

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 729 474**

51 Int. Cl.:

**C07C 229/00** (2006.01)  
**A61K 31/69** (2006.01)  
**A61K 31/155** (2006.01)  
**A61K 49/00** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**C07F 5/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.01.2010 PCT/US2010/022090**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.07.2010 WO10085797**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.01.2010 E 10734002 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019 EP 2389352**

54 Título: **Inhibidores de la arginasa y métodos de uso**

30 Prioridad:

**26.01.2009 US 147270 P**

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

**04.11.2019**

73 Titular/es:

**THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA (50.0%)**  
**Center for Technology Transfer, 3160 Chestnut Street, Suite 200**  
**Philadelphia, PA 19104, US y**  
**ASTRAZENECA UK LIMITED (50.0%)**

72 Inventor/es:

**CHRISTIANSON, DAVID, W.;**  
**TOMCZUK, BRUCE, EDWARD;**  
**POTTORF, RICHARD, SCOTT;**  
**COLASANTI, ANDREW, VARGHA y**  
**OLSON, GARY, LEE**

74 Agente/Representante:

**MILTENYI , Peter**

ES 2 729 474 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**

Inhibidores de la arginasa y métodos de uso

**5 Sumario de la invención**

El objeto de la presente invención es como se establece en las reivindicaciones.

10 La presente invención se refiere en general a inhibidores de enzimas, en particular a inhibidores de la arginasa, a composiciones que contienen estos inhibidores de la arginasa y a métodos para su uso para el tratamiento y el diagnóstico de afecciones caracterizadas por una actividad de la arginasa anormalmente alta o por una actividad de la óxido nítrico sintasa anormalmente baja.

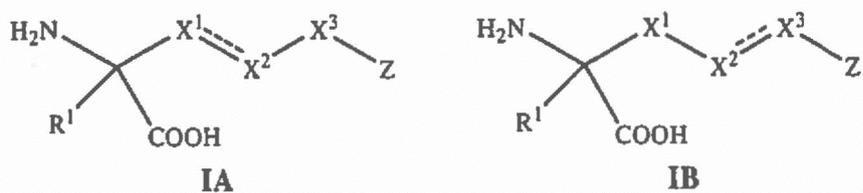
15 El documento WO 99/19295 divulga composiciones y métodos para inhibir la actividad de la arginasa.

20 Existe la necesidad de inhibidores de la actividad de la arginasa, que sean útiles para tratar enfermedades o trastornos caracterizados por una actividad de la arginasa anormalmente alta en un tejido de un mamífero o por una actividad de la óxido nítrico sintasa anormalmente baja en un tejido del mamífero. Los métodos, composiciones, formas farmacéuticas y kits de la presente invención se refieren a estos, así como a otros, importantes objetivos.

La presente invención, por lo tanto, se refiere a inhibidores de la actividad de la arginasa, que sean útiles para tratar enfermedades o trastornos caracterizados por una actividad de la arginasa anormalmente alta en un tejido de un mamífero o por una actividad de la óxido nítrico sintasa anormalmente baja en un tejido del mamífero.

25 Las realizaciones de la invención proporcionan nuevos inhibidores de la arginasa, especialmente, ácidos  $\alpha$ -amino carboxílicos  $\alpha,\alpha$ -disustituidos, particularmente L-aminoácidos. Sin desear quedar ligados a teoría alguna, se sugiere que, de los dos sustituyentes en la posición  $\alpha$ , uno se une al sitio activo de la enzima, y la otra posición  $\alpha$  de la cadena lateral, que se denomina en el presente documento  $R^1$ , afecta beneficiosamente a las características farmacológicas del compuesto. A continuación se analizan algunas realizaciones ejemplares de estructuras químicas de algunos  
30 inhibidores de la arginasa de la invención.

En un primer aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula IA o fórmula IB:



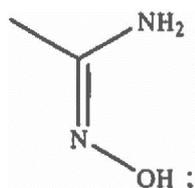
35 o uno de sus estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables; en la que;

dicha línea discontinua representa un doble enlace opcional;



Z es

40  $X^1$  es  $-(CH_2)-$  o, cuando dicho doble enlace está presente entre  $X^1$  y  $X^2$ ,  $X^1$  es  $-(CH)-$ ;  
 $X^2$  es  $-(CH_2)-$  o  $-(NR^2)-$ , o, cuando dicho doble enlace está presente entre  $X^1$  y  $X^2$  o entre  $X^2$  y  $X^3$ ,  $X^2$  es  $-(CH)-$  o N;  
 $X^3$  es  $-(CH_2)-$ , un resto de heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en  $-S-$ ,  $-O-$  y  $-(NR^2)-$  o, cuando dicho doble enlace está presente entre  $X^2$  y  $X^3$  o entre  $X^3$  y  $X^4$ ,  $X^3$  es  $-(CH)-$  o N;  
45  $X^4$  es  $-(CH_2)-$  o, cuando dicho doble enlace está presente entre  $X^3$  y  $X^4$ ,  $X^4$  es  $-(CH)-$  y está en la configuración trans;  
con la condición de que no más de uno de  $X^2$  y  $X^3$  sea dicho  $-(NR^2)-$  o dicho resto de heteroátomo;



con la condición de que X<sup>3</sup> es -(NR<sup>2</sup>)- cuando Z es

con la condición de que no haya más de dos dobles enlaces entre X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, y X<sup>4</sup> y ninguno de los dos dobles enlaces compartan un átomo de carbono común;

R<sup>1</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), hidroxialquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>), alquiniilo (C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>), arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>), heteroarilo (C<sub>3</sub>-C<sub>50</sub>) que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S; aril (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), heteroaril (C<sub>3</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), heterocicloalquil (C<sub>2</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>), ariloxi (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), ariltio (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), heteroariloxi (C<sub>3</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), arilamino (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), heteroarilamino (C<sub>3</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), -R<sup>x</sup>-C(=O)-R<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>-O-R<sup>z</sup>, -R<sup>x</sup>-O-R<sup>x</sup>-NR<sup>3</sup>R<sup>5</sup>, -R<sup>x</sup>-NR<sup>3</sup>R<sup>5</sup>, -R<sup>x</sup>-O-C(=O)-R<sup>y</sup>, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-B(OH)<sub>2</sub> o -L-Y; o R<sup>1</sup> y dicho α-carboxilato, cuando se toman juntos,

forman una lactona;

cada R<sup>x</sup> es independientemente alquilenilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>);

R<sup>y</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ariloxi (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>), heteroarilo (C<sub>3</sub>-C<sub>50</sub>) que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S; heterociclilo, aril (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o heteroaril (C<sub>3</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>z</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -R<sup>x</sup>-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>), heteroarilo (C<sub>3</sub>-C<sub>50</sub>) que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S; aril (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o heteroaril (C<sub>3</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>3</sup> es, independientemente, H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>;

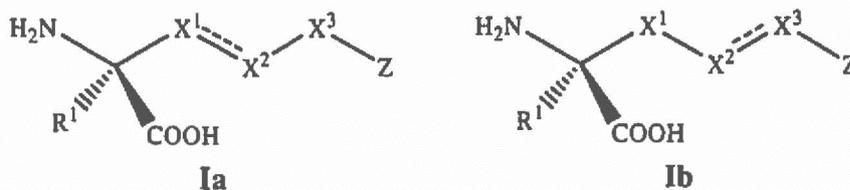
R<sup>4</sup> es, independientemente, H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>5</sup> es -C(=O)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(=O)-arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>), -SO<sub>2</sub>-arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>), -C(=O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -C(=O)NR<sup>4</sup>arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>) o -C(=O)-heterociclo; o R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> forman juntos un heterocicloalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>);

L es un enlazador alifático o aromático;

Y es un residuo de un resto que puede registrarse en imágenes seleccionado entre el grupo que consiste en isótopo de emisión de rayos gamma, radioisótopo de emisión de positrones, agente de contraste de rayos X, agente de contraste de formación de imágenes de resonancia magnética, agente de excitación de resonancia de espín, agente de contraste de ultrasonidos, agente fluorescente, agente cromóforo y agente generador de microburbujas; y R<sup>2</sup> es, independientemente, H, metilo o etilo.

En determinadas realizaciones preferidas, los compuestos de fórmula IA y IB son las formas de estereoisómero L (según se ilustra más adelante) de los compuestos, definidos en el presente documento como compuestos de fórmula Ia y Ib, respectivamente:



Los estudios estructurales y funcionales realizados por los inventores han establecido que se requiere la estereoquímica "L" de cada aminoácido (según se ha definido inmediatamente antes) para la unión firme en el sitio activo de la enzima; los estereoisómeros "D" no se unen tan firmemente o son menos eficaces.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a composiciones, que comprenden:

al menos un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto adicional de la invención proporciona el compuesto o la composición de la invención para su uso en un método para inhibir la arginasa en un mamífero.

Un aspecto adicional de la invención proporciona un uso del compuesto o la composición de la invención en la fabricación de un medicamento para inhibir la arginasa en un mamífero.

Un aspecto adicional de la invención proporciona el compuesto o la composición de la invención para su uso en un método para tratar un trastorno relacionado con la arginasa en un mamífero.

Un aspecto adicional de la invención proporciona un uso del compuesto o la composición de la invención en la

fabricación de un medicamento para tratar un trastorno relacionado con la arginasa en un mamífero.

Un aspecto adicional de la invención proporciona el compuesto o la composición de la invención para su uso en un método para relajar el músculo liso en un mamífero.

5 Un aspecto adicional de la invención proporciona un uso del compuesto o la composición de la invención en la fabricación de un medicamento para relajar el músculo liso en un mamífero.

10 En aspectos adicionales, la invención se refiere a la composición o compuesto de la invención para su uso en un método para diagnosticar la sobreexpresión de arginasa en un paciente, en el que R<sup>1</sup> es -L-Y y en el que Y es un resto que puede registrarse en imágenes seleccionado entre el grupo que consiste en un isótopo de emisión de rayos gamma, radioisótopo de emisión de positrones, agente de contraste de rayos X, agente de contraste de formación de imágenes de resonancia magnética, agente de excitación de resonancia de espín, agente de contraste de ultrasonidos, agente fluorescente, agente cromóforo y agente generador de microburbujas;

15 en el que el método comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz para el diagnóstico del compuesto o la composición y la formación de imágenes del paciente.

20 En un aspecto adicional, la invención se refiere a un método para la formación de radioimágenes de un paciente, que comprende las etapas de:  
 administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto o composición de la invención;  
 en el que R<sup>1</sup> es -L-Y y en el que Y es un resto que puede registrarse en imágenes seleccionado entre el grupo que consiste en un isótopo de emisión de rayos gamma, radioisótopo de emisión de positrones, agente de contraste de rayos X, agente de contraste de formación de imágenes de resonancia magnética, agente de excitación de resonancia de espín, agente de contraste de ultrasonidos, agente fluorescente, agente cromóforo y agente generador de microburbujas; y la exploración de dicho paciente usando un dispositivo de formación de radioimágenes.

25

30 En un aspecto adicional, la invención se refiere a una composición de diagnóstico, que comprende:  
 una cantidad eficaz para el diagnóstico del compuesto o de la composición de la invención,  
 en el que R<sup>1</sup> es -L-Y y en el que Y es un resto que puede registrarse en imágenes seleccionado entre el grupo que consiste en un isótopo de emisión de rayos gamma, radioisótopo de emisión de positrones, agente de contraste de rayos X, agente de contraste de formación de imágenes de resonancia magnética, agente de excitación de resonancia de espín, agente de contraste de ultrasonidos, agente fluorescente, agente cromóforo y agente generador de microburbujas de gas.

35

Un aspecto adicional de la invención proporciona el compuesto o la composición de la invención para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección, donde dicha enfermedad o afección está asociada con la regulación al alza de la arginasa en un mamífero.

40 Un aspecto adicional de la invención proporciona un uso del compuesto o la composición de la invención en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o afección en un mamífero, donde dicha enfermedad o afección está asociada con la regulación al alza de la arginasa.

45 La enfermedad o afección puede ser una enfermedad gastrointestinal, una enfermedad inflamatoria pulmonar, un trastorno de la excitación sexual, un trastorno cardiovascular, un trastorno hemolítico, una enfermedad autoinmunitaria, cicatrización de heridas, una enfermedad provocada por protozoos parásitos, una enfermedad provocada por bacterias, un cáncer, trabajo de parto prematuro, psoriasis o una combinación de los mismos.

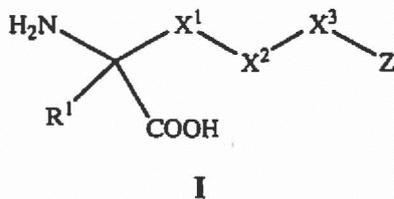
50 Un aspecto adicional de la invención proporciona el compuesto o la composición de la invención para su uso en un método para proporcionar alivio de la supresión inmunológica en un mamífero, donde dicho mamífero padece una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en una enfermedad infecciosa crónica, una infección bacteriana, una infestación parasitaria, un traumatismo, lepra, tuberculosis, trasplante de hígado, un cáncer y combinaciones de los mismos.

55 Un aspecto adicional de la invención proporciona el compuesto o la composición de la invención en la fabricación de un medicamento para proporcionar alivio de la supresión inmunológica en un mamífero, donde dicho mamífero padece una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en una enfermedad infecciosa crónica, una infección bacteriana, una infestación parasitaria, un traumatismo, lepra, tuberculosis, trasplante de hígado, un cáncer y combinaciones de los mismos.

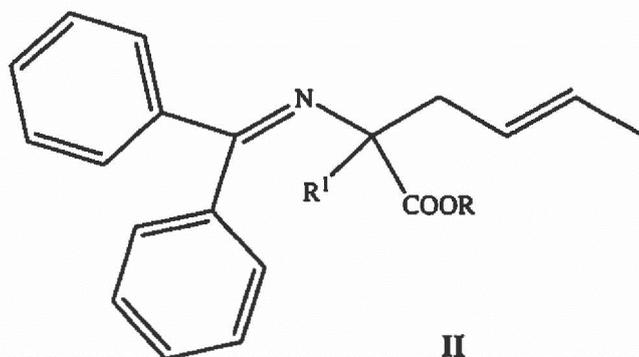
60 En un aspecto adicional, la invención se refiere a una composición, que comprenden:  
 un compuesto de fórmula Ia o fórmula Ib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;  
 un inhibidor de la fosfodiesterasa 1 (PDE1), un inhibidor de la fosfodiesterasa 2 (PDE2), un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) o un inhibidor no específico de la PDE que inhibe a la PDE1, la PDE2, la PDE5 o una combinación de los mismos; y  
 un excipiente farmacéuticamente aceptable opcional.

65 Es bien sabido que la síntesis de aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -disustituidos es difícil, al menos en parte debido a que el átomo de

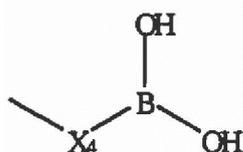
nitrógeno  $\alpha$  puede actuar como un nucleófilo y por lo tanto interferir con la alquilación del átomo de carbono  $\alpha$ . Para enmascarar temporalmente esta funcionalidad, el átomo de nitrógeno se protege con un grupo difenil metileno, que no interfiere con la alquilación posterior y, en algunos casos, la hidroboración. Por consiguiente, se desvelan adicionalmente procesos para preparar un ácido borónico sustituido de fórmula I:



- 5 o un estereoisómero, profármaco de lactona o sal farmacéuticamente aceptable del mismo; comprendiendo dicho proceso: hacer reaccionar en una fase de solución, en presencia de un catalizador de iridio, preferiblemente  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ , 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano con un compuesto de fórmula II:



- 10 para formar un producto de éster de boronato; y desproteger dicho producto de éster de boronato, preferiblemente con un ácido acuoso fuerte, para formar dicho compuesto de fórmula I; en donde: R es metilo, etilo o t-butilo;



- 15 Z es  
 $X^1$  es  $-(\text{CH}_2)-$ ;  
 $X^2$  es  $-(\text{CH}_2)-$ ;  
 $X^3$  es  $-(\text{CH}_2)-$ ;  
 $X^4$  es  $-(\text{CH}_2)-$ ;  
 20  $R^1$  es un resto monovalente distinto de H; o  $R^1$  y dicho  $\alpha$ -carboxilato, cuando se toman juntos, forman una lactona.

### Breve descripción de los dibujos

Las FIGS. 1 y 2 ilustran algunos inhibidores de arginasa ejemplares en forma de profármaco de acuerdo con determinadas realizaciones ejemplares de los mismos.

Las FIGS. 3 a 17 ilustran esquemáticamente la síntesis de varios compuestos ejemplares de la invención.

La FIG. 18 ilustra algunos inhibidores de la arginasa conocidos y varios análogos mejorados de los mismos en conformidad con determinadas realizaciones de la invención.

Las FIGS. 19 a 24 ilustran algunas cadenas laterales de  $R^1$  ejemplares de acuerdo con determinadas realizaciones de la presente invención.

