3R,4S)-3-acetamido-N-tert-butil-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirrolidina-3-carboxamida (Ejemplo 8, etapa 4) (166 mg, 0.42 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (5 mL) se trató con sulfato de sodio anhidro (2 g) y benzaldehído (69 mg, 0.65 mmol), se agitó, durante 2.5 h, luego se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (212 mg, 1.0 mmol) y ácido acético glacial (2 gotas) y se agitó, durante 18 h. Se adicionó carbonato de sodio acuoso (10%, 5 mL) y la mezcla se agitó, durante unos pocos minutos y se extrajo con acetato de etilo (30 mL, luego 2 x 10 mL). La solución orgánica combinada se lavó con agua y cloruro de sodio saturado acuoso (20 mL cada uno), se secó ($MgSO_4$), y se concentró. El material en bruto se desprotegió y se aisló utilizando el método descrito para el ejemplo 8, etapa 5 para producir el ácido (3R,4S)-3-amino-1-bencil-4-(3-boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico (70 mg, 44%) como un semisólido de color blanco. RMN (d_6 -DMSO) δ 7.62 (br s, 2 H), 7.44 (br s, 3 H), 4.30 – 4.60 (m, 2 H), 3.60–3.90 (m, 2 H), 3.35 – 3.50 (m, 2 H), 2.85 (m, 1 H), 2.50 (m, 1 H), 1.20– 1.80 (m, 3 H), 0.60 – 0.80 (m, 2 H). MS ($m + 1$): 307.3; MS ($m - H_2O + 1$): 289.2.

15

Ejemplo 13: Preparación del ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(piridin-3-ilmetil)pirrolidina-3-carboxílico

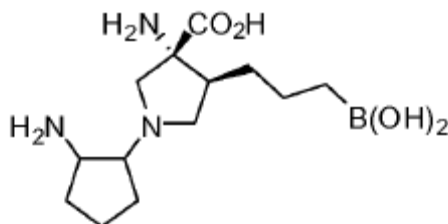


20

Una solución agitada de (3R,4S)-3-acetamido-N-tert-butil-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirrolidina-3-carboxamida (Ejemplo 8, etapa 4) (175 mg, 0.443 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (5 mL) se trató con sulfato de sodio anhidro (1 g) y piridina-3-carboxaldehído (75 mg, 0.70 mmol), se agitó, durante 2 h, luego se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (212 mg, 1.0 mmol) y ácido acético glacial (2 gotas) y se agitó, durante 20 h. Se adicionó carbonato de sodio acuoso (10%, 5 mL) y la mezcla se agitó, durante unos pocos minutos y se extrajo con acetato de etilo (30 mL, luego 2 x 10 mL). La solución orgánica combinada se lavó con agua y cloruro de sodio saturado acuoso (20 mL cada uno), se secó ($MgSO_4$), y se concentró. El material en bruto se desprotegió y se aisló utilizando el método descrito para el ejemplo 8, etapa 5 para producir el ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(piridin-3-ilmetil)pirrolidina-3-carboxílico (115 mg, 68%) como un semisólido de color blanco. RMN (d_6 -DMSO) δ 8.90 (m, 1 H), 8.74 (m, 1 H), 8.00 (m, 1 H), 7.12 (m, 1 H), 4.55– 4.85 (m, 2 H), 3.10 – 4.00 (m, 3 H), 2.70 – 3.00 (m, 1 H), 1.70 (m, 2 H), 0.90 – 1.50 (m, 3 H), 0.55 – 0.70 (m, 2 H). MS ($m + 1$): 308.4; MS ($m - H_2O + 1$): 290.4.

25

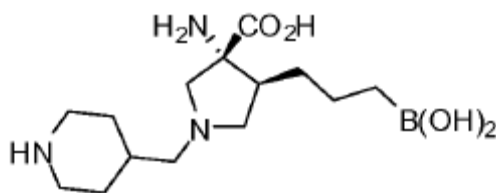
Ejemplo 14: Preparación del ácido (3R,4S)-3-amino-1-(2-aminociclopentil)-4-(3-boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico



30

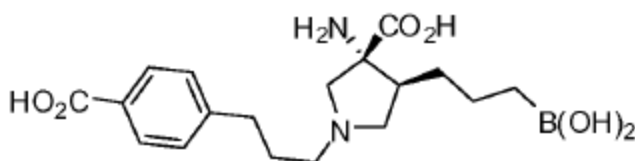
Una solución agitada de (3R,4S)-3-acetamido-N-tert-butil-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirrolidina-3-carboxamida (Ejemplo 8, etapa 4) (198 mg, 0.5 mmol) y 2-(N-BOC-amino)ciclopentano-1-ona (0.199 g, 1.0 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (5 mL) se trató con sulfato de sodio anhidro (1 g) y ácido acético glacial (30 mg, 0.5 mmol), se agitó a 40 °C, durante 1.5 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (276 mg, 1.3 mmol) y se agitó, durante 18 h. Se adicionó carbonato de sodio acuoso (10%, 5 mL) y la mezcla se agitó, durante unos pocos minutos y se extrajo con acetato de etilo (30 mL, luego 2 x 10 mL). La solución orgánica combinada se lavó con agua y salmuera (20 mL cada uno), se secó (MgSO₄), y se concentró a vacío. El material en bruto se desprotegió y se aisló utilizando el método descrito para el ejemplo 8, etapa 5 para producir el ácido (3R,4S)-3-amino-1-(2-aminociclopentil)-4-(3-boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico (116 mg, 57%) como un polvo de color blanco. RMN (D₂O) δ 3.85–4.05 (m, 4 H), 3.77 (d, J = 12.5 Hz, 1 H), 3.42 (dt, J₁ = 11.5 Hz, J₂ = 4 Hz, 1 H), 2.50 – 2.65 (m, 1 H), 2.10 – 2.35 (m, 2 H), 1.75 – 1.95 (m, 4 H), 1.55 – 1.65 (m, 1 H), 1.15 – 1.40 (m, 3 H), 0.63 – 0.73 (m, 2 H). MS (m + 1): 300.0; MS (m – H₂O + 1): 281.9.

Ejemplo 15: Preparación del ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(piperidin-4-ilmetil)pirrolidina-3-carboxílico



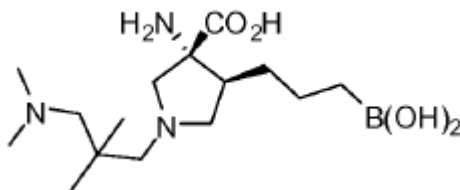
Una solución agitada de (3R,4S)-3-acetamido-N-tert-butil-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirrolidina-3-carboxamida (Ejemplo 8, etapa 4) (198 mg, 0.5 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (5 mL) se trató con sulfato de sodio anhidro (1 g) y N-boc-piperidina-4-carboxaldehído (149 mg, 0.7 mmol), se agitó, durante 2 h, luego se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (212 mg, 1.0 mmol) y ácido acético glacial (2 gotas) y se agitó, durante 16 h. Se adicionó carbonato de sodio acuoso (10%, 5 mL) y la mezcla se agitó, durante unos pocos minutos y se extrajo con acetato de etilo (30 mL, luego 2 x 10 mL). La solución orgánica combinada se lavó con agua y cloruro de sodio saturado acuoso (20 mL cada uno), se secó (MgSO₄), y se concentró. El material en bruto se desprotegió y se aisló utilizando el método descrito para el ejemplo 8, etapa 5 para producir el ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(piperidin-4-ilmetil)pirrolidina-3-carboxílico (66 mg, 31%) como un sólido granular de color ámbar. RMN (D₂O) δ 3.70 – 4.00 (m, 2 H), 3.30 – 3.45 (m, 4 H), 3.25 (d, J = 7 Hz, 2 H), 2.92 (br t, J = 13 Hz, 2 H), 2.50–2.65 (m, 1 H), 2.00–2.15 (m, 1 H), 1.85 – 2.00 (m, 2 H), 1.50 – 1.65 (m, 1 H), 1.35 – 1.50 (m, 2 H), 1.15 – 1.35 (m, 3 H), 0.65 – 0.75 (m, 2 H). MS (m–H₂O+1): 296.3; MS (m–2 H₂O+1): 278.1.

Ejemplo 16: Preparación del ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(3-(4-carboxifenil)propil)pirrolidina-3-carboxílico



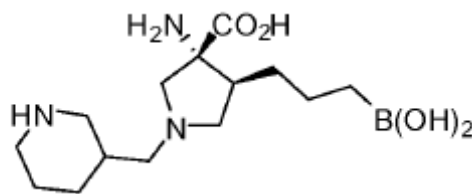
Una solución agitada de (3R,4S)-3-acetamido-N-tert-butil-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirrolidina-3-carboxamida (Ejemplo 8, etapa 4) (198 mg, 0.5 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (5 mL) se trató con sulfato de sodio anhidro (1 g) y 3-(4-(trifluorometil)fenil)propionaldehído (142 mg, 0.7 mmol), se agitó, durante 2 h, luego se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (212 mg, 1.0 mmol) y ácido acético glacial (2 gotas) y se agitó, durante 16 h. Se adicionó carbonato de sodio acuoso (10%, 5 mL) y la mezcla se agitó, durante unos pocos minutos y se extrajo con acetato de etilo (30 mL, luego 2 x 10 mL). La solución orgánica combinada se lavó con agua y cloruro de sodio saturado acuoso (20 mL cada uno), se secó (MgSO₄), y se concentró. El material en bruto se desprotegió y se aisló utilizando el método descrito para el ejemplo 8, etapa 5 para producir el ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(3-(4-carboxifenil)propil)pirrolidina-3-carboxílico (12 mg, 5%) como un polvo de color blanco voluminoso. RMN (D₂O) δ 7.86 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.29 (d, J = 8 Hz, 2 H), 3.70 – 4.00 (m, 2 H), 3.50 (m, 1 H), 3.10 – 3.30 (m, 3 H), 2.70 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.40 – 2.60 (m, 1 H), 2.00 (m, 2 H), 1.55 (m, 1 H), 1.10 – 1.35 (m, 3 H), 0.65 (m, 2 H). MS (m – H₂O + 1): 361.0; MS (m – 2 H₂O + 1): 343.0.

Ejemplo 17: Preparación del ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil)pirrolidina-3-carboxílico



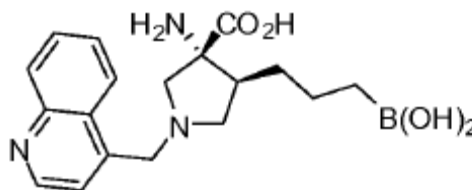
Una solución agitada de (3R,4S)-3-acetamido-N-tert-butil-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirrolidina-3-carboxamida (Ejemplo 8, etapa 4) (198 mg, 0.5 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (5 mL) se trató con sulfato de sodio anhidro (1 g) y 3-dimetilamino-2,2-dimetilpropionaldehído (91 mg, 0.7 mmol), se agitó, durante 2 h, luego se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (212 mg, 1.0 mmol) y ácido acético glacial (2 gotas) y se agitó, durante 16 h. Se adicionó carbonato de sodio acuoso (10%, 5 mL) y la mezcla se agitó, durante unos pocos minutos y se extrajo con acetato de etilo (30 mL, luego 2 x 10 mL). La solución orgánica combinada se lavó con agua y cloruro de sodio saturado acuoso (20 mL cada uno), se secó (MgSO₄), y se concentró. El material en bruto se desprotegió y se aisló utilizando el método descrito para el ejemplo 8, etapa 5 para producir el ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil)pirrolidina-3-carboxílico (36 mg, 16%) como un sólido granular de color blanco. RMN (D₂O) δ 3.80 – 4.00 (m, 2 H), 3.35 – 3.50 (m, 3 H), 3.20 (s, 2 H), 2.89 (s, 6 H), 2.50 – 2.65 (m, 1 H), 1.50 – 1.65 (m, 1 H), 1.25 – 1.35 (m, 2 H), 1.21 (s, 6 H), 0.65 – 0.75 (m, 2 H). MS (m – H₂O + 1): 312.0; MS (m – 2 H₂O + 1): 294.4.

Ejemplo 18: Preparación del ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(piperidin-3-ilmetil)pirrolidina-3-carboxílico



Una solución agitada de (3R,4S)-3-acetamido-N-tert-butil-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirrolidina-3-carboxamida (Ejemplo 8, etapa 4) (198 mg, 0.5 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (5 mL) se trató con sulfato de sodio anhidro (1 g) y N-boc-piperidina-3-carboxaldehído (149 mg, 0.7 mmol), se agitó, durante 2 h, luego se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (212 mg, 1.0 mmol) y ácido acético glacial (2 gotas) y se agitó, durante 16 h. Se adicionó carbonato de sodio acuoso (10%, 5 mL) y la mezcla se agitó, durante unos pocos minutos y se extrajo con acetato de etilo (30 mL, luego 2 x 10 mL). La solución orgánica combinada se lavó con agua y cloruro de sodio saturado acuoso (20 mL cada uno), se secó (MgSO₄), y se concentró. El material en bruto se desprotegió y se aisló utilizando el método descrito para el ejemplo 8, etapa 5 para producir el ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(piperidin-3-ilmetil)pirrolidina-3-carboxílico (62 mg, 29%) como un sólido de color ámbar pálido granular. RMN (D₂O) δ 3.70 – 4.00 (m, 2 H), 3.20 – 3.45 (m, 5 H), 2.65 – 2.90 (m, 2 H), 2.50 – 2.65 (m, 2 H), 2.15 – 2.30 (m, 1 H), 1.75 – 2.00 (m, 2 H), 1.50 – 1.75 (m, 2 H), 1.10 – 1.40 (m, 4 H), 0.65 – 0.75 (m, 2 H). MS (m – H₂O + 1): 296.3; MS (m – 2 H₂O + 1): 278.1.

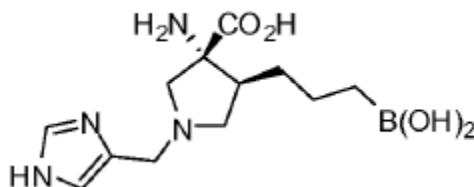
Ejemplo 19: Preparación del ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(quinolin-4-ilmetil)pirrolidina-3-carboxílico



Una solución agitada de (3R,4S)-3-acetamido-N-tert-butil-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirrolidina-3-carboxamida (Ejemplo 8, etapa 4) (198 mg, 0.5 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (5 mL) se trató con sulfato de sodio anhidro (1 g) y quinolina-4-carboxaldehído (110 mg, 0.7 mmol), se agitó, durante 2 h, luego se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (212 mg, 1.0 mmol) y ácido acético glacial (2 gotas) y se agitó, durante 16 h. Se adicionó carbonato de sodio acuoso (10%, 5 mL) y la mezcla se agitó, durante unos pocos minutos y se extrajo con acetato de etilo (30 mL, luego 2 x 10 mL). La solución orgánica combinada se lavó con agua y cloruro de sodio saturado acuoso (20 mL cada uno), se secó (MgSO₄), y se concentró. El material en bruto se desprotegió y se aisló utilizando el

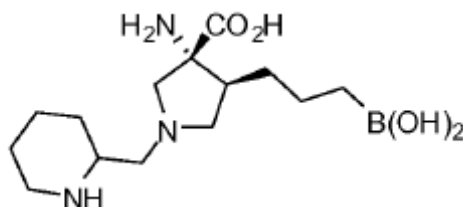
método descrito para el ejemplo 8, etapa 5 para producir el ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(quinolin-4-ilmetil)pirrolidina-3-carboxílico (49 mg, 23%) como un sólido de color ámbar pálido. RMN (D_2O) δ 9.12 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 8.41 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 8.23 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 8.10 – 8.20 (m, 2 H), 8.00 (t, J = 8.5 Hz, 1 H), 5.30 (m, 2 H), 4.06 (d, J = 12.5 Hz, 1 H), 3.83 (m, 2 H), 3.51 (t, J = 11.5 Hz, 1 H), 2.50 – 2.70 (m, 1 H), 1.60 (m, 1 H), 1.15 – 1.30 (m, 3 H), 0.60 – 0.70 (m, 2 H). MS ($m - H_2O + 1$): 340.3; MS ($m - 2H_2O + 1$): 322.1.

Ejemplo 20: Preparación del ácido (3R,4S)-1-((1H-imidazol-4-il)metil)-3-amino-4-(3-boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico



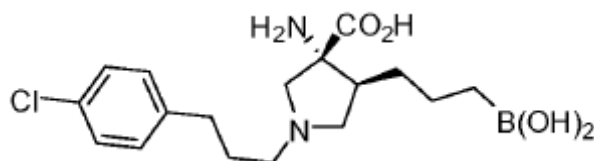
Una solución agitada de (3R,4S)-3-acetamido-N-tert-butil-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirrolidina-3-carboxamida (Ejemplo 8, etapa 4) (198 mg, 0.5 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (5 mL) se trató con sulfato de sodio anhidro (1 g) y imidazol-4-carboxaldehído (110 mg, 0.7 mmol), se agitó, durante 2 h, luego se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (212 mg, 1.0 mmol) y ácido acético glacial (2 gotas) y se agitó, durante 16 h. Se adicionó carbonato de sodio acuoso (10%, 5 mL) y la mezcla se agitó, durante unos pocos minutos y se extrajo con acetato de etilo (30 mL, luego 2 x 10 mL). La solución orgánica combinada se lavó con agua y cloruro de sodio saturado acuoso (20 mL cada uno), se secó ($MgSO_4$), y se concentró. El material en bruto se desprotegió y se aisló utilizando el método descrito para el ejemplo 8, etapa 5 para producir el ácido (3R,4S)-1-((1H-imidazol-4-il)metil)-3-amino-4-(3-boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico (38 mg, 21%) como un sólido granular de color amarillo pálido. RMN (D_2O) 8.74 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 4.60 – 4.80 (m, 2 H), 3.96 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.80 (dd, J_1 = 1 Hz, J_2 = 8 Hz, 1 H), 3.71 (d, J = 12.5 Hz, 1 H), 3.40 (t, J = 11.5 Hz, 1 H), 2.50 – 2.65 (m, 1 H), 1.50 – 1.65 (m, 1 H), 1.15 – 1.35 (m, 3 H), 0.60 – 0.70 (m, 2 H). MS ($m - H_2O + 1$): 279.0; MS ($m - 2 H_2O + 1$): 261.3.

Ejemplo 21: Preparación del ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(piperidin-2-ilmetil)pirrolidina-3-carboxílico



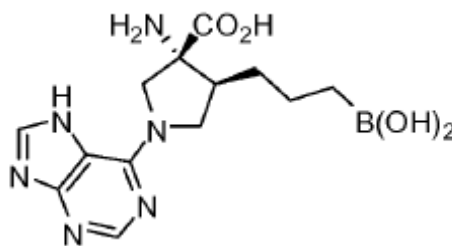
Una solución agitada de (3R,4S)-3-acetamido-N-tert-butil-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirrolidina-3-carboxamida (Ejemplo 8, etapa 4) (198 mg, 0.5 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (5 mL) se trató con sulfato de sodio anhidro (1 g) y cbz-piperidina-2-carboxaldehído (173 mg, 0.7 mmol), se agitó, durante 3 h, luego se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (212 mg, 1.0 mmol) y ácido acético glacial (2 gotas) y se agitó, durante 18 h. Se adicionó carbonato de sodio acuoso (10%, 5 mL) y la mezcla se agitó, durante unos pocos minutos y se extrajo con acetato de etilo (30 mL, luego 2 x 10 mL). La solución orgánica combinada se lavó con agua y cloruro de sodio saturado acuoso (20 mL cada uno), se secó ($MgSO_4$), y se concentró. El material en bruto se desprotegió y se aisló utilizando el método descrito para el ejemplo 8, etapa 5 para producir el ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(piperidin-2-ilmetil)pirrolidina-3-carboxílico (156 mg, 74%) como un sólido de color ámbar pálido. RMN (D_2O) 3.85 – 4.05 (m, 2 H), 3.76 (d, J = 12.5 Hz, 1 H), .50 – 3.65 (m, 3 H), 3.39 (m, 2 H), 2.95 (dt, J_1 = 12.5 Hz, J_2 = 3 Hz, 1 H), 2.55 – 2.70 (m, 1 H), 2.00 (m, 1 H), 1.80 (m, 2 H), 1.45 – 1.65 (m, 4 H), 1.15 – 1.35 (m, 3 H), 0.65 – 0.72 (m, 2 H). MS ($m + 1$): 314.1; MS ($m - H_2O + 1$): 296.2.

Ejemplo 22: Preparación del ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(3-(4-clorofenil)propil)pirrolidina-3-carboxílico



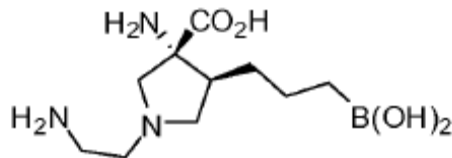
Una solución agitada de (3R,4S)-3-acetamido-N-tert-butil-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirrolidina-3-carboxamida (Ejemplo 8, etapa 4) (198 mg, 0.5 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (5 mL) se trató con sulfato de sodio anhidro (1 g) y 3-(4-clorofenil)propionaldehído (118 mg, 0.7 mmol), se agitó, durante 2.5 h, luego se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (212 mg, 1.0 mmol) y ácido acético glacial (2 gotas) y se agitó, durante 18 h. Se adicionó carbonato de sodio acuoso (10%, 5 mL) y la mezcla se agitó, durante unos pocos minutos y se extrajo con acetato de etilo (30 mL, luego 2 x 10 mL). La solución orgánica combinada se lavó con agua y cloruro de sodio saturado acuoso (20 mL cada uno), se secó (MgSO₄), y se concentró. El material en bruto se desprotegió y se aisló utilizando el método descrito para el ejemplo 8, etapa 5 para producir el ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(3-(4-clorofenil)propil)pirrolidina-3-carboxílico (84.3 mg, 38%) como un polvo de color blanco. RMN (D₂O) 7.25 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.13 (d, J = 8 Hz, 2 H), 3.75 – 4.10 (m, 2 H), 3.40 – 3.60 (m, 1 H), 3.10 – 3.30 (m, 3 H), 2.60 (t, J = 7 Hz, 2 H), 2.40 – 2.55 (m, 1 H), 1.85 – 2.00 (m, 2 H), 1.50 – 1.65 (m, 1 H), 1.10 – 1.40 (m, 3 H), 0.60 – 0.70 (m, 2 H). MS (m + 1): 369.1; MS (m – H₂O + 1): 351.2.

Ejemplo 23: Preparación del ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(7H-purin-6-il)pirrolidina-3-carboxílico



Una solución agitada de (3R,4S)-3-acetamido-N-tert-butil-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirrolidina-3-carboxamida (Ejemplo 8, etapa 4) (198 mg, 0.5 mmol) en anhidro 2-propanol (5 mL) se trató con 6-cloropurina (92 mg, 0.6 mmol) y diisopropiletilamina (0.174 mL, 1.0 mmol), se calentó a 80 °C, durante 18 h, luego se diluyó con cloruro de metileno (20 mL). La mezcla se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró. El material en bruto se desprotegió y se aisló utilizando el método descrito para el ejemplo 8, etapa 5 para producir el ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(7H-purin-6-il)pirrolidina-3-carboxílico (41 mg, 20%) como un sólido de color ámbar pálido. RMN (D₂O) δ 8.20 – 8.45 (m, 2 H), 4.20 – 4.60 (m, 2 H), 3.50 – 4.00 (m, 2 H), 2.60 – 2.80 (m, 2 H), 1.65 (m, 1 H), 1.20 – 1.55 (m, 3 H), 0.65 – 0.75 (m, 2 H). MS (m + 1): 335.2; MS (m – H₂O + 1): 317.1.

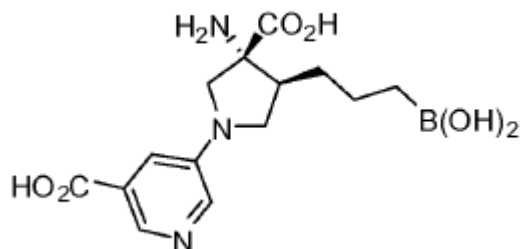
Ejemplo 24: Preparación del ácido (3R,4S)-3-amino-1-(2-aminoetil)-4-(3-boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico



Una solución agitada de (3R,4S)-3-acetamido-N-tert-butil-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirrolidina-3-carboxamida (Ejemplo 8, etapa 4) (198 mg, 0.5 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (5 mL) se trató con sulfato de sodio anhidro (1 g) y N-bocaminoacetaldehído (111 mg, 0.7 mmol), se agitó, durante 3 h, luego se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (212 mg, 1.0 mmol) y ácido acético glacial (2 gotas) y se agitó, durante 18 h. carbonato de sodio acuoso (10%, 5 mL) se adicionó y la mezcla se agitó, durante unos pocos minutos y se extrajo con acetato de etilo (30 mL, luego 2 x 10 mL). La solución orgánica combinada se lavó con agua y cloruro de sodio saturado acuoso (20 mL cada uno), se secó (MgSO₄), y se concentró. El material en bruto se desprotegió y se aisló utilizando el método descrito para el ejemplo 8, etapa 5 para producir el ácido (3R,4S)-3-amino-1-(2-aminoetil)-4-(3-boronopropil)pirrolidina-3-

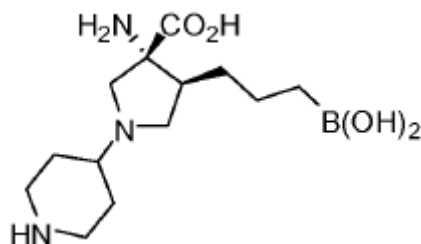
carboxílico (64 mg, 35%) como un sólido de color amarillo. RMN (D_2O) δ 3.60 – 4.00 (m, 4 H), 3.15 – 3.50 (m, 4 H), 2.60 (m, 1 H), 1.40 – 1.65 (m, 1 H), 1.10 – 1.35 (m, 3 H), 0.63 – 0.73 (m, 2 H). MS ($m + 1$): 260.2; MS ($m - H_2O + 1$): 242.3.

Ejemplo 25: Preparación del ácido 5-((3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-3-carboxipirrolidin-1-il)nicotínico



- 5 Una solución agitada de (3R,4S)-3-acetamido-N-tert-butil-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirrolidina-3-carboxamida (Ejemplo 8, etapa 4) (198 mg, 0.5 mmol) y etil 5-bromonicotinato (138 mg, 0.60 mmol) en tolueno anhidro (2.5 mL) se desgasificó en atmósfera de nitrógeno, durante 15 min, luego se trató con diacetato de paladio (14 mg, 0.06 mmol), rac-binap (75 mg, 0.12 mmol), y carbonato de cesio (0.65 g, 2 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C, durante 18 h, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con cloruro de metileno (20mL), se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró. El material en bruto se desprotegió y se aisló utilizando el método descrito para el ejemplo 8, etapa 5 para producir el ácido 5-((3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-3-carboxipirrolidin-1-il)nicotínico (82 mg, 40%) como un sólido de color amarillo. RMN (D_2O) δ 8.37 (s, 1 H), 8.00 (s, 2 H), 3.99 (d, $J = 11$ Hz, 1H), 3.88 (t, $J = 10$ Hz, 1 H), 3.68 (d, $J = 11$ Hz, 1 H), 3.26 (t, $J = 10$ Hz, 1 H), 2.60 – 2.75 (m, 1 H), 1.60 (m, 1 H), 1.20 – 1.50 (m, 3 H), 0.65 – 0.75 (m, 2 H). MS ($m + 1$): 338.2; MS ($m - H_2O + 1$): 320.1.

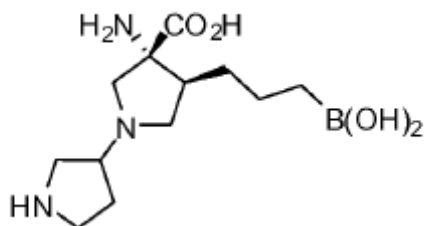
- 15 Ejemplo 26: Preparación del ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(piperidin-4-il)pirrolidina-3-carboxílico



- Una solución agitada de (3R,4S)-3-acetamido-N-tert-butil-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirrolidina-3-carboxamida (Ejemplo 8, etapa 4) (198 mg, 0.5 mmol) y N-CBZ-piperidina-4-ona (0.233 g, 1.0 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (5 mL) se trató con sulfato de sodio anhidro (1 g) y ácido acético glacial (30 mg, 0.5 mmol), se agitó a 40 °C, durante 2.5 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (265 mg, 1.25 mmol) y se agitó, durante 18 h. Se adicionó carbonato de sodio acuoso (10%, 5 mL) y la mezcla se agitó, durante unos pocos minutos y se extrajo con acetato de etilo (30 mL, luego 2 x 10 mL). La solución orgánica combinada se lavó con agua y cloruro de sodio saturado acuoso (20 mL cada uno), se secó ($MgSO_4$), y se concentró. El material en bruto se desprotegió y se aisló utilizando el método descrito para el ejemplo 8, etapa 5 para producir el ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(piperidin-4-il)pirrolidina-3-carboxílico (146 mg, 71 %) como un sólido de color ámbar pálido. RMN (D_2O) δ 4.02 (d, $J = 13$ Hz, 1 H), 3.90 (m, 1 H), 3.77 (m, 1 H), 3.45 – 3.65 (m, 3 H), 3.36 (m, 1 H), 3.00 (m, 2 H), 2.50 – 2.60 (m, 1 H), 2.30 – 2.40 (m, 2 H), 1.75 – 1.95 (m, 2 H), 1.55 – 1.65 (m, 1 H), 1.15 – 1.40 (m, 3 H), 0.62 – 0.70 (m, 2 H). MS ($m + 1$): 300.0;

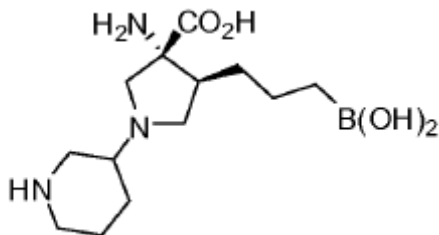
MS ($m - H_2O + 1$): 282.2.

- 30 Ejemplo 27: Preparación del ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1,3'-bipirrolidina-3-carboxílico



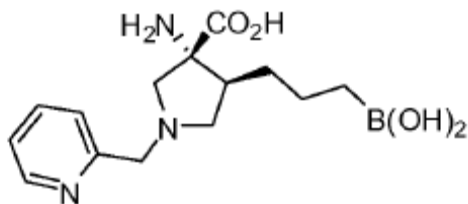
Una solución agitada de (3R,4S)-3-acetamido-N-tert-butil-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirrolidina-3-carboxamida (Ejemplo 8, etapa 4) (198 mg, 0.5 mmol) y N-BOC-pirrolidina-3-ona (0.185 g, 1.0 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (5 mL) se trató con sulfato de sodio anhidro (1 g) y ácido acético glacial (30 mg, 0.5 mmol), se agitó a 40 °C, durante 2.5 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (276 mg, 1.3 mmol) y se agitó, durante 18 h. Se adicionó carbonato de sodio acuoso (10%, 5 mL) y la mezcla se agitó, durante unos pocos minutos y se extrajo con acetato de etilo (30 mL, luego 2 x 10 mL). La solución orgánica combinada se lavó con agua y cloruro de sodio saturado acuoso (20 mL cada uno), se secó (MgSO₄), y se concentró. El material en bruto se desprotegió y se aisló utilizando el método descrito para el ejemplo 8, etapa 5 para producir el ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1,3'-bipirrolidina-3-carboxílico (160 mg, 81 %) como un sólido de color ámbar. RMN (D₂O) δ 4.25 – 4.35 (m, 1 H), 4.00 (dd, J₁ = 12 Hz, J₂ = 5 Hz, 1 H), 3.70 – 3.95 (m, 3 H), 3.25 – 3.60 (m, 4 H), 2.45 – 2.65 (m, 2 H), 2.15 – 2.25 (m, 1 H), 1.50 – 1.65 (m, 1 H), 1.15 – 1.35 (m, 3 H), 0.60 – 0.70 (m, 2 H). MS (m + 1): 286.1; MS (m – H₂O + 1): 268.3.