### 35 Descripción detallada de la invención

Las realizaciones de la presente invención se refieren a inhibidores de enzimas, en particular a inhibidores de la arginasa, a composiciones de los mismos y a métodos para su uso para el tratamiento y el diagnóstico de afecciones caracterizadas por una actividad de la arginasa anormalmente alta o por una actividad de la óxido nítrico sintasa anormalmente baja.

5

### *Definiciones*

Según se han empleado anteriormente y a lo largo de la divulgación, los siguientes términos, salvo que se indique lo contrario, debe entenderse que tienen los siguientes significados.

10

Tal como se utiliza en el presente documento, las formas en singular "un/a", "uno/a", y "el/la" incluyen las referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

15

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "aproximadamente", cuando hace referencia a un valor medible tal como una cantidad, una duración temporal y similares, pretende abarcar variaciones de  $\pm 20\%$ , preferiblemente  $\pm 10\%$ , más preferiblemente  $\pm 5\%$ , incluso más preferiblemente  $\pm 1\%$ , y todavía incluso más preferiblemente  $\pm 0,1\%$  desde el valor especificado, ya que tales variaciones son adecuadas para realizar las composiciones y métodos desvelados.

20

Como se usa en el presente documento, "administrar" se refiere al acto de dar o proporcionar una composición o compuesto a un paciente, por el propio paciente o por un cuidador, tal como un profesional de la medicina o similar, incluyendo el acto de ingestión por, o la aplicación al paciente o similar, donde la composición o el compuesto puede ejercer sus efectos.

25

Como se usa en el presente documento, "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad del principio activo como se describe en el presente documento que puede ser eficaz para prevenir, reducir o eliminar los síntomas o afección.

30

Como se usa en el presente documento, "que trata" y "tratamiento" se refieren al tratamiento preventivo, curativo y paliativo de una afección, padecimiento o enfermedad, especialmente en un paciente humano que necesita tal tratamiento.

35

Como se usa en el presente documento, "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones o formas farmacéuticas que están, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuados para el contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otras complicaciones problemáticas proporcionales a una relación razonable de beneficio/riesgo.

40

Tal como se utiliza en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos desvelados, en los que el compuesto precursor se modifica haciendo sales de ácido o base del mismo, incluyendo sales de adición de ácidos y sales de adición de bases. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos, tales como ácidos carboxílicos; y similares. La expresión "sal de adición de ácidos" se refiere al derivado de sal correspondiente de un compuesto precursor que se ha preparado mediante la adición de un ácido. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto precursor formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos. Por ejemplo, tales sales convencionales incluyen, pero sin limitación, las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, adípico, algínico, aspártico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, bencenosulfónico, toluenosulfónico, metanosulfónico, 2-naftalenosulfónico, etano disulfónico, oxálico, isetiónico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, hemisulfánico, heptanoico, hexanoico, clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, 2-hidroxietanosulfónico, 2-naftalenosulfónico, pectínico, fosfórico, sulfúrico, 3-fenilpropiónico, pícrico, piválico, tiocianico, p-toluenosulfónico, butírico, alcanfórico, alcanforsulfónico, diglucónico, ciclopentanopropiónico, bisulfúrico, dodecilsulfúrico, etanosulfónico y undecanoico, y similares. Por lo tanto, la expresión "sal de adición de bases" se refiere al derivado de sal correspondiente de un

55

compuesto precursor que se ha preparado mediante la adición de una base. Asimismo, los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tal como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; dialquil sulfatos como dimetil, dietil, dibutil y diamil sulfatos, haluros de cadena larga, tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto precursor formado, por ejemplo, a partir de bases inorgánicas u orgánicas. Por ejemplo, tales sales convencionales incluyen, pero sin limitación, las obtenidas a partir de bases inorgánicas, tales como hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio e hidróxido de amonio, y las sales preparadas a partir de aminas orgánicas, tales como metilamina, etilamina, isopropilamina, piperidina, piperizina, pirrolidina, etanolamina, morfolina, diazapina, etilendiamina, piridina, quinolina, quinuclidina, y similares.

65

Tal como se utiliza en el presente documento, "vehículo farmacéuticamente aceptable" pretende incluir cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, isotónicos y agentes retardantes de la absorción, y similares, compatibles con la administración farmacéutica. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Excepto en la medida en la que cualquier medio o agente sea incompatible con el compuesto activo, se contempla el uso del mismo en la composición. También pueden incorporarse compuestos activos complementarios en las composiciones.

Como se usa en el presente documento, "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para el paciente en particular a tratar. Cada unidad puede contener una cantidad predeterminada de compuesto (o compuestos) activo calculada para producir el efecto (o efectos) terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico necesario. La especificación para las formas de dosificación unitaria de la invención pueden estar dictadas por (a) las características singulares del compuesto (o compuestos) activo y el efecto (o efectos) terapéutico particular a conseguir y (b) por las limitaciones intrínsecas en la técnica de composición de tal compuesto (o compuestos) activo.

Como se usa en el presente documento, "paciente" se refiere a un animal, incluyendo un mamífero, preferentemente un ser humano.

R<sup>a</sup>, como se usa en el presente documento, es, independientemente, H, OH, alquilo (opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>4</sup>), alcoxi (opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>4</sup>), halo, trifluorometilo, alcaniloxi (opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>4</sup>), metilendioxio, benciloxi (opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>4</sup>), feniloxi (opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>4</sup>), naftiloxi (opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>4</sup>), nitro, trifluorometoxi, nitrilo, alquenilo (opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>4</sup>), alquinilo, sulfóxido, sulfonilo, sulfonamido, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>4</sup>), heteroarilo (opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>4</sup>), ariloilo (opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>4</sup>), heteroariloilo (opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>4</sup>), heteroariloxi (opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>4</sup>), heteroarilmetiloxi (opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>4</sup>), alcanilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo o amino. R<sup>4</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>), halo, nitrilo, nitro, arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>), heteroarilo (C<sub>3</sub>-C<sub>50</sub>) que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S; aril (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), ariloxi (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), heteroariloxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), arilamino (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), heteroarilamino-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), -R<sup>x</sup>-C(=O)-R<sup>y</sup>, o -R<sup>x</sup>-O-R<sup>z</sup>, -L-Y.

"Alquilo," como se usa en el presente documento, se refiere a una cadena de hidrocarburo alifático de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 10 átomos de carbono, más preferentemente, de 1 a 6 átomos de carbono e incluso más preferiblemente, de 1 a 4 átomos de carbono e incluye cadenas lineales o ramificadas, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neo-pentilo, n-hexilo e isohexilo. Alquilo inferior se refiere a alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R<sup>a</sup>, como se define en el presente documento.

"Alquilenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a una contraparte divalente de "alquilo," como se define en el presente documento (por ejemplo, metilenoilo, etilenoilo, propilenoilo, etc.). Los grupos alquilenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R<sup>a</sup>, como se define en el presente documento.

"Alquenilo" u "olefínico", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo de al menos dos átomos de carbono que tienen uno o más dobles enlaces, en el que alquilo es como se define en el presente documento. Los grupos alquenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R<sup>a</sup>, como se define en el presente documento.

"Hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, tal como se define en el presente documento, sustituido con al menos un grupo hidroxilo.

"Hidroxialquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>)", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquenilo, tal como se define en el presente documento, sustituido con al menos un grupo hidroxilo.

"Alquinilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo de al menos dos átomos de carbono que tiene uno o más triples enlaces, en el que alquilo es como se define en el presente documento. Los grupos alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R<sup>a</sup>, como se define en el presente documento.

"Arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo aromático, opcionalmente sustituidos, mono-, di-, tri- o multicíclico u otro que tiene de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 átomos de carbono (y todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos y números específicos de átomos de carbono en los mismos), prefiriéndose de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 carbonos. Los ejemplos no limitantes incluyen, por ejemplo, fenilo, naftilo, antracenoilo y fenantrenoilo. Los grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R<sup>a</sup>, como se define en el presente documento.

"Heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo aromático, opcionalmente sustituido, mono-, di-, tri- o multicíclico u otro que incluye al menos uno, y preferiblemente de 1 a aproximadamente 4

- miembros de anillo de heteroátomo de azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo pueden tener, por ejemplo, de aproximadamente 3 a aproximadamente 50 átomos de carbono (y todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos y números específicos de átomos de carbono de los mismos), prefiriéndose de aproximadamente 4 a aproximadamente 10 carbonos. Los ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, pirrilo, furilo, piridilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirimidilo, tienilo, isotiazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, pirimidilo, quinolilo, isoquinolilo, tiofenilo, benzotienilo, isobenzofurilo, pirazolilo, indolilo, purinilo, carbazolilo, benzoimidazolilo e isoxazolilo. Los grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o con uno o más R<sup>a</sup>, como se define en el presente documento.
- 5 "Aрил (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)", como se usa en el presente documento, se refiere al grupo R-R' donde R es un grupo arilo y R' es un alquilenilo, como se define en el presente documento.
- "Heteroaril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)", como se usa en el presente documento, se refiere al grupo R-R' donde R es un grupo heteroarilo y R' es un alquilenilo, como se define en el presente documento.
- 15 "Ariлоxi (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)", como se usa en el presente documento, se refiere al grupo R-O-R' donde R es un grupo arilo y R' es un alquilenilo, como se define en el presente documento.
- "Heteroariloxi-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)", como se usa en el presente documento, se refiere al grupo R-O-R' donde R es un grupo heteroarilo y R' es un alquilenilo, como se define en el presente documento.
- 20 "Aрилamino (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)", como se usa en el presente documento, se refiere al grupo R-NH-R' donde R es un grupo arilo y R' es un alquilenilo, como se define en el presente documento.
- 25 "Heteroariloxiamino-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)", como se usa en el presente documento, se refiere al grupo R-NH-R' donde R es un grupo heteroarilo y R' es un alquilenilo, como se define en el presente documento.
- "Amino-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)", como se usa en el presente documento, se refiere al grupo N(R'')-R' donde R'' es un hidrógeno o grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y R' es un alquilenilo, como se define en el presente documento.
- 30 "Cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, opcionalmente sustituido, que tiene uno o más anillos en su estructura, que tiene de 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono (y todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos y números específicos de átomos de carbono en los mismos), prefiriéndose de 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Las estructuras de anillo múltiple pueden ser estructuras de anillo puenteadas o condensadas. Los grupos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclooctilo, 2-[4-isopropil-1-metil-7-oxa-biciclo[2,2,1]heptanilo], 2-[1,2,3,4-tetrahidro-naftalenilo] y adamantilo.
- 35 "Heterocicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo cicloalquilo, opcionalmente sustituido, que tiene uno o más anillos en su estructura, que tiene de 2 a aproximadamente 20 átomos de carbono (y todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos y números específicos de átomos de carbono en los mismos), prefiriéndose de 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono, además de al menos un heteroátomo seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S. Las estructuras de anillo múltiple pueden ser estructuras de anillo puenteadas o condensadas. Los grupos incluyen, pero sin limitación, aziridinilo, pirrolidinilo, pirrolidino, piperidinilo, piperidino, piperazinilo, piperazino, morfolinilo, morfolino, tiomorfolinilo, tiomorfolino, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo, tetrahidropiranilo y piranilo.
- 40 "Halo" o "halógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a cloro, bromo, flúor y yodo.
- 50 "Alcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere al grupo RO donde R es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.
- "Alcoxicarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere al grupo R-O-C(=O)- donde R es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.
- 55 "Alcanoílo", como se usa en el presente documento, se refiere al grupo R-C(=O)- donde R es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.
- 60 "Alcanoiloxi", como se usa en el presente documento, se refiere al grupo R-C(=O)-O donde R es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.
- "Alquilaminocarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere al grupo R-NH-C(=O)- donde R es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.
- 65 "Alquilcarbonilamino", como se usa en el presente documento, se refiere al grupo R-C(=O)-NH donde R es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

"Heteroarilmetilo", como se usa en el presente documento, se refiere al grupo R-CH<sub>2</sub>- donde R es un grupo heteroarilo, como se define en el presente documento.

5 "Heteroarilmetiloxi", como se usa en el presente documento, se refiere al grupo R-CH<sub>2</sub>-O- donde R es un grupo heteroarilo, como se define en el presente documento.

"Heteroariloxi", como se usa en el presente documento, se refiere al grupo R-O- donde R es un grupo heteroarilo, como se define en el presente documento.

10 "Heteroarilmetiloxi", como se usa en el presente documento, se refiere al grupo R-CH<sub>2</sub>-O- donde R es un grupo heteroarilo, como se define en el presente documento.

15 "Heterociclo" o "heterociclilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo monocíclico o bicíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 7 a 10 miembros estable, o un radical del mismo, que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado (aromático) y que contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S, y que incluyen cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente están condensados con un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados. El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo pendiente en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en el presente documento pueden estar sustituidos en un átomo de carbono o uno de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Si se indica específicamente, u átomo de nitrógeno en el heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo excede uno, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea superior a uno. Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, 1H-indazol, 2-pirrolidonilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, 2H-pirrolilo, 3H-indolilo, 4-piperidonilo, 4aH-carbazol, 4H-quinolizínulo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, acridinilo, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolono, carbazolilo, 4H-carbazolilo,  $\alpha$ -,  $\beta$ - o  $\gamma$ -carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofuranilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínulo, indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilpirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenoxazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolilo, pirazinilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínulo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, carbolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tienofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, xantenilo. Los heterociclos preferidos incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, indolilo, bencitindazolilo, 1H-indazolilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo o isatinilo. También se incluyen compuestos de anillo condensado y espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

45 "Sulfóxido", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto o resto que contiene el grupo -S(=O)-.

"Sulfonamido", como se usa en el presente documento, se refiere a un resto que contiene el grupo -S(O)<sub>2</sub>-NH-.

50 "Sulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un resto que contiene el grupo -S(O)<sub>2</sub>-.

"Unión alifática", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier alquilenilo divalente (por ejemplo, metilenoilo, etilenoilo, propilenoilo, etc.), incluyendo grupos que tienen la fórmula general -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, en la que m es un número entero de 1 a 6.

55 "Unión aromática", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier grupo arilo divalente, tal como un grupo -(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>-.

60 "Residuo de un resto que puede registrarse en imágenes", o simplemente "resto que puede registrarse en imágenes", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier resto, según se conoce generalmente en la técnica y como se define específicamente en el presente documento, que comprende uno o más grupos capaces de detectarse directa o indirectamente en un procedimiento de formación de imágenes de diagnóstico *in vivo* o *in vitro*, y comprende, por ejemplo, uno o más restos que emiten o puede hacerse que emitan una radiación detectable (por ejemplo, mediante descomposición radioactiva, excitación fluorescente, excitación de resonancia de espín, etc.), grupos que afectan a los campos electromagnéticos locales (por ejemplo, paramagnéticos, superparamagnéticos, ferromagnéticos o especies ferromagnéticas), grupos que absorben o dispersan la energía de radiación (por ejemplo,

cromóforos, partículas (incluyendo vesículas que contienen gas o líquido), elementos pesados y compuestos de los mismos, etc.), y grupos que generan una sustancia detectable (por ejemplo, generadores de microburbujas de gas). Los ejemplos de restos que pueden registrarse en imágenes pueden seleccionarse entre el grupo que consiste en radioisótopos que emiten rayos gamma, radioisótopos de emisión de positrones, agentes de contraste de formación de imágenes de resonancia magnética (por ejemplo, quelatos de gadolinio), agentes de contraste de rayos X (por ejemplo, compuestos aromáticos radioopacos yodados) o un agente de contraste de ultrasonidos (por ejemplo, liposomas que comprenden un compuesto ecogénico).

"Péptido", como se usa en el presente documento, significa un compuesto lineal que consiste en dos o más aminoácidos (como se define en el presente documento) que están unidos por medio de un enlace de péptidos. Un "péptido" como se utiliza en la invención reivindicada en este momento pretende referirse a un resto con un peso molecular de menos de aproximadamente 10.000 Daltons, preferiblemente menos de aproximadamente 5.000 Daltons, y más preferiblemente menos de aproximadamente 2.500 Daltons. El término "péptido" también incluye compuestos que contienen componentes tanto peptídicos como no peptídicos, tales como residuos pseudopeptídicos como peptidomiméticos u otros componentes no aminoácidos. Dicho compuesto que contiene componentes peptídicos y no peptídicos también puede denominarse "análogo de péptido". Un "residuo de péptido" significa que una molécula donde se ha retirado una molécula de péptido para acomodar un enlace a otra molécula, tal como en el grupo R<sup>1</sup> de los compuestos de la invención.

"Pseudopéptido" o "peptidomimético", como se usa en el presente documento, significa un compuesto que imita la estructura de un residuo de aminoácido o un péptido, por ejemplo, usando grupos enlazadores distintos de las uniones de amida entre el peptidomimético y un residuo de aminoácido (enlaces pseudopeptídicos) o que utiliza sustituyentes no aminoácidos o un residuo de aminoácido modificado. Un "residuo de peptidomimético" significa que una molécula donde se ha retirado una porción de un pseudopéptido o peptidomimético para acomodar un enlace a otra molécula, tal como en el grupo R<sup>1</sup> de los compuestos de la invención.

"Carbohidrato", como se usa en el presente documento, significa un compuesto orgánico que tiene aldehídos o cetonas con muchos grupos hidroxilo añadidos, habitualmente uno en cada átomo de carbono que no es parte del aldehído o grupo funcional cetona, incluyendo azúcares, almidones, celulosas y gomas. Un "residuo de carbohidrato" significa una molécula donde se ha retirado una porción de un carbohidrato para acomodar un enlace a otra molécula, tal como en el grupo R<sup>1</sup> de los compuestos de la invención.

#### **Actividad biológica de la arginasa**

Cada individuo excreta aproximadamente diez kilogramos de urea por año, como resultado de la hidrólisis de la arginina en la última etapa citosólica del ciclo de la urea. La actividad de la enzima hepática, la arginasa, permite la evacuación de desechos nitrogenados que son el resultado del catabolismo de proteínas. En los tejidos que carecen de una dotación completa de las enzimas que catalizan las reacciones del ciclo de la urea, la arginasa regula las concentraciones celulares de arginina y ornitina, que se utilizan para reacciones biosintéticas. La arginina se usa, a modo de ejemplo, en la síntesis del óxido nítrico. En macrófagos, la actividad de la arginasa se coordina recíprocamente con la actividad de la enzima, óxido nítrico sintasa. La coordinación recíproca de las actividades de la arginasa y la óxido nítrico sintasa (ONS) modula la citotoxicidad dependiente de ON.

La arginasa cataliza la hidrólisis dependiente de cationes divalentes de la L-arginina para formar L-ornitina y urea. Se sabe actualmente que la enzima desempeña tres funciones importantes: (1) producción de urea, (2) producción de ornitina y (3) regulación de los niveles de sustrato arginina para la óxido nítrico sintasa. La producción de urea proporciona un mecanismo para excretar nitrógeno en forma de un compuesto altamente soluble y no tóxico, evitando así las consecuencias potencialmente peligrosas de los altos niveles de amoníaco. La L-Ornitina es un precursor para la biosíntesis de poliaminas, espermina y espermidina, que tienen papeles importantes en la proliferación y diferenciación celular. Para finalizar, la arginasa modula la producción de óxido nítrico regulando los niveles de arginina presentes en los tejidos.

La síntesis y evaluación de los análogos de arginina no reactivos para su uso como inhibidores de enzimas o antagonistas de receptores es un área de crecimiento rápido de la investigación en química médica. Dado que la ON sintasa y la arginasa compiten por el mismo sustrato, se ha explorado la posibilidad de una regulación recíproca de ambas rutas metabólicas de la arginina. Adicionalmente, la N<sup>ω</sup>-hidroxi-L-arginina (L-HO-Arg), un intermediario en la reacción de la ON sintasa, es un inhibidor endógeno de la arginasa. El fenómeno de la regulación recíproca entre la arginasa y la ON sintasa se ha examinado solo recientemente. En el esfínter interno del ano (EIA), se demostró que la administración exógena de arginasa atenúa la relajación mediada por nervios no adrenérgicos y no colinérgicos (NANC) mediada por la ON sintasa.

Como se analiza con más detalle a continuación, un exceso de arginasa también se ha asociado recientemente con una serie de afecciones patológicas, que incluyen cáncer gástrico, determinadas formas de lesión hepática e hipertensión pulmonar después de un trasplante ortotópico de hígado. Adicionalmente, los niveles altos de arginasa pueden provocar una alteración en la relajación mediada por NANC del EIA. Estudios previos han demostrado que el pretratamiento con arginasa provoca una supresión significativa de la relajación del EIA mediada por nervios NANC,

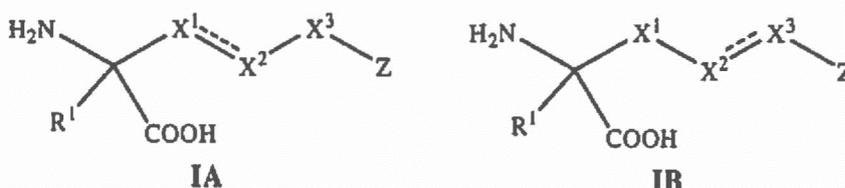
que está mediada principalmente a través de la ruta de la L-arginina-ON sintasa. La alteración de la relajación por NANC por exceso de arginasa puede estar relacionada con el agotamiento de L-arginina. Adicionalmente, la relajación suprimida podría ser restaurada por el inhibidor de la arginasa L-HO-Arg. Es posible, por lo tanto, que los pacientes con determinadas afecciones asociadas con un aumento de la actividad de la arginasa puedan beneficiarse del tratamiento con inhibidores de la arginasa. Sin embargo, un inhibidor de la arginasa tal como L-OH-Arg no puede ser selectivo, dado que también se desempeña como un sustrato de la ON sintasa. Debido a esto, el papel exacto de la arginasa en la fisiopatología y las posibles acciones terapéuticas de los inhibidores de la arginasa siguen sin determinarse.

La estructura cristalina por rayos X de la arginasa hepática de rata está disponible. La arginasa hepática de rata es una metaloenzima trimérica que contiene un agrupamiento de manganeso binuclear en el sitio activo de cada subunidad. Este agrupamiento binuclear es necesario para una actividad catalítica máxima. También están disponibles las estructuras cristalinas por rayos X de la arginasa I humana y la arginasa II humana. Véase, por ejemplo, Di Costanzo *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 102, 13058 (2005) (estructuras cristalinas por rayos X de la arginasa I humana); y Cama *et al.*, Biochemistry 42, 8445 (2003) (estructuras cristalinas por rayos X de la arginasa II humana). De forma similar, se han realizado varios análisis estructurales y estudios de modelado utilizando estructuras cristalinas tridimensionales de complejos de arginasa-inhibidor, incluyendo de los inhibidores ilustrados en la FIG. 18. Véase, por ejemplo, Cox *et al.*, Nat. Struct. Biol. 6,1043 (1999) (arginasa de rata I formando complejo con ácido 2(5)-amino-6-borono-hexanoico ("ABH")); Kim *et al.*, Biochemistry 40,2678 (2001) (arginasa de rata I formando complejo con S-(2-boronoetil)-1-cisteína ("BEC")); Cox *et al.*, Biochemistry 40, 2689 (2001) (arginasa de rata I formando complejo con N"-hidroxinor-1-arginina ("nor-NOHA")); DiConstanzo *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 102, 13058 (2005) (arginasa humana I formando complejo con ABH y BEC); y Cama *et al.*, Biochemistry 42, 8445 (2003) (arginasa humana II formando complejo con BEC).

### 25 Inhibidores de arginasa

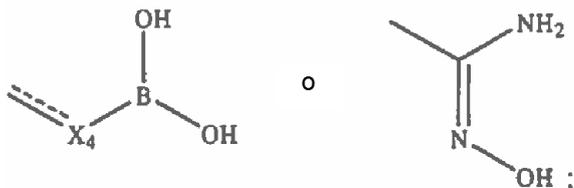
En vista de los estudios de modelado anteriores y basándose en los descubrimientos descritos en el presente documento, se proporcionan en el presente documento nuevos inhibidores de  $\alpha$ -aminoácido arginasa que están modificados en la posición del C $\alpha$ , generando de este modo entidades moleculares hasta ahora desconocidas que se unen a la arginasa I y la arginasa II, incluyendo arginasas humanas. Los grupos R<sup>1</sup>-C $\alpha$  de la invención reemplazan a los grupos H-C $\alpha$  de los compuestos precursores, en concreto ABH, BEC y nor-NOHA, que se ilustran en la FIG. 18. Debe apreciarse que la adición de los grupos R<sup>1</sup> pueden seleccionarse para dirigirse a interacciones de unión en la hendidura externa del sitio activo y la región flanqueante de las hendiduras externas del sitio activo de la arginasa parasitaria, la arginasa bacteriana y las arginasas I y II. Sin pretender quedar ligados a teoría alguna, los inventores sugieren que estos compuestos sustituidos con R<sup>1</sup> tienen interacciones aumentadas con la proteína (o proteínas) diana que dan como resultado potencias o selectividades (o ambas) aumentadas sobre los compuestos en la técnica anterior.

Por tanto, la presente invención se dirige, en parte, a compuestos de fórmula IA o fórmula IB:



o estereoisómeros (especialmente los estereoisómeros L del aminoácido), profármacos de lactona o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde:

dicha línea discontinua representa un doble enlace opcional;



Z es

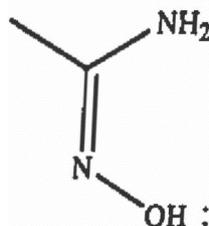
X<sup>1</sup> es -(CH<sub>2</sub>)- o, cuando dicho doble enlace está presente entre X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup>, X<sup>1</sup> es -(CH)-;

X<sup>2</sup> es -(CH<sub>2</sub>)- o-(NR<sup>2</sup>)-, o, cuando dicho doble enlace está presente entre X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> o entre X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup>, X<sup>2</sup> es -(CH)- o N;

X<sup>3</sup> es -(CH<sub>2</sub>)-, un resto de heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en -S-, -O- y -(NR<sup>2</sup>)- o, cuando dicho doble enlace está presente entre X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> o entre X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup>, X<sup>3</sup> es -(CH)- o N;

X<sup>4</sup> es -(CH<sub>2</sub>)- o, cuando dicho doble enlace está presente entre X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup>, X<sup>4</sup> es -(CH)- y está en la configuración trans;

con la condición de que no más de uno de X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> sea dicho -(NR<sup>2</sup>)- o dicho resto de heteroátomo;



con la condición de que X<sup>3</sup> sea -(NR<sup>2</sup>)- cuando Z es

con la condición de que no haya más de dos dobles enlaces entre X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> y ninguno de los dos dobles enlaces compartan un átomo de carbono común;

5 R<sup>1</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), alquenoalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>), alquinoalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>), arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>), heteroarilo (C<sub>3</sub>-C<sub>50</sub>) que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S; aril (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), heteroaril (C<sub>3</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), heterocicloalquil (C<sub>2</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>), ariloxi (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), ariltio (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), heteroariloxi (C<sub>3</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), arilamino (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), heteroarilamino (C<sub>3</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), -R<sup>x</sup>-C(=O)-R<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>-O-R<sup>z</sup>, -R<sup>x</sup>-O-R<sup>x</sup>-NR<sup>3</sup>R<sup>5</sup>, -R<sup>x</sup>-NR<sup>3</sup>R<sup>5</sup>, -R<sup>x</sup>-O-C(=O)-R<sup>y</sup>, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-B(OH)<sub>2</sub> o -L-Y; o R<sup>1</sup> y dicho α-carboxilato, cuando se toman juntos,

forman una lactona;

cada R<sup>x</sup> es independientemente alquilenilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>);

15 R<sup>y</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ariloxi (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>), heteroarilo (C<sub>3</sub>-C<sub>50</sub>) que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S; heterociclilo, aril (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o heteroaril (C<sub>3</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>z</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -R<sup>x</sup>-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>), heteroarilo (C<sub>3</sub>-C<sub>50</sub>) que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O, y S; aril (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o heteroaril (C<sub>3</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>3</sup> es, independientemente, H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>;

20 R<sup>4</sup> es, independientemente, H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

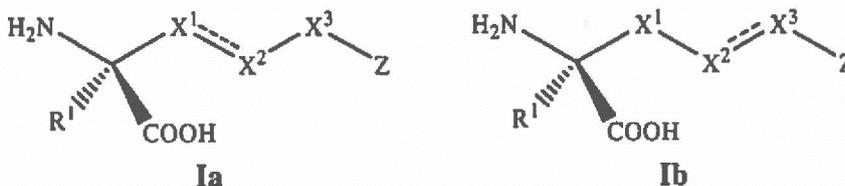
R<sup>5</sup> es -C(=O)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(=O)-arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>), -SO<sub>2</sub>-arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>), -C(=O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -C(=O)-NR<sup>4</sup>arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>) o -C(=O)-heterociclo; o R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> forman juntos un heterocicloalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>);

L es un enlazador alifático o aromático;

25 Y es un residuo de un resto que puede registrarse en imágenes seleccionado entre el grupo que consiste en isótopo de emisión de rayos gamma, radioisótopo de emisión de positrones, agente de contraste de rayos X, agente de contraste de formación de imágenes de resonancia magnética, agente de excitación de resonancia de espín, agente de contraste de ultrasonidos, agente fluorescente, agente cromóforo y agente generador de microburbujas; y R<sup>2</sup> es, independientemente, H, metilo o etilo.

30 Algunos ejemplos de grupos R<sup>1</sup> adecuados se presentan en las FIGS. 19-24 en los dibujos adjuntos.

En determinadas realizaciones preferidas, los compuestos de fórmula IA y IB son las formas de estereoisómero L (según se ilustra más adelante) de los compuestos, definidos en el presente documento como compuestos de fórmula Ia y Ib, respectivamente:

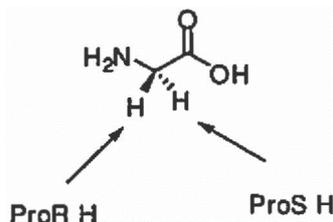


35

Los estudios estructurales y funcionales realizados por los inventores han establecido que la estereoquímica "L" de cada aminoácido (como se define inmediatamente antes) es necesaria para una unión fuerte en el sitio activo de la enzima; los estereoisómeros "D" no se unen tan fuertemente o son menos eficaces. Dicho en otra forma, la estereoquímica preferente es análoga a la sustitución estereoespecífica del (R)-hidrógeno en ABH (véase FIG. 18) por R<sup>1</sup>. Por supuesto, dependiendo de la prioridad relativa de los dos sustituyentes en el Cα cuaternario, el compuesto podría tener una estereoquímica R o S. En compuesto preferentes, la estereoquímica S generalmente se produce solo en un caso limitado, normalmente cuando R<sup>1</sup> es un grupo de prioridad más baja, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo e iso-butilo. Para grupos que generalmente son más grandes que n-butilo, la estereoquímica es R. Normalmente, cuando se comparan las actividades inhibitorias de los estereoisómeros R y S, uno será más activo que el otro y, por lo tanto, la estereoquímica preferente es la forma que permite que la molécula funcione más eficazmente como un inhibidor de la arginasa. De hecho, los estudios estructurales y funcionales han establecido que la estereoquímica del αC como se define inmediatamente antes es preferente para una unión fuerte en el sitio activo de la enzima; mientras que los estereoisómeros con la configuración opuesta no se unen tan fuertemente o son menos eficaces.

50

Como alternativa, los estereoisómeros pueden definirse conde el ProS hidrógeno de glicina representado más adelante se reemplaza por una cadena lateral R<sup>1</sup> que se ajusta en el sitio activo de la enzima. En los compuestos de fórmulas IA y IB, R<sup>1</sup> reemplaza al ProR hidrógeno de glicina. De acuerdo con las reglas de Cahn-Ingold-Prelog, la designación *R* o *S* para los estereoisómeros depende de la jerarquía basada en los átomos conectados al carbono quiral. Por ejemplo, si R<sup>1</sup> es metilo y X<sup>1</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>B(OH)<sub>2</sub>, entonces la quiralidad será *S*. Sin embargo, si R<sup>1</sup> es metilo y X<sup>1</sup> es -(CH<sub>2</sub>)S(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>B(OH)<sub>2</sub> entonces la quiralidad será *R*. Además, si R<sup>1</sup> es (CH<sub>2</sub>)OH y X<sup>1</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>B(OH)<sub>2</sub> entonces la quiralidad será *R*.



Un experto en la materia apreciará que las síntesis de tales grupos R<sup>1</sup> en la posición α de un aminoácido es un proceso sintético difícil según se considera por la falta de aminoácidos α,α-disustituídos disponibles en el mercado. Véase, por ejemplo, Vogt et al., *Org. Biomol. Chem.* 5,406-30 (2007). Como se ha demostrado en los esquemas sintéticos analizados en el presente documento, es necesario introducir una o ambas de las cadenas laterales de R<sup>1</sup> y boronoalquilo mediante reacciones de alquilación en un armazón de aminoácido adecuadamente protegido. De hecho, la química descrita en el presente documento desvela un nuevo proceso de hidroborcación de un grupo crotilo para producir los ácidos borónicos terminales necesarios en un armazón de aminoácido. Véase, Yamamoto et al., *Tetrahedron* 60,10695-700 (2004).

Debe apreciarse también que la adición del grupo R<sup>1</sup> a los inhibidores conocidos de tipo ácido borónico y *N*-hidroxi guanidina puede seleccionarse para dirigirse a interacciones de unión en la hendidura externa del sitio activo y la región flanqueante de las hendiduras externas del sitio activo de la arginasa parasitaria, la arginasa bacteriana y las arginasas I y II. Estos compuestos sustituidos con R<sup>1</sup> tendrán interacciones aumentadas con la proteína diana, lo que daría como resultado potencias o selectividades aumentadas sobre la técnica anterior. Adicionalmente, debe apreciarse que la síntesis de estos grupos R<sup>1</sup> en la posición α de un aminoácido es un procedimiento sintético difícil, como se juzga por la falta de aminoácidos α,α-disustituídos disponibles en el mercado. Véase, Vogt et al., *Org. Biomol. Chem.* 5,406-30 (2007).