Ejemplo 28: Preparación del ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(piperidin-3-il)pirrolidina-3-carboxílico



Una solución agitada de (3R,4S)-3-acetamido-N-tert-butil-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirrolidina-3-carboxamida (Ejemplo 8, etapa 4) (198 mg, 0.5 mmol) y N-BOC-piperidina-3-ona (0.199 g, 1.0 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (5 mL) se trató con sulfato de sodio anhidro (1 g) y ácido acético glacial (30 mg, 0.5 mmol), se agitó a 40 °C, durante 3 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (276 mg, 1.3 mmol) y se agitó, durante 18 h. Se adicionó carbonato de sodio acuoso (10%, 5 mL) y la mezcla se agitó, durante unos pocos minutos y se extrajo con acetato de etilo (30 mL, luego 2 x 10 mL). La solución orgánica combinada se lavó con agua y cloruro de sodio saturado acuoso (20 mL cada uno), se secó (MgSO₄), y se concentró. El material en bruto se desprotegió y se aisló utilizando el método descrito para el ejemplo 8, etapa 5 para producir el ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(piperidin-3-il)pirrolidina-3-carboxílico (138 mg, 68%) como un sólido de color ámbar. RMN (D₂O) δ 3.80 – 4.10 (m, 2 H), 3.60 – 3.80 (m, 2 H), 3.30 – 3.50 (m, 2 H), 3.00 – 3.15 (m, 1 H), 2.80 – 2.95 (m, 1 H), 2.45 – 2.60 (m, 1 H), 2.30 (m, 1 H), 1.95 – 2.10 (m, 1 H), 1.50 – 1.85 (m, 4 H), 1.10 – 1.40 (m, 3 H), 0.60 – 0.70 (m, 2 H). MS (m + 1): 300.1; MS (m – H₂O + 1): 282.1.

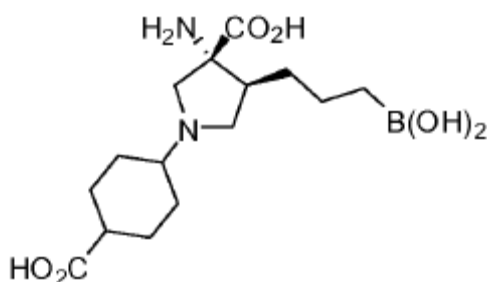
Ejemplo 29: Preparación del ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(piridin-2-ilmetil)pirrolidina-3-carboxílico



Una solución agitada de (3R,4S)-3-acetamido-N-tert-butil-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirrolidina-3-carboxamida (Ejemplo 8, etapa 4) (198 mg, 0.5 mmol) y piridina-2-carboxaldehído (0.199 g, 1.0 mmol) en

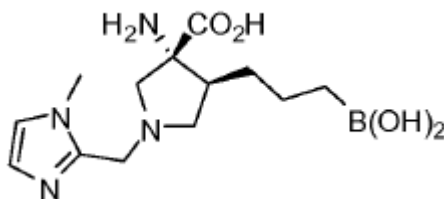
1,2-dicloroetano anhidro (5 mL) se trató con sulfato de sodio anhidro (1 g) y ácido acético glacial (30 mg, 0.5 mmol), se agitó a 40 °C, durante 3 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (276 mg, 1.3 mmol) y se agitó, durante 18 h. Se adicionó carbonato de sodio acuoso (10%, 5 mL) y la mezcla se agitó, durante unos pocos minutos y se extrajo con acetato de etilo (30 mL, luego 2 x 10 mL). La solución orgánica combinada se lavó con agua y cloruro de sodio saturado acuoso (20 mL cada uno), se secó (MgSO₄), y se concentró. El material en bruto se desprotegió y se aisló utilizando el método descrito para el ejemplo 8, etapa 5 para producir el ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(piridin-2-ilmetil)pirrolidina-3-carboxílico (141 mg, 74%) como un sólido de color blanco. RMN (D₂O) δ 8.63 (m, 1 H), 8.20 (m, 1 H), 7.65 – 7.85 (m, 2 H), 4.50 – 4.65 (m, 2 H), 3.86 (d, J=12.5 Hz, 1 H), 3.70 (m, 2H), 3.22 (t, J=11 Hz, 1H), 2.55 (m, 1 H), 1.55 (m, 1 H), 1.15 – 1.35 (m, 3 H), 0.60 – 0.70 (m, 2 H). MS (m + 1): 308.0; MS (m – H₂O + 1): 290.2.

Ejemplo 30: Preparación del ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(4-carboxiciclohexil)pirrolidina-3-carboxílico



Una solución agitada de (3R,4S)-3-acetamido-N-tert-butil-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirrolidina-3-carboxamida (Ejemplo 8, etapa 4) (198 mg, 0.5 mmol) y 4-carbetoxiciclohexanona (0.170 g, 1.0 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (5 mL) se trató con sulfato de sodio anhidro (1 g) y ácido acético glacial (30 mg, 0.5 mmol), se agitó a 40 °C, durante 3 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (276 mg, 1.3 mmol) y se agitó, durante 18 h. Se adicionó carbonato de sodio acuoso (10%, 5 mL) y la mezcla se agitó, durante unos pocos minutos y se extrajo con acetato de etilo (30 mL, luego 2 x 10 mL). La solución orgánica combinada se lavó con agua y cloruro de sodio saturado acuoso (20 mL cada uno), se secó (MgSO₄), y se concentró. El material en bruto se desprotegió y se aisló utilizando el método descrito para el ejemplo 8, etapa 5 para producir el ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(4-carboxiciclohexil)pirrolidina-3-carboxílico (135 mg, 65%) como un sólido de color blanco. RMN (D₂O) δ 3.97 (dd, J1=13 Hz, J2=7 Hz, 1 H), 3.75 – 3.90 (m, 2 H), 3.15 – 3.35 (m, 2 H), 2.20 – 2.70 (m, 2 H), 1.90 – 2.20 (m, 4 H), 1.50 – 1.65 (m, 3 H), 1.15 – 1.45 (m, 5 H), 0.60 – 0.70 (m, 2 H). MS (m + 1): 343.1; MS (m – H₂O + 1): 325.0.

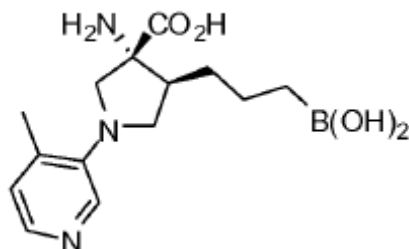
Ejemplo 31: Preparación del ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidina-3-carboxílico



Una solución agitada de (3R,4S)-3-acetamido-N-tert-butil-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirrolidina-3-carboxamida (Ejemplo 8, etapa 4) (198 mg, 0.5 mmol) y 1-metilimidazole-2-carboxaldehído (83 mg, 0.75 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (5 mL) se trató con sulfato de sodio anhidro (1 g) y ácido acético glacial (30 mg, 0.5 mmol), se agitó a temperatura ambiente, durante 3 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (212 mg, 1.0 mmol) y se agitó, durante 18 h. carbonato de sodio acuoso (10%, 5 mL) se adicionó y la mezcla se agitó, durante unos pocos minutos y se extrajo con acetato de etilo (30 mL, luego 2 x 10 mL). La solución orgánica combinada se lavó con agua y cloruro de sodio saturado acuoso (20 mL cada uno), se secó (MgSO₄), y se concentró. El material en bruto se desprotegió y se aisló utilizando el método descrito para el ejemplo 8, etapa 5 para producir el ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidina-3-carboxílico (140 mg, 67%) como un sólido de color amarillo pálido. RMN (D₂O) δ 7.37 (s, 2 H), 4.35 – 4.50 (m, 2 H), 3.80

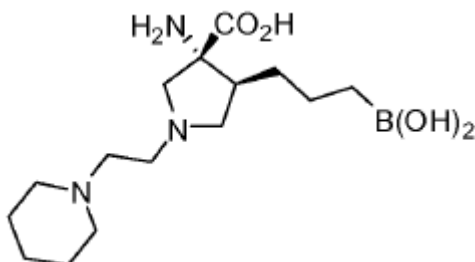
(s, 3 H), 3.40 – 3.60 (m, 3 H), 2.75 – 2.85 (m, 1 H), 2.43 (m, 1 H), 1.48 (s, 1 H), 1.15 – 1.30 (3 H), 0.60 – 0.70 (m, 2 H). MS (m + 1): 311.0; MS (m – H₂O + 1): 293.1.

Ejemplo 32: Preparación del ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(4-metilpiridin-3-il)pirrolidina-3-carboxílico



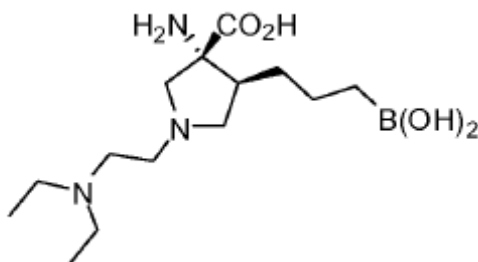
- 5 Una solución agitada de (3R,4S)-3-acetamido-N-tert-butil-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirrolidina-3-carboxamida (Ejemplo 8, etapa 4) (198 mg, 0.5 mmol) y 3-bromo-4-metilpiridina (0.258 g, 1.5 mmol) en tolueno anhidro (5 mL) se desgasificó en atmósfera de nitrógeno, durante 15min, luego se trató con Pd₂dba₃ (46 mg, 0.05 mmol), rac-binap (50 mg, 0.075 mmol), y t-butoxido de sodio (0.18 g, 1.87 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C, durante 18 h, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con cloruro de metileno (20 mL), se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró. El material en bruto se desprotegió y se aisló utilizando el método descrito para el ejemplo 8, etapa 5 para producir el ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(4-metilpiridin-3-il)pirrolidina-3-carboxílico (22 mg, 12%) como un sólido de color ámbar pálido. RMN (D₂O) δ 7.99 (d, J = 6 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.57 (d, J = 6 Hz, 1 H), 3.80 (d, J = 5 Hz, 2 H), 3.72 (t, J = 9.5 Hz, 1 H), 3.25 (t, J = 9.5 Hz, 1 H), 2.49 (s, 3 H), 2.40–2.60 (m, 1 H), 1.50–1.60 (m, 1 H), 1.20–1.45 (m, 3 H), 0.65–0.75 (m, 2 H). MS (m – H₂O + 1): 290.0; MS (m – 2 H₂O + 1): 271.9.

- 15 Ejemplo 33: Preparación del ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(2-(piperidin-1-il)etil)pirrolidina-3-carboxílico



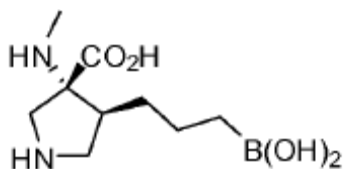
- 20 Una solución fría (0 °C) de N-(2-hidroxietil)piperidina (90.5 mg, 0.70 mmol) y diisopropiletilamina (0.30 mL, 1.7 mmol) en acetonitrilo anhidro (12 mL) en atmósfera de nitrógeno se trató con metanosulfonil cloruro (80.2 mg, 0.70 mmol), se agitó 2 h, y se trató con (3R,4S)-3-acetamido-N-tert-butil-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirrolidina-3-carboxamida (Ejemplo 8, etapa 4) (198 mg, 0.5 mmol) y se calentó a 60 °C, durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró, se desprotegió y aisló utilizando el método descrito para el ejemplo 8, etapa 5 para producir el ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(2-(piperidin-1-il)etil)pirrolidina-3-carboxílico (140 mg, 64%) como un sólido incoloro vidrioso. RMN (D₂O) δ 3.85 – 4.05 (m, 2 H), 3.65 – 3.80 (m, 3 H), 3.35 – 3.55 (m, 5 H), 2.85 – 3.00 (m, 2 H), 2.60 (m, 1 H), 1.80 – 1.95 (m, 2 H), 1.55 – 1.75 (m, 4 H), 1.10 – 1.50 (m, 4 H), 0.63 – 0.73 (m, 2 H). MS (m + 1): 328.3; MS (m – H₂O + 1): 310.0.

Ejemplo 34: Preparación del ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(2-(dietilamino)etil)pirrolidina-3-carboxílico



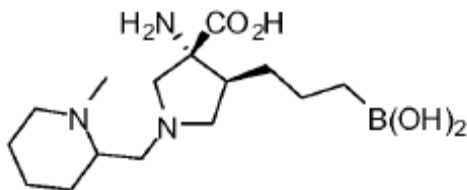
Una solución fría (0 °C) de N,N-diisopropiletilamina (82 mg, 0.70 mmol) y diisopropiletilamina (0.30 mL, 1.7 mmol) en acetonitrilo anhidro (12 mL) en atmósfera de nitrógeno se trató con metanosulfonil cloruro (80.2 mg, 0.70 mmol), se agitó 2.5 h, y se trató con (3R,4S)-3-acetamido-N-tert-butil-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirrolidina-3-carboxamida (Ejemplo 8, etapa 4) (198 mg, 0.5 mmol) y se calentó a 60 °C, durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró, se desprotegió y aisló utilizando el método descrito para el ejemplo 8, etapa 5 para producir el ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(2-(diethylamino)etil)pirrolidina-3-carboxílico (120 mg, 57%) como una espuma de color blanco. RMN (D₂O) δ 3.97 (d, J=12.5 Hz, 1 H), 3.87 (m, 1 H), 3.65 – 3.80 (m, 3 H), 3.35 – 3.55 (m, 3 H), 3.19 (q, J=7.5 Hz, 4 H), 2.55 – 2.65 (m, 1 H), 1.50 – 1.65 (m, 1 H), 1.20 (t, J=7.5 Hz, 6 H), 1.15 – 1.35 (m, 3 H), 0.63 – 0.73 (m, 2 H). MS (m – H₂O + 1): 298.3; MS (m – 2 H₂O + 1): 280.1.

Ejemplo 35: Preparación del ácido (3R,4S)-4-(3-boronopropil)-3-(metilamino)pirrolidina-3-carboxílico



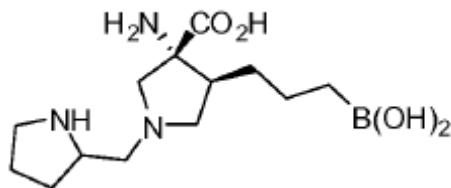
El ácido (3R,4S)-4-(3-boronopropil)-3-(metilamino)pirrolidina-3-carboxílico se preparó de una manera análoga a la expuesta en el ejemplo 8, excepto que se utilizaron metilamina y ácido acético en lugar de acetato de amonio en la etapa 2. LC-MS ESI- MS encontrado para C₉H₁₉BN₂O₄ m/z 230.1: (m + 1): 231.1; MS (m – H₂O + 1): 213.1.

Ejemplo 36: Preparación del ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-((1-metilpiperidin-2-il)metil)pirrolidina-3-carboxílico



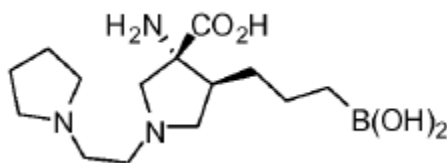
Una solución fría (0 °C) de 1-metilpiperidina-2-metanol (97 mg, 0.75 mmol) y diisopropiletilamina (0.31 mL, 1.75 mmol) en acetonitrilo anhidro (12 mL) en atmósfera de nitrógeno se trató con metanosulfonil cloruro (86 mg, 0.75 mmol), se agitó 3 h, y se trató con (3R,4S)-3-acetamido-N-tert-butil-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirrolidina-3-carboxamida (Ejemplo 8, etapa 4) (198 mg, 0.5 mmol) y se calentó a 60 °C, durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró, se desprotegió y aisló utilizando el método descrito para el ejemplo 8, etapa 5 para producir el ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-((1-metilpiperidin-2-il)metil)pirrolidina-3-carboxílico (121 mg, 55%) como una espuma de color blanco. RMN (D₂O) δ 3.60–4.00 (m, 4 H), 3.15 – 3.55 (m, 3 H), 2.90 (m, 2 H), 2.67 (s, 3 H), 2.50 – 2.80 (m, 2 H), 2.00 – 2.30 (m, 1 H), 1.45 – 1.95 (m, 5 H), 1.10 – 1.40 (m, 3 H), 0.63 – 0.73 (m, 2 H). MS (m + 1): 328.1; MS (m – H₂O + 1): 310.1.

Ejemplo 37: Preparación del ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)pirrolidina-3-carboxílico



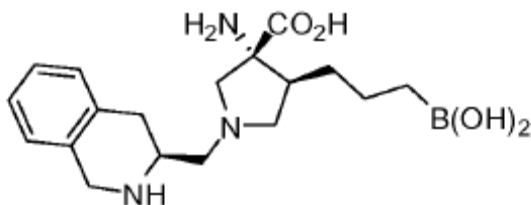
Una solución agitada de (3R,4S)-3-acetamido-N-tert-butil-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirrolidina-3-carboxamida (Ejemplo 8, etapa 4) (198 mg, 0.5 mmol) y N-BOC-piperidina-2-carboxaldehído (0.15 g, 0.75 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (5 mL) se trató con sulfato de sodio anhidro (1 g) y ácido acético glacial (30 mg, 0.5 mmol), se agitó a temperatura ambiente, durante 3 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (212 mg, 1.0 mmol) y se agitó, durante 18 h. Se adicionó carbonato de sodio acuoso (10%, 5 mL) y la mezcla se agitó, durante unos pocos minutos y se extrajo con acetato de etilo (30 mL, luego 2 x 10 mL). La solución orgánica combinada se lavó con agua y salmuera (20 mL cada uno), se secó (MgSO₄), y se concentró a vacío. El material en bruto se desprotegió y se aisló utilizando el método descrito para el ejemplo 8, etapa 5 para producir el ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)pirrolidina-3-carboxílico (144 mg, 70%) como una espuma de color blanco. RMN (D₂O) δ 3.85 – 4.05 (m, 3 H), 3.60 – 3.80 (m, 3 H), 3.40 (m, 1 H), 3.30 (m, 2 H), 2.55 – 2.70 (m, 1 H), 2.20 – 2.35 (m, 1 H), 1.85 – 2.10 (m, 2 H), 1.75 (m, 1 H), 1.60 (m, 1 H), 1.15 – 1.40 (m, 3 H), 0.63 – 0.73 (m, 2 H). MS (m + 1): 300.1; MS (m – H₂O + 1): 282.1.

Ejemplo 38: Preparación del ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)pirrolidina-3-carboxílico



Una solución fría (0 °C) de N-(2-hidroxietil)pirrolidina (92 mg, 0.80 mmol) y diisopropiletilamina (0.32 mL, 1.8 mmol) en acetonitrilo anhidro (12 mL) en atmósfera de nitrógeno se trató con metanosulfonil cloruro (92 mg, 0.80 mmol), se agitó 3 h, y se trató con (3R,4S)-3-acetamido-N-tert-butil-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirrolidina-3-carboxamida (Ejemplo 8, etapa 4) (198 mg, 0.5 mmol) y se calentó a 60 °C, durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró, se desprotegió y aisló utilizando el método descrito para el ejemplo 8, etapa 5 para producir el ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)pirrolidina-3-carboxílico (127 mg, 60%) como una espuma de color blanco. RMN (D₂O) δ 3.80 – 4.00 (m, 2 H), 3.50 – 3.80 (m, 4 H), 3.40 (t, J = 11 Hz, 1 H), 3.05 (m, 2 H), 2.55 – 2.75 (m, 4 H), 2.05 (m, 2 H), 1.90 (m, 2 H), 1.60 (m, 1 H), 1.10 – 1.40 (m, 3 H), 0.63 – 0.73 (m, 2 H). MS (m + 1): 314.0; MS (m – H₂O + 1): 296.2.

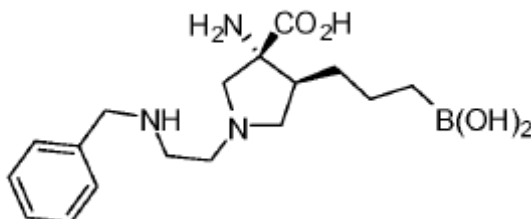
Ejemplo 39: Preparación del ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(((S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metil)pirrolidina-3-carboxílico



Una solución agitada de (3R,4S)-3-acetamido-N-tert-butil-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirrolidina-3-carboxamida (Ejemplo 8, etapa 4) (198 mg, 0.5 mmol) y N-BOC-tetrahidroisoquinolina-3-carboxaldehído (0.196 g, 0.75 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (5 mL) se trató con sulfato de sodio anhidro (1 g) y ácido acético glacial (30 mg, 0.5 mmol), se agitó a temperatura ambiente, durante 3 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (212 mg, 1.0 mmol) y se agitó, durante 18 h. Se adicionó carbonato de sodio acuoso (10%, 5 mL) y la mezcla se agitó, durante unos pocos minutos y se extrajo con acetato de etilo (30 mL, luego 2 x

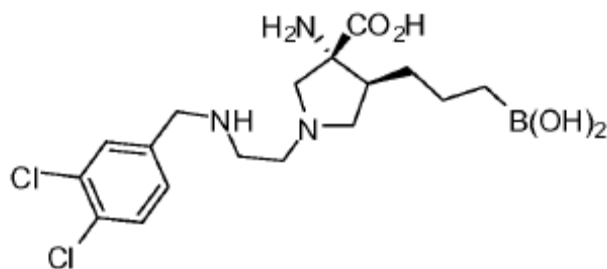
10 mL). La solución orgánica combinada se lavó con agua y salmuera (20 mL cada uno), se secó (MgSO_4), y se concentró a vacío. El material en bruto se desprotegió y se aisló utilizando el método descrito para el ejemplo 8, etapa 5 para producir el ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(((S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metil)pirrolidina-3-carboxílico (146 mg, 62%) como un sólido de color blanco. RMN (D_2O) δ 7.10 – 7.30 (m, 4 H), 4.39 (br s, 2 H), 3.85 – 4.10 (m, 3 H), 3.60 – 3.80 (m, 3 H), 3.20 – 3.50 (m, 2 H), 2.90 – 3.10 (m, 1 H), 2.62 (m, 1 H), 1.60 (m, 1 H), 1.15 – 1.30 (m, 3 H), 0.63 – 0.73 (m, 2 H). MS (m + 1): 362.4; MS (m – H_2O + 1): 344.0.

Ejemplo 40: Preparación del ácido (3R,4S)-3-amino-1-(2-(bencilamino)etil)-4-(3-boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico



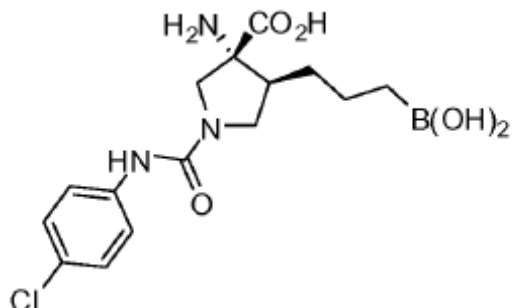
Una solución agitada de (3R,4S)-3-acetamido-N-tert-butil-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirrolidina-3-carboxamida (Ejemplo 8, etapa 4) (198 mg, 0.5 mmol) y N-bencil-N-BOC-glicinaldehído (0.187 g, 0.75 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (5 mL) se agitó a temperatura ambiente, durante 30 min, luego se enfrió con un baño de hielo y se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (212 mg, 1.0 mmol) y se agitó, durante 3 h a temperatura ambiente. Se adicionó carbonato de sodio acuoso (10%, 5 mL) y la mezcla se agitó, durante unos pocos minutos y se extrajo con acetato de etilo (30 mL, luego 2 x 10 mL). La solución orgánica combinada se lavó con agua y salmuera (20 mL cada uno), se secó (MgSO_4), y se concentró a vacío. El material en bruto se desprotegió y se aisló utilizando el método descrito para el ejemplo 8, etapa 5 para producir el ácido (3R,4S)-3-amino-1-(2-(bencilamino)etil)-4-(3-boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico (112 mg, 49%) como un sólido de color blanco. RMN (D_2O) δ 7.30 – 7.45 (m, 5 H), 4.21 (s, 2 H), 3.94 (d, 1 H, $J=12$ Hz, 1 H), 3.84 (t, $J=9.5$ Hz, 1 H), 3.60 – 3.75 (m, 3 H), 3.30 – 3.50 (m, 3 H), 2.50 – 2.65 (m, 1 H), 1.50 – 1.65 (m, 1 H), 1.10 – 1.35 (m, 3 H), 0.63 – 0.73 (m, 2 H). MS (m + 1): 350.4; MS (m – H_2O + 1): 332.1.

Ejemplo 41: Preparación del ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(2-(3,4-diclorobencilamino)etil)pirrolidina-3-carboxílico



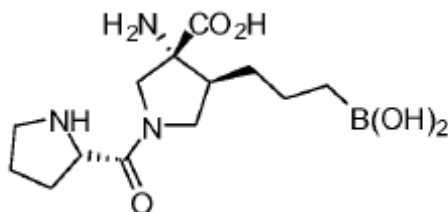
Una solución agitada de (3R,4S)-3-acetamido-N-tert-butil-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirrolidina-3-carboxamida (Ejemplo 8, etapa 4) (198 mg, 0.5 mmol) y N-(3,4-diclorobencil)-N-BOC-glicinaldehído (0.240 g, 0.75 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (5 mL) se agitó a temperatura ambiente, durante 30 min, luego se enfrió con un baño de hielo y se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (212 mg, 1.0 mmol) y se agitó, durante 3 h a temperatura ambiente. Se adicionó carbonato de sodio acuoso (10%, 5 mL) y la mezcla se agitó, durante unos pocos minutos y se extrajo con acetato de etilo (30 mL, luego 2 x 10 mL). La solución orgánica combinada se lavó con agua y salmuera (20 mL cada uno), se secó (MgSO_4), y se concentró a vacío. El material en bruto se desprotegió y se aisló utilizando el método descrito para el ejemplo 8, etapa 5, para producir el ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(2-(3,4-diclorobencilamino)etil)pirrolidina-3-carboxílico (111 mg, 42%) como un sólido de color blanco. RMN (D_2O) δ 7.50 – 7.60 (m, 2 H), 7.28 (dd, $J_1 = 8.5$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1 H), 4.20 (s, 2 H), 3.94 (d, $J=12$ Hz, 1 H), 3.84 (dd, $J_1 = 11.5$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1 H), 3.60 – 3.75 (m, 3 H), 3.30 – 3.45 (m, 3 H), 2.50 – 2.65 (m, 1 H), 1.50 – 1.65 (m, 1 H), 1.10 – 1.35 (m, 3 H), 0.62 – 0.72 (m, 2 H). MS (m + 1): 417.9; MS (m – H_2O + 1): 400.3.

Ejemplo 42: Preparación del ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(4-clorofenilcarbamoil)pirrolidina-3-carboxílico



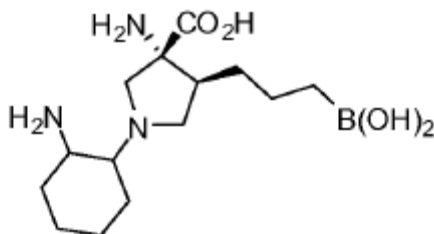
5 El ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(4-clorofenilcarbamoil)pirrolidina-3-carboxílico se preparó de una manera análoga a la expuesta en el ejemplo 46, excepto que se utilizó 1-cloro-4-isocianatobenceno como agente de acilación en la etapa 4. LC-MS ESI- MS encontrado para $C_{15}H_{21}BN_3O_5$ m/z 396.2: ($m + 1$): 397.1; MS ($m - H_2O + 1$): 379.0.

10 Ejemplo 43: Preparación del ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-((S)-pirrolidina-2-carbonil)pirrolidina-3-carboxílico



15 El ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-((S)-pirrolidina-2-carbonil)pirrolidina-3-carboxílico se preparó de una manera análoga a la expuesta en el ejemplo 46, excepto que se utilizó el ácido (S)-1-(tert-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico como agente de acilación en la etapa 4. LC-MS ESI- MS encontrado para $C_{13}H_{24}BN_3O_5$ m/z 313.2: ($m + 1$): 314.1; MS ($m - H_2O + 1$): 296.0.

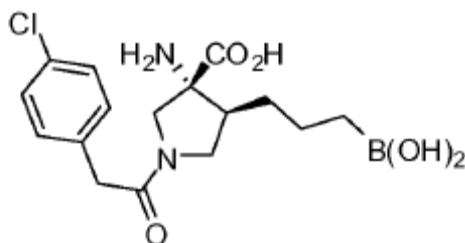
Ejemplo 44: Preparación del ácido (3R,4S)-3-amino-1-(2-aminociclohexil)-4-(3-boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico



20 Una solución agitada de (3R,4S)-3-acetamido-N-tert-butil-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirrolidina-3-carboxamida (Ejemplo 8, etapa 4) (198 mg, 0.5 mmol) y 2-(N-BOC-amino)ciclohexano-1-ona (0.213 g, 1.0 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (5 mL) se trató con sulfato de sodio anhidro (1 g) y ácido acético glacial (30 mg, 0.5 mmol), se agitó a 40 °C, durante 1 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (276 mg, 1.3 mmol) y se agitó, durante 18 h. Se adicionó carbonato de sodio acuoso (10%, 5 mL) y la mezcla se agitó, durante unos pocos minutos y se extrajo con acetato de etilo (30 mL, luego 2 x 10 mL). La solución orgánica combinada se lavó con agua y salmuera (20 mL cada uno), se secó ($MgSO_4$), y se concentró a vacío. El material en
25 bruto se desprotegió y se aisló utilizando el método descrito para el ejemplo 8, etapa 5 para producir el ácido (3R,4S)-

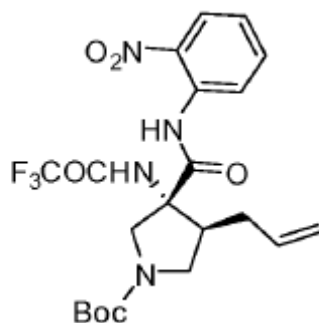
3-amino-1-(2-aminociclohexil)-4-(3-boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico (156 mg, 74%) como un polvo de color blanco. RMN (D_2O) δ 3.65 – 4.05 (m, 3 H), 3.05 – 3.60 (m, 3 H), 2.90 – 3.10 (m, 1 H), 1.95 – 2.10 (m, 2 H), 1.45 – 1.75 (m, 5 H), 1.15 – 1.40 (m, 5 H), 0.62 – 0.72 (m, 2 H). MS ($m + 1$): 314.1; MS ($m - H_2O + 1$): 296.1.