Como se demuestra en los esquemas sintéticos discutidos más adelante, es necesario introducir una o ambas de las cadenas laterales de R<sup>1</sup> y boronoalquilo mediante reacciones de alquilación en un armazón de aminoácido adecuadamente protegido. De hecho, la química descrita en el presente documento desvela un nuevo proceso de hidroborcación de un grupo crotilo para producir los ácidos borónicos terminales necesarios en un armazón de aminoácido. Véase, Yamamoto et al., *Tetrahedron* 60, 10695-700 (2004).

En determinadas realizaciones particulares,

R<sup>1</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), hidroxialqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>), arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>), heteroarilo (C<sub>3</sub>-C<sub>50</sub>) que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S; aril (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), heteroaril (C<sub>3</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), ariloxi (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), heteroariloxi (C<sub>3</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), arilamino (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), heteroarilaminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), -R<sup>x</sup>-C(=O)-R<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>-C(=O)-O-R<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>-OR<sup>z</sup>, -R<sup>x</sup>-O-R<sup>x</sup>-NR<sup>3</sup>R<sup>5</sup> o -L-Y; o R<sup>1</sup> y dicho α-carboxilato, cuando se toman juntos, forman una lactona que tiene de 4 a 7 átomos en el anillo;

cada R<sup>x</sup> es independientemente alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);  
R<sup>y</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>), heteroarilo (C<sub>3</sub>-C<sub>50</sub>) que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S; aril (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o heteroaril (C<sub>3</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>z</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>), heteroarilo (C<sub>3</sub>-C<sub>50</sub>) que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S; aril (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o heteroaril (C<sub>3</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>3</sup> es, independientemente, H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

L es un enlazador alifático o aromático;

Y es un residuo de un resto que puede registrarse en imágenes seleccionado entre el grupo que consiste en isótopo de emisión de rayos gamma, radioisótopo de emisión de positrones, agente de contraste de rayos X, agente de contraste de formación de imágenes de resonancia magnética, agente de excitación de resonancia de espín, agente de contraste de ultrasonidos, agente fluorescente, agente cromóforo y agente generador de microburbujas de gas.

En otras realizaciones determinadas,

R<sup>1</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>), arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>), aril (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>),

heteroaril (C<sub>3</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), ariloxi (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), -R<sup>x</sup>-C(=O)-R<sup>y</sup>, -R<sup>z</sup>-C(=O)-O-R<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>-O-R<sup>z</sup>, -R<sup>x</sup>-O-R<sup>x</sup>-NR<sup>3</sup>R<sup>5</sup>, -R<sup>x</sup>-NR<sup>3</sup>R<sup>5</sup>, -R<sup>x</sup>-O-C(=O)-R<sup>y</sup>, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-B-(OH)<sub>2</sub> o -L-Y; o R<sup>1</sup> y dicho α-carboxilato, cuando se toman juntos, forman una lactona que tiene de 4 a 7 átomos en el anillo.

5 Los grupos R<sup>1</sup> anteriores pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más grupos R<sup>a</sup> como se han definido anteriormente en el presente documento (por ejemplo, se han reemplazado uno o más átomos de hidrógeno por un grupo R<sup>a</sup>).

En otras realizaciones determinadas más,

10 R<sup>x</sup> es alquilenilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

En aun otras realizaciones determinadas más,

15 R<sup>y</sup> es hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, o heterociclilo.

En aun otras realizaciones determinadas más,

20 R<sup>z</sup> es -R<sup>x</sup>-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

En aun otras realizaciones determinadas más,

R<sup>4</sup> es, independientemente, H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

25 En aun otras realizaciones determinadas más,

R<sup>5</sup> es -C(=O)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(=O)-arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), -SO<sub>2</sub>-arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), -C(=O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -C(=O)-NR<sup>4</sup>-arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) o -C(=O)-heterociclo.

30 En determinadas realizaciones preferidas de los compuestos de la invención, R<sup>1</sup> comprende preferiblemente un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>, donde x es un número entero de 1 a 3, preferiblemente 1, adyacente al átomo de carbono α, de modo que no hay ninguna masa estérica sustancial inmediatamente adyacente al estereocentro del aminoácido.

35 En determinadas realizaciones preferidas de los compuestos de la invención, R<sup>1</sup> es un hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), preferiblemente hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), más preferiblemente hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

En determinadas realizaciones preferidas de los compuestos de la invención, R<sup>1</sup> es un hidroxialquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>), preferiblemente hidroxialquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), más preferiblemente hidroxialquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>).

40 En determinadas realizaciones preferidas, los compuestos de la invención se seleccionan entre el grupo que consiste en:

45 Ácido 2-amino-2-bencil-6-borono-hexanoico;  
 Ácido 2-alil-2-amino-6-borono-hexanoico;  
 Ácido 2-amino-2-(4-boronobutil)succínico;  
 Ácido 2-amino-6-(borono-2-(3-fenoxipropil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(4-fenilbutil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(3-(4-clorofenoxi)propil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(3-(4-metoxifenoxi)propil)hexanoico;  
 50 Ácido 2-amino-6-borono-2-(3-(4-fluorofenoxi)propil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(3-(4-nitrofenoxi)propil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-2-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)propil)-6-borono-hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)propil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(3-(3-metoxifenoxi)propil)hexanoico;  
 55 Ácido 2-amino-6-borono-2-(3-(3-fenoxifenoxi)propil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(3-(3-isopropilfenoxi)propil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-2-(3-(bifenil-4-iloxi)propil)-6-borono-hexanoico;  
 Ácido 2-amino-2-(3-(bifenil-3-iloxi)propil)-6-borono-hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(3-(3-(trifluorometil)fenoxi)propil)hexanoico;  
 60 Ácido 2-amino-6-borono-2-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)propil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(3-(2,6-difluorofenoxi)propil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(3-(o-toliloxi)propil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(3-(p-toliloxi)propil)hexanoico;  
 Ácido 4-(4-amino-8-borono-4-carboxioctiloxi)benzoico;  
 65 Ácido 2-amino-2-(3-(4-aminofenoxipropil)-6-borono-hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-(borono-2-(piridin-3-ilmetil)hexanoico;

- Ácido 2-amino-2-(benciloxietil)-6-borono-hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(2-metoxietil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(p-toliloxi)etil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(3-clorofenoxi)etil)hexanoico;  
 5 Ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-5-iloxi)etil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-((2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-il)metil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(3-metoxifenoxi)etil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(3-nitrofenoxi)etil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(3-(morfolinosulfonil)fenoxi)etil)hexanoico;  
 10 Ácido 2-amino-2-(2-(3-aminofenoxi)etil)-6-borono-hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(3-hidroxipropil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(4-boronobutil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-2-(4-boronobutil)hex-4-enoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(2-metoxietoxi)etil)hexanoico;  
 15 Ácido 2-amino-6-borono-2-metilhexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-isobutilhexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(hidroximetil)hexanoico;  
 Ácido (R)-2-amino-6-borono-2-(hidroximetil)hexanoico;  
 Ácido (S)-2-amino-6-borono-2-(hidroximetil)hexanoico;  
 20 Ácido 2-amino-2-(2-(benciloxi)-2-oxoetil)-6-borono-hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(2-metoxi-2-oxoetil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(cianometil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(2-oxobutil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(2-oxo-2-feniletal)hexanoico;  
 25 Ácido 2-amino-2-(2-(2-aminoetoxi)etil)-6-borono-hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(3-(piperidin-4-il)propil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(3-(piperazina-1-il)propil)hexanoico;  
 Ácido 2,6-diamino-2-(4-boronobutil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(2-(4-cianobenzamid)etoxi)etil)hexanoico;  
 30 Ácido 2-(2-(2-acetamidoetoxi)etil)-2-amino-6-borono-hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(2-(3-(3-metoxifenil)ureido)etoxi)etil)hexanoico;  
 Ácido 2-(3-(1-acetilpiperidin-4-il)propil)-2-amino-6-borono-hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(3-(1-(3-metoxifenilcarbamoil)piperidin-4-il)propil)hexanoico;  
 Ácido 2-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)propil)-2-amino-6-borono-hexanoico;  
 35 Ácido 2-amino-6-borono-2-(3-(4-(4-cianobenzoil)piperazina-1-il)propil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(3-(4-(3-metoxifenilcarbamoil)piperazin-1-il)propil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(4-(4-metilfenilsulfonamido)butil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(4-(3,5-difluorobenzamido)butil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-(benciloxicarbonilamino)-2-(4-boronobutil)hexanoico;  
 40 Ácido 6-acetamido-2-amino-2-(4-boronobutil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(4-(3-(3-metoxifenil)ureido)butil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-4-(2-hidroxiguanidino)-2-metilbutanoico;  
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido clorhídrico y trifluoroacético.

45 Los estereoisómeros L de los compuestos anteriores son realizaciones preferentes de la presente invención. Más particularmente, las realizaciones preferentes de la presente invención incluyen los compuestos análogos (S)-ABH o (S)-norNOHA (véase la FIG. 18), en que el (R)-protón se ha reemplazado estereoespecíficamente por un grupo R<sup>1</sup> como se describe en el presente documento. Estos derivados específicos poseen la mayor potencia para la inhibición o la arginasa (valores de K<sub>i</sub> más bajos, véase el Ejemplo 69, a continuación). El acoplamiento molecular de ambos enantiómeros en la estructura cristalina de la arginasa indicó que la sustitución estereoespecífica del grupo (R)-H dio como resultado un compuesto donde la cadena lateral de boronobutilo se puede unir cerca de los iones de dimanganeso en el sitio activo de la enzima, sin alterar las importantes interacciones del sitio activo. Los productos de la sustitución estereoespecífica del grupo (R)-H, sin embargo, se pueden describir como teniendo una configuración estereoquímica R- o S, dependiendo de la convención para la priorización de los cuatro sustituyentes en el carbono α. Como ejemplo, la realización preferente del compuesto **1a**o (véase el Ejemplo 41, a continuación) es un S-producto debido a que el grupo metilo tiene la prioridad más baja. Por otro lado, La realización preferente del compuesto **1d** (véase el Ejemplo 4, a continuación) es un R-producto debido a la mayor prioridad de la cadena lateral de fenoxipropilo que la cadena lateral de boronobutilo en el carbono α.

60 Además de los datos de los estudios de acoplamiento molecular, los datos de laboratorio para los enantiómeros individuales **1ar** y **1as** (véanse los Ejemplos 44, 45 y 69, más adelante) ilustran la importancia de la estereoquímica. Un intermedio racémico en la síntesis de los compuestos **1ar** y **1as** se resolvió mediante cromatografía quiral en compuestos enantioméricos individuales **47a** y **47b**. Al último pico de elusión se le asignó la configuración R para el compuesto basándose en la literatura precedente donde la estereoquímica absoluta estaba comprobada. Véase, Lee et al., Org Lett. 7: 1557-60 (2005); Jew et al., Agnew. Chem. Int. Ed. 43, 2382-85 (2004). Cada uno de los compuestos

enantioméricos individuales **47a** y **47b** se convirtió en los compuestos enantioméricos finales **1ar** y **1as**, respectivamente, mediante una inequívoca. Se ensayó la inhibición de arginasa de los compuestos finales **1ar** y **1as**. El enantiómero con la configuración *R* propuesta, compuesto **1ar**, poseía la mayor potencia como inhibidor de arginasa en dos órdenes de magnitud en comparación al compuesto **1as**. Estos datos biológicos fueron consistentes con el acoplamiento molecular para las realizaciones preferidas.

En determinadas divulgaciones,  $X^2$  es -S- u -O-.

En determinadas divulgaciones,  $X^2$  es -S-.

En determinadas divulgaciones,  $X^2$  es -O-.

En determinadas realizaciones preferidas de compuestos de la invención,  $X^2$  es -(NR<sup>2</sup>)-.

En determinadas realizaciones preferidas de compuestos de la invención,  $X^3$  es -S-.

En determinadas realizaciones preferidas de compuestos de la invención,  $X^3$  es -O-.

En determinadas realizaciones preferidas de compuestos de la invención,  $X^3$  es -(NR<sup>2</sup>)-.

En determinadas realizaciones preferidas de compuestos de la invención,  $R^2$  es H.

En determinadas realizaciones preferidas de compuestos de la invención,  $R^2$  es metilo.

En determinadas realizaciones preferidas de compuestos de la invención,  $R^2$  es etilo.

En determinadas realizaciones preferidas de compuestos de la invención,  $R^3$  es, independientemente, H, metilo o etilo.

En determinadas realizaciones preferidas de compuestos de la invención,  $R^3$  es H.

En determinadas realizaciones preferidas de compuestos de la invención,  $R^3$  es metilo.

En determinadas realizaciones preferidas de compuestos de la invención,  $R^3$  es etilo.

### Profármacos de inhibidores de arginasa

En determinadas realizaciones preferidas de los compuestos de la invención,  $R^1$  y el  $\alpha$ -carboxilato, cuando se toman juntos, forman una lactona que tiene de 4 a 7 átomos en el anillo, preferentemente una lactona con un anillo de 4 a 7 miembros. La lactona experimentaría hidrólisis *in vivo* para liberar la forma activa del inhibidor de arginasa. Por ejemplo, el inhibidor de la HMG-CoA reductasa lovastatina contiene una lactona con anillo de 6 miembros que experimenta hidrólisis a pH y temperatura gástricos (semivida de aproximadamente 1 hora) para formar el hidroxilácido farmacológicamente activo. Véase, por ejemplo, Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry, and Enzymology, Testa y Mayer, Eds. Wiley Interscience (2003). Por lo tanto, una forma de lactona es esencialmente una forma de profármaco de un compuesto de la invención.

En determinadas realizaciones de los compuestos de la invención,  $R^1$  puede ser un hidroxialqueno y, junto con el  $\alpha$ -carboxilato, puede formar una lactona cíclica, preferentemente anillos de 6 y 7 miembros, y el doble enlace puede ser parte de un anillo aromático, como se muestra a continuación en las FIG. 1-2. El anillo aromático puede, de otro modo, estar sin sustituir ( $M = H$ ), o puede estar sustituido por grupos donantes de electrones tales como -NH<sub>2</sub> o -CH<sub>3</sub>, o por grupos de extracción de electrones tales como -NO<sub>2</sub> o -Cl, para modificar la estabilidad del enlace éster de la lactona para la hidrólisis *in vivo*. Esta sustitución se puede hacer en cualquier posición en el anillo aromático; las sustituciones en las posiciones *orto* o *para* con respecto al oxígeno fenólico permitirían efectos directos de resonancia con determinados grupos  $M$  (por ejemplo, -NH<sub>2</sub> o -NO<sub>2</sub>) para modular la reactividad del enlace éster. En el caso del anillo de 6 miembros, con  $M = H$ , el esqueleto del sistema de anillo bicíclico es el de la dihidro-cumarina. La dihidrocumarina no sustituida tiene una semivida de aproximadamente 1 hora a 37 °C en el estómago, por lo que la hidrólisis de la dihidrocumarina *in vivo* liberará la forma activa del inhibidor de arginasa en una escala de tiempo terapéuticamente relevante. La preparación de derivados de dihidrocumarina sustituidos en 3 y disustituidos en 3,3 puede prepararse mediante técnicas convencionales, tales como las divulgadas en Murakata *et al.*, Chem. Pharm. Bull. 47, 1380-83 (1999). Los profármacos de lactona cíclica también pueden prepararse en conformidad con la síntesis general descrita en la patente de Estados Unidos N.º 3.161.655 (15 de diciembre de 1964), tal como el Ejemplo 11 de la misma.

### Composiciones farmacéuticas de inhibidores de arginasa

En determinadas realizaciones, la invención se refiere a composiciones, que comprenden: al menos un compuesto de fórmula IA o fórmula IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un vehículo farmacéuticamente

aceptable.

En otras realizaciones, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas, que comprenden:

al menos un compuesto de fórmula IA o fórmula IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

5 al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En general, el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo estará presente en una cantidad eficaz. En general, el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo estará presente a un nivel de aproximadamente el 0,1 %, en peso, a aproximadamente el 90 % en peso, basado en el peso total de la composición farmacéutica. Preferentemente, el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo estará presente a un nivel de al menos aproximadamente el 1 %, en peso, basado en el peso total de la composición farmacéutica. Más preferentemente, el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo estará presente a un nivel de al menos aproximadamente el 5 %, en peso, basado en el peso total de la composición farmacéutica. Incluso más preferentemente, el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo estará presente a un nivel de al menos aproximadamente el 10 %, en peso, basado en el peso total de la composición farmacéutica. Incluso aún más preferentemente, el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo estará presente a un nivel de al menos aproximadamente el 25 %, en peso, basado en el peso total de la composición farmacéutica.