Ejemplo 45: Preparación del ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(2-(4-clorofenil)acetil)pirrolidina-3-carboxílico



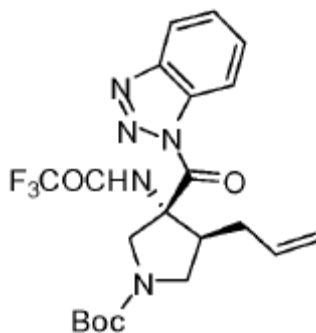
El ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(2-(4-clorofenil)acetil)pirrolidina-3-carboxílico se preparó de una manera análoga a la expuesta en el ejemplo 46, excepto que se utilizó ácido 2-(4-clorofenil) acético como agente de acilación en la etapa 4. LC-MS ESI- MS encontrado para $C_{16}H_{22}BClN_2O_5$ m/z 368.1: ($m + 1$): 369.1; MS ($m - H_2O + 1$): 352.1.

Ejemplo 46: Preparación del ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(4-fluorobenzoyl)pirrolidina-3-carboxílico



Etapla 1: *tert*-Butil 4-alil-3-[(2-nitrofenil)carbamoil]-3-[(trifluoroacetil)amino]-pirrolidina-1-carboxilato

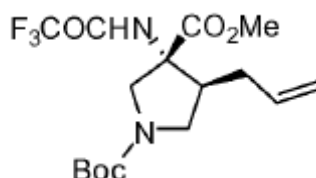
Si bien en atmósfera de nitrógeno, una mezcla agitada de *tert*-butil 3-alil-4-oxopirrolidina-1-carboxilato (600 mg, 2.66 mmol), trifluoroacetato de amonio (698 mg, 5.33 mmol) y isocianuro de 2-nitrofenilo (690 mg, 4.6 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (2.7 mL) se colocó en un baño de aceite a 60 °C y se agitó durante la noche. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (40 mL), se lavó con agua (3 x 20 mL) y la fase acuosa combinada se extrajo de nuevo con acetato de etilo (20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado acuoso (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en sílica gel (90 g columna, 0–5% de acetato de etilo en cloruro de metileno) dio *tert*-butil 4-alil-3-[(2-nitrofenil)carbamoil]-3-[(trifluoroacetil)amino]-pirrolidina-1-carboxilato (665 mg, 51%, 3:2 mezcla de diastereoisómeros) como una goma de color ámbar. LC-MS ESI+ MS encontrado para $C_{21}H_{25}F_3N_4O_6$ m/z 509.0 ($M + Na$). LC-MS ESI- MS encontrado para $C_{21}H_{25}F_3N_4O_6$ m/z 485.1 ($M - H$).



Etapa 2: *tert*-butil 4-alil-3-[(1H-benzotriazol-1-ilcarbonil)-3-[(trifluoroacetil)amino]-pirrolidina-1-carboxilato (trans, racémico)

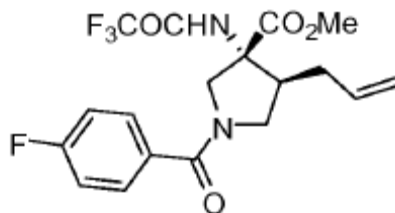
Una solución de *tert*-butil 4-alil-3-[(2-nitrofenil)carbamoil]-3-[(trifluoroacetil)amino]pirrolidina-1-carboxilato (0.816 g, 1.68 mmol) en metanol (30 mL) se trató con cloruro de amonio (0.897 g, 16.8 mmol) y zinc (2.19 g, 33.5 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente, durante 40 min, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y se filtró a través de una almohadilla de Celite. La almohadilla se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se volvió a diluir con acetato de etilo (25 mL) y agua (20 mL), y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (10 mL) y cloruro de sodio saturado acuoso (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró y se secó a alto vacío, durante ~2 h para dar el intermedio *tert*-butil 4-alil-3-[(2-aminofenil)carbamoil]-3-[(trifluoroacetil)amino]pirrolidina-1-carboxilato (760 mg, 3:2 mezcla de diastereoisómeros) como una espuma de color blanco crema que se utilizó sin una purificación adicional.

Si bien en atmósfera de nitrógeno, el intermedio en bruto se disolvió en cloroformo (30 mL) y se trató con nitrito de isoamilo (0.78 mL, 5.6 mmol). La mezcla homogénea se agitó a temperatura ambiente, durante 3 h, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en sílica gel (90 g columna, 2.5–7% de acetato de etilo en cloruro de metileno) para dar *test*-butil 4-alil-3-[(1H-benzotriazol-1-ilcarbonil)-3-[(trifluoroacetil)amino]-pirrolidina-1-carboxilato (347 mg, 44%, 95:5 trans/cis) como una espuma de color blanco crema. Para la mezcla intermedia de anilinas (mezcla de diastereoisómeros), LC-MS ESI- MS encontrado para C₂₁H₂₇F₃N₄O₄ *m/z* 455.2 (M – H). Para benzotriazol (aislado como el diastereómero mostrado), LC-MS ESI+ MS encontrado para C₂₁H₂₄F₃N₅O₄ *m/z* 490.0 (M + Na). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.30 (m, 1 H), 8.17 (m, 1 H), 7.77 (m, 1 H), 7.60 (m, 1 H), 5.45 (m, 1 H), 4.90 (m, 2 H), 4.60 – 4.15 (m, 2 H), 3.95 – 3.60 (m, 2 H), 3.19 (m, 1 H), 2.10 (m, 2 H), 1.53 (s, 9 H) (rotámeros presentes).



Etapa 3: 1-*tert*-Butil 3-Metil (3R,4S)-4-alil-3-[(trifluoroacetil)amino]pirrolidina-1,3-dicarboxilato (racémico)

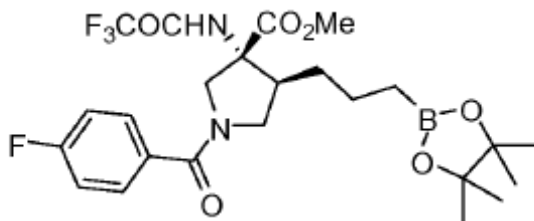
Una solución de *tert*-butil 4-alil-3-[(1H-benzotriazol-1-ilcarbonil)-3-[(trifluoroacetil)amino]pirrolidina-1-carboxilato (340 mg, 0.727 mmol, 95:5 trans/cis) en cloruro de metileno (6 mL) y metanol (3 mL) se trató con Et₃N (0.0203 mL, 0.145 mmol) y se agitó a temperatura ambiente, durante 45 min. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en sílica gel (40 g columna, 2–5% de acetato de etilo/cloruro de metileno) para dar 1-*tert*-butil 3-metil (3R,4S)-4-alil-3-[(trifluoroacetil)amino]pirrolidina-1,3-dicarboxilato (racémico) (208 mg, 75%) como una película parcialmente cristalina. LC-MS ESI- MS encontrado para C₁₆H₂₃F₃N₂O₅ *m/z* 379.1 (M – H). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.20 (m, 1 H), 5.73 (m, 1 H), 5.13 (m, 2 H), 4.02 (d, J = 11.7 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.80 (m, 2 H), 3.25–2.85 (m, 2 H), 2.18–1.93 (m, 2 H), 1.49 (s, 9 H) (rotámeros presentes).



Etapa 4: Metil (3R,4S)-4-alil-1-(4-fluorobenzoyl)-3-[(trifluoroacetil)amino]pirrolidina-3-carboxilato (racémico)

Si bien en atmósfera de nitrógeno, una solución de 1-*tert*-butil 3-metil (3R,4S)-4-alil-3-[(trifluoroacetil)amino]pirrolidina-1,3-dicarboxilato racémico (Etapa 3, 0.207 g, 0.544 mmol) en cloruro de metileno (11 mL) se trató con ácido trifluoroacético (838 uL, 10.9 mmol). Después de agitar, durante 2 h, la mezcla se concentró y se secó a alto vacío durante la noche para dar metil (3R,4S)-4-alil-3-[(trifluoroacetil)amino]pirrolidina-3-carboxilato trifluoroacetato como una espuma de color amarillo pálido que se utilizó sin una purificación adicional. Una solución agitada de este intermedio en cloruro de metileno seco (11 mL) en atmósfera de nitrógeno se trató con Et₃N (0.341 mL, 2.45 mmol) seguido por 4-fluorobenzoyl cloruro (0.0979 mL, 0.816 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente, durante 1.5 h, la solución se diluyó con cloruro de metileno (15 mL), se lavó sucesivamente con agua (10 mL), NaHCO₃ saturado acuoso (10 mL) y cloruro de sodio saturado acuoso (5 mL). La fase orgánica resultante se secó sobre Na₂SO₄

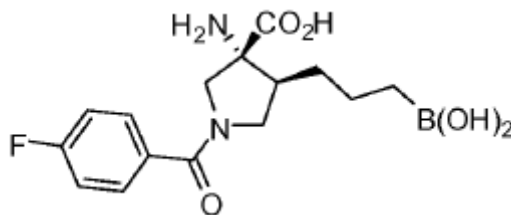
y se concentró, y la purificación por cromatografía radial (rotor de sílica gel de 2000 micras, 40–75% de acetato de etilo en hexanos) para dar metil (3R,4S)–1–(4–fluorobenzoil)–3–[(trifluoroacetil)amino]–pirrolidina–3–carboxilato (racémico) (220 mg, 100%) como una película de color amarillo pálido. $R_f = 0.33$ (50% acetato de etilo en hexanos). Para el intermedio pirrolidina trifluoroacetato, LC–MS ESI+ MS encontrado para $C_{11}H_{15}F_3N_2O_3$ m/z 281.1 (M + H). Para el producto amina, LC–MS ESI– MS encontrado para $C_{18}H_{18}F_4N_2O_4$ m/z 401.1 (M – H).



Etapa 5: Metil (3R,4S)–1–(4–fluorobenzoil)–4–[3–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)propil]–3–[(trifluoroacetil)amino]pirrolidina–3–carboxilato (racémico)

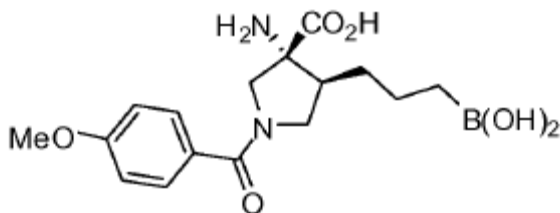
Metil (3R,4S)–1–(4–fluorobenzoil)–4–[3–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)propil]–3–[(trifluoroacetil)amino]pirrolidina–3–carboxilato (racémico) se prepara de una manera análoga a la expuesta en el ejemplo 1, etapa 3 excepto que se utilizó metil (3R,4S)–4–alil–1–(4–fluorobenzoil)–3–[(trifluoroacetil)amino]–pirrolidina–3–carboxilato (racémico) como el sustrato. ESI+ MS encontrado para $C_{24}H_{31}BF_4N_2O_6$ m/z 531.2 (M + H). $R_f = 0.28$ (50% de acetato de etilo en hexanos).

Etapa 6: ácido (3R,4S)–3–Amino–4–[3–(dihidroxiboril)propil]–1–(4–fluorobenzoil)pirrolidina–3–carboxílico clorhidrato (racémico)



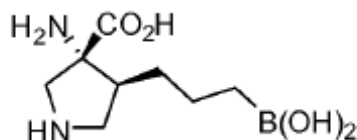
Una solución agitada de metil (3R,4S)–1–(4–fluorobenzoil)–4–[3–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)propil]–3–[(trifluoroacetil)amino]pirrolidina–3–carboxilato racémico (200 mg, 0.377 mmol) en THF (4.2 mL) y agua (3.7 mL) se roció con nitrógeno, durante 5 min. Se adicionó hidróxido de litio monohidrato (33.2 mg, 0.792 mmol), y la mezcla se roció con nitrógeno, durante 10 min y se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, durante 4 días, durante los cuales se adicionó hidróxido de litio monohidrato adicional (39.6 mg, 0.943 mmol). La mezcla se diluyó con agua (5 mL) y se acidificó a $pH < 1$ con HCl 3 M acuoso. La solución resultante se lavó con acetato de etilo (2 x 20 mL) y cloruro de metileno (2 x 20 mL). La fase acuosa se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC de fase reversa. Las fracciones del producto se mezclaron, se concentraron, se volvieron a disolver en HCl 1M acuoso, se concentró y liofilizó para dar el ácido (3R,4S)–3–amino–4–[3–(dihidroxiboril)propil]–1–(4–fluorobenzoil)pirrolidina–3–carboxílico clorhidrato racémico (42 mg, 30%) como un sólido amorfo de color blanco. MS (ESI+) m/z 321 (M–H₂O + H+), 303 (M – 2 H₂O + H+) y MS (ESI–) m/z 319 (M – H₂O – H+).

Ejemplo 47: Preparación del ácido (3R,4S)–3–amino–4–(3–boronopropil)–1–(4–metoxibenzoil)pirrolidina–3–carboxílico



El ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(4-metoxibenzoil)pirrolidina-3-carboxílico se preparó de una manera análoga a la expuesta en el ejemplo 46, excepto que se utilizó 4-metoxibenzoil cloruro como agente de acilación en la etapa 4.

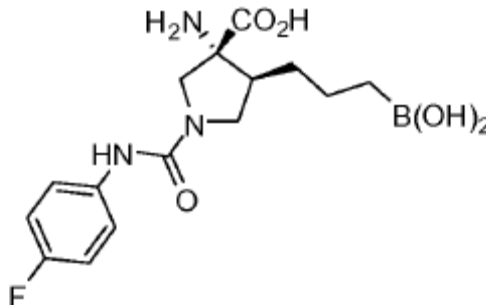
5 Ejemplo 48: Preparación del ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(4-fluorofenilcarbamoil)pirrolidina-3-carboxílico



Etapa 1: ácido (3R,4S)-3-Amino-4-[3-(dihidroxiboril)propil]pirrolidina-3-carboxílico diclorhidrato (racemato)

10 *tert*-Butil (3R,4S)-3-acetamido-3-(*tert*-butilcarbamoil)-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil]pirrolidina-1-carboxilato (racémico) (1.60 g, 3.23 mmol) se colocó en un tubo de presión Ace, se trató cuidadosamente con HCl conc. (22 mL) y se calentó a ~120 °C. Después de 16 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se
15 adicionó lentamente a agua con hielo (45 mL) y se lavó con cloruro de metileno (3 x 40 mL). La fase acuosa se concentró redisolta en agua desionizada y se liofilizó para dar ácido (3R,4S)-3-amino-4-[3-(dihidroxiboril)propil]pirrolidina-3-carboxílico diclorhidrato racémico como un sólido de color blanco crema. El sólido se podría destilar azeotrópicamente a partir de tolueno varias veces para eliminar el agua adicional. ¹H RMN (D₂O, 400 MHz) δ 3.87 (d, J = 12.8 Hz, 1 H), 3.72 (dd, J = 11.7, 8.5 Hz, 1 H), 3.44 (d, J = 12.8 Hz, 1 H), 3.23 (br t, J = 11.7 Hz, 1 H), 2.53 (m, 1 H), 1.60 (m, 1 H), 1.31 (m, 2 H), 1.19 (m, 1 H), 0.68 (m, 2H). ESI⁺ MS encontrado para C₈H₁₇BN₂O₄ m/z 199.1 (M - 18 + H), 181.8 (M - 36 + H); ESI⁻ MS encontrado para C₈H₁₇BN₂O₄ m/z 197.3 (M - 18 - H).

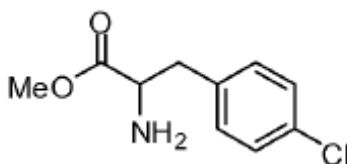
Etapa 2: ácido (3R,4S)-3-amino-4-[3-(dihidroxiboril)propil]-1-[(4-fluorofenil)carbamoil]pirrolidina-3-carboxílico clorhidrato (racemato)



20

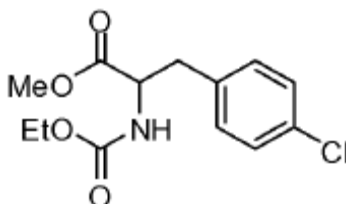
Si bien en atmósfera de nitrógeno, una mezcla agitada de ácido (3R,4S)-3-amino-4-[3-(dihidroxiboril)propil]pirrolidina-3-carboxílico diclorhidrato (0.225 g, 0.623 mmol) en DMF seca (9 mL) se trató con Et₃N (0.521 mL, 3.74 mmol) y 4-fluorofenil isocianato (92.1 µL, 0.810 mmol). Después de agitar, durante 1.5 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) y se acidificó a pH ~1 con HCl acuoso 3M (5 mL). La fase acuosa se lavó con cloruro de metileno (2 x 25 mL) y acetato de etilo (25 mL), se concentró y purificó por HPLC de fase reversa. Las fracciones del producto se mezclaron, se concentraron, se volvieron a disolver en HCl 1M acuoso, se concentró y liofilizó para dar el ácido (3R,4S)-3-amino-4-[3-(dihidroxiboril)propil]-1-[(4-fluorofenil)carbamoil]pirrolidina-3-carboxílico clorhidrato (racemato) (65 mg, 27%) como un sólido amorfo de color blanco. MS (ESI⁺) m/z 336 (M-H₂O + H⁺), 318 (M - 2 H₂O + H⁺) y MS (ESI⁻) m/z 334 (M - H₂O + H⁺).

30 Ejemplo 49: Preparación del ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-((7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metil)pirrolidina-3-carboxílico (mezcla de dos diastereoisómeros; cada uno un racemato)



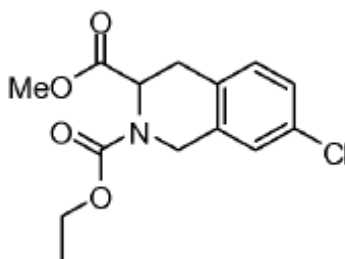
Etapa 1: Metil 2-amino-3-(4-clorofenil)propanoato clorhidrato

Si bien en atmósfera de nitrógeno, una suspensión agitada de 4-clorofenilalanina (2.50 g, 12.5 mmol) en metanol anhidro (18 mL) se enfrió en un baño de agua con hielo y se trató cuidadosamente con cloruro de tionilo (1.00 mL, 13.8 mmol). Después de agitar, durante 10 min, y el baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Un condensador de reflujo se unió, y la suspensión se calentó a 55°C. Después de agitar durante la noche, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se secó a presión reducida para dar metil 2-amino-3-(4-clorofenil)propanoato clorhidrato (3.13 g, 99%) como un sólido de color blanco. ESI⁺ MS encontrado para C₁₀H₁₂ClNO₂ *m/z* 214.0 (M + H).



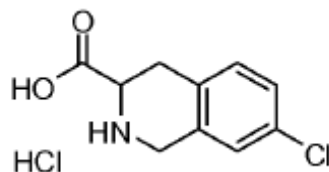
Etapa 2: Metil 3-(4-clorofenil)-2-(etoxicarbonilamino)propanoato

Si bien en atmósfera de nitrógeno, una mezcla agitada de metil 2-amino-3-(4-clorofenil)propanoato clorhidrato (3.13 g, 12.5 mmol) en cloruro de metileno (42 mL) se enfrió en un baño de agua con hielo y se trató cuidadosamente con piridina (2.23 mL, 27.5 mmol) y cloroformiato de etilo (1.27 mL, 13.3 mmol). Después de agitar, durante 1 h, la solución se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y agua (50 mL), y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x 25 mL), y la fase orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado acuoso (25 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar metil 3-(4-clorofenil)-2-(etoxicarbonilamino)propanoato (3.56 g, 99%) como un sólido de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.28 (m, 2 H), 7.08 (m, 2 H), 5.12 (m, 1 H), 4.65 (m, 1 H), 4.13 (q, *J* = 8 Hz, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.10 (qd, *J* = 16, 4.0 Hz, 2 H), 1.25 (t, *J* = 8 Hz, 3 H). LC-MS da ESI⁺ MS encontrado para C₁₃H₁₆ClNO₄ *m/z* 308.0 (M + Na), 286.0 (M + H).



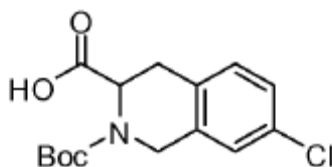
Etapa 3: 2-Etil 3-Metil 7-cloro-3,4-dihidroisoquinolina-2,3(1H)-dicarboxilato

Una mezcla de metil 3-(4-clorofenil)-2-(etoxicarbonilamino)propanoato (3.55 g, 12.4 mmol) en ácido acético (12 mL) y ácido sulfúrico (4 mL) se trató con paraformaldehído (0.392 g, 13.0 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se adicionó a hielo (50–60 g), se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). La fase orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado acuoso (25 mL), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La purificación por cromatografía en sílica gel (90 g columna, 25–50% de acetato de etilo en hexanos) dio 2-etil 3-metil 7-cloro-3,4-dihidroisoquinolina-2,3(1H)-dicarboxilato (2.19 g, 59%) como un aceite viscoso, claro. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.12 (m, 3 H), 5.20 (m, -0.6 H), 4.98 (m, -0.4 H), 4.76 (m, 1 H), 4.53 (m, 1 H), 4.25 (m, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 3.20 (m, 2 H), 1.35 (t, *J* = 7 Hz, ~1.8 H), 1.28 (t, *J* = 7 Hz, ~1.2 H) (mezcla de rotámeros). ESI⁺ MS encontrado para C₁₄H₁₆ClNO₄ *m/z* 298.0 (M + H, débil).

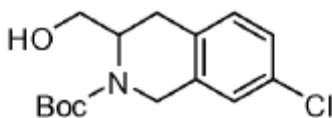


Etapa 4: ácido 7-cloro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-3-carboxílico clorhidrato

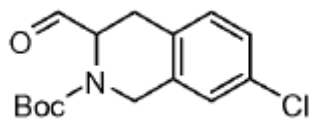
Una mezcla de 2-etil 3-metil 7-cloro-3,4-dihidroisoquinolina-2,3(1H)-dicarboxilato (2.19 g, 7.36 mmol) en HCl 6M acuoso (30 mL) se calentó a 100–105 °C, durante 2 días. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y se trituró con tolueno (2 x 100 mL). Una vez el sobrenadante se eliminó, el residuo sólido se secó a alto vacío para dar el ácido 7-cloro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-3-carboxílico clorhidrato (1.71 g, 94%) como un sólido de color amarillo pálido que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 14.2 (bs, ~1 H), 10.0 (bs, ~2 H), 7.41 (s, 1 H), 7.32 (m, 2 H), 4.40 (m, 1H), 4.32 (m, 2 H), 3.32 (dd, *J* = 17, 4.9 Hz, 1 H), 3.10 (dd, *J* = 17, 11 Hz). LC-MS da ESI+ MS encontrado para C₁₀H₁₀ClNO₂ *m/z* 212.1 (M + H).

Etapa 5: ácido 2-(*tert*-Butoxicarbonil)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-3-carboxílico

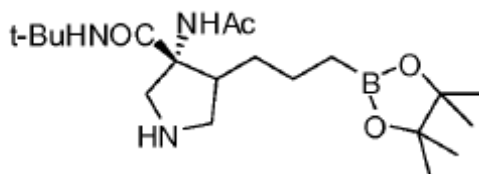
Una solución del ácido 7-cloro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-3-carboxílico clorhidrato (1.70 g, 6.85 mmol) en 1,4-dioxano (11 mL) y NaOH 1 M acuoso (22.3 mL, 22.3 mmol) se enfrió en un baño de agua con hielo y se trató con una segunda solución de di-*tert*-butildicarbonato (1.87 g, 8.56 mmol) en 1,4-dioxano (11 mL). Después de 15 min y el baño de enfriamiento se retiró y la agitación se continuó, durante 2 h. La mezcla resultante se diluyó con agua (25 mL) y se lavó con acetato de etilo (50 mL). La fase acuosa se ajustó a pH ~ 3 con ácido cítrico 1M y se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 mL). La fase orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado acuoso (50 mL), se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (90 g columna, 25–75% de acetato de etilo en hexanos) para dar 2-(*tert*-butoxicarbonil)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-3-carboxílico (1.61 g, 79%) como un sólido de color blanco. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 12.8 (s, 1 H), 7.34 (m, 1 H), 7.24 (m, 2 H), 4.88 (m, ~0.5 H), 4.67 (m, ~0.5 H), 4.50 (m, 2 H), 3.10 (m, 2 H), 1.46 (s, ~4.5 H), 1.40 (s, ~4.5 H) (mezcla de rotámeros). LC-MS da ESI- MS encontrado para C₁₅H₁₈CNO₄ *m/z* 310.1 (M – H).

Etapa 6: *tert*-Butil 7-cloro-3-(hidroximetil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato

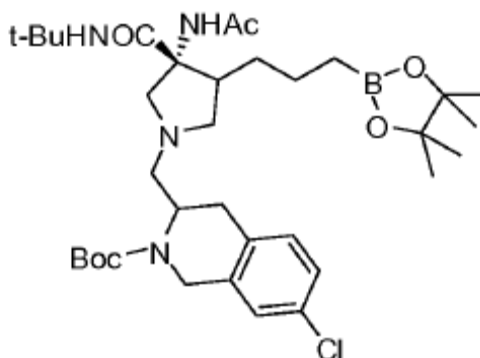
Si bien en atmósfera de nitrógeno, un matraz secado a la llama se cargó con ácido 2-(*tert*-butoxicarbonil)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-3-carboxílico (400 mg, 1.28 mmol) y THF anhidro (2.5 mL), se enfrió en un baño de cloruro de sodio saturado acuoso con hielo y se trató cuidadosamente con una solución de borano en THF (1 M, 2.63 mL, 2.63 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C, durante ~1.5 h y luego a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla se enfrió en un baño de agua con hielo, se inactivó lentamente mediante la adición gota a gota de agua hasta que la mayor evolución de gas cesó, se diluyó con el agua adicional (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 mL). La fase orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso (10 mL), agua (10 mL) y cloruro de sodio saturado acuoso (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a reducida. La purificación por cromatografía en sílica gel (40 g columna, 10–20% de acetato de etilo en cloruro de metileno) dio *tert*-butil 7-cloro-3-(hidroximetil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato (292 mg, 76%) como una goma clara. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7.29 (m, 1 H), 7.20 (m, 2 H), 4.81 (m, 1 H), 4.64 (d, *J* = 17 Hz, 1 H), 4.20 (bm, 2 H), 3.30 (m, 1 H), 3.12 (m, 1 H), 2.84 (m, 2 H), 1.43 (s, 9 H).

Etapa 7: *tert*-Butil 7-cloro-3-formil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato

Si bien en atmósfera de nitrógeno, una solución agitada de *tert*-butil 7-cloro-3-(hidroximetil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato (Etapa 6, 270 mg, 0.907 mmol) en cloruro de metileno (11 mL) se enfrió en un baño de agua con hielo y se trató gota a gota con una solución de peryodinano Dess-Martin (461 mg, 1.09 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) durante varios minutos. El baño de enfriamiento se retiró, y la mezcla clara resultante se agitó a temperatura ambiente, durante 1.5 h. Una vez completa, la mezcla se volvió a enfriar en un baño de agua con hielo, se inactivó porciones con una mezcla 1:1 de Na₂S₂O₃ saturado acuoso y NaHCO₃ saturado acuoso (20 mL total) y se agitó, durante 10 min a temperatura ambiente. Las capas se separaron, la fase acuosa se extrajo de nuevo con cloruro de metileno (20 mL), y la fase orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado acuoso (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en sílica gel (40 g columna, 10–30% de acetato de etilo en hexanos) dio *tert*-butil 7-cloro-3-formil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato (162 mg, 60%) como una goma clara. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 9.45 (bs, 1 H), 7.34 (m, 1 H), 7.26 (m, 2 H), 4.78 (m, ~0.5 H), 4.64 (m, ~0.5 H), 4.50 (m, 2 H), 3.21 (m, 1 H), 3.05 (m, 1 H), 1.46 (s, ~4.5 H), 1.38 (s, ~4.5 H) (mezcla de rotámeros).

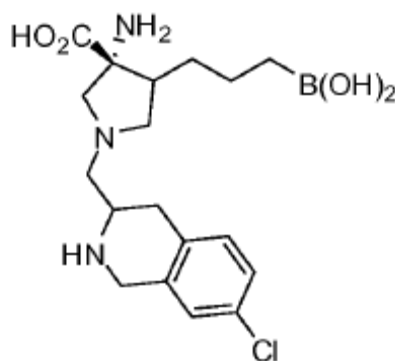
Etapa 8: (3R,4S)-3-Acetamido-N-*tert*-butil-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil]pirrolidina-3-carboxamida clorhidrato (racemato)

Si bien en atmósfera de nitrógeno, una solución agitada de *tert*-butil (3R,4S)-3-acetamido-3-(*tert*-butilcarbamoil)-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil]pirrolidina-1-carboxilato (400 mg, 0.807 mmol) en THF anhidro (5 mL) se trató con HCl 4 M en 1,4-dioxano (3.03 mL, 12.1 mmol). Después de 2.5 h, la mezcla se diluyó con dietil éter (15 mL) y se filtró, se lavó con éter adicional y se concentró para dar (3R,4S)-3-acetamido-N-*tert*-butil-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil]pirrolidina-3-carboxamida clorhidrato (340 mg, 97%) como un sólido de color blanco. ¹H RMN (D₂O, 400 MHz) δ 4.11 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 3.58 (dd, *J* = 11.5, 7.7 Hz, 1 H), 3.19 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 3.01 (t, *J* = 11.5, 1 H), 2.42 (m, 1 H), 1.92 (s, 3 H), 1.52 (m, 1 H), 1.30 (m, 2 H), 1.19 (s, 9 H), 1.16 (s, 12 H), 1.08 (m, 1 H), 0.75 (m, 2 H). LC-MS da ESI+ MS encontrado para C₂₀H₃₈BN₃O₄ *m/z* 396.1 (*M* + H).

Etapa 9: *tert*-Butil 3-(((3R,4S)-3-acetamido-3-(*tert*-butilcarbamoil)-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil]pirrolidin-1-il)metil)-7-cloro-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato

Una mezcla agitada de (3R,4S)-3-acetamido-N-*tert*-butil-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil]pirrolidina-3-carboxamida clorhidrato (226 mg, 0.524 mmol) y Et₃N (0.110 mL, 0.786 mmol) en cloruro de metileno (2.5 mL) se trató con una solución de *tert*-butil 7-cloro-3-formil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato (155 mg, 0.524

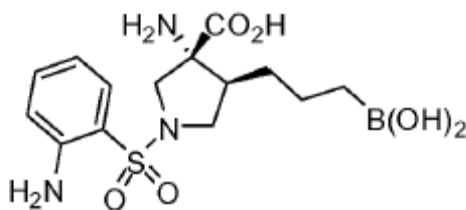
- 5 mmol) en cloruro de metileno (2.5 mL). Después de agitar, durante 20 min, se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (233 mg, 1.10 mmol) y la agitación se continuó, durante 1 h. La mezcla resultante se inactivó cuidadosamente con NaHCO_3 saturado acuoso (5 mL), se diluyó con cloruro de sodio saturado acuoso (15 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (4 x 15 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación por cromatografía en sílica gel (40 g de columna, 2–4% de MeOH en acetato de etilo) dio *tert*-butil 3-((3*R*,4*S*)-3-acetamido-3-(*tert*-butilcarbamoil)-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil]pirrolidin-1-il)metil)-7-cloro-3,4-dihidroisoquinolina-2(1*H*)-carboxilato (296 mg, 84%, mezcla de diastereoisómeros) como una goma clara. LC-MS da ESI^+ MS encontrado para $\text{C}_{35}\text{H}_{56}\text{BClN}_4\text{O}_6$ m/z 675.4 ($\text{M} + \text{H}$).