Las realizaciones de la invención también incluyen terapias de combinación, que incluyen la coadministración de un inhibidor de la arginasa de este documento con otro medicamento. Más particularmente, la expresión "terapia de combinación" se refiere a la administración de dos o más agentes o compuestos terapéuticos para tratar una afección o un trastorno terapéutico descrito en la presente divulgación. Dicha administración incluye el uso de cada tipo de agente terapéutico de una manera coincidente o simultánea. Dicha administración incluye el uso de cada tipo de agente terapéutico en la misma forma farmacéutica unitaria o en formas farmacéuticas unitarias separadas. En cualquier caso, el régimen de tratamiento proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de fármacos en el tratamiento de las afecciones o trastornos descritos en el presente documento.

Por consiguiente, en determinadas realizaciones, la invención se refiere a composiciones, que comprenden:

una composición que comprende un compuesto de fórmula IA o fórmula IB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

30 un inhibidor de la fosfodiesterasa 1 (PDE1), un inhibidor de la fosfodiesterasa 2 (PDE2), un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) o un inhibidor no específico de la PDE que inhibe a la PDE1, la PDE2, la PDE5 o una combinación de los mismos; y un excipiente farmacéuticamente aceptable opcional.

35 Los inhibidores de la arginasa de la invención son útiles en el tratamiento de pacientes que no responden a los inhibidores de la PDE5 debido a que la arginasa funciona en una fase más temprana en la ruta que conduce a la relajación dependiente de ON del tejido muscular liso genital necesaria para la excitación sexual.

Los inhibidores de la fosfodiesterasa 1 (PDE1) adecuados incluyen 5E3623 (disponible en Eisai), BAY 383045 (disponible en Bayer), HFV 1017 2,3-dihidroxi-succinato del éster etílico del ácido (7-bencenosulfonilamino-3a-etil-1,2,3,3a,10,11b-hexahidro-11H-5a,11a-diaza-benzo[cd]fluoranten-5-carboxílico disponible en Daiichi Fine Chemical), KF 19514 (5-fenil-3-(3-piridil) metil-3H-imidazo[4,5-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona disponible de Kyowa Hakko y SCH 51866 ((cis-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-2-[4-(trifluorometil)fenilmetil]-5-metil-ciclopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-ona) disponible en Schering-Plough).

45 Los inhibidores de la fosfodiesterasa 2 (PDE2) incluyen BAY 607550 (2-(3,4-Dimetoxi-bencil)-7-[1-(1-hidroxi-etil)-4-fenil-butil]-5-metil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona disponible en Bayer).

50 Los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) adecuados incluyen sildenafil (vendido con el nombre comercial Viagra™), vardenafilo (vendido con el nombre comercial Levitra™), tadalafilo (vendido con el nombre comercial Cialis™), mirodenafilo, udenafilo, avanafilo, dasantafilo, NM 702 clorhidrato de (4-bromo-6-[3-(4-cloro-fenil)-propoxi]-5-[[piridin-3-ilmetil]-amino]-2H-piridazin-3-onadisponible en Nissan Chemical Industries), SLx-2101 (disponible en Surface Logix) y UK 369003 (disponible en Pfizer).

55 Los inhibidores no específicos de la PDE adecuados que inhiben la PDE1, la PDE2, la PDE5 o una combinación de los mismos incluyen amlexanox, citrato de cafeína, doxofilina, levosimendán, mopidamol, pentoxifilina, pemobendán, propentofilina, vesnarinona y ibudilast.

60 Dichas composiciones se preparan en conformidad con procedimientos farmacéuticos aceptables, tales como se describe en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17ª edición, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985). Los vehículos farmacéuticamente aceptables son los que son compatibles con los otros ingredientes en la formulación y son biológicamente aceptables.

65 En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral o parenteral, puros o en combinación con vehículos farmacéuticos convencionales. Los vehículos sólidos aplicables pueden incluir una o

más sustancias que también pueden actuar como agentes aromatizantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, cargas, emolientes, adyuvantes de compresión, aglutinantes o agentes disgregantes de comprimidos o un material de encapsulación. En los polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido que se mezcla con el ingrediente activo finamente dividido. En comprimidos, el principio activo se mezcla con un vehículo que tiene las propiedades de compresión necesarias en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados. Los polvos y comprimidos contienen preferentemente hasta el 99 % del principio activo. Los vehículos sólidos adecuados incluyen, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polivinilpirrolidina, ceras de bajo punto de fusión y resinas de intercambio iónico.

Los vehículos líquidos pueden usarse en la preparación de soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires. El principio activo de la presente invención puede disolverse o suspenderse en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable tal como agua, un disolvente orgánico, una mezcla de ambos o aceites u grasa farmacéuticamente aceptables. El vehículo líquido puede contener otros aditivos farmacéuticos adecuados, tales como solubilizantes, emulsionantes, tampones, conservantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, colores, reguladores de la viscosidad, estabilizantes y osmorreguladores. Los ejemplos adecuados de vehículos líquidos para administración oral y parenteral incluyen agua (en particular, que contienen aditivos como los anteriormente, por ejemplo, derivados de celulosa, preferentemente una solución carboximetilcelulosa de sodio), alcoholes (incluyendo alcoholes monohídricos y alcoholes polihídricos, por ejemplo, glicoles) y sus derivados, y aceites (por ejemplo, aceite de coco fraccionado y aceite de cacahuete). Para la administración parenteral, el vehículo también puede ser un éster oleoso tal como oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los vehículos líquidos estériles se usan en composiciones en forma líquida estéril para la administración parenteral.

Las composiciones farmacéuticas líquidas, que son soluciones o suspensiones estériles, se pueden administrar mediante, por ejemplo, inyección intramuscular, intraperitoneal o subcutánea. Las soluciones estériles también se pueden administrar por vía intravenosa. La administración oral puede ser en forma de composición líquida o sólida.

Preferentemente, la composición farmacéutica está en una forma farmacéutica unitaria, por ejemplo, como comprimidos, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos o supositorios. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del principio activo; las formas farmacéuticas unitarias pueden ser composiciones envasadas, por ejemplo, polvos envasados, viales, ampollas, jeringas precargadas o sobrecitos que contienen líquidos. La forma farmacéutica unitaria puede ser, por ejemplo, una cápsula o comprimido por sí misma, o puede ser el número apropiado de una cualquiera de tales composiciones en forma envasada.

En otra realización de la presente invención, los compuestos útiles en la presente invención pueden coadministrarse a un mamífero con uno o más de otros agentes activos farmacéuticos, tales como los agentes que se usan para tratar cualquier otra afección médica presente en el mamífero. Los ejemplos de tales agentes activos farmacéuticos útiles para tales terapias de combinación incluyen agentes para aliviar el dolor, agentes antiangiogénicos, agentes antineoplásicos, agentes antidiabéticos, agentes antifécciosos o agentes gastrointestinales, o combinaciones de los mismos.

El uno o más de otros agentes farmacéuticos activos se pueden administrar en una cantidad terapéuticamente eficaz de forma simultánea (tal como individualmente al mismo tiempo, o juntos en una composición farmacéutica), o de forma sucesiva con uno o más compuestos de la presente invención.

La vía de administración puede ser cualquier vía, que transporte de forma eficaz el compuesto activo de la invención al sitio de acción apropiado o deseado, tal como oral, nasal, pulmonar, transdérmica, tal como suministro pasivo o iontoforético, o parenteral, por ejemplo, rectal, de liberación prolongada, subcutáneo, intravenoso, intrauretral, inyección intramuscular, intranasal, solución oftálmica o una pomada. Adicionalmente, la administración del compuesto de fórmula la o fórmula lb con otros principios activos puede ser coincidente o simultánea.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones en forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosis. Forma de dosificación unitaria, como se usa en el presente documento, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para el paciente a tratar; conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada del péptido calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico necesario. La especificación para las formas de dosificación unitaria de la invención está dictada por y depende directamente de las características singulares del compuesto activo y del efecto terapéutico particular a lograr, y de las limitaciones inherentes en la técnica de composición de tal compuesto activo para el tratamiento de los pacientes.

Las composiciones farmacéuticas pueden incluirse en un recipiente, paquete o dosificador, junto con instrucciones para su administración.

Normalmente, las dosificaciones de los compuestos de la invención que se pueden administrar a un animal, preferentemente un ser humano, varían de una cantidad de 1 microgramo a aproximadamente 100 miligramos por

kilogramo de peso corporal del animal. La dosificación precisa administrada variará dependiendo de varios factores, incluyendo, pero sin limitación, el tipo de animal y el tipo de trastorno a tratar, la edad del animal y la vía de administración. Preferentemente, la dosificación del compuesto varía de una cantidad de aproximadamente 10 microgramos a aproximadamente 10 miligramos por kilogramo de peso corporal del animal. Más preferentemente, la dosificación varía de aproximadamente 100 microgramos a aproximadamente 5 miligramos por kilogramo de peso corporal del animal.

Normalmente, los compuestos de la invención se pueden administrar a un animal tan frecuentemente como varias veces al día o se pueden administrar menos frecuentemente, tal como una vez al día, una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez al mes o incluso menos frecuentemente, tal como una vez cada varios meses o incluso una vez al año, o menos. La frecuencia de la dosis será fácilmente evidente para el experto en la materia y dependerá de varios factores, tal como, pero sin limitación, del tipo y la gravedad del trastorno que se esté tratando, el tipo y la edad del animal, etc.

#### 15 *Usos diagnósticos de los inhibidores de arginasa*

El diagnóstico médico por imágenes se han vuelto un elemento fundamental de la atención sanitaria moderna. Las técnicas de obtención de imágenes mediante ecografías, radionúclidos, rayos X y resonancia magnética, facilitan el diagnóstico de las enfermedades. Los productos farmacéuticos de diagnóstico, frecuentemente llamados medios de contraste, pueden administrarse a un paciente en lugar de un inhibidor terapéutico de la arginasa o pueden administrarse de forma simultánea simultáneamente con un agente terapéutico a un paciente para aumentar la utilidad de la técnica de obtención de imágenes en sí. Dichos agentes para la obtención de imágenes actúan modificando la energía o el modo en que la energía interactúa con los tejidos. El diagnóstico médico por imágenes con frecuencia utiliza medios de contraste dirigidos que, al unirse o localizarse en sitios dentro del cuerpo de forma selectiva, ayudan a resolver una imagen de interés diagnóstico.

Los medios de contraste dirigidos para el diagnóstico por imágenes generalmente consisten en una fracción de direccionamiento marcada con una fracción de obtención de imágenes detectable. Dichas fracciones para la obtención de imágenes detectables incluyen etiquetas fluorescentes; colorantes radiopacos (por ejemplo, compuestos aromáticos yodados), elementos radioactivos tales como  $^3\text{H}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{129}\text{I}$ ; o metales radioactivos o paramagnéticos quelados útiles para el diagnóstico, tales como Gd(III), Mn(II), Tc-99m, Re-186, Re-188, In-111 o Ga-67. Los ejemplos de agentes de diagnóstico por imágenes útiles de la invención incluyen compuestos de acuerdo con las fórmulas IA, IB, la y Ib, donde al menos un átomo de hidrógeno del grupo  $\text{R}^1$  se ha sustituido por una de las fracciones de obtención de imágenes anteriores.

La fracción de direccionamiento porta el marcador al sitio de diagnóstico de interés, donde se detecta, por ejemplo, mediante RM, ecografía, TC u obtención de imágenes con radionúclidos (incluyendo TCEFS y PET (forma siglada de *positron emission tomography*: tomografía por emisión de positrones). En determinadas realizaciones preferentes de los compuestos de fórmula IA o fórmula IB, Y es un resto de una fracción con la que se pueden obtener imágenes seleccionado del grupo que consiste en un radioisótopo emisor de rayos gamma, un radioisótopo emisor de positrones, un medio de contraste para la obtención de imágenes por resonancia magnética, un medio de contraste para rayos X o un agente de contraste de ultrasonidos.

Mediante el uso de un inhibidor de la arginasa adecuado conjugado con una fracción con la que se pueden obtener imágenes, la actividad arginasa endógena se puede observar visualmente en el cuerpo de un paciente en tiempo real. Para ser eficaz, la fracción con la que se pueden obtener imágenes no debe interferir significativamente con la unión del inhibidor derivatizado de la arginasa a su sustrato. Por ejemplo, el conjugado de inhibidor de la arginasa-fracción con la que se pueden obtener imágenes generalmente tendrá una  $K_i$  de aproximadamente 1000 nM o menos.

En determinadas realizaciones preferentes de los compuestos de fórmula IA o fórmula IB,  $\text{R}^1$  es un derivado del mismo marcado con fluorescencia.

En determinadas realizaciones de la invención, una sonda espectroscópica, tal como una fracción fluorescente o una fracción o complejo sensible para RMN o RM, está unida covalentemente como grupo  $\text{R}^1$  a través de un enlazador flexible suficientemente largo como para que la sonda no produzca interacciones desfavorables con la superficie de la proteína. Dicha sonda espectroscópica sería una herramienta de diagnóstico útil para la determinación no invasiva de la sobreexpresión de arginasa, como se observa en determinadas enfermedades, tal como, por ejemplo, asma (sobreexpresión de arginasa en las vías respiratorias), cánceres (sobreexpresión de arginasa en determinados cánceres de mama, cáncer de colon y similares), o determinadas infecciones bacterianas internas (por ejemplo, *H. pylori* sobreexpresa arginasa bacteriana para evadir la respuesta inmunitaria en las úlceras de estómago en el ser humano).

En otros aspectos, la invención se refiere al compuesto o la composición de la invención para su uso en el diagnóstico de la sobreexpresión de arginasa en un paciente, donde dicho método comprende la etapa de: administrar a dicho paciente una cantidad eficaz desde el punto de vista diagnóstico del compuesto o la composición de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en que R<sup>1</sup> es -L-Y y donde Y es una fracción con la que se pueden obtener imágenes seleccionada del grupo que consiste en un isótopo emisor de rayos gamma, radioisótopo emisor de positrones, medio de contraste para rayos X, medio de contraste para la obtención de imágenes por resonancia magnética, agente de excitación de resonancia de espín, agente de contraste de ultrasonido, agente fluorescente, agente cromóforo y agente generador de microburbujas de gas; y obtener imágenes de dicho paciente.

En determinadas realizaciones preferentes, la sobreexpresión de arginasa está asociada con asma, cáncer, infecciones bacterianas o combinaciones de los mismos.

En otras divulgaciones, la invención se refiere a métodos de diagnóstico de la sobreexpresión de arginasa en un paciente, que comprenden la etapa de:

administrar a dicho paciente una cantidad eficaz desde el punto de vista diagnóstico de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en que Y es una fracción con la que se pueden obtener imágenes; y obtener imágenes de dicho paciente.

En determinadas realizaciones preferentes, la sobreexpresión de arginasa está asociada con asma, cáncer, infecciones bacterianas o combinaciones de los mismos.

En determinadas divulgaciones, la invención se refiere a métodos de radiodiagnóstico por imágenes de un paciente, que comprende las etapas de:

administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la invención;

donde Y es una fracción con la que se pueden obtener imágenes; y

explorar a dicho paciente utilizando un dispositivo de radiodiagnóstico por imágenes.

Adicionalmente, se divulgan métodos para inhibir la arginasa, que comprenden la etapa de: poner en contacto dicha arginasa con un compuesto de la invención o una sal del mismo.

En determinadas realizaciones, la arginasa es de levadura, bacteriana, parasitaria o de mamífero. En otras realizaciones determinadas, la arginasa de mamífero es una arginasa de tipo I humana o una arginasa de tipo II humana (por ejemplo, arginasa del pene humano).

En determinados aspectos, la invención se refiere a composiciones de diagnóstico, que comprenden:

una cantidad eficaz desde el punto de vista diagnóstico del compuesto o de la composición de la invención; en que R<sup>1</sup> es -L-Y y donde Y es una fracción con la que se pueden obtener imágenes seleccionada del grupo que consiste en un isótopo emisor de rayos gamma, radioisótopo emisor de positrones, medio de contraste para rayos X, medio de contraste para la obtención de imágenes por resonancia magnética, agente de excitación de resonancia de espín, agente de contraste de ultrasonido, agente fluorescente, agente cromóforo y agente generador de microburbujas de gas.

#### *Usos terapéuticos de los inhibidores de arginasa*

La invención se basa en el descubrimiento de compuestos que inhiben la actividad enzimática de la arginasa. Estos compuestos, que no se sabía anteriormente que inhibieran esta enzima (y que no se sabía que tuvieran ningún uso), son útiles para una diversidad de aplicaciones en medicina e investigación.

Los compuestos, composiciones y métodos de la invención son útiles para inhibir la actividad de la arginasa, incluyendo, pero sin limitación, la arginasa de mamífero (por ejemplo, ser humano), levadura y bacterias (tales como *H. pylori*). Los compuestos, composiciones y métodos descritos en el presente documento se pueden usar para inhibir la actividad de la arginasa *in vitro* o *in vivo*, por ejemplo, en un ser humano. Estas composiciones también pueden usarse para tratar un trastorno caracterizado por una actividad de la arginasa anormalmente alta en un tejido de un mamífero o por una actividad de la óxido nítrico sintasa anormalmente baja en un tejido del mamífero, preferentemente un ser humano. "Inhibición" de la arginasa por un inhibidor de arginasa, como se usa en el presente documento, significa una reducción en el nivel de actividad de la arginasa en presencia del inhibidor, en comparación con el nivel de actividad de la arginasa en ausencia del inhibidor.