- 10 Etapa 10: ácido (3*R*,4*S*)-3-Amino-1-[(7-cloro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-il)metil]-4-[3-(dihidroxiboril)propil]pirrolidina-3-carboxílico triclóhidrato (mezcla de 2 diastereoisómeros, cada uno un racemato)

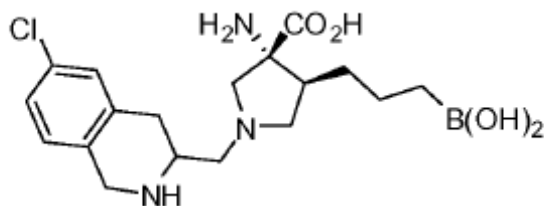
- 15 En un tubo de presión Ace, una solución de *tert*-butil 3-((3*R*,4*S*)-3-acetamido-3-(*tert*-butilcarbamoil)-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil]pirrolidin-1-il)metil)-7-cloro-3,4-dihidroisoquinolina-2(1*H*)-carboxilato (280 mg, 0.415 mmol) se trató con HCl concentrado (8 mL) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 10 min el tubo se selló, y la mezcla se calentó a ~118 °C, durante 16 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la solución se diluyó cuidadosamente con agua (20 mL) y se lavó con cloruro de metileno (2 x 15 mL). La fase acuosa se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por HPLC de fase reversa. Las fracciones del producto (mezcla de diastereoisómeros) se mezclaron y se concentraron. El residuo se reconstituyó en HCl 1 M y se volvieron a concentrar.
- 20 El residuo resultante se diluyó con agua desionizada y liofilizó para dar el ácido (3*R*,4*S*)-3-amino-1-[(7-cloro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-il)metil]-4-[3-(dihidroxiboril)propil]pirrolidina-3-carboxílico triclóhidrato (mezcla de 2 diastereoisómeros, cada uno un racemato) (102 mg, 49%) como un sólido amorfo de color amarillo pálido. ^1H RMN (0.1M DCl en D_2O , 400 MHz) δ 7.23 (m, 1 H), 7.15 (m, 2 H), 4.37 (s, 2 H), 4.00 (m, 3 H), 3.84 (m, 2 H), 3.69 (m, 1 H), 3.43 (m, 1 H), 3.22 (m, 1 H), 2.98 (m, 1 H), 2.68 (m, 1 H), 1.60 (m, 1 H), 1.25 (m, 3 H), 0.64 (m, 2 H). ESI^+ MS encontrado para $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{BClN}_3\text{O}_4$ m/z 378.1 ($\text{M} - 18 + \text{H}$), 360.1 ($\text{M} - 36 + \text{H}$); ESI^- MS m/z 376.2 ($\text{M} - 18 - \text{H}$).

- 25 Ejemplo 50: Preparación del ácido (3*R*,4*S*)-3-amino-1-(2-aminofenilsulfonyl)-4-(3-boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico



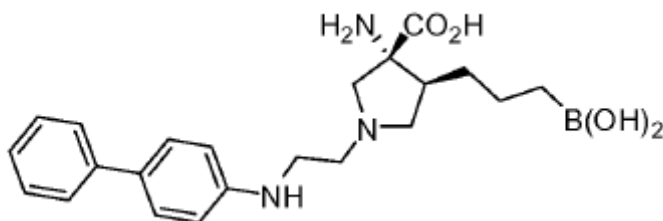
- 30 El ácido (3*R*,4*S*)-3-amino-1-(2-aminofenilsulfonyl)-4-(3-boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico se preparó de una manera análoga a la expuesta en el ejemplo 46 excepto que se utilizó 2-nitrobenceno-1-sulfonyl cloruro como agente de acilación en la etapa 4. LC-MS ESI^+ MS encontrado para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{BN}_3\text{O}_8\text{S}$ m/z 400.1 ($\text{M} - \text{H}$).

Ejemplo 51: Preparación del ácido (3*R*,4*S*)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-((6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-il)metil)pirrolidina-3-carboxílico



El ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-((6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metil) pirrolidina-3-carboxílico triclórhidrato (mezcla de dos diastereoisómeros, cada uno un racemato) se prepara de una manera análoga a la expuesta en el ejemplo 49, excepto que se utilizó 3-clorofenilalanina en lugar de 4-clorofenilalanina en Etapa 1. ¹H RMN (0.1M DCl en D₂O, 400 MHz) δ 7.23 (m, 2 H), 7.09 (m, 1 H), 4.37 (s, 2 H), 4.00 (m, 3 H), 3.82 (m, 2 H), 3.69 (m, 1 H), 3.43 (m, 1 H), 3.22 (m, 1 H), 3.00 (m, 1 H), 2.68 (m, 1 H), 1.60 (m, 1 H), 1.26 (m, 3 H), 0.66 (m, 2 H). ESI⁺ MS encontrado para C₁₈H₂₇BClN₃O₄ m/z 378.1 (M - 18 + H), 360.0 (M - 36 + H); ESI⁻ MS m/z 376.1 (M - 18 - H).

Ejemplo 52: Preparación del ácido (3R,4S)-3-amino-1-(2-(bifenil-4-ilamino)etil)-4-(3-boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico

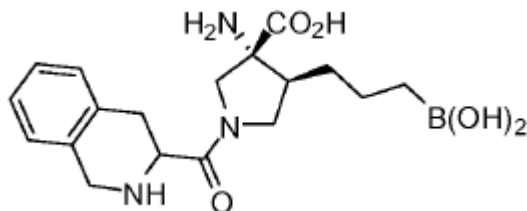


10

Una solución agitada de (3R,4S)-3-acetamido-N-tert-butil-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirrolidina-3-carboxamida (Ejemplo 8, etapa 4) (198 mg, 0.50 mmol) y N-(4-fenil)bencil-N-BOC-glicinaldehído (244 mg, 0.75 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (5 mL) se agitó a temperatura ambiente, durante 1 h, luego se enfrió con un baño de hielo y se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (212 mg, 1.0 mmol) y se agitó, durante 18 h a temperatura ambiente. Se adicionó carbonato de sodio acuoso (10%, 5 mL) y la mezcla se agitó, durante unos pocos minutos y se extrajo con acetato de etilo (30 mL, luego 2 x 10 mL). La solución orgánica combinada se lavó con agua y salmuera (20 mL cada uno), se secó (MgSO₄), y se concentró a vacío. El material en bruto se desprotegió y se aisló utilizando el método descrito para el ejemplo 8, etapa 5 para producir el ácido (3R,4S)-3-amino-1-(2-(bifenil-4-ilamino)etil)-4-(3-boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico (72 mg, 27%) como un sólido de color blanco voluminoso. RMN (D₂O) δ 7.60 - 7.75 (m, 4 H), 7.30 - 7.55 (m, 5 H), 4.27 (s, 2 H), 3.94 (d, J=12.5 Hz, 1 H), 3.82 (dt, J1=11 Hz, J2=8 Hz, 1 H), 3.60 - 3.75 (m, 3 H), 3.45 (m, 2 H), 3.37 (t, J=11 Hz, 1 H), 2.50 - 2.65 (m, 1 H), 1.50 - 1.65 (m, 1 H), 1.10 - 1.35 (m, 3 H), 0.60 - 0.70 (m, 2 H). MS (m + 1): 426.1; MS (m - H₂O + 1): 408.1.

20

Ejemplo 53: Preparación del ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carbonil)pirrolidina-3-carboxílico

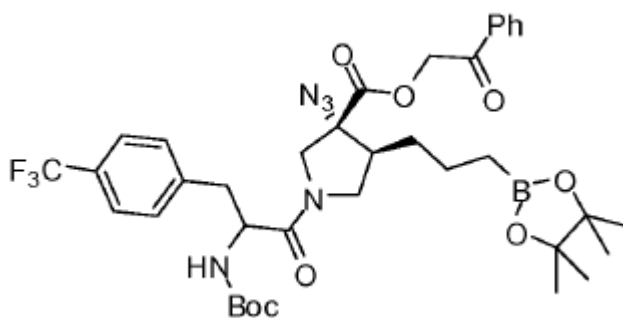


25

El ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carbonil)pirrolidina-3-carboxílico se preparó de una manera análoga a la expuesta en el ejemplo 46, excepto que se utilizó el ácido 2-(tert-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico como agente de acilación en la etapa 4. (diastereoisómeros, cada uno un racemato) (43 mg, 12% global para las 3 etapas) como un sólido amorfo de color amarillo pálido. MS (ESI⁺) m/z 375 (M - H₂O + H⁺), 392.

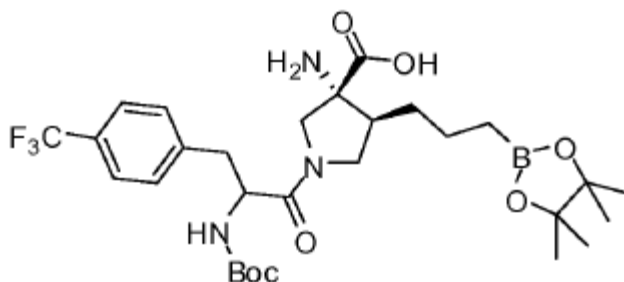
30

Ejemplo 54: Preparación del ácido (3R,4S)-3-amino-4-[3-(dihidroxiboril)propil]-1-[4-(trifluorometil)fenilalanil]pirrolidina-3-carboxílico diclorhidrato (mezcla de dos diastereoisómeros; cada uno un racemato)



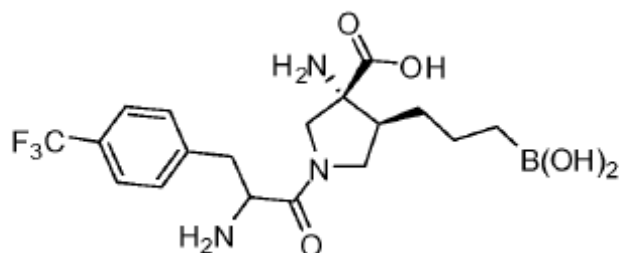
Etapa 1: 2-Oxo-2-feniletil (3R,4S)-3-azido-1-[N-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(trifluorometil)fenilalanil]-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil]pirrolidina-3-carboxilato

- 5 Una mezcla de N-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(trifluorometil)fenilalanina (268 mg, 0.804 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (123 mg, 0.804 mmol) y N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida clorhidrato (154 mg, 0.804 mmol) en cloruro de metileno seco (10 mL) y DMF (3 mL) se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, se adicionó una segunda solución de 2-oxo-2-feniletil (3R,4S)-3-azido-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil]pirrolidina-3-carboxilato clorhidrato racémico (350 mg, 0.73 mmol) en cloruro de metileno (3.5 mL), seguido inmediatamente por Et₃N (204 μ L, 1.46 mmol), y la mezcla homogénea resultante se agitó a temperatura ambiente, durante 3.5 h. Una vez completa, la mezcla se diluyó con diclorometano (8 mL), se lavó sucesivamente con agua (2 x 20 mL), NaHCO₃ saturado acuoso (2 x 20 mL) y cloruro de sodio saturado acuoso, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación por cromatografía en sílica gel (90 g columna, 15-35% de acetato de etilo en hexanos) dio 2-oxo-2-feniletil (3R,4S)-3-azido-1-[N-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(trifluorometil)fenilalanil]-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil]pirrolidina-3-carboxilato (233 mg, ~60% de pureza) como una espuma de color blanco que se utilizó sin purificación adicional. LC-MS ESI+ MS encontrado para C₃₇H₄₇BF₃N₅O₈ *m/z* 758.3 (M + H), 780.3 (M + Na); ESI- MS *m/z* 756.5 (M - H).



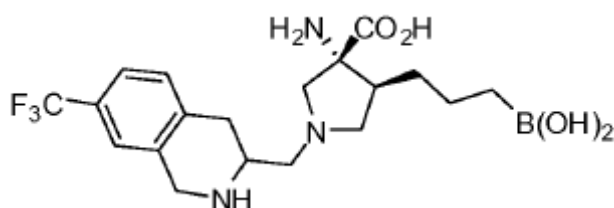
Etapa 2: ácido (3R,4S)-3-amino-1-[N-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(trifluorometil)fenilalanil]-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil]pirrolidina-3-carboxílico

- 20 Una solución agitada de 2-oxo-2-feniletil (3R,4S)-3-azido-1-[N-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(trifluorometil)fenilalanil]-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil]pirrolidina-3-carboxilato (Etapa 1) en ácido acético (9 mL) se trató con zinc (201 mg, 3.08 mmol, 10 equiv), y la mezcla heterogénea se agitó a temperatura ambiente. Después de 1.25 h, la reacción se filtró, la almohadilla de filtro se lavó con ácido acético y acetato de etilo, y el filtrado se concentró y se secó a presión reducida para dar el ácido (3R,4S)-3-amino-1-[N-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(trifluorometil)fenilalanil]-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil]pirrolidina-3-carboxílico en bruto (242 mg) como una película transparente que se utilizó sin purificación adicional. LC-MS ESI+ MS encontrado para C₂₉H₄₃BF₃N₃O₇ *m/z* 614.3 (M + H); ESI- MS *m/z* 612.3 (M - H).



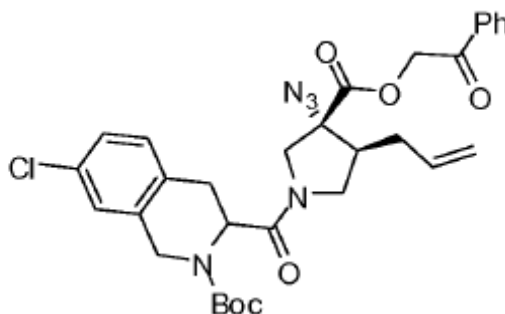
Etapa 3: ácido (3R,4S)-3-amino-4-[3-(dihydroxiboril)propil]-1-[4-(trifluorometil)fenilalanil]pirrolidina-3-carboxílico diclorhidrato (mezcla de dos diastereoisómeros; cada uno un racemato)

- Una solución del ácido (3R,4S)-3-amino-1-[N-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(trifluorometil)fenilalanil]-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil]pirrolidina-3-carboxílico en bruto (Etapa 2, 242 mg) en THF anhidro (6 mL) en atmósfera de nitrógeno se trató con HCl 4 N en 1,4-dioxano (6 mL). Después de agitar, durante 2 h a temperatura ambiente, HCl 1M acuoso (6 mL) se adicionó y la agitación se continuó, durante 1.5 h adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 mL) y se lavó sucesivamente con acetato de etilo (25 mL) y cloruro de metileno (25 mL). La fase acuosa se concentró y el residuo se purificó por HPLC de fase reversa. Las fracciones del producto (mezcla de diastereoisómeros) se mezclaron y se concentraron. El residuo se reconstituyó en HCl 1 M y se volvió a concentrar. El residuo resultante se diluyó con agua desionizada y se liofilizó para dar el ácido (3R,4S)-3-amino-4-[3-(dihydroxiboril)propil]-1-[4-(trifluorometil) fenilalanil]-pirrolidina-3-carboxílico diclorhidrato (mezcla de dos diastereoisómeros, cada uno un racemato) (43 mg, 12% global para las 3 etapas) como un sólido amorfo de color amarillo pálido. MS (ESI+) m/z 414 (M - H₂O + H⁺), 396 (M - 2 H₂O + H⁺); MS (ESI-) m/z 412 (M - H₂O - H⁺).
- Ejemplo 55: Preparación del ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-((7-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-il)metil)pirrolidina-3-carboxílico (mezcla de dos diastereoisómeros; cada uno un racemato)



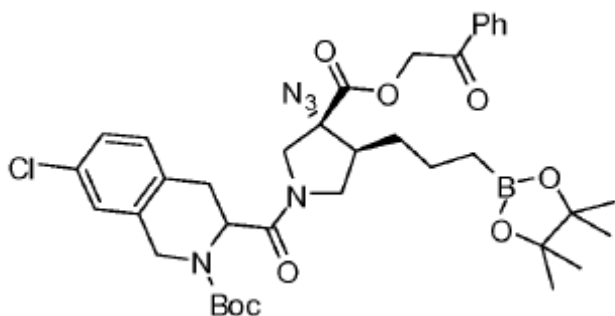
- El ácido (3R,4S)-3-Amino-4-(3-boronopropil)-1-((7-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-il)metil)pirrolidina-3-carboxílico se prepara de una manera análoga a la expuesta en el ejemplo 51, excepto que se utilizó 4-(trifluorometil)-fenilalanina en lugar de 4-clorofenilalanina en Etapa 1. ¹H RMN (DCI 0.1M en D₂O, 400 MHz) δ 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.46 (s, 2 H), 4.08 (m, 2 H), 3.97 (m, 1 H), 3.83 (m, 2 H), 3.71 (m, 1 H), 3.44 (m, 1 H), 3.34 (m, 1 H), 3.07 (m, 1 H), 2.69 (m, 1 H), 1.60 (m, 1 H), 1.26 (m, 3 H), 0.66 (m, 2 H). ESI+ MS encontrado para C₁₉H₂₇BF₃N₃O₄ m/z 412.1 (M - 18 + H), 394.1 (M - 36 + H); ESI- MS m/z 410.2 (M - 18 - H).

- Ejemplo 56: Preparación del ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-3-carbonil)pirrolidina-3-carboxílico



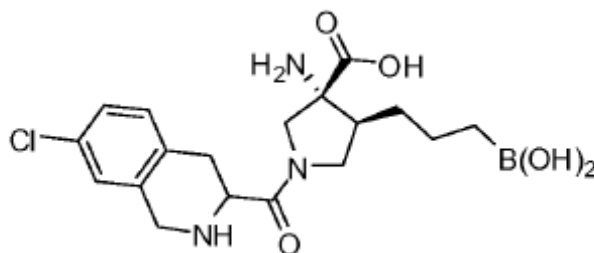
Etapa 1: *tert*-butil 3-((3R,4S)-4-alil-3-azido-3-((2-oxo-2-feniletoksi)carbonil)pirrolidina-1-carbonil)-7-cloro-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato

Una mezcla agitada de 2-oxo-2-feniletil (3R,4S)-4-alil-3-azidopirrolidina-3-carboxilato clorhidrato racémico (228 mg, 0.650 mmol) y ácido 2-((*tert*-butoxicarbonil)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico (258 mg, 0.826 mmol) en cloruro de metileno (6 mL) se trató con Et₃N (0.272 mL, 1.95 mmol) seguido por N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio hexafluorofosfato (HATU, 321 mg, 0.845 mmol), y la mezcla resultante casi homogénea se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la reacción se diluyó con cloruro de metileno (20 mL), se lavó sucesivamente con agua (20 mL), HCl 1N acuoso (20 mL), NaHCO₃ saturado acuoso (20 mL) y cloruro de sodio saturado acuoso (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. La purificación por cromatografía en sílica gel (40 g columna, 15-25% de acetato de etilo en hexanos) dio *tert*-butil 3-((3R,4S)-4-alil-3-azido-3-((2-oxo-2-feniletoksi)carbonil)pirrolidin-1-il)carbonil)-7-cloro-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato (214 mg, 54%) como una película de color ámbar pálido que se utilizó sin purificación adicional. LC-MS ESI+ MS encontrado para C₃₁H₃₄CN₅O₆ *m/z* 608.2 (M + H), 630.3 (M + Na); ESI- MS *m/z* 606.3 (M - H).



Etapa 2: *tert*-butil 3-((3R,4S)-3-azido-3-((2-oxo-2-feniletoksi)carbonil)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirrolidina-1-carbonil)-7-cloro-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato

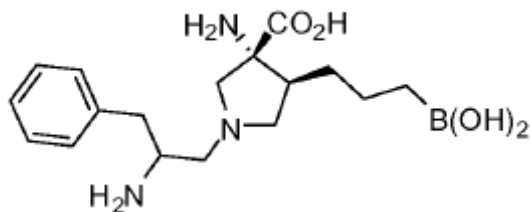
tert-Butil 3-((3R,4S)-3-azido-3-((2-oxo-2-feniletoksi)carbonil)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirrolidina-1-carbonil)-7-cloro-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato se prepara de una manera análoga a la expuesta en el ejemplo 1, etapa 3 excepto que se utilizó *tert*-butil 3-((3R,4S)-4-alil-3-azido-3-((2-oxo-2-feniletoksi)carbonil)pirrolidin-1-il)carbonil)-7-cloro-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato como el sustrato. Después de la cromatografía, el material ligeramente impuro se utilizó sin purificación adicional. LC-MS ESI+ MS encontrado para C₃₇H₄₇BClN₅O₈ *m/z* 736.3 (M + H).



Etapa 3: ácido (3R,4S)-3-amino-1-[(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)carbonil]-4-[3-(dihidroxiboril)propil]pirrolidina-3-carboxílico diclorhidrato (mezcla de dos diastereoisómeros; cada uno un racemato)

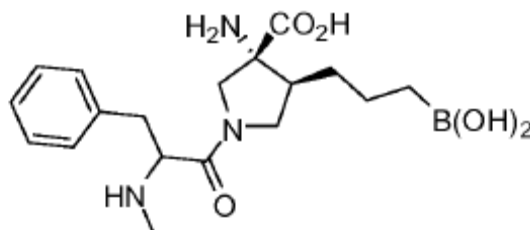
El ácido (3R,4S)-3-Amino-1-[(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)carbonil]-4-[3-(dihidroxiboril)propil]pirrolidina-3-carboxílico diclorhidrato (mezcla de dos diastereoisómeros; cada uno un racemato) se prepara de una manera análoga a la expuesta en el ejemplo 54, Etapas 2-3, excepto que se utilizó *tert*-butil 3-((3R,4S)-3-azido-3-((2-oxo-2-feniletoksi)carbonil)-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil]pirrolidin-1-il)carbonil)-7-cloro-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato (Etapa 2) como el sustrato.

Ejemplo 57: Preparación del ácido (3R,4S)-3-amino-1-(2-amino-3-fenilpropil)-4-(3-boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico (mezcla de dos diastereoisómeros; cada uno un racemato)



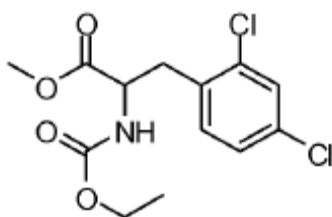
El ácido (3R,4S)-3-Amino-1-(2-amino-3-fenilpropil)-4-[3-(dihidroxiboril)propil]pirrolidina-3-carboxílico triclorhidrato (mezcla de dos diastereoisómeros; cada uno un racemato) se prepara de una manera análoga a la expuesta en el ejemplo 54, Etapas 1-3 excepto que se utilizó N-(*tert*-butoxicarbonilamino)-fenilalanina comercial en lugar de *tert*-butil 7-cloro-3-(hidroximetil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato. ¹H RMN (DCI 0.1M en D₂O, 400 MHz) δ 7.30 (m, 5 H), 4.41 (s, 2 H), 4.00 (m, 3 H), 3.85 (m, 2 H), 3.75 (m, 1 H), 3.41 (m, 2 H), 2.86 (m, 1 H), 2.69 (m, 1 H), 1.60 (m, 1 H), 1.27 (m, 3 H), 0.67 (m, 2 H). ESI+ MS encontrado para C₁₇H₂₈BN₃O₄ *m/z* 332.2 (M - 18 + H), 314.2 (M - 36 (2 H₂O) + H); ESI- MS *m/z* 330.2 (M - 18 (H₂O) - H).

Ejemplo 58: Preparación del ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(2-(metilamino)-3-fenilpropanoil)pirrolidina-3-carboxílico



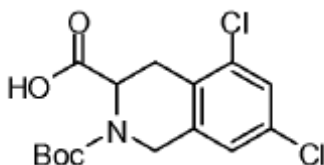
El ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(2-(metilamino)-3-fenilpropanoil)pirrolidina-3-carboxílico se preparó de una manera análoga a la expuesta en el ejemplo 46, excepto que se utilizó el ácido 2-(*tert*-butoxicarbonil(metil)amino)-3-fenilpropanoico como agente de acilación en la etapa 4. MS (ESI+) *m/z* 378 (M - H₂O + H⁺), 395.

Ejemplo 59: Preparación del ácido (3R,4S)-3-amino-1-[(5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metil]-4-[3-(dihidroxiboril)propil]pirrolidina-3-carboxílico triclorhidrato (mezcla de dos diastereoisómeros; cada uno un racemato)



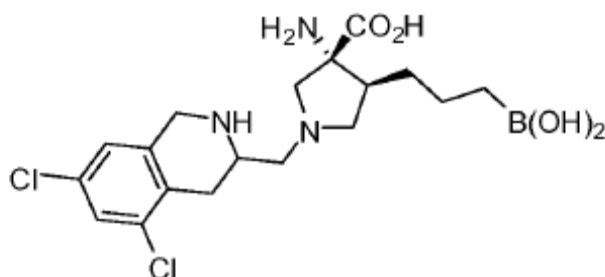
Etapas 1: Metil 2,4-dicloro-N-(etoxicarbonil)fenilalaninato

Metil 2,4-dicloro-N-(etoxicarbonil)fenilalaninato se prepara de una manera análoga a la expuesta en el ejemplo 51, Etapas 1-2, excepto que se utilizó 2,4-diclorofenilalanina en lugar de 4-clorofenilalanina en la Etapa 1. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 4.30 (m, 1 H), 3.92 (m, 2 H), 3.64 (s, 3 H), 3.19 (m, 1 H), 2.93 (m, 1 H), 1.10 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H). LC-MS da ESI+ MS encontrado para C₁₃H₁₅Cl₂NO₄ *m/z* 320.0 (M + H).



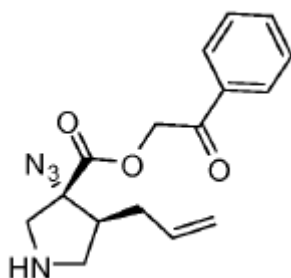
Etapla 2: ácido 2-(tert-Butoxicarbonil)-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico

- Una mezcla de metil 2,4-dicloro-N-(etoxicarbonil)fenilalaninato (100 mg, 0.312 mmol) y paraformaldehído (10.3 mg, 0.344 mmol) en ácido acético (0.90 mL) en un tubo de microondas se trató con ácido sulfúrico conc. (0.30 mL) (ligera exotermia en mezcla). La mezcla se calentó a 80 °C en el microondas, durante un total de 8 h, durante los cuales las alícuotas se controlaron por HPLC. La mezcla de reacción a continuación, se adicionó a agua (8 mL), y esta fase acuosa se lavó con cloruro de metileno (2 x 20 mL) y se concentró para dar una mezcla ~4:1 del producto del ácido 5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico deseado y el subproducto 2,4-diclorofenilalanina en ácido sulfúrico residual.
- Una lechada del ácido 5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico en bruto en agua (15 mL) se enfrió en un baño con hielo, se ajustó a pH ~ 8.5 con NaOH acuoso al 50%, se diluyó con 1,4-dioxano (10 mL) y se trató con una solución de di-*tert*-butildicarbonato (530 mg, 2.43 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL) gota a gota rápidamente. La mezcla heterogénea se agitó a 0 °C, durante 10 min y luego a temperatura ambiente durante la noche, dando una mezcla de color blanco. HPLC indicó material de partida remanente, por lo que la reacción se trató con NaOH acuoso 2N (0.48 mL, 0.96 mmol) y di-*tert*-butildicarbonato adicional (204 mg, 0.935 mmol). Después de agitar, durante 4 h, la mezcla se diluyó con agua (25 mL) y se lavó con Et₂O (2 x 25 mL). La fase acuosa se ajustó a pH ~ 3 con ácido cítrico acuoso 1 M y se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 mL). La fase orgánica combinada (Et₂O/ acetato de etilo) se lavó con cloruro de sodio saturado acuoso (10 mL), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La purificación por cromatografía en sílica gel (40 g columna, 15-45% de acetato de etilo en hexanos) dio ácido 2-(*tert*-butoxicarbonil)-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico (265 mg, 41%) como un sólido parcialmente cristalino de color blanco. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 12.9 (s, 1 H), 7.51 (m, 1 H), 7.41 (m, 1 H), 4.98 (m, -0.5 H), 4.80 (m, -0.5 H), 4.50 (m, 2 H), 3.29 (m, 1 H), 2.98 (m, 1 H), 1.46 (s, -4.5 H), 1.41 (s, -4.5 H) (mezcla de rotámeros). LC-MS da ESI- MS encontrado para C₁₅H₁₇Cl₂NO₄ *m/z* 344.1 (M - H).



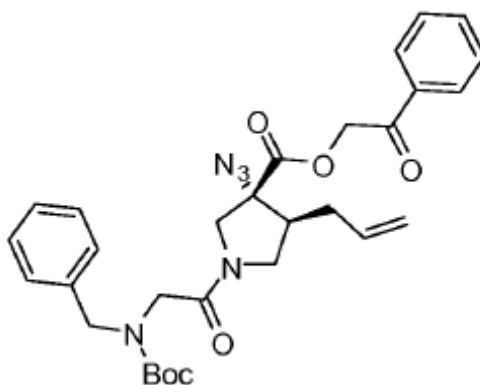
- Etapla 3: ácido (3R,4S)-3-Amino-1-[(5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metil]-4-[3-(dihidroxiboril)propil]pirrolidina-3-carboxílico triclóhidrato (mezcla de dos diastereoisómeros; cada uno un racemato)
- El ácido (3R,4S)-3-amino-1-[(5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metil]-4-[3-(dihidroxiboril)propil]pirrolidina-3-carboxílico triclóhidrato (mezcla de dos diastereoisómeros, cada uno un racemato) se prepara de una manera análoga a la expuesta en el ejemplo 49, etapas. ¹H RMN (DCl 0.1M en D₂O, 400 MHz) δ 7.43 (m, 1 H), 7.17 (m, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 4.00 (m, 3 H), 3.85 (m, 2 H), 3.75 (m, 1 H), 3.41 (m, 2 H), 2.86 (m, 1 H), 2.69 (m, 1 H), 1.60 (m, 1 H), 1.27 (m, 3 H), 0.67 (m, 2 H). ESI+ MS encontrado para C₁₈H₂₆BCl₂N₃O₄ *m/z* 412.2 (M - 18 + H), 394.2 (M - 36 + H); ESI- MS *m/z* 410.3 (M - 18 - H).

Ejemplo 60: Preparación del ácido (3aR,4S,5S,6aR)-5-amino-4-(3-boronopropil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-carboxílico



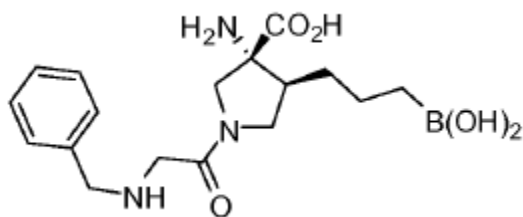
Etapa 1: 2-Oxo-2-feniletil (3R,4S)-4-alil-3-azidopirrolidina-3-carboxilato trifluoroacetato (racémico)

Si bien en atmósfera de nitrógeno, una solución de 1-*tert*-butil 3-(2-oxo-2-feniletil) (3R,4S)-4-alil-3-azidopirrolidina-1,3-dicarboxilato racémico (0.425 g, 1.02 mmol) en cloruro de metileno (4 mL) se trató con ácido trifluoroacético (1.2 mL, 15 mmol) gota a gota rápidamente, y la mezcla homogénea resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 40 min, la mezcla se concentró a presión reducida y se secó a alto vacío, durante varias horas para dar en bruto 2-oxo-2-feniletil (3R,4S)-4-alil-3-azidopirrolidina-3-carboxilato trifluoroacetato racémico como un aceite viscoso de color ámbar oscuro que se utilizó inmediatamente en la siguiente etapa. LC-MS ESI+ MS encontrado para C₁₆H₁₈N₄O₃ *m/z* 315.2 (M + H). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.92 (m, 2 H), 7.69 (m, 1 H), 7.55 (m, 2 H), 5.75 (m, 1 H), 5.62 (m, 2 H), 5.24 (d, *J* = 17 Hz, 1 H), 5.20 (d, *J* = 10.2 Hz, 1 H), 4.08 (m, 1 H), 3.80 (m, 1 H), 3.55 (m, 2 H), 2.80 (m, 1 H), 2.63 (m, 1 H), 2.27 (m, 1 H).