Existe un gran número de enfermedades asociadas a la arginasa, algunas de las cuales se enumeran a continuación. Están vinculadas con uno, dos o los tres fenómenos relacionados con la actividad de la arginasa constitutiva o regulada al alza descritos anteriormente. Muchas de estas enfermedades se caracterizan por dos o incluso tres de los fenómenos de forma simultánea o secuencial, por ejemplo, la proliferación celular y la acumulación de tejido fibrótico pueden provocar rigidez de las vías respiratorias o el tejido vascular en un estado constreñido, de forma que es más difícil lograr la relajación dependiente de ON. Por consiguiente, los compuestos de la invención se pueden usar para tratar afecciones asociadas con un nivel anormalmente alto de la actividad de la arginasa o un nivel anormalmente bajo de la actividad de la ON sintasa. Un "nivel anormalmente alto de la actividad de la arginasa", como se usa en el presente documento, significa un nivel de actividad de la arginasa que supera el nivel encontrado en el tejido normal cuando el tejido normal no presenta un fenotipo de trastorno relacionado con la arginasa. Un "nivel anormalmente bajo de la actividad de la ON sintasa", como se usa en el presente documento, significa un nivel de actividad de ON sintasa que es menor que el que se encuentra en tejido normal cuando el tejido normal no presenta un fenotipo de trastorno relacionado con la ON sintasa.

Por ejemplo, los inhibidores de la arginasa descritos en el presente documento pueden ser útiles en el tratamiento, la prevención, la atención o el diagnóstico de una o más de las siguientes enfermedades, afecciones o dolencias, cada una de las cuales se discute individualmente a continuación: (1) enfermedades gastrointestinales, (2) enfermedad inflamatoria pulmonar, (3) trastorno de la excitación sexual, (4) trastorno cardiovascular, (5) enfermedades provocadas por microorganismos patógenos, (6) trastornos inmunitarios, (7) cáncer, (8) trabajo de parto prematuro, (9) enfermedad de Reynaud, (10) psoriasis, (11) artritis reumatoide y (12) enfermedad de Peyronie, entre otros. Cada una de estas afecciones se discute a continuación.

### 1. Enfermedades gastrointestinales

Se ha asociado el aumento de la actividad de la arginasa con la fisiopatología de varias afecciones, incluyendo la alteración de la relajación mediada por nervios no adrenérgicos y no colinérgicos (NANC) del músculo liso gastrointestinal. Puede usarse un inhibidor de la arginasa para aliviar tal alteración administrando el inhibidor a un mamífero que experimente tal alteración o a un mamífero que se anticipa que experimente tal alteración (por ejemplo, un ser humano aquejado de un trastorno de la movilidad gastrointestinal).

Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de trastornos de la movilidad gastrointestinal, lo que se basa en la observación de que la arginasa está presente en el músculo oposum del esfínter del ano interno de la zarigüeya y que el conocido inhibidor de la arginasa, ABH, ha demostrado relajar este músculo. Véase, por ejemplo, Baggio *et al.*, J. Pharm. Exp. Ther. 290, 1409-16 (1999).

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de la enfermedad inflamatoria intestinal (por ejemplo, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa). De hecho, se ha demostrado que la EII se caracteriza por una actividad de la arginasa aumentada y una disfunción endotelial. Véase, por ejemplo, Horowitz *et al.*, Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 292, G1323-36 (2007).

Asimismo, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de las úlceras gástricas, debido a que la bacteria que provoca las úlceras estomacales, *Helicobacter pylori*, presenta una actividad de la arginasa aumentada en la colonización, para evadir la respuesta inmunitaria humana. Véase, por ejemplo, Gobert *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 98,13844-49 (2001).

### 2. Enfermedades inflamatorias pulmonares

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención del asma basándose en la observación de que la arginasa está regulada al alza en las vías respiratorias asmáticas. Véase, por ejemplo, Zimmermann y Rothenberg, Eur. J. Pharmacol. 533, 253-62 (2006). Adicionalmente, el tratamiento de cobayas con ABH por nebulizador en un modelo de asma alérgica previene la hiperreactividad de las vías respiratorias. Véase, por ejemplo, Maarsingh, "Arginase: A Novel Key Enzyme in the Pathophysiology of Allergic Asthma," lectura de Tesis de Doctorado, Capítulo 9, University of Groningen, Países Bajos (2006); Maarsingh *et al.*, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 178, 565-73 (2008). El fenotipo del asma se caracteriza por la constricción de las vías respiratorias, la hiperplasia del músculo liso de las vías respiratorias y la acumulación crónica de tejido fibrótico; un inhibidor de la arginasa puede relajar el músculo liso de las vías respiratorias y atenuar la hiperplasia celular y la fibrosis.

Adicionalmente, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de la fibrosis pulmonar inducida químicamente, debido a que las arginasas I y II están inducidas en la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina para proporcionar más L-ornitina para la biosíntesis de colágeno. Véase, por ejemplo, Endo *et al.*, Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 285, L313-21 (2003).

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de la fibrosis pulmonar idiopática, basado en la observación de que se observa regulación al alza inducida por virus de la arginasa I en un modelo animal. Véase, por ejemplo, Mora *et al.*, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 35,466-73 (2006).

Adicionalmente, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de las fibrosis quística. La actividad aumentada de la arginasa en la expectoración contribuye a la deficiencia de ON en la enfermedad pulmonar por fibrosis quística; la actividad de la arginasa también contribuye a la fibrosis. Véase, por ejemplo, Graseman *et al.*, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 172, 1523-28 (2005).

### 3. Trastornos de la excitación sexual

La disfunción eréctil afecta a la mitad de la población masculina mayor de cuarenta años. Esta dolencia a menudo es el resultado de defectos en la compleja cascada de reacciones catalizadas por enzimas que rige el flujo de sangre hacia dentro y fuera del cuerpo cavernoso, una cámara de tejido muscular y esponjoso que se llena de sangre en el pene erecto. Los defectos que comprometen el flujo de sangre en el cuerpo cavernoso a menudo se producen como complicaciones secundarias relacionadas con otros problemas de salud, tales como cardiopatía, hipertensión, diabetes, el uso de determinados medicamentos, y similares.

En una realización importante, la invención se refiere al uso de un inhibidor de la arginasa descrito en el presente documento para potenciar la función eréctil del pene en un mamífero (preferentemente un ser humano masculino) o para aliviar la disfunción eréctil en un mamífero. El ON es un importante regulador de la función eréctil y media la neurotransmisión NANC en el músculo liso del cuerpo cavernosos del pene, lo que conduce a una rápida relajación, lo que a su vez conduce a la erección. La ON sintasa, que cataliza la oxidación de L-arginina para formar L-citrulina y ON, es, por este motivo, una enzima clave en la fisiología del músculo liso del pene. La arginasa cataliza la hidrólisis de la L-arginina para formar L-ornitina y urea. La arginasa regula la actividad de la ON sintasa al afectar la cantidad de L-arginina disponible para la oxidación catalizada por la actividad de la ON sintasa. Por lo tanto, la inhibición de la actividad de la arginasa puede potenciar la actividad de la ON sintasa, potenciando de este modo la relajación del músculo liso dependiente de ON en el cuerpo cavernoso y potenciando la erección del pene.

La arginasa está presente en el cuerpo cavernoso del pene del conejo y humano, y ABH potencia la relajación dependiente de ON de este tejido. Véase, por ejemplo, Cox *et al.*, *Nature Struct. Biol.* 6, 1043-47 (1999), El inhibidor de arginasa, ABH, potencia la respuesta eréctil en conejos macho vivos. Véase, por ejemplo, Cama *et al.*, *Biochemistry* 42,8445-51 (2003). La arginasa II está regulada al alza en el cuerpo cavernoso del hombre diabético, lo que da como resultado una biosíntesis de ON reducida, lo que, a su vez, conduce a la disfunción eréctil; la administración de ABH en experimentos *ex vivo* restablece la biosíntesis de ON. Véase, por ejemplo, Bivalacqua *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 283, 923-27 (2001). La arginasa I está regulada al alza en el pene de ratones de edad avanzada y altera la función eréctil. Véase, por ejemplo, Bivalacqua *et al.*, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 292, H1340-51 (2007).

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención del trastorno de la excitación sexual femenina. El inhibidor de arginasa, ABH, potencia la respuesta de congestión en los genitales de conejos hembra vivos. Véase, por ejemplo, Cama *et al.*, *Biochemistry* 42, 8445-51 (2003).

#### 4. Trastornos cardiovasculares

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de la disfunción vascular endotelial en la aterosclerosis, hipertensión, la hipercolesterolemia y la diabetes. La arginasa modula la actividad de la ONS mediante la regulación de la disponibilidad de L-arginina y los efectos perjudiciales de la arginasa pueden bloquearse mediante un inhibidor de la arginasa. Véase, por ejemplo, Berkowitz *et al.*, *Circulation* 108, 2000-06 (2003); Yang y Ming, *Clin. Med. Res.* 4,53-65 (2006). El aumento de la actividad de la arginasa en la diabetes contribuye a la disfunción endotelial vascular al disminuir la disponibilidad de L-arginina para la ON sintasa. Véase, por ejemplo, Romero *et al.*, *Circ. Res.* 102, 95-102 (2008). La inhibición de la arginasa atenúa la hipertensión en ratas de hipertensas de forma espontánea. Véase, por ejemplo, Demougeot *et al.*, *J. Hypertens.* 23,971-78 (2005). Otras afecciones importantes incluyen lesión por isquemia-reperfusión, enfermedad vascular periférica (VP), arteriopatía periférica (AP) y hemorragia en el espacio subaracnoideo. La arginasa se ha identificado como una nueva diana farmacológica para el tratamiento de la aterosclerosis. Véase, por ejemplo, Yang y Ming, *Curr. Hypertension Rep.* 8, 54-59 (2006).

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de la hipertensión arterial pulmonar. La actividad de la arginasa elevada contribuye a la disfunción endotelial vascular al comprometer la disponibilidad de L-arginina para la ON sintasa. Véase, por ejemplo, Morris *et al.*, *Adv. Pulmonary Hypertension* 5,31-36 (2007).

#### 5. Enfermedades provocadas por microorganismos patógenos

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de la tripanosomiasis africana, la enfermedad de Chagas, la leishmaniosis, la malaria y otras enfermedades provocadas por microorganismos patógenos. Las enzimas biosintéticas de las poliaminas son esenciales para el crecimiento y la supervivencia de los protozoos. Véase, por ejemplo, Heby *et al.*, *Biochem. Soc. Trans.* 31,415-19 (2003). La arginasa es esencial para viabilidad. Véase, por ejemplo, Roberts *et al.*, *J. Biol. Chem.* 279, 23668-78 (2004). Por lo tanto, los inhibidores de las arginasas protozoarias pueden destruir a los protozoos.

Adicionalmente, determinadas bacterias hidrolizan D-arginina con una enzima conocida como D-arginasa, también conocida como guanidinobutirasa, Arakawa *et al.*, *J. Biochem.* 133, 33-42 (2003), y se espera que los D-estereoisómeros de los compuestos de fórmula IA y IB sean inhibidores eficaces de esta hidrólisis. Adicionalmente, los compuestos de fórmula IA y IB también serían adecuados como agentes antibacterianos debido a que se espera que presenten propiedades antibacterianas, por ejemplo, contra la guanidinobutirasa de *Pseudomonas aeruginosa*. Véase, Nakada e Itoh, *J. Bacteriol.* 184, 3377-84 (2002).

La arginasa puede inhibirse en levaduras poniendo en contacto las levaduras con la composición de la invención. La inhibición de la arginasa en levaduras sirve para minimizar la producción de urea durante la fermentación de bebidas alcohólicas.

#### 6. Trastornos inmunitarios

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de la esclerosis múltiple y posiblemente de otras enfermedades autoinmunitarias, basándose en la observación de que la arginasa I está regulada al alza en un modelo animal de esclerosis múltiple (encefalomielitis autoinmunitaria experimental) y en que la administración del inhibidor de la arginasa ABH mejora la puntuación de la enfermedad de los animales. Véase, por ejemplo, Xu *et al.*, *Immunology* 110, 141-48 (2003).

#### 7. Cáncer

La tolerancia inducida por el tumor altera la eficacia terapéutica de la inmunoterapia; un mecanismo que conduce a la tolerancia de los linfocitos T es la generación de células supresoras derivadas de mieloides (CSDM), que producen arginasa, agotando de este modo de L-arginina el microentorno tumoral, lo que altera la función y la transducción de señales en los linfocitos T. Como resultado se produce anergia de los linfocitos T. De forma notable, la actividad de la arginasa es un mecanismo de evasión del sistema inmunitario que también comparten determinadas bacterias, por ejemplo, *Helicobacter pylori*. Las CSDM son consideradas el "baluarte del cáncer contra el ataque inmunitario". Véase, por ejemplo, Marx, *Science* 319, 154-56 (2008),

Por consiguiente, la arginasa está regulada al alza en los siguientes tipos de cáncer, los cuales pueden tratarse con un inhibidor de la arginasa descrito en el presente documento; carcinoma de células renales (véase, por ejemplo, Zea *et al.*, *Cancer Res.* 65,3044-48 (2005); Ochoa *et al.*, *Clin. Cancer Res.* 13,721s-26s (2007)); cáncer de próstata (véase, por ejemplo, Bronte *et al.*, *J. Exp. Med.* 201, 1257-68 (2005) (la inhibición de la arginasa con N-hidroxi-L-arginina facilita la inmunoterapia tumoral); cáncer colorrectal (véase, por ejemplo, Leu y Wang, *Cancer* 70, 733-36 (1992); Bronte y Zanovello, *Nature Rev. Immunol.* 5,641-54 (2005)); cáncer de mama (véase, por ejemplo, Singh *et al.*, *Cancer Res.* 60,3305-12 (2000); Bronte y Zanovello, *Nature Rev. Immunol.* 5,641-54 (2005) (el inhibidor de la arginasa, N-hidroxi-L-arginina, inhibe la proliferación celular e induce la apoptosis)); cáncer de piel (cánceres de células escamosas y de células basales) (véase, por ejemplo, Gokmen *et al.*, *J. Lab. Clin. Med.* 137, 340-44 (2001); Bronte y Zanovello, *Nature Rev. Immunol.* 5, 641-54 (2005)); cáncer de pulmón (véase, por ejemplo, Rodriguez *et al.*, *J. Exp. Med.* 202, 931-39 (2005); Bronte y Zanovello, *Nature Rev. Immunol.* 5,641-54 (2005)); cáncer de ovario (véase, por ejemplo, Melichar *et al.*, *I. Translational Med.* 1,1-5 (2003) (doi: 10.11861479-5876-1-5)); y cáncer gástrico (véase, por ejemplo, Wu *et al.*, *Life Sci.* 51, 1355-61 (1992)); entre otros.

#### 8. Atención del trabajo de parto prematuro

La potenciación de la relajación del músculo liso uterino con un inhibidor de la arginasa puede ser útil en la atención del trabajo de parto prematuro.

#### 9. Enfermedad de Reynaud

La enfermedad de Reynaud es una enfermedad de la microvasculatura. Debido a que la administración subcutánea del inhibidor de la arginasa BEC (que es un análogo de ABH) en los seres humanos es vasodilatadora y potencia la circulación, un inhibidor de la arginasa puede ser útil en el tratamiento de la enfermedad de Reynaud. Véase, por ejemplo, Holowatz *et al.*, *J. Physiol.* 574, 573-81 (2006).

#### 10. Psoriasis

La arginasa I está altamente sobreexpresada en la epidermis psoriásica hiperproliferativa en la piel humana y, por lo tanto, los inhibidores de la arginasa pueden ser útiles en el tratamiento de la psoriasis. Véase, por ejemplo, Bruch-Gerharz *et al.*, *Am. J. Pathology* 162, 203-11 (2003).

#### 11. Artritis reumatoide

La arginasa II está regulada al alza en el líquido sinovial de pacientes humanos y, por lo tanto, los inhibidores de la arginasa pueden ser útiles en el tratamiento de la artritis. Véase, por ejemplo, Huang *et al.*, *Kaohsiung J. Med. Sci.* 17, 358-63 (2001); Corraliza y Moncada, *J. Rheumatol.* 29, 2261-65 (2002).

#### 12. Enfermedad de Peyronie

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Peyronie. La arginasa II está regulada al alza en el pene de rata en un modelo animal para esta enfermedad. Véase, por ejemplo, Bivalacqua *et al.*, *J. Andrology* 22,497-506 (2001). Aunque este trastorno puede contribuir a la disfunción eréctil, es principalmente una afección inflamatoria en que se acumula tejido fibrótico en el pene.