Etapa 2: 2-Oxo-2-feniletil (3R,4S)-4-alil-3-azido-1-[N-bencil-N-(*tert*-butoxicarbonil)glicil]pirrolidina-3-carboxilato

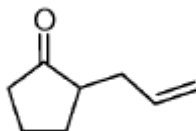
Una mezcla agitada del 2-oxo-2-feniletil (3R,4S)-4-alil-3-azidopirrolidina-3-carboxilato trifluoroacetato racémico en bruto (Etapa 1, ~1 mmol) y N-bencil-N-(*tert*-butoxicarbonil)glicina (337 mg, 1.27 mmol) en cloruro de metileno (9 mL) se trató con Et₃N (0.495 mL, 3.55 mmol) seguido por N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)urano hexafluorofosfato (HATU, 502 mg, 1.32 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente y se controló por HPLC. A 1 h, la reacción se diluyó con cloruro de metileno (20 mL), se lavó con agua (20 mL), HCl acuoso 1N (10 mL), NaHCO₃ saturado acuoso (20 mL) y cloruro de sodio saturado acuoso (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en sílica gel (40 g columna, 15-30% de acetato de etilo en hexanos) dio 2-oxo-2-feniletil (3R,4S)-4-alil-3-azido-1-[N-bencil-N-(*tert*-butoxicarbonil)glicil] pirrolidina-3-carboxilato (365 mg, 64%) como una goma de color ámbar que se utilizó como es en la siguiente etapa. LC-MS ESI+ MS encontrado para C₃₀H₃₅N₅O₆ *m/z* 562.3 (M + H), 584.3 (M + Na). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.92 (m, 2 H), 7.66 (m, 1 H), 7.53 (m, 2 H), 7.30 (m, 5 H), 5.75 (m, 1 H), 5.52 (m, 2 H), 5.12 (m, 2 H), 4.58 (m, 2 H), 4.22-3.42 (m, 6 H), 2.60 (m, 1 H), 2.50 (m, 1 H), 2.12 (m, 1 H), 1.48 (s, 9 H).



Etapa 3: (3R,4S)-3-Amino-1-(N-benzyloxycarbonyl)-4-[3-(dihydroxyboron)propyl]pyrrolidine-3-carboxylic acid diclorhidrato (mezcla de dos diastereoisómeros; cada uno un racemato)

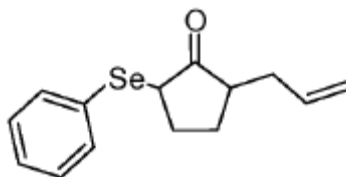
5 El ácido (3R,4S)-3-Amino-1-(N-benzyloxycarbonyl)-4-[3-(dihydroxyboron)propyl]pyrrolidine-3-carboxylic acid diclorhidrato (mezcla de dos diastereoisómeros; cada uno un racemato) se prepara de una manera análoga a la expuesta en el ejemplo 23, Etapas 2-3, excepto que se utilizó 2-oxo-2-feniletal (3R,4S)-4-alil-3-azido-1-[N-benzyloxycarbonyl-N-(tert-butoxycarbonyl)glycyl]pyrrolidine-3-carboxylate (Etapa 2) en lugar de *tert*-butil 3-((3R,4S)-4-alil-3-azido-3-[(2-oxo-2-feniletal)carbonyl]pyrrolidine-1-yl)carbonyl)-7-cloro-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxylate. MS (ESI+) m/z 346 ($M - H_2O + H^+$), 328 ($M - 2 H_2O + H^+$); MS (ESI-) m/z 344 ($M - H_2O - H^+$).

10 Ejemplo 61: Preparación del ácido (1S,2S,4S)-1,4-diamino-2-(3-boronopropil) ciclopentanocarboxílico (racémico)



Etapa 1: 2-alilciclopentanona

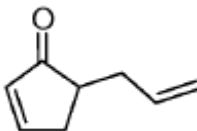
15 Una solución agitada de metil 2-carboxiciclopentanona (35.5 g, 250 mmol) en acetona (500 mL) se trató con carbonato de potasio anhidro (138 g, 1.0 mol) y bromuro de alilo (100 mL, 1.15 mol) y se sometió a reflujo durante 5 h. La mezcla se enfrió y se filtró a través de Celite® (enjuagar la torta de filtro con acetona), y el filtrado se concentró a vacío. El aceite residual se disolvió en metanol (450 mL), se trató con HCl 6 N (250 mL), y se sometió a reflujo durante 40 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a vacío para eliminar la mayor parte de metanol, y se diluyó con agua (200 mL). La solución acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 250 mL), y la solución orgánica combinada se lavó con agua, bicarbonato de sodio saturado acuoso, y cloruro de sodio saturado acuoso (200 mL cada uno), se secó (Na₂SO₄), y suavemente (producto volátil) se concentró a vacío a 75 mL de volumen. Esta solución se cargó sobre una columna de sílica gel (-500 cc) y se eluyó con diclorometano para producir (después de la concentración suave de las fracciones) 2-alilciclopentanona (27.3 g, 88%) como un aceite incoloro. RMN (CDCl₃): δ 5.65 – 5.75 (m, 1 H), 4.90 – 5.05 (m, 2 H), 2.40 – 2.50 (m, 1 H), 2.20 – 2.30 (m, 1 H), 1.85 – 2.15 (m, 5 H), 1.65 – 1.75 (m, 1 H), 1.45 – 1.55 (m, 1 H).



25 Etapa 2: 2-alil-5-(fenilselanil)ciclopentanona

30 Si bien en atmósfera de nitrógeno, una solución de 2-alilciclopentanona (12.4 g, 100 mmol) en tetrahydrofurano anhidro (100 mL) se enfrió a -70 °C y se trató con litio bis(tri-metilsilil)amida/tetrahydrofurano 1 N (200 mL, 200 mmol) a una velocidad para mantener la temperatura del recipiente por debajo de -55 °C. Una vez la adición se completó, la mezcla se agitó a -60 a -70°C, durante una hora adicional. Se adicionó gota a gota una segunda solución de cloruro de fenilselenilo (19.5 g, 102 mmol) en tetrahydrofurano anhidro (50 mL) y la mezcla se agitó a -60 a -70 °C, durante 30 min, luego se dejó calentar a 0 °C. La reacción se inactivó por la adición de la solución a una mezcla de acetato de etilo agitada rápidamente (500 mL) y ácido cítrico acuoso al 5% (200 mL), y la capa orgánica se separó. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL) y la solución orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado acuoso (200 mL), se secó (MgSO₄), y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en heptano y se cargó sobre una

columna de sílica gel (~600 cc) y se eluyó con heptano/diclorometano 2:1, luego con heptano/diclorometano 1:1 para producir 2-alil-5-(fenilselanil) ciclopentanona (19.7 g, 71%) como un aceite de color amarillo pálido. RMN (CDCl₃): δ 7.40 – 7.50 (m, 2 H), 7.05 – 7.25 (m, 3 H), 5.50 – 5.70 (m, 1 H), 4.80 – 4.95 (m, 2 H), 3.45 – 3.75 (m, 1 H), 2.30 – 2.50 (m, 1 H), 1.80 – 2.25 (m, 5 H), 1.50 – 1.75 (m, 1 H). MS (M + 1): 279.1/280.9 (para 2 isótopos principales de Se).



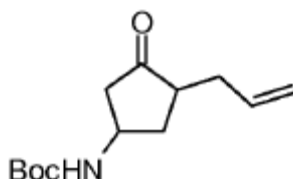
5

Etapas 3: 5-alilciclopent-2-enona

10

15

Una solución agitada, enfriada con hielo (3 °C) de 2-alil-5-(fenilselanil)ciclopentanona, mezcla de isómeros (12.0 g, 43 mmol) en diclorometano (200 mL) en un matraz de fondo redondo de 1L equipado para hervir con contención se trató con cloruro de amonio saturado acuoso (45 mL), luego gota a gota con peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (22 mL), y se calentó lentamente con cuidado a temperatura ambiente. A aproximadamente 20 °C se inicia una reacción exotérmica vigorosa, y el baño con hielo se vuelve a aplicar. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó, durante 1 h, luego la solución se lavó con agua (100 mL), se agitó con tiosulfato de sodio pentahidrato acuoso al 10% (75 mL) durante 10 min, y se separó. La solución orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso y cloruro de sodio saturado acuoso (75 mL cada uno), se secó (Na₂SO₄), y se concentró hasta 30 mL de volumen. La solución se adicionó a una columna de sílica gel (~400 cc) y se eluyó con diclorometano para producir (después de la concentración muy suave de las fracciones apropiadas) 5-alilciclopent-2-enona (3.95 g, 75%) como un aceite de color amarillo muy pálido. RMN (CDCl₃): δ 7.61 (m, 1 H), 6.12 (m, 1 H), 5.60 – 5.75 (m, 1 H), 4.90 – 5.05 (m, 2 H), 2.70 – 2.80 (m, 1H), 2.45 – 2.55 (m, 1 H), 2.30 – 2.40 (m, 2 H), 2.05 – 2.15 (m, 1 H).



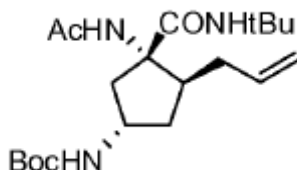
20

Etapas 4: tert-butil 3-alil-4-oxociclopentilcarbamato

25

30

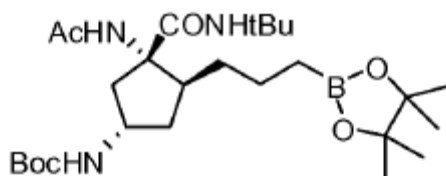
Una solución agitada de 5-alilciclopent-2-enona (2.20 g, 18 mmol), carbonato de t-butilo (4.70 g, 40 mmol), y tetran-butilamonio bromuro (6.45 g, 20 mmol) en diclorometano anhidro (40 mL) en atmósfera de nitrógeno se enfrió en un baño con hielo (3 °C) y se trató gota a gota con eterato de trifluoruro de boro (2.22 mL, 18 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó, durante 18 h. Se adicionó bicarbonato de sodio saturado acuoso (40 mL) y luego la mezcla se agitó, durante 15 min y se separó. La solución acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 20 mL) y la solución orgánica combinada se lavó con agua y cloruro de sodio saturado acuoso (20 mL cada uno), se secó (Na₂SO₄), y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en diclorometano mínimo y se adicionó a una columna de sílica gel (~300 cc) y se eluyó primero con 85:15 heptano/acetato de etilo para producir material de partida recuperado (0.35 g), luego con heptano/acetato de etilo 4:1 para producir una mezcla de carbonato de t-butilo y compuesto en cuestión. Esta mezcla se calentó en heptano y se filtró para eliminar la mayor parte del carbonato de t-butilo, luego el filtrado se adicionó a una columna de sílica gel (~300 cc) y se eluyó con heptano/diclorometano/acetato de etilo 6:3:1 para producir tert-butil 3-alil-4-oxociclopentilcarbamato 1.17g (27%) como un sólido de color ámbar pálido. RMN (CDCl₃): δ 5.60 – 5.75 (m, 1 H), 4.90 – 5.05 (m, 2 H), 4.50 (br s, 1 H), 4.00 – 4.25 (m, 1 H), 2.30 – 2.80 (m, 3 H), 2.20 – 2.30 (m, 1 H), 1.85 – 2.15 (m, 3 H), 1.38 (s, 9 H). MS (M + 1): 240.1.



35

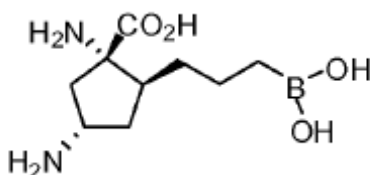
Etapas 5: tert-butil (1S,3S,4S)-3-acetamido-4-alil-3-(tert-butilcarbamoyl) ciclopentilcarbamato

Si bien en atmósfera de nitrógeno, una mezcla de *tert*-butil 3-alil-4-oxociclopentilcarbamato, mezcla de isómeros (1.08 g, 4.5 mmol) y acetato de amonio (1.39 g, 18 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (5 mL) se trató con *t*-butilisonitrilo (1.53 mL, 13.5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente, durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se disolvió en diclorometano (50 mL). La solución se lavó con agua (25 mL), se secó (Na₂SO₄), y se adicionó a una columna de sílica gel (~250 cc). Este se eluyó sucesivamente con 50%, 65%, 70%, y 75% de acetato de etilo en heptano para producir *tert*-butil (1*S*,3*S*,4*S*)-3-acetamido-4-alil-3-(*tert*-butilcarbamoil) ciclopentilcarbamato (0.99 g, 58%) como un sólido de color blanco. RMN (CDCl₃): δ 7.72 y 7.04 (br s, 1 H combinado), 7.27 y 6.35 (br s, 1 H combinado), 5.84 y 5.06 (br s, 1 H combinado), 5.55 – 5.70 (m, 1 H), 4.85 – 4.95 (m, 2 H), 3.90 – 4.15 (m, 1 H), 2.10 – 2.90 (m, 4 H), 1.70 – 2.00 (m, 6 H), 1.20 – 1.40 (m, 18 H). MS (M + 1): 382.2.



Etapla 6: *tert*-butil (1*S*,3*S*,4*S*)-3-acetamido-3-(*tert*-butilcarbamoil)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)ciclopentilcarbamato

Una solución agitada de *tert*-butil (1*S*,3*S*,4*S*)-3-acetamido-4-alil-3-(*tert*-butilcarbamoil) ciclopentilcarbamato, mezcla de isómeros (0.954 g, 2.50 mmol) en diclorometano anhidro (25 mL) en atmósfera de nitrógeno se trató con dímero cloro-1,5-ciclooctadieno iridio (54 mg, 0.08 mmol) y Diphos® (64 mg, 0.16 mmol), y se enfrió (-25 °C). Después de agitar 30 min, pinacolborano (0.55 mL, 3.8 mmol) se adicionó gota a gota con una jeringa, y la temperatura del recipiente se dejó calentar a temperatura del baño con hielo y se calentó gradualmente a temperatura ambiente durante la noche (18 h). Se adicionó agua (10 mL) y la mezcla se agitó 20 min, y luego se extrajo con acetato de etilo (100 mL). La solución orgánica se lavó con cloruro de sodio saturado acuoso (50 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El sólido residual se volvió a cristalizar varias veces a partir de acetonitrilo para producir *tert*-butil (1*S*,3*S*,4*S*)-3-acetamido-3-(*tert*-butilcarbamoil)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)ciclopentilcarbamato, y el licor madre concentrado se sometió a cromatografía en sílica gel (se eluyó con 3:2, luego 4:1 acetato de etilo/heptano) y se volvió a cristalizar varias veces a partir de acetonitrilo para producir el compuesto en cuestión adicional. El rendimiento total fue 0.52g (41%) como un sólido de color blanco. RMN (CDCl₃): δ 7.26 (br s, 1 H), 6.56 (br s, 1 H), 5.48 (br s, 1 H), 4.13 (m, 1 H), 2.65 – 2.80 (m, 1 H), 2.40 – 2.60 (m, 1 H), 2.15 – 2.25 (m, 1 H), 1.90 – 2.05 (m, 1 H), 1.93 (s, 3 H), 1.40 – 1.55 (m, 1 H), 1.00 – 1.40 (m, 4 H), 1.38 (s, 9 H), 1.28 (s, 9 H), 1.16 (s, 12 H), 0.60 – 0.75 (m, 2 H). MS (M + 1): 510.6.

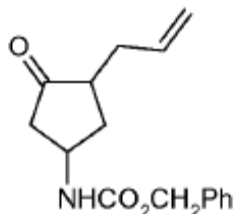


Etapla 7: ácido (1*S*,2*S*,4*S*)-1,4-diamino-2-(3-boronopropil)ciclopentanocarboxílico (racémico)

Una solución de *tert*-butil (1*S*,3*S*,4*S*)-3-acetamido-3-(*tert*-butilcarbamoil)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)ciclopentilcarbamato (0.204 g, 0.40 mmol) en 2:1:1 HCl concentrado:ácido acético glacial:agua (8 mL) en una botella de presión se agitó, durante 2 h a 60 °C, a continuación, se tapó y se agitó, durante 18 h a 130 °C, se enfrió a temperatura ambiente, y se destapó. La solución se diluyó con agua (20 mL), se extrajo con diclorometano (20 mL) y se concentró a vacío. El residuo resultante se trató con agua (20 mL) y se concentró tres veces para eliminar el exceso de HCl, luego se disolvió en agua (40 mL) y se trató con resina DOWEX® 550A-OH (3 g) que se había enjuagado con metanol. La mezcla se agitó, durante 40 min, luego se filtró y la resina se lavó sucesivamente con agua, metanol, diclorometano, agua, metanol, y diclorometano. La resina se agitó cuatro veces con HCl 1N (15 mL) y se filtró, y los filtrados combinados se concentraron a vacío. El residuo se trató con agua (20 mL) y se concentró tres veces para eliminar el exceso de HCl, luego se disolvió en 1.5–2.0 mL agua. Después de la purificación por HPLC, las fracciones apropiadas se concentraron a vacío, se trataron tres veces con HCl 1N (10 mL) y se concentraron, se trataron tres veces con agua (10 mL) y se concentraron, luego se disolvieron en agua (10 mL), se congelaron y liofilizaron durante la noche para producir el compuesto en cuestión (98 mg, 81 %) como una espuma de color blanco. RMN (D₂O) δ 4.00 – 4.10 (m, 1 H), 2.82 (dd, *J*₁ = 10.5 Hz, *J*₂ = 6 Hz, 1 H), 2.35 – 2.45 (m, 1 H), 2.05 – 2.15 (m, 2 H), 1.90 – 2.00 (m, 1 H),

1.52 (m, 1 H), 1.40 (m, 1 H), 1.27 (m, 1 H), 1.09 (m, 1 H), 0.65– 0.75 (m, 2 H). MS (M + 1): 230.9; MS (M – H₂O + 1): 213.1.

Ejemplo 62: Preparación del ácido (1S,2S,4S)-1-amino-4-(bencilamino)-2-(3-boronopropil)ciclopentanocarboxílico (racémico)



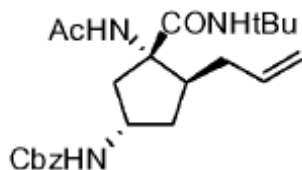
5

Etapla 1: bencil 3-aliil-4-oxociclopentilcarbamato

10

Una solución de 5-(propeno-3-il)ciclopent-2-enona (4.28 g, 35 mmol) en diclorometano (15 mL) se trató con bencil carbonato (10.6 g, 70 mmol) y bismuto trinitrato pentahidrato (2.2 g, 4.5 mmol), se agitó rápidamente durante 18 h, luego se diluyó con diclorometano (50 mL). La mezcla se filtró a través de Celite® (enjuague con diclorometano) y el filtrado se adicionó directamente a una columna de sílica gel (~550 cc). La elución primero con 3:2 éter de petróleo/diclorometano proporcionó el material de partida recuperado (1.01 g), luego 4:1 heptano/acetato de etilo dio el compuesto en cuestión (4.54 g, 47.5% rendimiento no corregido) como un aceite de color amarillo pálido. RMN (CDCl₃): δ 7.28 (br s, 5 H), 5.55–5.70 (m, 1 H), 5.03 (br s, 2 H), 4.90–5.10 (m, 2 H), 4.75–4.90 (m, 1 H), 4.10–4.30 (m, 1 H), 2.40–2.80 (m, 2 H), 2.15–2.40 (m, 2 H), 1.85–2.15 (m, 3 H). MS (M + Na): 296.0; MS (M – H₂O + 1): 256.0 (no M + 1 visible).

15

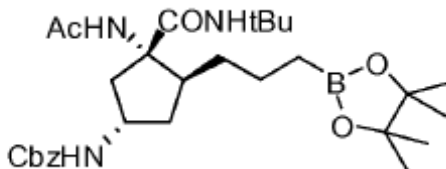


Etapla 2: bencil (1S,3S,4S)-3-acetamido-4-aliil-3-(tert-butilcarbamoil) ciclopentilcarbamato

20

Una mezcla agitada de bencil 3-aliil-4-oxociclopentilcarbamato, mezcla de isómeros (5.19 g, 19 mmol) y acetato de amonio (5.86 g, 76 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (20 mL) en atmósfera de nitrógeno se trató con t-butilisonitrilo (6.50 mL, 57 mmol) y se agitó a temperatura ambiente, durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se disolvió en diclorometano y se adicionó a una columna de sílica gel (~550 cc). La elución sucesiva con 60%, 70%, y 80% de acetato de etilo/heptano proporcionó el compuesto en cuestión junto con un isómero no deseado (total 3.48 g). La recristalización (2 cosechas) a partir de acetonitrilo mínimo/éter dio el compuesto en cuestión (1.83 g, 23%) como un sólido de color blanco. RMN (CDCl₃): δ 7.38 (br s, 5 H), 7.10 (br s, 1 H), 5.65–5.80 (m, 1 H), 5.67 (br s, 1 H), 4.95–5.15 (m, 4 H), 4.25–4.35 (m, 1 H), 2.85–3.00 (m, 1 H), 2.60–2.70 (m, 1 H), 2.20–2.35 (m, 2 H), 1.85–2.15 (m, 3 H), 2.03 (s, 3 H), 1.40 (s, 9 H). MS (M + 1): 416.1.

25

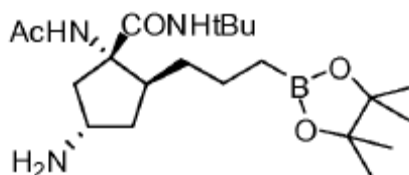


Etapla 3: bencil (1S,3S,4S)-3-acetamido-3-(tert-butilcarbamoil)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil) ciclopentilcarbamato

30

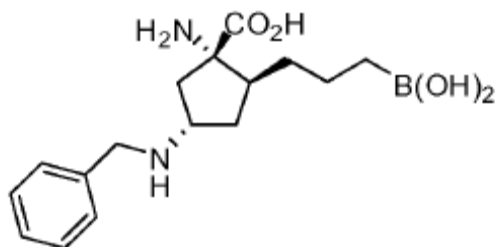
Si bien en atmósfera de nitrógeno, una solución agitada de bencil (1S,3S,4S)-3-acetamido-4-aliil-3-(tert-butilcarbamoil) ciclopentilcarbamato (1.25 g, 3.00 mmol) en diclorometano anhidro (30 mL) se trató con cloro-1,5-ciclooctadieno iridio dímero (70.5 mg, 0.105 mmol) y Diphos® (83.7 mg, 0.21 mmol) y se enfrió (-25 °C). Después de agitar 30 min, pinacolborano (0.65 mL, 4.5 mmol) se adicionó gota a gota con jeringa, y la temperatura del recipiente se

dejó calentar a temperatura del baño con hielo y se calentó gradualmente a temperatura ambiente durante la noche (18 h). agua (5 mL) se adicionó, la mezcla se agitó 20 min, y luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 mL). La solución orgánica se lavó con agua y cloruro de sodio saturado acuoso (25 mL cada uno), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en diclorometano mínimo y se cargó sobre una columna de sílica gel (~250 cc) y se eluyó con 2:1 acetato de etilo/heptano para producir el compuesto en cuestión (0.75 g, 46%) como un sólido de color blanco. RMN (CDCl₃): δ 7.20 – 7.35 (m, 6 H), 5.30 (br s, 1 H), 4.95 – 5.10 (m, 2 H), 4.20 (m, 1 H), 2.73 (m, 1 H), 2.46 (m, 1 H), 2.23 (d, J = 12 Hz, 1 H), 2.05 (m, 1 H), 1.93 (s, 3 H), 1.45 (m, 1 H), 1.05 – 1.35 (m, 4 H), 1.28 (s, 9 H), 1.15 (s, 12 H), 0.60 – 0.75 (m, 2 H). MS (M + 1): 544.0.



Etapa 4: (1S,2S,4S)-1-acetamido-4-amino-N-tert-butyl-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)ciclopentanocarboxamida

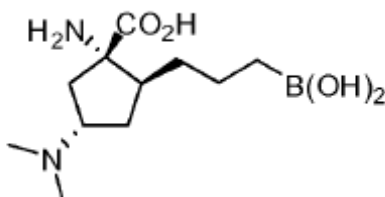
Si bien en atmósfera de nitrógeno, una solución agitada de bencil (1S,3S,4S)-3-acetamido-3-(tert-butylcarbamoil)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)ciclopentilcarbomato (0.544 g, 1.00 mmol) en acetato de etilo/metanol 4:1 (20 mL) se trató con 20% de Pd(OH)₂/C (0.30 g), se purgó con hidrógeno, y se agitó en un balón, durante 18 h. La mezcla se purgó con nitrógeno y con cuidado se filtró a través de una almohadilla de Celite® (sin dejar que la almohadilla de filtro se seque) y el filtrado se concentró a vacío para producir 0.409 g (100%) del compuesto en cuestión como un sólido de color blanco. RMN (CDCl₃): δ 6.72 (br s, 1 H), 6.67 (br s, 1 H), 3.63 (m, 1 H), 2.80 (m, 1 H), 2.57 (m, 1 H), 1.75 – 2.00 (m, 4 H), 1.93 (s, 3 H), 1.00 – 1.50 (m, 3 H), 1.25 (s, 9 H), 1.17 (s, 12 H), 0.60 – 0.75 (m, 2 H). MS (M + 1): 410.5.



Etapa 5: ácido (1S,2S,4S)-1-amino-4-(bencilamino)-2-(3-boronopropil)ciclopentanocarboxílico (racémico)

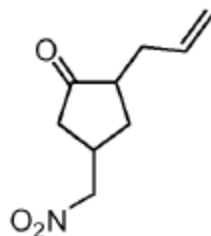
Una solución agitada de benzaldehído (32 mg, 0.30 mmol) en metanol (2.5 mL) se trató con (1S,2S,4S)-1-acetamido-4-amino-N-tert-butyl-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)ciclopentanocarboxamida (102.4 mg, 0.25 mmol) y se agitó, durante 1 h a 50 °C, luego se enfrió en un baño con hielo. Se adicionó borohidruro de sodio (12 mg, 0.32 mmol), y la mezcla se agitó, durante 1 h a 3 °C, se calentó a temperatura ambiente, se agitó, durante 30 min, y se inactivó con agua (1 mL). El producto en bruto, en una botella de presión, se disolvió en HCl concentrado:ácido acético glacial:agua 2:1:1 (8 mL) y se agitó, durante 2 h a 60 °C, a continuación, se tapó y se agitó, durante 18 h a 130 °C, se enfrió a temperatura ambiente, y se destapó. La solución se diluyó con agua (20 mL), se extrajo con diclorometano (20 mL) y se concentró a vacío. El residuo resultante se trató con agua (20 mL) y se concentró tres veces para eliminar el exceso de HCl, luego se disolvió en agua (40 mL) y se trató con resina DOWEX® 550A-OH (3 g) que se había enjuagado con metanol. La mezcla se agitó, durante 40 min, luego se filtró y la resina se lavó sucesivamente con agua, metanol, diclorometano, agua, metanol, y diclorometano. La resina se agitó cuatro veces con HCl 1N (15 mL) y se filtró, y los filtrados combinados se concentraron a vacío. El residuo se trató con agua (20 mL) y se concentró tres veces para eliminar el exceso de HCl, luego se disolvió en 1.5–2.0 mL agua. Después de la purificación por HPLC, las fracciones apropiadas se concentraron a vacío, se trataron tres veces con HCl 1N (10 mL) y se concentraron, se trataron tres veces con agua (10 mL) y se concentraron, luego se disolvieron en agua (10 mL), se congelaron y liofilizaron durante la noche para producir el compuesto en cuestión (30.7 mg, 31 %) como una espuma de color blanco. RMN (D₂O) δ 7.40 (br s, 5 H), 4.17 (br s, 2 H), 4.00 – 4.10 (m, 1 H), 2.78 (m, 1 H), 2.34 (m, 1 H), 2.20 (m, 1 H), 1.95 – 2.15 (m, 2 H), 1.50 (m, 1 H), 1.39 (m, 1 H), 1.25 (m, 1 H), 1.06 (m, 1 H), 0.60–0.75 (m, 2 H). MS (M + 1): 321.1; MS (M – H₂O + 1): 303.3; MS (M – 2H₂O + 1): 285.4.

Ejemplo 63: Preparación del ácido de (1S,2S,4S)-1-amino-2-(3-boronopropil)-4-(dimetilamino)ciclopentanocarboxílico (racémico)



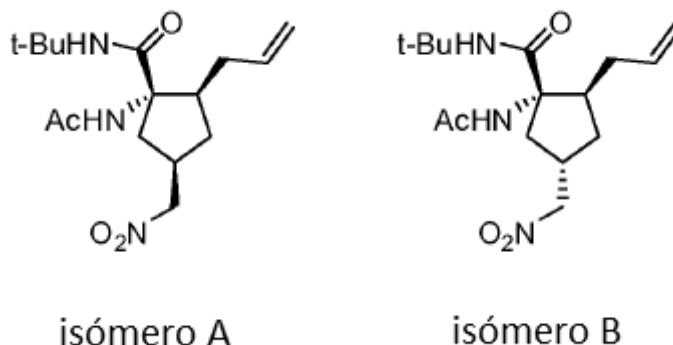
Una mezcla agitada de (1S,2S,4S)-1-acetamido-4-amino-N-tert-butil-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)ciclopentanocarboxamida (102.4 mg, 0.25 mmol) y formaldehído acuoso al 37% (0.07 mL, 0.94 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 mL) se trató con trietilamina (una gota), luego con triacetoxiborohidruro de sodio (0.20 g, 0.94 mmol) y se agitó a temperatura ambiente, durante 2 días, luego se inactivó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (1 mL). La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 10 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y cloruro de sodio saturado acuoso (5 mL cada uno), se secaron (Na₂SO₄), y concentraron a vacío. El producto en bruto, en una botella de presión, se disolvió en HCl concentrado:ácido acético glacial:agua 2:1:1 (8 mL) y se agitó, durante 2 h a 60 °C, a continuación, se tapó y se agitó, durante 18 h a 130 °C, se enfrió a temperatura ambiente, y se destapó. La solución se diluyó con agua (20 mL), se extrajo con diclorometano (20 mL) y se concentró a vacío. El residuo resultante se trató con agua (20 mL) y se concentró tres veces para eliminar el exceso de HCl, luego se disolvió en agua (40 mL) y se trató con resina DOWEX® 550A-OH (3 g) que se había enjuagado con metanol. La mezcla se agitó, durante 40 min, luego se filtró y la resina se lavó sucesivamente con agua, metanol, diclorometano, agua, metanol, y diclorometano. La resina se agitó cuatro veces con HCl 1N (15 mL) y se filtró, y los filtrados combinados se concentraron a vacío. El residuo se trató con agua (20 mL) y se concentró tres veces para eliminar el exceso de HCl, luego se disolvió en 1.5–2.0 mL agua. Después de la purificación por HPLC, las fracciones apropiadas se concentraron a vacío, se trataron tres veces con HCl 1N (10 mL) y se concentraron, se trataron tres veces con agua (10 mL) y se concentraron, luego se disolvieron en agua (10 mL), se congelaron y liofilizaron durante la noche para producir el compuesto en cuestión (24.5 mg, 30%) como una espuma de color blanco. RMN (D₂O) δ 4.00 – 4.10 (m, 1 H), 2.81 (s, 3 H), 2.79 (s, 3 H), 2.70 (dd, J1= 11 Hz, J2= 7 Hz, 1H), 2.20 – 2.35 (m, 2 H), 2.00 – 2.15 (m, 2 H), 1.50 (m, 1 H), 1.38 (m, 1 H), 1.25 (m, 1 H), 1.06 (m, 1 H), 0.60 – 0.75 (m, 2 H). MS (M + 1): 259.3; MS (M – H₂O + 1): 241.5; MS (M – 2H₂O + 1): 223.4.

Ejemplo 64: Preparación del ácido de (1S,2S,4R)-1-amino-4-(aminometil)-2-(3-boronopropil)ciclopentanocarboxílico



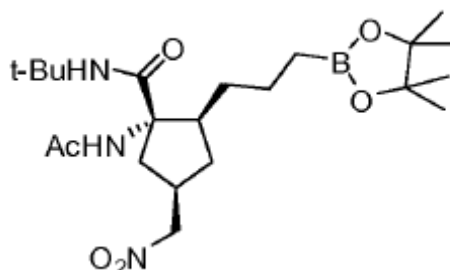
Etapas 1: 2-alil-4-(nitrometil)ciclopentanona

Una solución agitada de 5-(propeno-3-il)ciclopent-2-enona (0.428, 3.5 mmol) en nitrometano (2 mL) en atmósfera de nitrógeno se trató con resina DOWEX® 550A-OH (0.80 g, se aclaró con metanol y se secó parcialmente con aire), y se calentó a 60 °C, durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (20 mL), y se filtró. El filtrado se concentró a vacío, se volvió a disolver en diclorometano mínimo, y se adicionó a una columna de sílica gel (~100 cc) y se eluyó con diclorometano para producir el compuesto en cuestión (0.368 g, 57%) como un aceite incoloro. RMN (CDCl₃): δ 5.65 – 5.80 (m, 1 H), 5.00 – 5.15 (m, 2 H), 4.40 – 4.50 (m, 2 H), 2.85 – 3.15 (m, 1 H), 2.30 – 2.70 (m, 4 H), 1.90 – 2.20 (m, 3 H). MS (M + 1): 183.9.



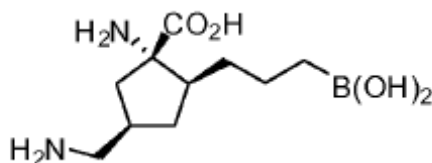
Etapla 2: (1S,2S)-1-acetamido-2-alil-N-tert-butil-4-(nitrometil) ciclopentanocarboxamida, isómeros A y B

Una solución agitada de 2-alil-4-(nitrometil)ciclopentanona, mezcla de isómeros (0.366 g, 2.0 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (1.5 mL) en atmósfera de nitrógeno se trató con acetato de amonio (0.617 g, 8 mmol) y t-butilisonitrilo (0.68 mL, 6.0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente, durante 2 días. La mezcla se diluyó con diclorometano (20 mL) y se adicionó directamente a una columna de sílica gel (~250 cc) y se eluyó con 7:3 diclorometano/acetato de etilo para producir primero los dos isómeros con sustituyentes acetamino y alilo en geometría syn relativa, luego isómero A (122 mg, 19%) como un sólido de color blanco, luego isómero B (195 mg, 30%) como un sólido de color blanco. Para el isómero A: RMN (CDCl_3): δ 6.12 (br s, 2 H), 5.65 – 5.80 (m, 1 H), 5.00 – 5.15 (m, 2 H), 4.53 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 4.35 – 4.50 (m, 1 H), 2.80 – 3.00 (m, 1 H), 2.45 – 2.60 (m, 1 H), 2.25 – 2.35 (m, 2 H), 1.90 – 2.20 (m, 2 H), 2.00 (s, 3 H), 1.20 – 1.60 (m, 2 H), 1.34 (s, 9 H). MS ($M + 1$): 326.0. Para isómero B: RMN (CDCl_3): δ 6.05 – 6.15 (m, 2 H), 5.65 – 5.80 (m, 1 H), 5.00 – 5.15 (m, 2 H), 4.43 (d, $J = 6.5$ Hz, 2 H), 2.90 – 3.10 (m, 2 H), 2.40 – 2.50 (m, 1 H), 2.20 – 2.30 (m, 1 H), 2.00 (s, 3 H), 1.70 – 2.00 (m, 4 H), 1.35 (s, 9 H). MS ($M + 1$): 326.0.



Etapa 3: (1S,2S,4R)-1-acetamido-N-tert-butil-4-(nitrometil)-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil) ciclopentanocarboxamida (racémico)

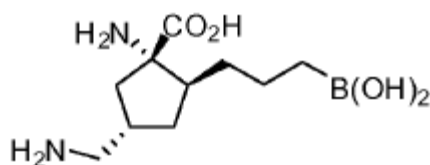
Si bien en atmósfera de nitrógeno, una solución agitada de (1S,2S)-1-acetamido-2-alil-N-tert-butil-4-(nitrometil) ciclopentanocarboxamida, isómero A (0.180 g, 0.553 mmol) en diclorometano anhidro (5 mL) se trató con dímero cloro-1,5- ciclooctadieno iridio (12 mg, 0.018 mmol) y Diphos® (14 mg, 0.035 mmol) y se enfrió (-25°C). Después de agitar, durante 30 min, pinacolborano (0.123 mL, 0.85 mmol) se adicionó gota a gota con una jeringa, y la temperatura del recipiente se dejó calentar a temperatura del baño con hielo y se calentó gradualmente a temperatura ambiente durante la noche (18 h). Se adicionó agua (3 mL), la mezcla se agitó 20 min, y luego se extrajo con acetato de etilo (25 mL, luego 10 mL). La solución orgánica combinada se lavó con agua y cloruro de sodio saturado acuoso (20 mL cada uno), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. La recristalización a partir de acetonitrilo (2 cosechas) proporcionó 0.170 g (68%) del compuesto en cuestión como un sólido de color blanco. RMN (CDCl_3): δ 6.08 (br s, 1 H), 5.92 (br s, 1 H), 4.46 (d, $J = 5$ Hz, 2 H), 2.75 – 2.90 (m, 1 H), 2.49 (dd, $J_1 = 11$ Hz, $J_2 = 6$ Hz, 1 H), 2.00 – 2.15 (m, 3 H), 1.95 (s, 3 H), 1.20 – 1.50 (m, 5 H), 1.25 (s, 9 H), 1.17 (s, 12 H), 0.65 – 0.85 (m, 2 H). MS ($M + 1$): 454.5.



Etapa 4: ácido (1S,2S,4R)-1-amino-4-(aminometil)-2-(3-boronopropil) ciclopentanocarboxílico (racémico)

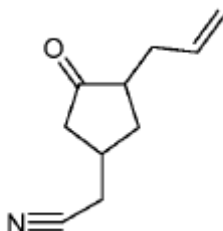
Una solución agitada de (1S,2S,4R)-1-acetamido-N-tert-butil-4-(nitrometil)-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)ciclopentanocarboxamida (racémico), isómero A (0.167g, 0.368 mmol) en etanol (5 mL) y tetrahidrofurano (2mL) en atmósfera de nitrógeno se trató con nickel Raney (0.30 g), se purgó con hidrógeno, y se agitó en un balón, durante 20 h. El matraz se purgó con nitrógeno y la mezcla se filtró a través de Celite® (con cuidado, no dejar que la torta de filtro se seque), y el filtrado se concentró a vacío. El producto en bruto, en una botella de presión, se disolvió en HCl concentrado:ácido acético glacial:agua 2:1:1 (8 mL) y se agitó, durante 2 h a 60 °C, a continuación, se tapó y se agitó, durante 18 h a 130 °C, se enfrió a temperatura ambiente, y se destapó. La solución se diluyó con agua (20 mL), se extrajo con diclorometano (20 mL) y se concentró a vacío. El residuo resultante se trató con agua (20 mL) y se concentró tres veces para eliminar el exceso de HCl, luego se disolvió en agua (40 mL) y se trató con resina DOWEX® 550A-OH (3 g) que se había enjuagado con metanol. La mezcla se agitó, durante 40 min, luego se filtró y la resina se lavó sucesivamente con agua, metanol, diclorometano, agua, metanol, y diclorometano. La resina se agitó cuatro veces con HCl 1N (15 mL) y se filtró, y los filtrados combinados se concentraron a vacío. El residuo se trató con agua (20 mL) y se concentró tres veces para eliminar el exceso de HCl, luego se disolvió en 1.5–2.0 mL agua. Después de la purificación por HPLC, las fracciones apropiadas se concentraron a vacío, se trató tres veces con HCl 1N (10 mL) y se concentraron, se trataron tres veces con agua (10 mL) y se concentraron, luego se disolvieron en agua (10 mL), se congelaron y liofilizaron durante la noche para producir el compuesto en cuestión (62mg, 53%) como una espuma de color blanco. RMN (D₂O) δ 2.95 – 3.10 (m, 2 H), 2.50 (m, 1 H), 2.10 – 2.30 (m, 4 H), 1.35 – 1.55 (m, 2 H), 1.10 – 1.35 (m, 3 H), 0.65 – 0.75 (m, 2 H). MS (M + 1): 245.2; MS (M – H₂O + 1): 227.2.

Ejemplo 65: Preparación del ácido (1S,2S,4S)-1-amino-4-(aminometil)-2-(3-boronopropil) ciclopentanocarboxílico (racémico)



El ácido (1S,2S,4S)-1-amino-4-(aminometil)-2-(3-boronopropil) ciclopentanocarboxílico (racémico) se preparó de manera análoga al Ejemplo 64 excepto que se utilizó el isómero B en la etapa de hidroboración. RMN (D₂O) δ 2.85–3.15 (m, 2H), 2.45–2.80 (m, 2H), 2.15–2.35 (m, 1H), 1.75–2.00 (m, 2H), 1.10–1.75 (m, 5H), 0.65–0.80 (m, 2H). MS (M+1): 245.2; MS (M–H₂O+1): 227.1.

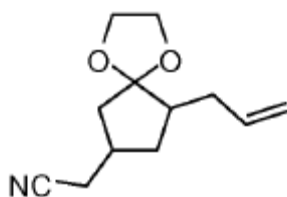
Ejemplo 66: Preparación del ácido (1S,2S,4R)-1-amino-4-(2-aminoetil)-2-(3-boronopropil)ciclopentanocarboxílico (racémico)



Etapa 1: 2-(3-alil-4-oxociclopentil)acetonitrilo

Si bien en atmósfera de nitrógeno, una solución fría (–70 °C) de trimetilsililacetonitrilo (1.83 g, 15 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (180 mL) se trató gota a gota con una jeringa con 2.3N n-butilitio/hexano (7.4 mL, 17mmol), se

agitó, durante 30 min, luego se trató con DMPU (9 mL). Después de 30 min más a -70°C , una solución de 5-(propeno-3-il)ciclopent-2-enona (1.83 g, 15 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 mL) se adicionó gota a gota, y la temperatura se mantuvo a -70°C , durante 30 min, se calentó lentamente a -35°C , y la mezcla se inactivó con ácido cítrico acuoso al 5% (90 mL). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (500 mL, luego 2 x 75 mL), y la solución orgánica combinada se lavó con agua, bicarbonato de sodio saturado acuoso, y salmuera (150 mL cada uno), se secó (MgSO_4), y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en acetonitrilo (162 mL) y se trató con una solución de fluoruro de potasio (1.05 g, 18 mmol) en agua (18 mL), y se agitó, durante una hora. La solución se concentró a vacío para eliminar la mayor parte de acetonitrilo, se diluyó con agua (150 mL), y la mezcla acuosa se extrajo con éter (150 mL, luego 3 x 75 mL). La solución orgánica combinada se lavó con agua, bicarbonato de sodio saturado acuoso, y salmuera (100 mL cada uno), se secó (MgSO_4), y se concentró a vacío. El aceite residual se disolvió en cloruro de metileno mínimo, se cargó sobre una columna de sílica gel (~ 225 cc), y se eluyó con cloruro de metileno para producir 1.64 g (67%) de 3-cianometil-5-(propeno-3-il)ciclopentanona, mezcla de isómeros, como un aceite de color amarillo pálido. RMN (CDCl_3): δ 5.65 – 5.80 (m, 1 H), 5.05 – 5.15 (m, 2 H), 2.60 – 2.70 (m, 1 H), 2.40 – 2.60 (m, 5 H), 2.10 – 2.25 (m, 2 H), 1.95 – 2.10 (m, 2 H). MS ($M + 1$): 164.3.

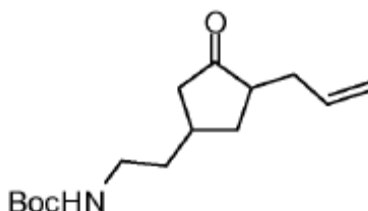


15

Etapas 2: 2-(9-alil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-il)acetonitrilo

Una solución agitada de 2-(3-alil-4-oxociclopentil)acetonitrilo, mezcla de isómeros (0.816 g, 5 mmol) en tolueno anhidro (40 mL) en atmósfera de nitrógeno se trató con etilenglicol (0.56 mL, 10 mmol) y ácido toluenosulfónico hidrato (40 mg, 0.21 mmol), se sometió a reflujo con una trampa Dean-Stark durante 8 h, se concentró a vacío, y el residuo se disolvió en éter (100 mL). La solución orgánica se lavó con agua, bicarbonato de sodio saturado acuoso, y salmuera (50 mL cada uno), se secó (MgSO_4), y se concentró a vacío. El aceite residual se disolvió en cloruro de metileno mínimo, se cargó sobre una columna de sílica gel (~ 200 cc) y se eluyó con 30% de acetato de etilo/heptano para producir 0.875 g (84%) de 3-cianometil-5-(propeno-3-il)ciclopentanona, cetal con etilenglicol, como un aceite de color amarillo pálido. RMN (CDCl_3): δ 5.70 – 5.85 (m, 1 H), 4.95 – 5.10 (m, 2 H), 3.85 – 4.00 (m, 4 H), 2.40 (m, 2 H), 2.25 – 2.35 (m, 2 H), 1.90 – 2.20 (m, 4 H), 1.65 – 1.80 (m, 1 H), 1.60 (m, 1 H). MS ($M + 1$): 208.0.

25



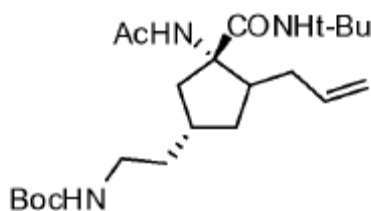
Etapas 3: tert-butil 2-(3-alil-4-oxociclopentil)etilcarbamato

Una solución agitada enfriada con hielo (3°C) de 2-(9-alil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-il)acetonitrilo con etilenglicol (0.829 g, 4.0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 mL) se trató con una jeringa con hidruro de aluminio litio 2N/tetrahidrofurano (6 mL, 12 mmol) y se sometió a reflujo durante 4 h (precipitado formado). La mezcla se enfrió en un baño con hielo y se trató sucesivamente y con cuidado con agua (0.5 mL), 15% acuoso hidróxido de sodio (0.5 mL), y agua (1.5 mL), se filtró, y el filtrado se concentró a vacío. El aceite residual se disolvió en cloruro de metileno (20 mL), se trató con di-*t*-butildicarbonato (1.09 g, 5 mmol), se agitó, durante 3 h, y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en acetona/ agua 5:1 (30 mL), se trató con arcilla Montmorillonita K-10 (5 g), se sometió a reflujo durante 6 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró a vacío, el residuo se diluyó con agua (20 mL), y la solución acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x 30 mL). La solución orgánica combinada se lavó con agua (25 mL), se secó (Na_2SO_4), y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno mínimo, se adicionó a una columna de sílica gel (~ 150 cc) y se eluyó con 5% de acetato de etilo/cloruro de metileno para producir 0.51 g (48%) del compuesto en cuestión como un aceite incoloro. RMN (CDCl_3): δ 5.60 – 5.75 (m, 1 H), 4.90 – 5.05 (m, 2 H), 4.47 (m, 1 H), 3.10 (m, 2 H), 2.40 – 2.50 (m, 1 H), 2.20 – 2.40 (m, 2 H), 2.10 – 2.20 (m, 1 H), 1.90 – 2.10 (m, 2 H), 1.65 – 1.90 (m, 2 H), 1.45 – 1.60 (m, 2 H), 1.37 (s, 9 H). MS ($M + 1$): 268.2; MS ($M + \text{Na}$): 290.1.

30

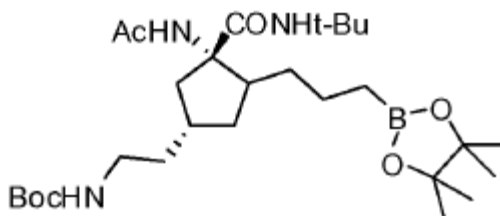
35

40



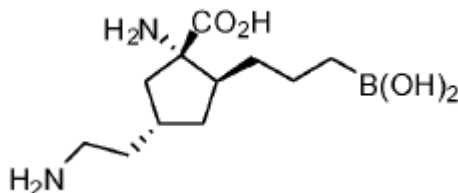
Etapa 4: tert-butyl 2-((1R,3S)-3-acetamido-4-allyl-3-(tert-butylcarbamoyl)cyclopentyl)ethylcarbamato

Una solución agitada de tert-butyl 2-(3-allyl-4-oxociclopentil)etilcarbamato, mezcla de isómeros (0.50 g, 1.87 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (2 mL) en atmósfera de nitrógeno se trató con acetato de amonio (0.62 g, 8 mmol) y t-butilisocianuro (0.68 mL, 6.0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente, durante 3 días. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno (20 mL) y se adicionó directamente a una columna de sílica gel (~250 cc) y se eluyó con acetato de etilo/heptano 1:1, luego acetato de etilo/heptano 2:1, para producir tert-butyl 2-((1R,3S)-3-acetamido-4-allyl-3-(tert-butylcarbamoyl)cyclopentyl)etilcarbamato (260 mg, 34%) como un sólido de color blanco. RMN (CDCl₃): δ 6.25 (br s, 1 H), 6.00 (br s, 1 H), 5.55 – 5.70 (m, 1 H), 4.90 – 5.00 (m, 2 H), 4.48 (m, 1 H), 3.03 (m, 2 H), 2.35 – 2.80 (m, 1 H), 2.27 (m, 1 H), 2.00 – 2.20 (m, 2 H), 1.70 – 2.00 (m, 2 H), 1.93 (s, 3 H), 1.45 – 1.65 (m, 4 H), 1.36 (s, 9 H), 1.27 (s, 9 H). MS (M + 1): 410.3; MS (M + Na): 432.4.



Etapa 5: tert-butyl 2-((1R,3S)-3-acetamido-3-(tert-butylcarbamoyl)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)ciclopentil)etilcarbamato

Si bien en atmósfera de nitrógeno, una solución agitada de tert-butyl 2-((1R,3S)-3-acetamido-4-allyl-3-(tert-butylcarbamoyl)cyclopentyl)etilcarbamato (0.25 g, 0.61 mmol) en cloruro de metileno anhidro (6 mL) se trató con cloro-1,5-ciclooctadieno iridio dímero (14.5 mg, 0.021 mmol) y Diphos® (17 mg, 0.042 mmol) y se enfrió (-25 °C). Después de agitar, durante 30 min, se adicionó gota a gota con una jeringa pinacolborano (0.134 mL, 0.92 mmol), y la temperatura del recipiente se dejó calentar a temperatura del baño con hielo y se calentó gradualmente a temperatura ambiente durante la noche (18 h). Se adicionó agua (4 mL), la mezcla se agitó 20 min, y luego se extrajo con acetato de etilo (30 mL, luego 20 mL). La solución orgánica combinada se lavó con agua y salmuera (20 mL cada uno), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La recristalización a partir de acetonitrilo (2 cosechas) proporcionó 0.136 g del compuesto en cuestión como un sólido de color blanco. Sílica gel cromatografía (se eluyó con 70:30 acetato de etilo/heptano) del licor madre concentrado proporcionó unos 0.102 g adicionales del compuesto en cuestión. El rendimiento total fue 0.238 g (73%). RMN (CDCl₃): δ 5.95 – 6.10 (m, 2 H), 4.50 (m, 1 H), 3.03 (m, 2 H), 2.00 – 2.85 (m, 4 H), 1.92 (s, 3 H), 1.00 – 1.70 (m, 8 H), 1.37 (s, 9 H), 1.25 (s, 9 H), 1.17 (s, 12 H), 0.60 – 0.75 (m, 2 H). MS (M + 1): 538.1; MS (M+Na): 560.4.



Etapa 6: ácido (1S,2S,4R)-1-amino-4-(2-aminoetil)-2-(3-boronopropil)ciclopentanocarboxílico

tert-butyl 2-((1R,3S)-3-acetamido-3-(tert-butylcarbamoyl)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)ciclopentil)etilcarbamato (0.226 g, 0.42 mmol), en una botella de presión, se disolvió en HCl concentrado:ácido acético glacial:agua 2:1:1 (8 mL) y se agitó, durante 2 h a 60 °C, a continuación, se tapó y se agitó, durante 18 h a 130 °C, se enfrió a temperatura ambiente, y se destapó. La solución se diluyó con agua (20 mL), se extrajo con

diclorometano (20 mL) y se concentró a vacío. El residuo resultante se trató con agua (20 mL) y se concentró tres veces para eliminar el exceso de HCl, luego se disolvió en agua (40 mL) y se trató con resina DOWEX® 550A-OH (3 g) que se había enjuagado con metanol. La mezcla se agitó, durante 40 min, luego se filtró y la resina se lavó sucesivamente con agua, metanol, diclorometano, agua, metanol, y diclorometano. La resina se agitó cuatro veces con HCl 1N (15 mL) y se filtró, y los filtrados combinados se concentraron a vacío. El residuo se trató con agua (20 mL) y se concentró tres veces para eliminar el exceso de HCl, luego se disolvió en 1.5–2.0 mL agua. Después de la purificación por HPLC, las fracciones apropiadas se concentraron a vacío, se trató tres veces con HCl 1N (10 mL) y se concentraron, se trataron tres veces con agua (10 mL) y se concentraron, luego se disolvieron en agua (10 mL), se congelaron y liofilizaron durante la noche para producir el compuesto en cuestión (85mg, 61%) como una espuma de color blanco. RMN (D_2O) δ 2.85 – 3.00 (m, 2 H), 2.64 (br s, 1 H), 2.35 – 2.60 (m, 1 H), 2.05 – 2.25 (m, 2 H), 1.65 – 1.85 (m, 3 H), 1.35 – 1.55 (m, 2 H), 1.10 – 1.30 (m, 3 H), 0.65 – 0.80 (m, 2 H). MS (M + 1): 259.0; MS (M – H₂O + 1): 241.2.

Métodos y usos

Los compuestos de la invención son útiles para inhibir la expresión o actividad de la arginasa I, arginasa II o una combinación de estas enzimas. Las enzimas de la familia de arginasa juegan un papel importante en la regulación de los niveles fisiológicos de L-arginina, un precursor de la molécula de señalización óxido nítrico (NO), así como en la regulación de los niveles de ciertas poliaminas que son importantes transductores de señales fisiológicas.

Más específicamente, la invención proporciona compuestos de acuerdo con la Fórmula I para uso en la inhibición de arginasa I,

arginasa II, o una combinación de los mismos en una célula, que comprende poner en contacto la célula con al menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula I, o una composición del mismo como se describe en este documento. En algunas realizaciones, la invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o condición asociada con la expresión o actividad de arginasa I, arginasa II, o una combinación de los mismos en un sujeto.

Por ejemplo, la enfermedad o condición se selecciona del grupo que consiste en enfermedades del corazón, enfermedades del corazón, hipertensión, trastornos sexuales, trastornos gástricos, trastornos autoinmunes, infecciones parasitarias, trastornos pulmonares, trastornos de la relajación del músculo liso y trastornos hemolíticos.

Más específicamente, hipertensión incluye hipertensión sistémica, hipertensión arterial pulmonar (PAH), e hipertensión arterial pulmonar a gran altura.

Trastornos sexuales de ejemplo son enfermedad o condiciones seleccionadas del grupo que consiste en enfermedad de Peyronie y disfunción eréctil (ED).

En una realización, un inhibidor de la arginasa de acuerdo con la presente invención es apropiado para tratar un trastorno pulmonar seleccionado del grupo que consiste en fibrosis pulmonar inducida químicamente, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

Los compuestos de acuerdo con la presente invención también son útiles para tratar trastornos gastrointestinales, tales como enfermedades o condiciones seleccionados del grupo que consiste en trastornos de la motilidad gastrointestinal, cánceres gástricos, trastornos del flujo sanguíneo hepático reducido, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y úlceras gástricas.

El transporte de órganos aumenta el riesgo de lesión por isquemia reperusión (IR), tal como IR del hígado, IR renal, y IR miocárdica. Los compuestos de Fórmula I, de acuerdo con la presente invención son útiles en la protección de órganos durante el transporte de órganos.

En otra realización, los inhibidores de la arginasa de acuerdo con la presente invención se usan para tratar trastornos hemolíticos seleccionados del grupo que consiste en hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH), enfermedad de células falciformes, talasemias, esferocitosis hereditaria y estomatocitosis, anemias hemolíticas microangiopáticas, deficiencia de piruvato quinasa, reacción de incompatibilidad de transfusión ABO, hemoglobinuria paroxística al frío, anemia hemolítica autoinmune idiopática severa, anemia inducida por infección, derivación cardiopulmonar, anemia inducida por la válvula cardíaca mecánica y anemia inducida por sustancia química. Además, los compuestos descritos en este documento son útiles en el tratamiento de la malaria.

Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunes seleccionadas del grupo que consiste en encefalomiелitis, esclerosis múltiple, síndrome 1 anti-fosfolípido, anemia hemolítica autoinmune, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, dermatitis herpetiforme, dermatomiositis, miastenia gravis, pénfigo, artritis reumatoide, el síndrome de la persona rígida, diabetes tipo 1 y espondilitis anquilosante. En otra

realización, los compuestos de Fórmula I son útiles para tratar trastornos del sistema inmune seleccionados del grupo que consiste en la respuesta inmune, disfunción de las células T, tal como disfunción de células T mediada por células supresoras de origen mieloide (MDSC), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y encefalomiелitis autoinmune.

5 Otras condiciones de la enfermedad a modo de ejemplo para las que los compuestos descritos en este documento son agentes terapéuticos candidatos, son enfermedad africana del sueño, enfermedad de Chagas, trastornos de relajación del músculo liso, por ejemplo, trastornos del músculo liso seleccionados del grupo que consiste en un músculo liso gastrointestinal, músculo liso del esfínter del ano, músculo del esfínter esofágico, cuerpo cavernoso, esfínter de Oddi, músculo liso arterial, músculo liso del corazón, músculo liso pulmonar, músculo liso renal, músculo liso uterino, músculo liso vaginal, músculo liso del cuello uterino, músculo liso de la placenta, y el trastorno de músculo liso ocular .

10 El aumento de los niveles de arginasa en ciertos pacientes de cáncer implica un papel terapéutico para los inhibidores de la arginasa de la invención en el tratamiento de ciertos tipos de cáncer, por ejemplo, carcinoma de células renales, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de piel, cáncer de pulmón, cáncer de ovarios, cáncer gástrico.

15 Ventajosamente, los compuestos de la invención son especialmente útiles en el tratamiento de condiciones o trastornos seleccionados del grupo que consiste en artritis, infarto de miocardio y aterosclerosis, enfermedad renal, asma, inflamación, psoriasis, leishmaniasis, enfermedad de células falciformes (SCD), enfermedades neurodegenerativas, cicatrización de heridas, tales como cicatrización de heridas infectadas y no infectadas, virus de la hepatitis B (HBV), infecciones *H. pylori*, enfermedades fibróticas tales como fibrosis quística, candidiasis, enfermedad periodontal, queloides, enfermedad adenotonsilar, vasoespasmio cerebral, y síndrome de Goodpasture.

20 Las descripciones más específicas de enfermedades y condiciones siguen a continuación.

Disfunción eréctil

25 La observación de que hay diferencias en la actividad de la arginasa en el pene de ratones jóvenes frente a ratones de más edad llevaron a la conclusión de que la arginasa puede desempeñar un papel en la disfunción eréctil (ED). En este contexto, Champion et. al., (Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 292:340–351, (2006) y Biochem. and Biophys. Research Communications, 283:923–27, (2001)), observaron un aumento de los niveles de expresión del ARNm y proteína arginasa en ratones de edad avanzada, junto con una reducción en la actividad de la NOS constitutivamente activo.

30 El óxido nítrico está implicado en la neurotransmisión no adrenérgica, no colinérgica que conduce a la relajación del músculo liso del cuerpo cavernoso que permite la erección del pene (New England Journal of Medicine, 326, (1992)). Por lo tanto, la disfunción eréctil a menudo se puede tratar mediante la elevación de los niveles de óxido nítrico (NO) del tejido de pene. Dicha elevación en los niveles del óxido nítrico (NO) tejido se puede lograr mediante la inhibición de la actividad de arginasa en el tejido del pene de los sujetos de edad avanzada. Dicho de otra manera, la arginasa se ha postulado para agotar la mezcla de L–arginina libre disponible de NOS en las células que da como resultado niveles más bajos de óxido nítrico (NO) y disfunción eréctil. Véase Christianson et. al., Acc. Chem. Res., 38:191–201, (2005), y Nature Structural Biol., 6(11):1043–1047, (1999). Los inhibidores de la arginasa, por lo tanto, pueden desempeñar un papel en el tratamiento de la disfunción eréctil.

35 Además de su papel en la función sexual masculina, Christianson et. al., (Biochemistry, 42:8445–51, (2003), se ha propuesto un papel para ARG II en la excitación sexual femenina El mecanismo subyacente por el que la inhibición de la ARGII promueve la excitación, sin embargo, parece ser el mismo que el de la promoción de excitación masculina. Es decir, la inhibición de ARGII aumenta el nivel de L–arginina libre disponible como sustrato para NOS. Esto provoca altos niveles de NO en el cuerpo cavernoso del clítoris y de este modo conduce a la excitación sexual mejorada.

Hipertensión pulmonar

40 Se ha propuesto que las alteraciones en el metabolismo de la arginina están involucrados en la patogénesis de la hipertensión pulmonar (Xu et al., FASEB J., 18:1746–48, 2004). La propuesta se basa en parte en el descubrimiento de que la expresión de la arginasa II y la actividad de arginasa son significativamente elevadas en las células endoteliales de las arterias pulmonares derivadas de explantes de pulmón de pacientes con hipertensión pulmonar clase I.

45 Además, la hipertensión pulmonar secundaria se perfila como una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en los pacientes que sufren de anemias hemolíticas, tales como la talasemia y anemia de células falciformes. La causa subyacente de la hipertensión pulmonar secundaria se deteriora la biodisponibilidad del óxido nítrico debido a la liberación de la arginasa después de hemólisis que disminuye la mezcla de arinina libre que se requiere para la síntesis de óxido nítrico (NO). De acuerdo con lo anterior, la inhibición de la actividad de la arginasa puede proporcionar una potencial vía terapéutica para el tratamiento de la hipertensión pulmonar.