#### 13. General

La composición de la invención puede utilizarse para tratar un trastorno en un mamífero, donde el trastorno está asociado con la expresión de un nivel anormalmente alto de actividad de la arginasa en un tejido del mamífero. Debido a que la actividad de la ON sintasa está regulada de manera recíproca con respecto a la actividad de la arginasa en los

mamíferos, de forma más particular en los seres humanos, los compuestos y composiciones de la invención puede utilizarse para tratar un trastorno en un mamífero, donde el trastorno está asociado con la expresión de un nivel anormalmente bajo de la actividad de la ON sintasa en un tejido del mamífero. Dado que la interacción recíproca de la arginasa y la ON sintasa tiene consecuencias para la función del músculo liso, también se contempla en la invención el uso de los compuestos descritos en el presente documento para la regulación de la actividad del músculo liso en un animal. Por supuesto, un compuesto de la invención o una composición que comprende el compuesto de la invención que comprende un inhibidor de la arginasa descrito en el presente documento también se puede usar para inhibir la arginasa en un mamífero que tiene niveles normales de la actividad de arginasa y de ON sintasa, particularmente cuando la fisiología que se desea efectuar es una afectada por la actividad de la arginasa o la ON sintasa, o cuando un trastorno que no es provocado por niveles aberrantes de la actividad de la arginasa o la ON sintasa puede, no obstante, aliviarse o inhibirse mediante la inhibición de la actividad de la arginasa (por ejemplo, determinadas formas de disfunción eréctil).

Un aspecto de la invención implica el compuesto o la composición de la invención para su uso en un método de potenciación de la relajación del músculo liso. Otro aspecto de la invención implica un uso del compuesto o la composición de la invención en la fabricación de un medicamento para potenciar la relajación del músculo liso. El músculo liso está preferentemente dentro del cuerpo de un animal. El tipo de músculo liso a relajar incluye, pero sin limitación, músculo liso gastrointestinal, músculo liso del esfínter del ano, músculo del esfínter esofágico, esfínter de Oddi, músculo liso arterial, músculo liso cardíaco, músculo liso pulmonar, músculo liso del riñón, músculo liso uterino, músculo liso vaginal, músculo liso del cuello uterino, músculo liso placentario y músculo liso ocular. Cuando el músculo liso es músculo liso gastrointestinal, el tipo de músculo liso gastrointestinal incluye, pero sin limitación, el esfínter interno del ano.

Cuando el músculo liso está dentro del cuerpo del animal, la invención incluye un método para aliviar (por ejemplo, para reducir la incidencia o gravedad) o inhibir (por ejemplo, reducir la probabilidad de desarrollar o prevenir) un trastorno relacionado con la arginasa en un animal. En una realización preferente, el animal es un ser humano.

Para aliviar un trastorno relacionado con la arginasa en un animal, el compuesto o composición de la invención descrito en el presente documento se administra a un mamífero aquejado del trastorno. El inhibidor se administra preferentemente en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, como se describe con más detalle en el presente documento. El inhibidor (preferentemente en combinación con un vehículo) también puede administrarse a un mamífero aquejado de un trastorno caracterizado por una actividad aberrante de la ON sintasa, o a uno que presenta niveles normales (es decir, no enfermos) de actividades de la arginasa y la ON sintasa, pero en el que se desea inhibición de la actividad de la arginasa. La invención también contempla el uso de un inhibidor de la arginasa en un ensayo funcional de inhibición de la arginasa/relajación del músculo liso *in vitro*, para identificar compuestos que afecten la función del músculo liso. Los compuestos así identificados se consideran candidatos a antagonistas de inhibidores de la arginasa, por que estos compuestos se identifican por su capacidad para contrarrestar la inhibición de la actividad de la arginasa. Por ejemplo, estos compuestos pueden identificarse utilizando un ensayo para la actividad del músculo liso usando el músculo del esfínter del ano interno y uno de los inhibidores de la arginasa de la invención. En este ensayo, se induce tiras del músculo del esfínter del ano interno obtenidas de un mamífero (por ejemplo, una zarigüeya adulta) al relajamiento mediante relajación mediada por nervios NANC utilizando estimulación por campo eléctrico (ECE); la relajación se invierte poniendo en contacto las tiras de músculo con arginasa; y la inversión de la relajación se logra poniendo en contacto el músculo con un inhibidor de la arginasa. Para identificar un antagonista de inhibidores de la arginasa, las tiras de músculo se ponen después en contacto con un compuesto de prueba. Se evalúa el efecto del compuesto de prueba en la posterior inversión de la relajación muscular. Cualquier inversión significativa del estado de relajación del músculo en presencia del compuesto de prueba, en comparación con el estado de relajación del músculo en ausencia del compuesto de prueba, es una indicación de que el compuesto de prueba es un antagonista del inhibidor de la arginasa.

Por consiguiente, en determinadas realizaciones, la invención proporciona el compuesto o la composición de la invención para su uso en un método para inhibir la arginasa en un mamífero. En determinadas realizaciones, la invención proporciona un uso del compuesto o la composición de la invención en la fabricación de un medicamento para inhibir la arginasa en un mamífero.

Por consiguiente, en determinadas realizaciones, la invención proporciona el compuesto o la composición de la invención para su uso en un método para tratar un trastorno relacionado con la arginasa en un mamífero. En determinadas realizaciones, la invención proporciona un uso del compuesto o la composición de la invención en la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno relacionado con la arginasa en un mamífero. En determinadas realizaciones preferentes, el trastorno relacionado con la arginasa es un trastorno asociado con un nivel anormalmente bajo de la actividad de la óxido nítrico sintasa en un tejido del ser humano, un trastorno asociado con un nivel anormalmente alto de la actividad de la arginasa en un tejido del ser humano, o combinaciones de los mismos, incluyendo cardiopatía, hipertensión sistémica, hipertensión pulmonar, disfunción eréctil, encefalomiелitis autoinmunitaria, insuficiencia renal crónica, trastornos de la movilidad gastrointestinal, cánceres gástricos, circulación sanguínea hepática reducida, circulación sanguínea hepática insuficiente, vasoespasmio cerebral o una combinación de los mismos.

En aún otras determinadas realizaciones, la invención proporciona el compuesto o la composición de la invención para su uso en un método para relajar el músculo liso en un mamífero.

En determinadas realizaciones, la invención proporciona un uso del compuesto o la composición de la invención en la fabricación de un medicamento para relajar el músculo liso en un mamífero.

5 En determinadas realizaciones preferentes, el músculo liso que se relaja de acuerdo con este método es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en un músculo liso gastrointestinal, músculo liso del esfínter del ano, músculo liso del esfínter esofágico, cuerpo cavernoso, esfínter de Oddi, músculo liso arterial, músculo liso cardíaco, músculo liso pulmonar, músculo liso del riñón, músculo liso uterino, músculo liso vaginal, músculo liso del cuello uterino, músculo liso placentario y músculo liso ocular.

10 En determinadas realizaciones, la invención proporciona el compuesto o la composición de la invención para su uso en un método para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la regulación al alza de la arginasa en un mamífero.

15 En determinadas realizaciones, la invención proporciona un uso del compuesto o la composición de la invención en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o afección en un mamífero, donde dicha enfermedad o afección está asociada con la regulación al alza de la arginasa.

20 La enfermedad o afección puede ser una enfermedad gastrointestinal, una enfermedad inflamatoria pulmonar, un trastorno de la excitación sexual, un trastorno cardiovascular, un trastorno hemolítico, una enfermedad autoinmunitaria, cicatrización de heridas, una enfermedad provocada por protozoos parásitos, una enfermedad provocada por bacterias, un cáncer, trabajo de parto prematuro, psoriasis o una combinación de los mismos.

25 La inhibición de la arginasa afecta al cáncer de dos formas. La primera forma es el alivio de la supresión inmunológica que conduce a la tolerancia del tumor y la segunda forma es mediante la restricción de la producción de ornitina y las poliaminas posteriores, que tienen un papel en la proliferación.

30 En determinadas realizaciones preferentes, la enfermedad gastrointestinal es un trastorno de la movilidad gastrointestinal, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, úlcera gástrica, enfermedad adenotonsilar o una combinación de las mismas.

35 En determinadas realizaciones preferentes, la enfermedad inflamatoria pulmonar es asma, fibrosis pulmonar inducida químicamente, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o una combinación de las mismas.

40 En determinadas realizaciones preferentes, el trastorno de la excitación sexual es disfunción eréctil masculina, enfermedad de Peyronie, o un trastorno de la excitación sexual femenina.

45 En determinadas realizaciones preferentes, el trastorno cardiovascular es disfunción vascular endotelial en la aterosclerosis, hipertensión, lesión por isquemia reperusión, enfermedad vascular periférica, arteriopatía periférica, hemorragia en el espacio subaracnoideo, hipercolesterolemia, diabetes o una combinación de las mismas, enfermedad cardiovascular diabética, hipertensión arterial pulmonar, enfermedad de Reynaud o una combinación de las mismas.

50 En determinadas realizaciones preferentes, el trastorno hemolítico es hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), enfermedad de células falciformes, talasemias, esferocitosis hereditaria y estomatocitosis, anemias hemolíticas microangiopáticas, deficiencia de la piruvato quinasa, reacción a la transfusión por incompatibilidad AB0, crioheemoglobinuria paroxística, anemia hemolítica autoinmunitaria idiopática grave, anemia inducida por infecciones, malaria, circulación extracorporal, anemia inducida por válvula cardíaca mecánica, anemia inducida por productos químicos o una combinación de los mismos.

55 En determinadas realizaciones preferentes, la enfermedad autoinmunitaria es encefalomiелitis, esclerosis múltiple, síndrome antifosfolípido 1, anemia hemolítica autoinmunitaria, polirradiculopatía inflamatoria desmielinizante crónica, dermatitis herpetiforme ("enfermedad celiaca"), dermatomiositis, miastenia grave, pénfigo, artritis reumatoide, síndrome de la persona rígida, diabetes tipo 1, espondilitis anquilosante o una combinación de los mismos.

60 En determinadas realizaciones preferentes, la afección es cicatrización de heridas.

65 En determinadas realizaciones preferentes, la enfermedad provocada por protozoos parásitos es enfermedad del sueño africana, la enfermedad de Chagas, la leishmaniosis, malaria o una combinación de las mismas.

En determinadas realizaciones preferentes, el cáncer es carcinoma de células renales, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de piel, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer gástrico o una combinación de los mismos. En determinadas realizaciones, el cánceres de piel es cáncer de células escamosas, cáncer de células basales o una combinación de los mismos.

En determinadas realizaciones preferentes, la afección es un trabajo de parto prematuro.

En determinadas realizaciones preferentes, la afección es la enfermedad de Reynaud.

En determinadas realizaciones, la invención se refiere a usos del compuesto o la composición de la invención para proporcionar alivio de la supresión inmunológica en un mamífero, que comprenden la etapa de:

5 administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de la composición de la invención, que comprende un compuesto de fórmula Ia o fórmula Ib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; donde dicho mamífero padece una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en una enfermedad infecciosa crónica, una infección bacteriana, una infestación parasitaria, un traumatismo, lepra, tuberculosis, trasplante de hígado, un cáncer y combinaciones de los mismos.

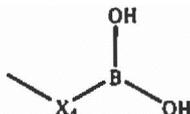
10 Adicionalmente, se divulgan métodos para inhibir la producción de ornitina en un mamífero que padece al menos un tumor, que comprenden la etapa de: administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula Ia o fórmula Ib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Además, los compuestos y composiciones de la invención son útiles como antifúngicas en la vida de plantas importantes desde el punto de vista agrícola o de otra forma económico. Los compuestos y composiciones de la invención pueden administrarse terapéuticamente a una planta pulverizando o por otros medios muy conocidos en la técnica de la biología de las plantas.

## 20 *Síntesis de Inhibidores de Arginasa*

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de una diversidad de maneras conocidas para los expertos en la materia. Los compuestos pueden sintetizarse, por ejemplo, mediante los métodos descritos más adelante o variaciones de los mismos como se apreciará por el técnico experto. Las variables utilizadas son como se definen para la **Ia** o fórmula **Ib**, a menos que se indique de otra manera. Los reactivos utilizados en la preparación de los compuestos de esta invención pueden obtenerse comercialmente o pueden prepararse por procedimientos convencionales descritos en la bibliografía. Se contempla que todos los procesos desvelados junto con la presente se pongan en práctica a cualquier escala, incluyendo miligramo, gramo, multigramo, kilogramo, multikilogramo o escala industrial comercial.

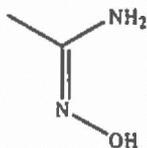
30 De acuerdo con esta invención, los derivados de ácido borónico (donde Z es



35 en los compuestos de fórmula **Ia** o fórmula **Ib**) pueden prepararse como se describe de un modo general en las FIGS. 3-17, como se analiza más adelante.

Los compuestos de fórmula **IA** o fórmula **IB** que contienen un doble enlace entre  $X^3$  y  $X^4$  pueden prepararse de acuerdo con el esquemas sintético expuesto en Collet, et al. (2000) *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1,177-182, con el grupo  $R^1$  adecuadamente sustituido.

40 De acuerdo con esta invención, los derivados de N-hidroxi guanidina (donde Z es



45 y  $X^3$  es  $-(NR^2)-$ ) en los compuestos de fórmula **IA** o fórmula **IB** y donde el Ca está sustituido con  $R^1$ ) pueden prepararse como se describe generalmente en el presente documento.

En los dibujos adjuntos, la FIG. 3 ilustra esquemáticamente la síntesis en fase sólida de los compuestos **1** de la presente invención, donde  $R^1$  se genera a partir de reactivos que son haluros de alquilo "activados", tales como bromuro de bencilo. El grupo Fmoc de resina Fmoc-Gly-Wang se retira por métodos bien conocidos en la técnica. Atherton y Sheppard, "The Fluorenylmethoxycarbonyl Amino Protecting Group", en *The Peptides*, Udenfriend y Meienhofer, Eds., Academic Press, Nueva York (1987), vol. 9, pág. 1). La amina se protege como la N-difenilmetilamina tratando la amina libre del enlace de resina con exceso de benzofenona imina y ácido acético glacial en NMP. Véase, O'Donnell et al., *Tetrahedron Lett.*, 38, 7163 (1997) dando como resultado el compuesto **3**. Esta glicina protegida se hace reaccionar con exceso de 2-(4-bromobutil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**4a**) en presencia de una base no nucleófila orgánica, tal como BEMP o BTPP en NMP, dando como resultado el compuesto **5**. La reacción puede acelerarse mediante la adición de yoduro de tetrabutilamonio o incluso, de un modo

más preferido, el reactivo de alquilación puede ser el derivado de yodo en lugar del compuesto de bromo. La cadena del segundo lado puede introducirse tratando **5** con una base fuerte, tal como n-BuLi, LDA, o la base preferida KHMDS en condiciones anhidras y después añadiendo otro haluro de alquilo, tal como bromuro de bencilo, dando como resultado el compuesto **6**. Véase, Griffith et al., *Tetrahedron Lett.* 38, 8821 (1997). El aminoácido deseado (**1**, en donde  $R^1$  puede ser de una diversidad de cadenas laterales como se describe en el presente documento) puede liberarse de la resina mediante tratamiento con un ácido acuoso fuerte a alta temperatura (no mostrado) o, como alternativa, la desprotección controlada y la liberación del compuesto **1** puede completarse de una manera por etapas según se ilustra en la FIG. 3.

10 La FIG. 4 indica una síntesis en fase sólida ejemplar del compuesto **1d** de la presente invención, donde  $R^1$  se genera a partir de reactivos que son haluros de alquilo "inactivados", tales como bromoetano. El compuesto **3** se hace reaccionar con exceso de haluro de alquilo en presencia de una base no nucleófila orgánica, tal como BEMP o BTTPP en NMP, dando como resultado el compuesto **7**. La reacción puede acelerarse mediante la adición de yoduro de tetrabutilamonio o incluso, de un modo más preferido, el reactivo de alquilación puede ser el derivado de yodo en lugar de bromo. La cadena del segundo sitio puede introducirse después de cambiar el grupo protector de amina de la cetimina por una aldimina como se muestra en la FIG. 4, tratando en primer lugar el compuesto **7** en un ácido acuoso suave, neutralizando la sal clorhidrato y después haciendo reaccionar el compuesto **8** con un benzaldehído en condiciones de deshidratación para dar el compuesto **9**. Este intermedio se hizo reaccionar con 2-(4-yodobutil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**4b**) y BTTPP en NMP para dar el compuesto **10**. Véase, Scott, *Tetrahedron Lett.* 38, 3695 (1997). El aminoácido **1d** puede liberarse de la resina mediante tratamiento con un ácido acuoso fuerte a alta temperatura (no mostrado) o, como alternativa, mediante desprotección controlada y liberación del compuesto **1d** mediante el proceso por etapas ilustrado en la FIG. 4.