Hipertensión

Xu et al. (FASEB 2004, 14, 1746–8), propuso un papel fundamental de la arginasa II en la regulación de la presión arterial. En este contexto, los altos niveles de arginasa vascular se correlacionan con la reducción concomitante de óxido nítrico (NO) vascular en los animales hipertensos. Por ejemplo, favorecer la expresión de la actividad de la arginasa precede el aumento de la presión sanguínea en ratas que fueron genéticamente predispuestas a la hipertensión (esto es, ratas espontáneamente hipertensas), pero la administración del agente antihipertensivo hidralazina disminuyó la presión arterial con una disminución en los niveles de expresión de arginasa vascular, lo que indica una fuerte correlación entre la actividad de arginasa y la presión arterial (Berthelot et al. Life Sciences, 80:1128–34, (2008). La administración similar del conocido inhibidor de la arginasa N^ω-hidroxi-nor-L-arginina. (nor-NOHA) disminuyó la presión arterial y mejoró la respuesta vascular de los vasos de resistencia al flujo de sangre y la presión en los animales espontáneamente hipertensos, destacando de este modo los inhibidores de la arginasa como agentes terapéuticos candidatos para el tratamiento de la hipertensión (Demougeot et al., (J. Hypertension, 26:1110–18, (2008).

La arginase también juega un papel en la hipertensión cutánea reflejo mediante la reducción de los niveles celulares de óxido nítrico (NO). El óxido nítrico provoca vasodilatación y los niveles de óxido nítrico (NO) normalmente se elevan o bajan para mantener la presión arterial en niveles fisiológicamente aceptables. Kenny et al., (J. of Physiology 581 (2007) 863–872), hicieron la hipótesis de que la vasodilatación refleja en sujetos hipertensos puede atenuar la inhibición de la arginasa, implicando de esta manera un papel para los inhibidores de la arginasa para el tratamiento de la hipertensión.

Asma

La actividad de arginasa también se asocia con hiperreactividad de vías aéreas en el asma. Por ejemplo, la arginasa I favorece la expresión en asmáticos humanos y en ratones que sufren de asma aguda y crónica, mientras que los niveles de isoformas de NOS y arginasa II permanecen sin cambios (Scott et al., (Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 296:911–920 (2009)). Además, la capacidad de respuesta inducida por la metacolina de las vías aéreas centrales en el modelo murino crónico atenuado sobre la administración del inhibidor de la arginasa S- (2-boronoetil)-L-cisteína. La similitud entre los perfiles de expresión de ARG I en los seres humanos y en ratones que tienen asma crónica indica que los compuestos capaces de inhibir la actividad de la arginasa son agentes terapéuticos candidatos para el tratamiento de asma.

Otras líneas de evidencia revelan otras correlaciones entre el aumento de la actividad de la arginasa en el tejido pulmonar asmático y progresión de la enfermedad, tales como la expresión inducida de los genes relacionados con el metabolismo de los aminoácidos catiónicos, incluyendo arginasa I y II en los ratones que tienen asma (Rothenberg et al., (J. Clin. Invest., 111:1863–74 (2003), y Meurs et. al., (Expert Opin. Investig Drugs, 14(10):12211231, (2005)).

Además, los niveles de todos los aminoácidos son más bajos en el plasma de asmáticos, pero los niveles de arginina son más bajos en el plasma significativamente en comparación con los de un sujeto normal (Morris et al., (Am. J. Respir. Crit Care Med., 170:148–154, (2004)). Por lo tanto, la actividad de la arginasa se incrementa significativamente en el plasma de un asmático, en el que niveles elevados de actividad de la arginasa pueden contribuir a la biodisponibilidad inferior de arginina plasma que crea una deficiencia de óxido nítrico (NO), que se encarga de promover vías respiratorias hiperreactivas en los asmáticos.

Inflamación

La actividad de arginasa también se asocia con la inflamación autoinmune (Chen et al., Immunology, 110:141–148, (2003)), los autores identifican la expresión inducida en los niveles de expresión del gen de ARG I en las células de la médula de murinos a partir de animales que padecen encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE). La administración del inhibidor de la arginasa ácido amino-6-borohexanoico (ABH), sin embargo, dio lugar a los animales que desarrollan una forma mucho más leve de EAE que en los animales de control. Estos resultados implican inhibidores de la arginasa en una función terapéutica para el tratamiento de la encefalomiелitis autoinmune.

Por otra parte, Horowitz et al., (American J. Physiol Gastrointestinal Liver Physiol., 292:G1323–36, (2007)), sugieren un papel para las enzimas de arginasa en fisiopatología vascular. Por ejemplo, estos autores indican una pérdida de la producción de óxido nítrico (NO) en los vasos sanguíneos del intestino crónicamente inflamados en pacientes que sufren de la enfermedad del intestino irritable (IBD), enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. La pérdida en la producción de óxido nítrico (NO) correlacionada con una expresión inducida de la expresión y la actividad de arginasa que redujo los niveles de arginina que impiden la óxido nítrico sintasa (NOS), a partir de la síntesis de óxido nítrico (NO). Los inhibidores de la actividad de la arginasa, por lo tanto, pueden ser candidatos terapéuticos para el tratamiento de la fisiopatología vascular.

Isquemia por reperusión

También se sugiere que la inhibición de arginasa desempeña un papel cardioprotector durante la isquemia por reperfusión. Más específicamente, la inhibición de la arginasa protege contra el infarto de miocardio por un mecanismo que puede ser dependiente de la actividad de NOS y la consecuente biodisponibilidad de óxido nítrico (NO) (Pernow et al., (Cardiovascular Research, 85:147–154 (2010)).

5 Infarto de miocardio y aterosclerosis

El polimorfismo de arginasa I está asociado con el infarto de miocardio, junto con un aumento del riesgo de desarrollar grosor íntima-media de la arteria carótida que se considera que es un indicador fiable de la aterosclerosis, así como de otras enfermedades arteriales coronarias (Brousseau et al., (J. Med Genetics, 44:526–531, (2007)). El aumento de la actividad de arginasa eleva los niveles de ornitina que se involucre bioquímicamente en la promoción de la formación de la matriz y los componentes celulares de la placa aterosclerótica. *Id.* Por lo tanto, los inhibidores de la arginasa pueden servir como agentes terapéuticos candidatos, para el tratamiento de la arteriosclerosis. Berkowitz et al., (Circulation Res. 102, (2008)), implicaron un papel para ARGII en la formación de la placa y la arteriosclerosis. La oxidación de LDLP que acompaña a la formación de placa aumenta la actividad de arginasa y los niveles del óxido nítrico (NO) inferior en las células endoteliales. En particular, los niveles de ARGII son elevados en ratones ateroscleróticos, indicando un papel para los inhibidores de la arginasa como agentes terapéuticos candidatos para el tratamiento de la arteriosclerosis.

Además, los estudios de Ming et. al., (Current Hypertension Reports., 54:54–59, (2006)), indican que una expresión inducida de la arginasa en lugar de la disfunción endotelial de óxido nítrico (NO) desempeña un papel importante en los trastornos cardiovasculares, incluyendo la aterosclerosis. Esta arginasa está implicada en las enfermedades cardiovasculares además se ve soportada por la observación de la actividad de ARG I y ARGII se favorece la expresión en los miocitos cardíacos que a su vez afectan negativamente la actividad de NOS y la contractilidad miocárdica. (Véase, Margulies et. al., Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 290:1756–62, (2006)).

Respuesta inmune

La ruta arginina/óxido nítrico (NO) también puede jugar un papel en la respuesta inmune, tal como después de trasplantes de órganos. Por ejemplo, se postuló esa reperfusión de un injerto de trasplante de hígado ortotópico causó un aumento significativo en los niveles de ornitina, debido a la expresión inducida de la actividad de arginasa en el injerto (Tsikas et al., (Nitric oxide, 20:61–67, (2009)). Los niveles elevados de enzimas hidrolíticas y proteolíticas en el injerto pueden dar lugar a un resultado menos favorable para el órgano injertado. Por lo tanto, inhibiendo las enzimas de arginasa pueden presentar una vía terapéutica alternativa para mejorar el resultado de un trasplante.

Psoriasis

Se ha implicado que la arginasa desempeña un papel en la patogénesis de la psoriasis. Por ejemplo, ARG I es altamente expresada en la psoriasis hiperproliferativa, y, de hecho, es responsable de la inhibición de la expresión de óxido nítrico (NO), un inhibidor de la proliferación celular al competir por el sustrato común de L-arginina como postulado por D. Bruch-Gerharz et al., American Journal of Pathology 162(1) (2003) 203–211. Trabajos más recientes por Abeyakirithi et al. (British J. Dermatology, (2010)), y Berkowitz et al, (WO/2007/005620) soportan la existencia de niveles bajos de óxido nítrico (NO) en los queratinocitos psoriásicos. Abeyakirithi et al, encontraron que los queratinocitos psoriásicos fueron pobremente diferenciado e hiperproliferativos. La pobre diferenciación se postuló como resultado de los bajos niveles de óxido nítrico (NO), no debido a la mala expresión de NOS, sino más bien la sobreexpresión de la arginasa que compite con NOS para el sustrato L-arginina. Así, la inhibición de la arginasa puede proporcionar un alivio terapéutico de la psoriasis.

40 Cicatrización de la herida

En condiciones fisiológicas normales, el óxido nítrico (NO) juega un papel importante en la promoción de la cicatrización de heridas. Por ejemplo, Hulst et al., (Nitric Oxide, 21:175–183, (2009)), estudiaron el papel de ARG I y ARG II en la cicatrización de heridas. Inmediatamente después de la lesión, es deseable elevar los niveles tisulares de óxido nítrico (NO) con el fin de promover la angiogénesis y la proliferación celular que son importantes para la curación. Por lo tanto, los inhibidores de la arginasa pueden encontrar uso como agentes terapéuticos para el tratamiento de heridas debido a que tales compuestos elevarían los niveles tisulares de óxido nítrico (NO). Soportes adicionales para el uso de los inhibidores de la arginasa como agentes terapéuticos candidatos para el tratamiento de heridas fue proporcionado por South et al. (Experimental Dermatology, 29:664–668 (2004)), quienes encontraron un aumento de 5 veces en la arginasa I en las heridas crónicas tales como erosiones de la piel y ampollas.

50 Fibrosis quística

La fibrosis quística (CF) es un trastorno multisistémico causado por mutaciones del gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). Los síntomas comunes de CF son la infección pulmonar persistente,

dificultad para respirar, insuficiencia pancreática y la elevación de cloruros en el sudor. CF puede ser fatal si no se trata, con enfermedades pulmonares, como resultado de la acumulación de moco y una disminución del aclaramiento mucociliar, siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad.

5 Se ha afirmado que los pacientes con fibrosis quística (CF) tienen un aumento de la actividad de arginasa de esputo y de plasma, con una disminución acompañante en los niveles de plasma de 1-arginina (H. Grasemann et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med. 172(12) (2005) 1523–1528. El aumento de la actividad de arginasa, sin embargo, da lugar a niveles fisiológicos más bajos de óxido nítrico (NO) que pueden causar la obstrucción de las vías respiratorias la función pulmonar disminuida en pacientes que sufren de fibrosis quística (CF).

10 La estimulación inducida por deterioro de campo eléctrico, de la relajación del músculo liso en la vía aérea de un modelo en ratón de CF y la administración de 1-arginina y NO invierte este efecto propuesto por M. Mhanna et al. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 24(5) (2000) 621–626. Graesmann et al., e encontraron que existe una correlación positiva entre la función pulmonar y NO exhalado y las concentraciones de metabolitos de NO en el esputo de pacientes con CF (Grasemann et al., 1997, 1998).

15 En conjunto, estos resultados indican que el aumento de actividad de la arginasa en CF contribuye a la deficiencia de NO y obstrucción pulmonar en la CF mediante la limitación de la disponibilidad de 1-arginina para NOS. Por lo tanto, inhibidores de la actividad de arginasa son agentes terapéuticos candidatos para el tratamiento de la fibrosis quística (CF)

Protección de órganos

20 Otra vía terapéutica para los compuestos de acuerdo con la presente invención es la protección de órganos durante el transporte desde el donante hasta un sitio donde serán trasplantados a un receptor. La lesión isquémica por reperfusión (IR) debido a la exposición de los órganos para trasplante a un período de isquemia caliente (tiempo desde el donante hasta que se inundó con medio de conservación) y la isquemia fría (conservación hipotérmica) se observa con frecuencia en pacientes sometidos a cirugía de trasplante. La lesión isquémica por reperfusión (IR) y la acompañante disfunción primaria del injerto y/o rechazo agudo o crónico resulta debido a la alteración en la actividad celular de la ruta de L-arginina/NO.

25 Se propuso que Arginasa 1 y Arginasa 2 se liberan a partir de células endoteliales apoptóticas y células de riñón dentro de las primeras 24 horas de la extracción de órganos del cuerpo. Para contrarrestar la arginasa liberada, se adicionó L-arginina a los medios de conservación. Los resultados con los trasplantes de riñón canino indican que la adición de L-arginina reduce la incidencia y la gravedad de la isquemia, resultó en post-trasplante con los niveles inferiores de MDA a 1 hora, y bajó los niveles de creatinina BUN & Suero durante las primeras 72 horas. Véase Erkasap de 2000.

30 Se observaron resultados similares para los injertos pulmonares caninos, durante un período de 24 horas cuando los pulmones se conservaron en la solución de la Universidad de Wisconsin suplementada con L-Arginina. Yen et al., observaron que la adición de L-arginina al medio de conservación aumentó la protección endotelial pulmonar y bajó la incidencia de isquemia, en comparación con un control que se conserva en un medio que no contiene L-arginina (Yen Chu, 2004).

Koch et al. indicaron que la mejora de la contractilidad miocárdica y la relajación en el músculo cardíaco de ratas después del trasplante cuando los corazones se conservaron en solución HTK con L-arginina y N-acetil-alfa-histidina (Koch, 2009).

40 La adición de un inhibidor de arginasa, por lo tanto, puede ser un candidato terapéutico para prevenir y/o reducir la incidencia y el riesgo de lesión por reperfusión isquémica por medio de un aumento sinérgicamente del efecto protector del órgano de los medios de conservación. Dado el bajo número de órganos disponibles que son adecuados para el trasplante y la pérdida y lesiones de órganos debido a la aparición de la isquemia, los inhibidores de la arginasa de acuerdo con la presente invención pueden encontrar uso como agentes terapéuticos para la conservación de órganos, aumentando la disponibilidad de órganos mediante la reducción de la cantidad de la lesión por isquemia-reperfusión durante el transporte de órganos.

Leishmaniasis

50 La leishmaniasis es causada por un protozoario y se manifiesta como la leishmaniasis cutánea (esto es, infección de la piel que causa nódulos hipopigmentados) y leishmaniasis visceral (que afecta más grave a los órganos internos). La arginasa se postula para jugar un papel en la progresión de la enfermedad ya que el parásito se basa en la arginasa para la síntesis de poliaminas celulares que son esenciales para la patogénesis. La inhibición de la arginasa, por lo tanto, reduciría la carga parasitaria celular y promovería el aumento de los niveles de óxido nítrico (NO) mejorando la depuración parasitaria. Véase Liew FY et al. Eur J Immunol 21 (1991) 2489, Iniesta V et al. Parasite Immunol. 24 (2002)

113–118, y Kane MM et al. J. Immunol. 166 (2001) 1141–1147. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la fórmula I, se pueden utilizar como agentes terapéuticos para el tratamiento de leishmaniasis.

Células supresoras derivadas de mieloides (MDSC)

5 Las MDSC son moduladores inmunes potentes que limitan la respuesta inmune a través de varias rutas, tales como, agotamiento de L-arginina a través de la liberación de arginasa 1 en el microambiente (Rodríguez 2009 Cancer Res), supresión restringida MHC (Nagaraj 2007 Nat Med), inducción de células reguladoras T (Serafini 2008 Cancer Res), y producción de IL-10 (Rodríguez 2010 Neuro Oncol) (Sinha 2007 J Immunol), por ejemplo.

10 Se supone que el desarrollo del tumor se acompaña por un aumento en el número de MDSC de tanto periféricamente como infiltradas dentro de los tumores. Véase Almand 2001 J Immunol and Gabrilovich 2004 Nat Rev Immunol. El tratamiento de ratones portadores de tumores con agentes quimioterapéuticos establecidos, tales como gemcitabina y 5-fluorouracilo elimina inmunosupresión de MDSC y resulta en el crecimiento retardado del tumor. Véase Le 2009 Int Immunopharmacol ... y Vincent 2010 Cancer Res., ..., respectivamente. Por otra parte, la inhibición de la arginasa 1 mejoró la inmunidad antitumoral mediante la reducción de la función de MDSC. Por lo tanto, los inhibidores de arginasa, tales como los compuestos de acuerdo con la presente invención reducen o retardan el crecimiento del tumor y se pueden utilizar en combinación con agentes anti-cáncer establecidos en el tratamiento del cáncer.

Helicobacter pylori (*H. pylori*)

20 Helicobacter pylori (*H. pylori*) es una bacteria Gram-negativa que coloniza la mucosa gástrica humana. La colonización bacteriana puede conducir a la gastritis aguda o crónica y está altamente asociada con la enfermedad de úlcera péptica y cáncer de estómago. La observación de que la adición de L-arginina para cocultivo de *H. pylori* y macrófagos aumentó la aniquilación del *H. pylori* mediada por el óxido nítrico (NO) (Chaturvedi 2007), apoya la hipótesis de que la arginasa bacteriana compite con la arginasa de macrófagos para la arginina libre la que se requiere para la síntesis de óxido nítrico (NO). Véase Gobert AP 2001. L-arginina se requiere para la activación de células T y para la rápida depuración de las bacterias a partir de células infectadas. Por el agotamiento de las mezclas de L-arginina libre *in vivo*, *H. pylori* reduce la expresión de CD3zeta inducida por arginina en las células T y previene la activación y proliferación de células T. Véase Zabaleta J, 2004.

La inhibición de la arginasa bacteriana utilizando el inhibidor conocido NOHA, sin embargo, la expresión CD3 restablecida en las células T y (Zabaleta J 2004), y el aumento de la producción de NO por los macrófagos, por lo tanto, promoviendo la depuración mediada por macrófagos de bacterias de las células infectadas. Véase Chaturvedi 2007.

30 Por otra parte, Lewis et al., han sugerido un papel para arginasa II en infección por *H. pylori*. Por ejemplo, estos autores indican que macrófagos argII –/– primarios incubados con extractos de *H. pylori* mostraron una mayor producción de NO y de acuerdo con lo anterior un aumento de la aniquilación mediada por NO (~ 15%) de células bacterianas (Lewis ND 2010). Los inhibidores de la actividad de la arginasa, por lo tanto, pueden ser candidatos terapéuticos para el tratamiento de la fisiopatología vascular. Los inhibidores de la actividad de la arginasa, por lo tanto, pueden ser candidatos terapéuticos para el tratamiento de las infecciones por *H. pylori* y para el tratamiento de úlceras gástricas, úlceras pépticas y cáncer.

Enfermedad de células falciformes (SDC)

40 La enfermedad de células falciformes (SDC), o anemia de células falciformes o drepanocitosis, es un trastorno genético de la sangre, que se caracteriza por los glóbulos rojos que asumen una forma anormal, rígida, falciforme. Formación de células falciformes disminuye la flexibilidad de las células y aumenta el riesgo de complicaciones. Un aumento en la concentración de especies reactivas de oxígeno (ROS) en la circulación provoca la adhesión de células de la sangre y el consumo de NO que resulta en pobre vasodilatación o la incapacidad de los vasos sanguíneos para vasodilatar. La incapacidad de la vasodilatación junto con el aumento de la adhesión de células de la sangre en los resultados de SCD en crisis vasooclusiva y dolor.

45 Los bajos niveles de L-arginina en plasma se detectan normalmente en pacientes con SCD (Morris 2005 JAMA). Según estos autores, la lisis de glóbulos rojos (RBC) en los pacientes que sufren de SCD provoca la liberación de la arginasa y una posterior disminución de los niveles fisiológicos de L-arginina. Esta secuencia de eventos biológicos disminuye las concentraciones fisiológicas de óxido nítrico (NO), una molécula de señalización que juega un papel en la vasodilatación. Otros eventos biológicos también limitan la biodisponibilidad de NO. Estos incluyen, por ejemplo, el desacoplamiento de la óxido nítrico sintasa (NOS), y la posterior disminución de los niveles de NO fisiológicos, así como la reacción de especies de oxígeno reactivas de superóxido (O_2^{2-}) con NO para secuestrar el último como ONOO–.

Sobre la base de estas observaciones, los inhibidores de la arginasa I, especialmente los inhibidores de la arginasa se proponen por los presentes inventores como agentes terapéuticos candidatos para los pacientes con anemia de células

5 falciformes. Como se ha indicado anteriormente, la SCD hace que el desacoplamiento de la eNOS debido a los niveles fisiológicos bajos de L-arginina. La inhibición de la arginasa presente en la circulación de la sangre, sin embargo, puede abordar este problema al aumentar los niveles fisiológicos de L-arginina, el sustrato de la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS). Esta secuencia de acontecimientos, sobre todo, son propuestos por los presentes inventores para mejorar la función endotelial y aliviar la vasoconstricción asociada a la SCD.

Virus de inmunodeficiencia humano (VIH)

10 VIH es causado por un virus que infecta células T auxiliares CD4+ y causa linfopenia severa que predispone a los individuos infectados a la infección oportunista. A pesar de que la terapia antirretroviral (ART) se utiliza ampliamente para combatir la infección por el VIH, el uso generalizado de fármacos antirretrovirales ha dado como resultado la generación de cepas resistentes de VIH.

Existe una correlación entre la actividad de arginasa en los pacientes que sufren de VIH y la gravedad de la enfermedad del VIH. Es decir, en el aumento de la actividad de la arginasa se ha correlacionado con el aumento de los títulos virales en pacientes con VIH. Estos pacientes también muestran disminución de los niveles de arginina en suero, así como disminución de los niveles de células CD4+/CD8+.

15 En conjunto, estas observaciones sugieren un papel para los inhibidores de la arginasa, tales como compuestos de acuerdo con las Fórmulas I como agentes terapéuticos candidatos en el tratamiento de la infección por VIH.

Virus de la hepatitis B crónica (VHB)

20 La infección crónica de hepatitis B es una enfermedad viral que se transmite por contacto con fluidos corporales infectados. Infecciones por VHB crónica se caracterizan por la inflamación del hígado e ictericia y si no se trata puede causar cirrosis del hígado que puede progresar para formar carcinomas hepatocelulares. Los fármacos antivirales utilizados actualmente, sin embargo, tienen una baja eficacia contra las infecciones por VHB crónica. Suero e hígado homogeneizados de pacientes con infecciones por VHB crónica muestran niveles reducidos de arginina y aumento de la actividad de arginasa. Para los pacientes infectados por otra parte, el aumento de la actividad de arginasa se correlaciona con una respuesta de linfocitos T (CTL) citotóxica deteriorados con la producción de IL-2 reducida y la expresión de CD3z.

La reposición de arginina en suero a niveles fisiológicamente aceptables, sin embargo, CD3z reconstituido y expresión de IL-2, lo que implica un papel de los inhibidores de la arginasa como agentes terapéuticos potenciales en el tratamiento de infecciones por VHB crónica.

Rutas de administración y régimen de dosificación

30 A pesar de una amplia evidencia que asocia la inhibición de la arginasa con terapias de diversas enfermedades y condiciones, se sabe que sólo un número limitado de compuestos son capaces de inhibir la actividad de la arginasa. Por lo tanto, la presente invención proporciona compuestos y sus composiciones farmacéuticas que son útiles en el tratamiento de un sujeto que sufre de dicha enfermedad o condición, como se establece más generalmente anteriormente.

35 En una realización, el sujeto que recibe el tratamiento es un mamífero. Por ejemplo, los métodos y usos descritos en este documento son adecuados para uso médico en humanos. Alternativamente, los métodos y usos también son adecuados en un contexto veterinario, en donde el sujeto incluye, pero no se limita a un perro, gato, caballo, vaca, oveja y cordero.

40 El compuesto o composición de la invención se puede formular como se describe anteriormente en este documento y es apropiado para la administración en una cantidad terapéuticamente eficaz al sujeto en cualquier número de maneras. La cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I puede depender de las cantidades y tipos de excipientes usados, las cantidades y tipos específicos de ingredientes activos en una forma de dosificación y la vía por la que el compuesto se va a administrar a los pacientes. Sin embargo, las formas de dosificación típicas de la invención comprenden un compuesto, o una sal, solvato, hidrato, isómero, o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable.

45 Los niveles de dosificación típicos para compuestos de fórmula I varían generalmente de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 100 mg por kg del peso corporal del paciente por día que se puede administrar en dosis únicas o múltiples. Una dosificación de ejemplo es aproximadamente 0.01 a aproximadamente 25 mg/kg por día o aproximadamente 0.05 a aproximadamente 10 mg/kg por día. En otras realizaciones, el nivel de dosificación es de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 25 mg/kg por día, aproximadamente 0.05 a aproximadamente 10 mg/kg por día, o aproximadamente 0.1 a aproximadamente 5 mg/kg por día.

Una dosis varía por lo general de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 2000 mg por día, dada como una dosis única una vez al día o, alternativamente, como dosis divididas durante todo el día, opcionalmente se toma con alimentos. En una realización, la dosis diaria se administra dos veces al día en dosis divididas en partes iguales. Un intervalo de dosis diaria puede ser de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg por día, tal como, por ejemplo, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 300 mg por día. En la gestión del paciente, la terapia se puede iniciar a una dosis más baja, tal vez de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, y el aumento, si es necesario hasta de aproximadamente 200 mg por día a aproximadamente 2000 mg por día, administrada en una dosis única o dividida en múltiples dosis, dependiendo de la respuesta global del paciente.

Dependiendo de la enfermedad que se va a tratar y el estado del sujeto, los compuestos de acuerdo con la Fórmula I se pueden administrar por vía oral, parenteral (por ejemplo, inyección intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, intracisternal o infusión, inyección subcutánea o implante), inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual, o rutas tópicas de administración (por ejemplo, transdérmica, local). Los compuestos se pueden formular, solos o juntos, en formulaciones unitarias de dosificación apropiadas que contienen portadores, adyuvantes y vehículos no tóxicos farmacéuticamente aceptables convencionales, como se describe anteriormente, que sean apropiados para cada ruta de administración. La invención también contempla la administración de los compuestos de la invención en una formulación de depósito, en la que el ingrediente activo se libera durante un período de tiempo definido.

Inhibición de la arginasa

Los compuestos de la invención inhiben la arginasa I humana (ARG I) y la arginasa II (ARG II) como se evidencia por un ensayo ex vivo establecido por un protocolo publicado (Baggio et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1999, 290, 1409–1416). El ensayo estableció la concentración de inhibidor que se requiere para reducir la actividad de la arginasa en un 50% (IC_{50}), como se muestra a continuación, en la Tabla 2.

Protocolo de ensayo

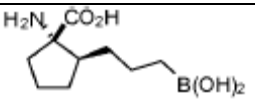
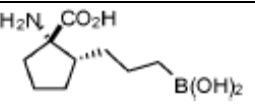
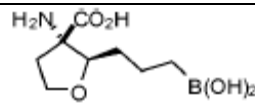
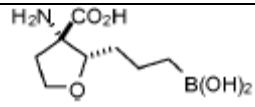
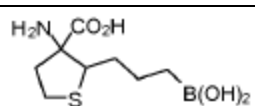
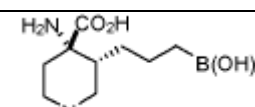
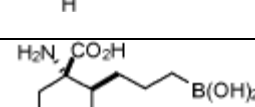
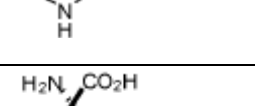
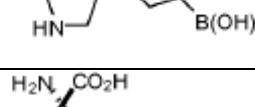
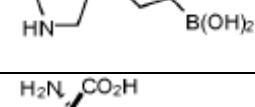
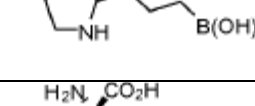
La inhibición de la arginasa I (ARG I) y la arginasa II (ARG II) por los compuestos de Fórmula I se siguió espectrofotométricamente a 530 nm. El compuesto que se va a ensayar se disolvió en DMSO a una concentración inicial de 50 veces mayor que su concentración final en la cubeta. Se diluyeron 10 μ l de la solución madre en 90 μ l de la solución reguladora de ensayo que comprende una solución reguladora de fosfato de sodio 0.1 M que contiene NaCl 130 mM, pH 7.4, a la que se le adicionó ovoalbúmina (OVA) a una concentración de 1 mg/ml. Las soluciones de la arginasa I y II se prepararon en solución reguladora de fosfato de sodio 100 mM, pH 7.4 que contiene 1 mg/ml de OVA para dar una solución de reserva de arginasa a una concentración final de 100 ng/ml.

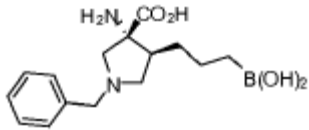
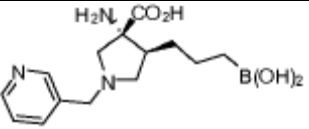
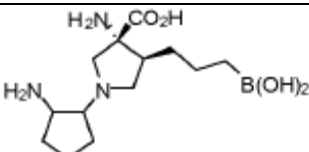
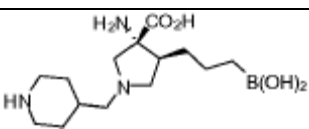
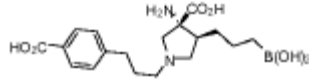
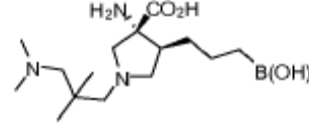
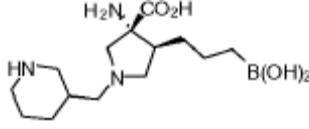
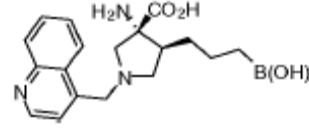
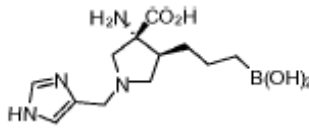
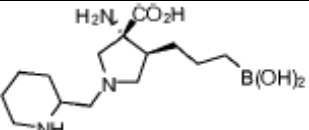
A cada pozo de una placa de microtitulación de 96 pozos, se le adicionaron 40 μ l de enzima, 10 μ l de un compuesto de la invención y 10 μ l de sustrato de la enzima (L–arginina + sulfato de manganeso). Para los pozos que se utilizaron como controles positivos, se les adicionó solamente la enzima y su sustrato, mientras que los pozos utilizados como controles negativos sólo contenían sulfato de manganeso.

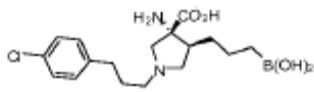
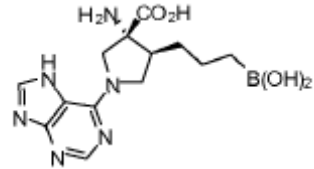
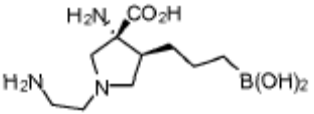
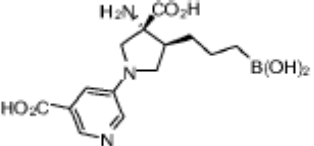
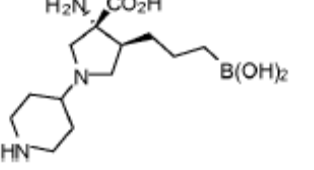
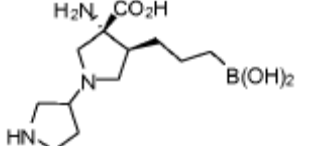
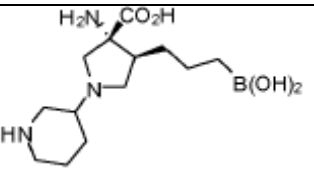
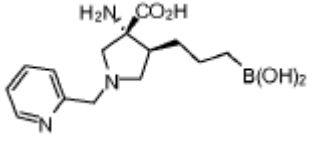
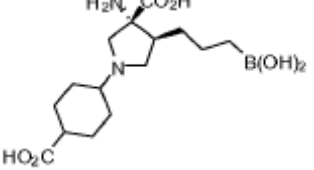
Después de la incubación de la placa de microtitulación a 37 °C durante 60 minutos, se adicionaron 150 μ l de un reactivo de urea obtenidos mediante la combinación de proporciones iguales (1:1) de los reactivos A y B a cada pozo de la placa de microtitulación para detener la reacción. El reactivo de urea se hace justo antes de su uso mediante la combinación de reactivo A (10 mM o–ftaldialdehído, y 0.4% de polioxietileno (23) lauril éter (p/v) en ácido sulfúrico 1.8 M) con el Reactivo B (difosfato de primaquina 1.3 mM, 0.4% de polioxietileno (23) lauril éter (p/v), ácido bórico 130 mM en ácido sulfúrico 3.6 mM). Después de inactivar la mezcla de reacción, la placa de microtitulación se deja en reposo durante 10 minutos adicionales a temperatura ambiente para permitir que el color se desarrolle. La inhibición de la arginasa se calculó mediante la medición de la densidad óptica (OD) de la mezcla de reacción a 530 nm y normalizar el valor de OD al porcentaje de inhibición observado en el control. La OD normalizada se utiliza entonces para generar una curva de dosis–respuesta mediante el trazado de los valores de OD normalizados contra log [concentración] y utilizando el análisis de regresión para calcular los valores de IC_{50} .

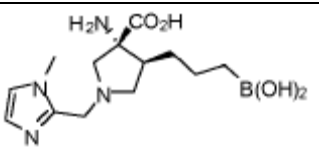
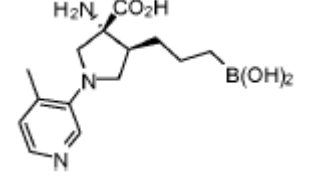
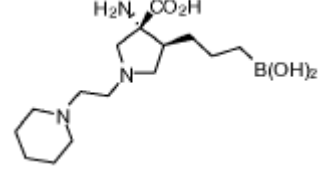
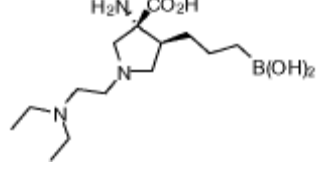
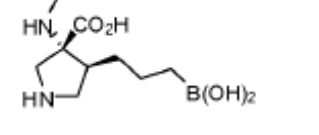
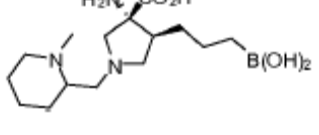
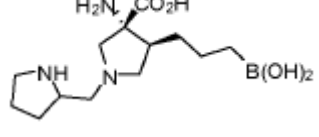
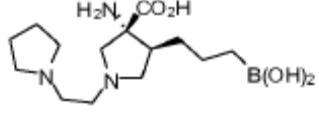
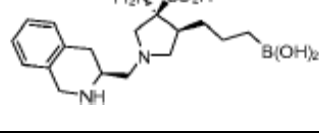
La Tabla 2, a continuación, clasifica la potencia de los compuestos de Fórmula I en una escala de 1 a 5, es decir, los compuestos más potentes se designan como 1 y los compuestos menos potentes se designan como 5. Por lo tanto, un valor de potencia de 1 se refiere para compuestos de la invención con valores de IC_{50} en el intervalo de 0.1 nM a 250 nM; un valor de potencia de 2 se refiere a compuestos de la invención con valores de IC_{50} en el intervalo de 251 nM a 1000 nM; compuestos que tienen un valor de potencia de 3, muestran valores de IC_{50} en el intervalo de 1001 nM a 2000 nM; los compuestos de la invención con valores de IC_{50} en el intervalo de 2001 nM a 5000 nM se les asigna un valor de potencia de 4, y los compuestos con valores de IC_{50} por encima de 5001 nM se les asigna un valor de potencia de 5.

Tabla 2: Inhibidores de Arginasa de ejemplo

Ej. #	Estructura*	Nombre	Arg I IC ₅₀	Arg II IC ₅₀
1		ácido (1S,2S)-1-amino-2-(3-boronopropil)ciclopentanocarboxílico	2	2
2		ácido (1S,2R)-1-amino-2-(3-boronopropil)ciclopentanocarboxílico	5	5
3		ácido (2R,3S)-3-amino-2-(3-boronopropil)tetrahidrofuran-3-carboxílico	3	4
4		ácido (2S,3S)-3-amino-2-(3-boronopropil)tetrahidrofuran-3-carboxílico	1	1
5		ácido 3-amino-2-(3-boronopropil)tetrahidrotiofeno-3-carboxílico	3	4
6		ácido (3R,4S)-4-amino-3-(3-boronopropil)piperidina-4-carboxílico	2	4
7		ácido (3S,4S)-4-amino-3-(3-boronopropil)piperidina-4-carboxílico	2	2
8		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico	2	2
9		ácido (3R,4R)-3-amino-4-(3-boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico	3	3
10		ácido (2R,3S)-3-amino-2-(3-boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico	5	5
11		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-isobutilpirrolidina-3-carboxílico	2	3

Ej. #	Estructura*	Nombre	Arg I IC ₅₀	Arg II IC ₅₀
12		ácido (3R,4S)-3-amino-1-bencil-4-(3-boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico	2	3
13		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(piridin-3-ilmetil)pirrolidina-3-carboxílico	2	3
14		ácido (3R,4S)-3-amino-1-(2-aminociclopentil)-4-(3-boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico	1	1
15		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(piperidin-4-ilmetil)pirrolidina-3-carboxílico	2	3
16		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(3-(4-carboxifenil)propil)pirrolidina-3-carboxílico	1	1
17		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil)pirrolidina-3-carboxílico	4	n.d.
18		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(piperidin-3-ilmetil)pirrolidina-3-carboxílico	1	2
19		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(qunolin-4-ilmetil)pirrolidina-3-carboxílico	2	2
20		ácido (3R,4S)-1-((1H-imidazol-4-il)metil)-3-amino-4-(3-boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico	1	2
21		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(piperidin-2-ilmetil)pirrolidina-3-carboxílico	1	1

Ej. #	Estructura*	Nombre	Arg I IC ₅₀	Arg II IC ₅₀
22		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(3-(4-clorofenil)propil)pirrolidina-3-carboxílico	2	2
23		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(7H-purin-6-il)pirrolidina-3-carboxílico	2	3
24		ácido (3R,4S)-3-amino-1-(2-aminoetil)-4-(3-boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico	1	1
25		ácido 5-((3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-3-carboxipirrolidin-1-il)nicotínico	2	2
26		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(piperidin-4-il)pirrolidina-3-carboxílico	2	2
27		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1,3'-bipirrolidina-3-carboxílico	1	1
28		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(piperidin-3-il)pirrolidina-3-carboxílico	1	2
29		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(piridin-2-ilmetil)pirrolidina-3-carboxílico	3	3
30		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(4-carboxiciclohexil)pirrolidina-3-carboxílico	2	3

Ej. #	Estructura*	Nombre	Arg I IC ₅₀	Arg II IC ₅₀
31		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-((1-metil-1Himidazol- 2-il)metil)pirrolidina-3-carboxílico	1	2
32		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(4-metilpiridin- 3-il)pirrolidina-3-carboxílico	3	3
33		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(2-(piperidin-1-il)etil)pirrolidina-3-carboxílico	1	2
34		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(2-(dietilamino)etil)pirrolidina-3-carboxílico	1	2
35		ácido (3R,4S)-4-(3-boronopropil)-3-(metilamino)pirrolidina-3-carboxílico	2	2
36		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-((1-metilpiperidin-2-il)metil)pirrolidina-3-carboxílico	1	2
37		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)pirrolidina-3-carboxílico	1	2
38		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)pirrolidina-3-carboxílico	1	1
39		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(((S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metil)pirrolidina-3-carboxílico	1	1

Ej. #	Estructura*	Nombre	Arg I IC ₅₀	Arg II IC ₅₀
40		ácido (3R,4S)-3-amino-1-(2-(bencilamino)etil)-4-(3-boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico	1	1
41		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(2-(3,4-diclorobencilamino)etil)pirrolidina-3-carboxílico	1	1
42		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(4-clorofenilcarbamoil)pirrolidina-3-carboxílico	2	2
43		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-((S)-pirrolidina-2- carbonil)pirrolidina-3-carboxílico	1	2
44		ácido (3R,4S)-3-amino-1-(2-aminociclohexil)-4-(3-boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico	1	1
45		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(2-(4-clorofenil)acetil)pirrolidina-3-carboxílico	2	2
46		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(4-fluorobenzoil)pirrolidina-3-carboxílico	2	2
47		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(4-metoxibenzoil)pirrolidina-3-carboxílico	2	2
48		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(4-fluorofenilcarbamoil)pirrolidina-3-carboxílico	2	2

Ej. #	Estructura*	Nombre	Arg I IC ₅₀	Arg II IC ₅₀
49		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-((7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metil)pirrolidina-3-carboxílico	1	1
50		ácido (3R,4S)-3-amino-1-(2-aminofenilsulfonyl)-4-(3-boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico	2	3
51		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-((6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metil)pirrolidina-3-carboxílico	1	1
52		ácido (3R,4S)-3-amino-1-(2-(bifenil-4-ilamino)etil)-4-(3-boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico	1	1
53		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carbonil)pirrolidina-3-carboxílico	1	2
54		ácido (3R,4S)-3-amino-1-(2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoil)-4-(3-boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico	2	3
55		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-((7-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metil)pirrolidina-3-carboxílico	1	1
56		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carbonil)pirrolidina-3-carboxílico	1	1
57		ácido (3R,4S)-3-amino-1-(2-amino-3-fenilpropil)-4-(3-boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico	1	1
58		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-(2-(metilamino)-3-fenilpropanoil)pirrolidina-3-carboxílico	3	3

Ej. #	Estructura*	Nombre	Arg I IC ₅₀	Arg II IC ₅₀
59		ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-((5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metil)pirrolidina-3-carboxílico	1	1
60		ácido (3R,4S)-3-amino-1-(2-(bencilamino)acetil)-4-(3-boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico	2	3
61		ácido (1S,2S,4S)-1,4-diamino-2-(3-boronopropil) ciclopentanocarboxílico	2	2
62		ácido (1S,2S,4S)-1-amino-4-(bencilamino)-2-(3-boronopropil) ciclopentanocarboxílico	1	1
63		ácido (1S,2S,4S)-1-amino-2-(3-boronopropil)-4-(dimetilamino) ciclopentanocarboxílico	1	1
64		ácido (1S,2S,4R)-1-amino-4-(aminometil)-2-(3-boronopropil) ciclopentanocarboxílico	1	1
65		ácido (1S,2S,4S)-1-amino-4-(aminometil)-2-(3-boronopropil) ciclopentanocarboxílico	2	3
66		ácido (1S,2S,4R)-1-amino-4-(2-aminoetil)-2-(3-boronopropil) ciclopentanocarboxílico	1	1

^aOrden de Potencia (más alto – más bajo): 1 = 0.1 nM 250 nM; 2 = 251 nM 1000 nM; 3 = 1001 nM 2000 nM; 4 = 2001 nM 5000 nM; 5 = 5001 nM mayor y n.d. = no determinado.

Relajación de anillo arterial

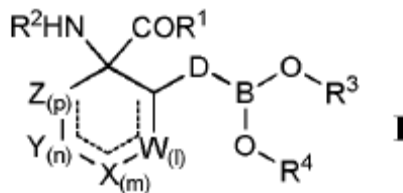
El propósito de este ejemplo es demostrar que los compuestos inhibidores de arginasa de acuerdo con la invención muestran una eficacia de tratamiento de hipertensión pulmonar en un modelo *ex vivo* de la enfermedad. Por lo tanto, los inhibidores de arginasa de acuerdo con la presente invención son evaluados por su eficacia en la mejora de la relajación inducida por acetilcolina de tejido arterial pre-contraído obtenido de ratones.

En este estudio, los ratones se dividieron al azar en dos grupos. Un primer grupo de ratones que sirven como control y un segundo grupo de ratones que se inyecta con una solución de monocrotalina, un agente que se utiliza experimentalmente para inducir un aumento de la presión arterial en la arteria pulmonar y la vena del corazón.

- 5 Los dos grupos de ratones se enjaulan durante 3–4 semanas para establecer hipertensión pulmonar en el grupo tratado con monocrotalina. Al final de este período y antes de su sacrificio, los ratones de los grupos control y monocrotalina se dividen en dos subgrupos. Después de la eutanasia, la arteria pulmonar principal, sus ramas izquierda y derecha se extirparon de cada animal, se limpiaron y mantuvieron en una solución fisiológicamente aceptable antes de su uso en el estudio de la relajación.
- 10 El tejido arterial obtenido se corta primero para obtener segmentos de anillo arterial aproximadamente 1.5 a 2 mm de longitud. Los segmentos de anillo de cada animal se montan en cámaras independientes de un miógrafo (Danish Myo–Technology) utilizando un alambre de acero inoxidable de 200 μm . Después de bañar los segmentos de anillo arterial en solución reguladora de Krebs, cada segmento de anillo está ajustado a una tensión pasiva óptima predeterminada (es decir, relación longitud/tensión) y se dejó aclimatar durante al menos 1 hora antes de determinar la viabilidad del tejido utilizando KCl (60 mM).
- 15 Tejido arterial de ratones en uno de los dos subgrupos dentro de los grupos de control y monocrotalina se dejan incubar con un inhibidor de arginasa apropiado durante 30 minutos a una concentración molar de 100 μM antes de la adición de fenilefrina (PE), un agente conocido por causar la contracción muscular.
- 20 Tejido arterial perteneciente al segundo sub–grupo dentro de los grupos de control y de monocrotalina, sin embargo, se induce una contracción exponiendo directamente el tejido a una solución 1 μM de fenilefrina. Para calcular la eficacia de los inhibidores de arginasa de la invención para mejorar la relajación inducida por acetilcolina de tejido arterial pre–contraído, un miógrafo se utiliza para medir el cambio en la tensión para cada segmento de tejido expuesto o no expuesto a un compuesto de la invención en los grupos control y monocrotalina.
- 25 Para los compuestos de la invención, el estudio de relajación del anillo arterial indica que para los ratones que pertenecen al grupo de control (esto es, para los ratones que no se les administró monocrotalina), no hay ninguna diferencia en el porcentaje de aumento en la relajación de los segmentos de tejido arterial precontraídos expuestos a un inhibidor de arginasa o expuestos a vehículo (solución reguladora), antes de la adición de acetilcolina (AC) para inducir la relajación.
- 30 Por el contrario, para los ratones que pertenecen al grupo monocrotalina, la exposición del tejido arterial a un inhibidor de arginasa en una concentración de 100 μM antes de la inducción de la contracción con fenilefrina, mejora la relajación de los tejidos en aproximadamente 75%. Para el tejido de ratones tratados con monocrotalina que fue expuesto a vehículo (solución reguladora), antes de la contracción, la adición de acetilcolina produce un aumento más pequeño en la relajación de aproximadamente 40% a 45%.
- 35 Sin atribuir a ninguna hipótesis específica, que los inventores creen que los compuestos de la invención inhiben la arginasa causando un aumento en la mezcla intracelular de arginina que está entonces disponible como sustrato para la óxido nítrico sintasa (NOS) celulares. NOS convierte arginina a óxido nítrico (NO) e importante molécula de señalización fisiológica implicado a desempeñar un papel en la relajación muscular. De acuerdo con lo anterior, los inhibidores de arginasa de la presente invención son apropiados como agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades tales como hipertensión, y disfunción eréctil.

Reivindicaciones

1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula I,



en donde

- 5 R^1 se selecciona del grupo que consiste en $-OH$, OR^a , y NR^bR^c ;
- R^a se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) de cadena lineal o ramificada, cicloalquilo (C_3-C_8), arilo (C_3-C_{14}), heterocicloalquilo (C_3-C_{14})-alquileo (C_1-C_6)-, heteroarilo (C_3-C_{14})-alquileo (C_1-C_6)-, y arilo (C_3-C_{14})-alquileo (C_1-C_6)-;
- 10 R^b y R^c son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, $-OH$, alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, $-SO_2$ -alquilo (C_1-C_6), arilo (C_3-C_{14})- SO_2 -, heterocicloalquilo (C_3-C_{14})-alquileo (C_1-C_6)-, y heteroarilo (C_3-C_{14})-alquileo (C_1-C_6)-;
- R^2 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, y alquilo (C_1-C_6)- $C(O)$ -;
- 15 W, X, Y, y Z son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en un enlace, $-C(R')(R'')$ -, $-C(R''')(R''')$ -, $-CR'''$ -, $-NR'''$ -, $-N$ -, $-O$ -, $-C(O)$ -, y $-S$ -, en donde no más de tres de W, X, Y, y Z simultáneamente representan un enlace;
- y ninguno de dos miembros adyacentes W, X, Y, y Z son simultáneamente $-O$ -, $-S$ -, $-N$ -, o $-NR'''$ -;
- l, m, n y p independientemente son números enteros entre 0 y 2 inclusive, en donde al menos uno de l, m, n, o p no es 0;
-  opcionalmente representa uno o más enlaces dobles;
- 20 R^3 y R^4 son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, y $C(O)-R'$, o R^3 y R^4 juntos con el átomo de boro al cual se unen forman un anillo de 5- o 6-miembros que es totalmente saturado, o parcialmente saturado;
- D se selecciona del grupo que consiste en alquileo (C_3-C_5) lineal o ramificado, alquilenilo (C_2-C_8) lineal o ramificado, alquiniilo (C_2-C_8) lineal o ramificado, arileno (C_3-C_{14}), y cicloalquileo (C_3-C_{14}),
- 25 en donde uno o más grupos $-CH_2-$ en D son opcional e independientemente reemplazados con una unidad estructural seleccionada del grupo que consiste en O, NR' , S, SO, SO_2 , y $CR''R'''$; o
- en donde cualquiera de los dos grupos $-CH_2-$ adyacentes opcionalmente representan dos miembros de un grupo cicloalquilenilo (C_3-C_{14}); y
- en donde ninguno de los dos grupos $-CH_2-$ adyacentes simultáneamente representan O, NR' , S, SO, o SO_2 ;
- 30 R' , R'' y R''' son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, OH, $S(O)R^d$, $S(O)_2R^d$, alquilo (C_1-C_8), arilo (C_3-C_6), $-NH_2$, $-NH$ alquilo (C_1-C_6), $-N$ [alquilo (C_1-C_6)]₂, $-C(O)NR^dR^e$, $-C(O)$ alquilo (C_1-C_6), $-C(O)$ arilo (C_3-C_{14}), $-C(O)O$ alquilo (C_1-C_6), $-C(O)O$ -arilo (C_3-C_{14}), cicloalquilo (C_3-C_6), heterocicloalquilo (C_3-C_{14}), $-C(O)$ heterocicloalquilo (C_3-C_{14}), heteroarilo (C_3-C_{14}), arilo (C_3-C_{14})-alquileo (C_1-C_6)-, $-C(O)$ arilo (C_3-C_{14})-alquileo (C_1-C_6)-, $-C(O)$ arilo (C_3-C_{14}), cicloalquilo (C_3-C_6)-alquileo (C_1-C_6)-, heteroarilo (C_3-C_{14})-alquileo (C_1-C_6)-, heterociclo (C_3-C_{14})-alquileo (C_1-C_6)-;
- 35

y

en donde cualquier alquilo, alquilenio, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo es opcionalmente sustituido con uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, $-\text{COOH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NR}^d\text{R}^e$, $-\text{NR}^g\text{S}(\text{O})_2\text{R}^h$, alcoxi (C_1-C_6), arilo (C_3-C_{14}), haloalquilo (C_1-C_6) y ariloxi (C_3-C_{14});

- 5 en donde R^d , R^e , R^g , y R^h son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, arilo (C_3-C_{14}) alquilenio (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, arilo (C_3-C_{14}) opcionalmente sustituido, hidroxialquilo (C_1-C_6), aminoalquilo (C_1-C_6), H_2N alquilenio (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6) opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo (C_3-C_{14}) opcionalmente sustituido, heteroarilo (C_3-C_{14}) opcionalmente sustituido, arilo (C_3-C_{14}) alquilenio (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, $\text{NR}^d\text{R}^e\text{C}(\text{O})-$, y arilo (C_3-C_6) cicloalquilenio (C_3-C_{14}),

- 10 o una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo;

con la condición de que el compuesto de acuerdo con la Fórmula I no sea ácido 1-amina-2-(3-boronopropil)ciclohexano carboxílico.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde D es alquilenio (C_3-C_5) lineal o ramificado.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde D es propileno.

- 15 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R^1 es $-\text{OH}$.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde cada uno de R^2 , R^3 y R^4 es hidrógeno.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde cada uno de W, X, Y Z es $-\text{C}(\text{R}''')_2-$.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde R''' es H.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde $l + m + n + p = 3$ o 4.

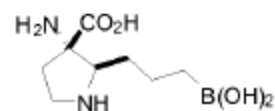
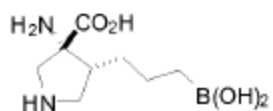
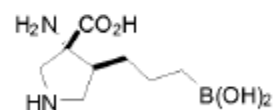
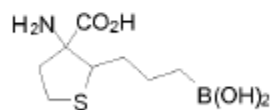
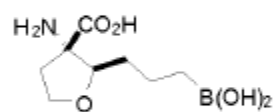
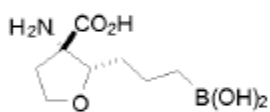
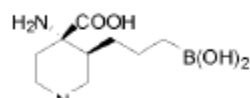
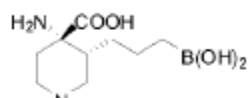
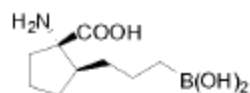
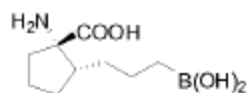
- 20 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde uno cualquiera de W, X, Y Z es $-\text{NH}-$ y cada instancia de los tres restantes es $-\text{C}(\text{R}''')_2-$.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde uno cualquiera de W, X, Y Z es $-\text{N}-$ y cada uno de los tres restantes es $-\text{CR}'''-$,

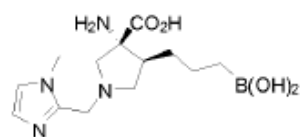
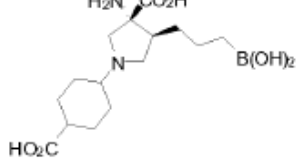
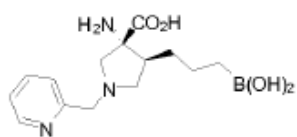
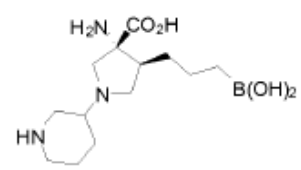
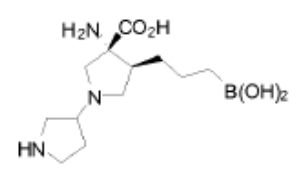
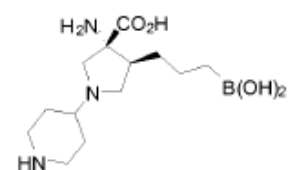
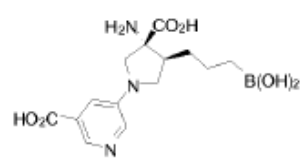
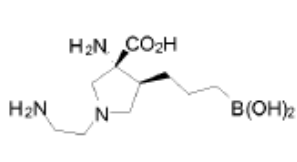
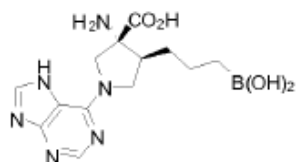
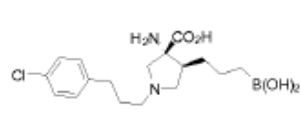
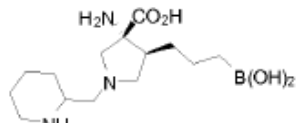
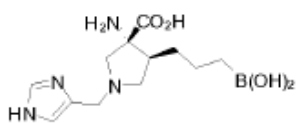
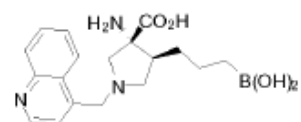
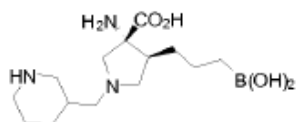
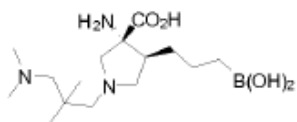
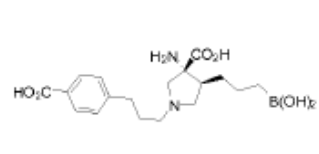
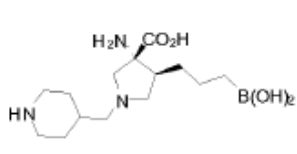
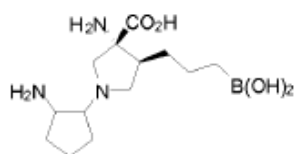
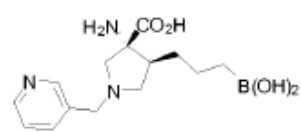
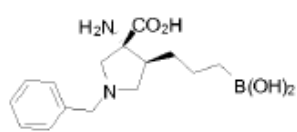
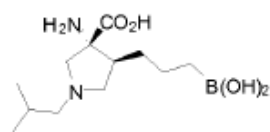


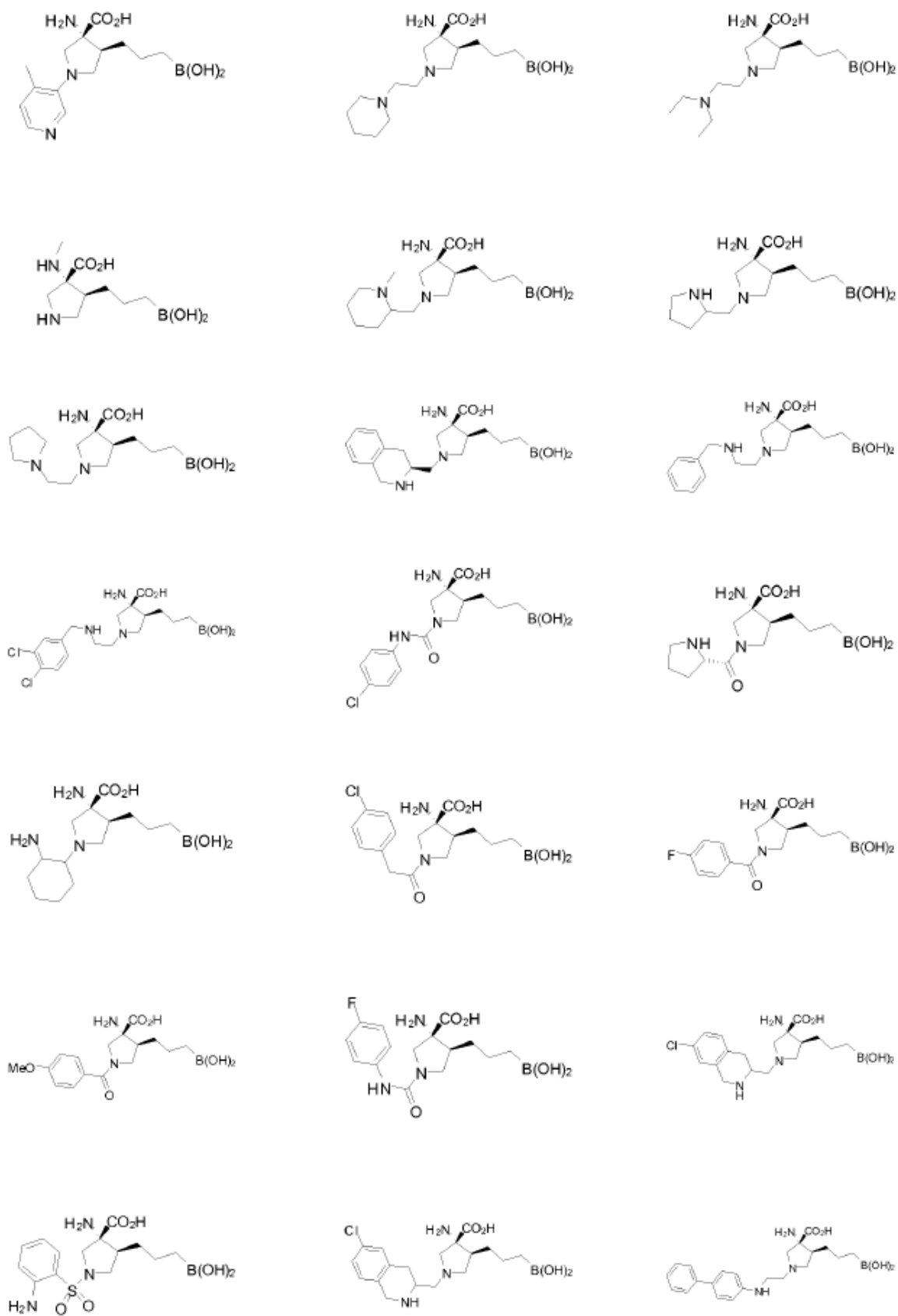
- 25 está presente y representa uno o más enlaces dobles.

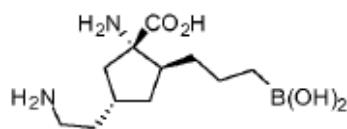
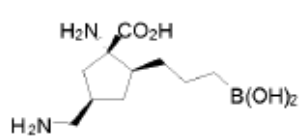
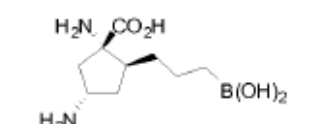
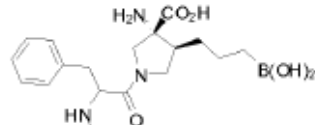
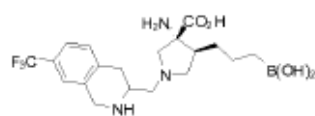
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona a partir de la siguiente tabla:



12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona a partir de la siguiente tabla:







13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 12, o una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo; y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 5 14. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o condición asociada con la expresión o actividad de arginasa I, arginasa II, o una combinación de los mismos en un sujeto.
- 10 15. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la enfermedad o condición se selecciona entre hipertensión pulmonar, disfunción eréctil, hipertensión, aterosclerosis, enfermedad renal, asma, disfunción de las células T, lesión por isquemia reperusión, enfermedades neurodegenerativas, cicatrización de heridas, y enfermedades fibróticas.