25 La FIG. 5 indica la síntesis en fase sólida de algunos compuestos de la presente invención, donde  $R^1$  se genera a partir de reactivos tales como bromomeltipiridina, que puede ser inestable para KHMDS u otras bases muy fuertes. De acuerdo con este método, el compuesto **5** se trata con ácido acuoso suave, seguido de neutralización de la sal clorhidrato para producir **11**. Este intermedio se protege como la aldimina **12**, que después se trata con exceso de agente de alquilación y BTTPP en NMP para dar el intermedio **13** (Scott, W. L., *Tetrahedron Lett.* 1997, 38:3695). El aminoácido deseado (**1e**) se libera de la resina mediante tratamiento con un ácido acuoso fuerte a alta temperatura (no mostrado) o, como alternativa, la desprotección controlada y liberación de **1e** puede realizarse por etapas como se muestra en la FIG. 5.

35 La FIG. 6 ilustra esquemáticamente la síntesis en fase de solución de materiales de partida útiles **16a** (en donde R = metilo), **16b** (en donde R = etilo) y **16c** (en donde R = *tert*-butilo) y los reactivos de alquilación **4a** y **4b**. En la primera reacción en la parte superior de la FIG. 6, la sal clorhidrato de un alquil éster de glicina **14a-c** se hace reaccionar con benzofenona imina, O'Donnell, et al., *J. Org. Chem.* 47, 2663 (1982), a temperatura ambiente para dar el éster de glicina protegido de cetimina correspondiente **16a-c**. Esta transiminación es particularmente útil para el éster de *tert*-butilo **16c**. Como alternativa, los alquil ésteres de ácido  $\alpha$ -bromoacético **15a-c** pueden hacerse reaccionar con benzofenona en acetonitrilo a reflujo como se muestra en la segunda reacción, dando como resultado **16a-c**. O'Donnell, *Acc. Chem. Res.* 37, 506 (2004).

45 La FIG. 7 ilustra una síntesis en fase de solución del compuesto **1** de la presente invención, donde  $R^1$  se genera a partir de reactivos que son haluros de alquilo "activados", tales como bromuro de bencilo. El compuesto **16** se hace reaccionar con LiHMDS a baja temperatura como se describe en Reddy et al., *Org. Biomol. Chem.* 5, 889 (2007), y después se añade 1 equivalente del reactivo **4b** y se deja reaccionar a temperatura ambiente durante varias horas para dar el compuesto intermedio **18**. Esta segunda cadena lateral se introduce tratando el compuesto **18** con una base fuerte, tal como n-BuLi, LDA, o la base preferida KHMDS, en condiciones anhidras a baja temperatura y después añadiendo otro haluro de alquilo, tal como bromuro de bencilo, dando como resultado el compuesto **19**. El compuesto **19** se desprotege globalmente tratando con un ácido acuoso fuerte para dar el compuesto **1** (en donde  $R^1$  puede ser de una diversidad de cadenas laterales como se describe en el presente documento).

55 La FIG. 8 indica una síntesis en fase de solución ejemplar del compuesto **1** de la presente invención, donde  $R^1$  se genera a partir de una diversidad de haluros de alquilo, incluyendo reactantes pobremente reactivos. El compuesto **16** se hace reaccionar con LiHMDS a baja temperatura como se describe en Reddy et al., *Org. Biomol. Chem.* 5, 889 (2007), y después se añade 1 equivalente de  $R^1$ -X (en donde  $R^1$  puede ser de una diversidad de cadenas laterales como se describe en el presente documento) y se deja reaccionar a temperatura ambiente durante varias horas para dar el compuesto **20**. La segunda cadena lateral ( $R^1$ ) puede introducirse tratando el compuesto intermedio **20** con una base fuerte, tal como n-BuLi, LDA, o la base preferida KHMDS, en condiciones anhidras a baja temperatura y después añadiendo 1 equivalente de bromuro de crotilo para dar el compuesto **21**. La hidroboración de la cadena lateral de crotilo para dar la cadena lateral de éster de boronato se completa por tratamiento con pinacol borano en presencia de un catalizador de iridio similar al indicado por Yamamoto et al. *Tetrahedron* 60,10695 (2004), para dar el compuesto **19**, que se desprotege globalmente tratando con un ácido acuoso fuerte para dar el compuesto **1**.

65 La FIG. 9 ilustra una síntesis en fase de solución ejemplar del compuesto **1** de la presente invención, donde  $R^1$  se genera a partir de un conjunto de haluros de alquilo, tales como ésteres de  $\alpha$ -haloacetato. Las funcionalidades de este tipo proporcionan intermedios con múltiples sitios de alquilación para la siguiente reacción. Por lo tanto, la introducción

de la primera cadena lateral de crotilo se prefiere para esta clase de compuesto. El compuesto **16** se trata con 1,5 equiv. de BTPP (o BEMP) y bromuro de crotilo a temperatura ambiente durante varias horas, O'Donnell, J. Acc. Chem. Res. 37,506 (2004) para dar el compuesto **22**. La cadena lateral R<sup>1</sup> puede introducirse tratando el compuesto **22** con una base fuerte, tal como n-BuLi, LDA, o la base preferida KHMDS, en condiciones anhidras a baja temperatura y después añadiendo 1 equivalente de R<sup>1</sup>-X para dar el compuesto **21**. La hidrobioración de la cadena lateral de crotilo para dar la cadena lateral de éster de boronato se completa por tratamiento con pinacol borano en presencia de un catalizador de iridio similar al indicado por Yamamoto et al., Tetrahedron 60, 10695 (2004), para dar el compuesto **19**, que se desprotege globalmente mediante tratamiento con un ácido acuoso fuerte para dar el compuesto **1** (en donde R<sup>1</sup> puede ser de una diversidad de cadenas laterales como se describe en el presente documento).

La FIG. 10 indica una síntesis en fase de solución ejemplar del compuesto **1** de la presente invención, donde R<sup>1</sup> se genera a partir de aminoácidos disponibles en el mercado o ésteres, tales como éster de L-leucina-*terc*-butilo HCl. El compuesto **20** se prepara a partir de estos amino ésteres disponibles en el mercado como se describe en la FIG. 6. La segunda cadena lateral (R<sup>1</sup>) puede introducirse tratando el compuesto **20** con una base fuerte, tal como n-BuLi, LDA, o la base preferida KHMDS, en condiciones anhidras a baja temperatura y después añadiendo 1 equivalente de bromuro de crotilo para dar el compuesto intermedio **21**. La hidrobioración de la cadena lateral de crotilo para dar la cadena lateral de éster de boronato se completa por tratamiento con pinacol borano en presencia de un catalizador de iridio similar al indicado por Yamamoto et al., Tetrahedron 60,10695 (2004), para dar el compuesto **19**, que se desprotege globalmente mediante tratamiento con un ácido acuoso fuerte para dar el compuesto **1** (en donde R<sup>1</sup> puede ser de una diversidad de cadenas laterales como se describe en el presente documento).

Debe indicarse que muchos reactivos R<sup>1</sup>-X utilizados en la química sintética de las FIGS. 3-10 no están disponibles en el mercado. En tales casos, estos pueden prepararse, por ejemplo, mediante las reacciones ejemplares indicadas en la FIG. 11, entre otros métodos. Por ejemplo, aunque la FIG. 11 ilustra el uso de un material de partida de fenol, la síntesis podría adaptarse fácilmente a otros materiales de partida similares, tales como compuestos de piperidina, piperazina y morfina. Del mismo modo, el compuesto **27** también puede ser cualquiera de una diversidad de compuestos homólogos.

En referencia a la parte superior de la FIG. 11, el compuesto **25** se prepara haciendo reacciones fenoles sustituidos o sin sustituir con 3-bromo-1-propanol en presencia de una base, tal como carbonato potásico, a temperatura elevada durante varias horas. Tras el aislamiento del producto **25**, este se convierte en el yoduro de alquilo por reacción con yodo en presencia de imidazol y trifetilfosfina. Como alternativa, también puede utilizarse trifetilfosfina enlazada a resina para dar el compuesto **25**, que puede utilizarse en diversas etapas de alquilación como R<sup>1</sup>-X de acuerdo con los métodos del presente documento.

Como se ilustra en la parte inferior de la FIG. 11, las cadenas laterales R<sup>1</sup> que contienen amina pueden introducirse en el compuesto **1** preparando reactivos de alquilación R<sup>1</sup>-X, tales como el compuesto **31**, haciendo reaccionar en primer lugar el material de partida **26** con dicarbonato de di-*terc*-butilo para dar el compuesto **27**, que posteriormente se protege con O tratándolo con TBS-Cl e imidazol para dar el intermedio diprotectado **28**. El carbamato lábil a bases se protege adicionalmente mediante otro tratamiento con dicarbonato de di-*terc*-butilo en presencia de dimetilaminopiridina para dar el intermedio triprotectado **29**. El éster de TBS se retira mediante tratamiento con ion fluoruro en un disolvente orgánico para dar el alcohol **30**. Finalmente, el yoduro de alquilo **31** se prepara de una manera análoga a como se ha descrito anteriormente para la síntesis del compuesto **25**.

La FIG. 12 indica la síntesis de los compuestos ejemplares **38**, **39**, y **40** de la presente invención, donde la cadena lateral de R<sup>1</sup> se prepara mediante química selectiva realizada tras una amina primaria y posterior manipulación de esta amina en R<sup>1</sup>. En referencia a la parte superior de la FIG. 12, el compuesto **33** se genera por los métodos indicados en las FIGS. 8 y 11. La escisión anhidra de los grupos protectores Boc da como resultado la amina primaria **33**. Esta amina primaria puede protegerse con grupos acilo haciendo reaccionar con cloruros de ácido para dar el compuesto **34**. Como alternativa, el compuesto **33** puede hacerse reaccionar con isocianatos en presencia de una amina terciaria para dar la urea **35**. Adicionalmente, el compuesto **33** puede hacerse reaccionar con cloruros de sulfonilo en presencia de una amina terciaria para dar la sulfonamida **36**. Cada uno de los intermedios **33-36** puede desprotegerse adicionalmente mediante un proceso en dos etapas que implica la hidrólisis de la cetimina y después la transesterificación del éster pinacol borónico mediante tratamiento con un exceso de ácido fenilborónico en una mezcla bifásica para dar los productos finales **37-41**.

La FIG. 13 indica la síntesis de los compuestos N-alquilados **63** y **64** en la presente invención, donde R<sup>1</sup> incluye una amina primaria que se convierte en una amina secundaria o terciaria. Esta metodología también puede utilizarse para preparar compuestos con cadenas laterales que contienen una amina cíclica, tal como piperidina o piperazina, y la amina terminal se alquila de un modo similar. El compuesto **33** de la FIG. 12 puede tratarse también con un equivalente de un haluro de alquilo, tal como bromuro de bencilo, para dar el compuesto **61**, o como alternativa, puede tratarse con dos equivalentes de un haluro de alquilo para dar el compuesto **62**. Ambos de estos compuestos pueden desprotegerse mediante cualquiera de una globalidad de procedimientos de desprotección para dar los compuestos **63** y **64**, respectivamente, que son derivados del compuesto **1**. Este esquema de reacción también funcionará para alquilar compuestos que contienen piperidina y piperazina.

La FIG. 14 indica una síntesis asimétrica ejemplar del compuesto ABH **1** en la presente invención donde R<sup>1</sup> es de una diversidad de haluros de alquilo. El compuesto **41** se alquila asimétricamente en presencia de **45** en condiciones de transferencia de fases, dando como resultado **42** con la quiralidad S deseada con un alto %ee (exceso enantiomérico) de >95 %. Véase, Ooi et al., J. Am. Chem. Soc. 122, 5228 (2000); y Jiang et al., Org. Proc. Res. Dev. 12, 1164 (2008).

5 La conversión de la imina **42** en el acetato **43** da como resultado un intermedio que puede hidroborarse en las condiciones ilustradas en la FIG. 8. Después, el compuesto **1** con la quiralidad S deseada se produce mediante desprotección de todas las funcionalidades enmascaradas. Como alternativa, el compuesto quiral **1** puede prepararse separando cualquier intermedio disustituido mediante cromatografía quiral.

10 La FIG. 15 ilustra una síntesis asimétrica ejemplar del compuesto **1ar** donde la cadena lateral de R<sup>1</sup> es específicamente un grupo CH<sub>2</sub>OH. La oxazolona **46** se prepara acilando un derivado de serina con un cloruro de ácido de arilo, tal como cloruro de ácido 2-naftoico, y después deshidratando el intermedio con DAST (trifluoruro de dietilamino)azufre). El compuesto **46** se alquila tratando con bromuro de crotilo en presencia de una base, tal como CsOH, para dar el intermedio quiral **47**. Este intermedio puede analizarse por cromatografía quiral para verificar la cantidad de enriquecimiento enantiomérico. El éster borónico **48** se introduce mediante el proceso de hidroboración descrito anteriormente y el producto final se aísla mediante escisión de ácido fuerte de los grupos protectores. Como alternativa, el análogo racémico del compuesto **47** puede obtenerse por reacción de una base fuerte, tal como BTTPP en ausencia del catalizador quiral **45**. Después de esto, el enantiómero deseado se obtiene mediante cromatografía quiral.

20 La FIG. 16 indica la síntesis de compuestos norNOHA **47** en la presente invención donde R<sup>1</sup> es de una diversidad de haluros de alquilo. El material de partida **16c** se prefiere para evitar la formación de lactama durante la síntesis de estos compuestos. El compuesto **16c** se trata con una base, por ejemplo, LiHMDS, a baja temperatura en una atmósfera de argón y se añade 1 equivalente de R<sup>1</sup>-X para dar el compuesto **20**. A continuación, esto se trata con una base fuerte, tal como n-BuLi, LDA, o la base preferida KHMDS, en condiciones anhidras a baja temperatura y después se añade 1 equivalente de α-bromoacetronitrilo para dar **49**. La amina se desprotege y protege de nuevo con un grupo Boc para dar el intermedio **50**. El nitrilo se reduce mediante hidrogenación catalítica usando PtO<sub>2</sub>, Xue et al., J. Org. Chem. 60, 946 (1995), para dar la amina primaria **51**. La amina primaria se transforma en el grupo N-hidroxi guanidina mediante la serie de etapas sintéticas de formación de cianamida y reacción con hidroxilamina como se indica por Custot et. al., J. Am. Chem. Soc. 119, 4086 (1997). La desprotección para dar el producto final **54** tiene lugar por tratamiento con HCl/H<sub>2</sub>O.

35 La FIG. 17 indica la síntesis asimétrica del compuesto nor-NOHA **54** en la presente invención, donde R<sup>1</sup> es de una diversidad de haluros de alquilo. El compuesto **41** se alquila asimétricamente en presencia del catalizador **45** en condiciones de transferencia de fases, dando como resultado el compuesto **55** con la quiralidad S deseada con un alto %ee (>95 %). Véase, Ooi et al., J. Am. Chem. Soc. 122, 5228 (2000); y Jiang et al., Org. Proc. Res. Dev. 12, 1164 (2008). La amina **55** se desprotege y protege de nuevo con un grupo Boc para dar el compuesto **56**. El nitrilo **56** se reduce mediante hidrogenación catalítica usando PtO<sub>2</sub>, (Xue et al., J. Org. Chem. 60, 946 (1995)) para dar la amina primaria **57**. La amina primaria se transforma en el grupo N-hidroxi guanidina mediante la serie de etapas sintéticas de formación de cianamida y reacción con hidroxilamina como se indica por Custot et. al., J. Am. Chem. Soc. 119, 4086 (1997). La desprotección para dar el producto final **54** con la quiralidad S deseada tiene lugar por tratamiento con un ácido fuerte para escindir el grupo Boc.

45 Algunos ejemplos de grupos R<sup>1</sup> adecuados se presentan en las FIGS. 19-24 en los dibujos adjuntos. Usando la metodología de química sintética analizada anteriormente en el presente documento, los inhibidores de arginasa de la presente invención que tienen estas y otras cadenas laterales de R<sup>1</sup> hechas, pueden prepararse fácilmente de acuerdo con estos principios.

50 Como se entenderá fácilmente, los grupos funcionales presentes pueden contener grupos protectores durante el transcurso de la síntesis. Los grupos protectores son conocidos *per se* como grupos funcionales químicos que pueden anexarse selectivamente y retirarse de funcionalidades, tales como grupo hidroxilo y grupos carboxilo. Estos grupos se presentan en un compuesto químico para hacer tal funcionalidad inerte a las condiciones de reacción químicas a las que se expone el compuesto. Puede emplearse cualquiera de una diversidad de grupos protectores con la presente invención. Los grupos protectores que pueden emplearse de acuerdo con la presente invención pueden estar descritos en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis* 2<sup>a</sup>. Ed., Wiley & Sons, 1991.

60 Los compuestos de esta invención contienen centros quirales, proporcionando diversas formas estereoisoméricas, tales como mezclas diastereoméricas, mezclas enantioméricas, así como isómeros ópticos. Los isómeros ópticos individuales pueden prepararse directamente a través de síntesis asimétrica o estereoespecífica o mediante separación quiral convencional de isómeros ópticos a partir de la mezcla enantiomérica.

65 Algunos de los compuestos de la presente invención pueden contener centros quirales (más allá del Cα) y tales compuestos pueden existir en forma de estereoisómeros (es decir enantiómeros). La presente invención incluye todos estos estereoisómeros y cualquiera de las mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas. Las mezclas racémicas de los estereoisómeros así como los estereoisómeros sustancialmente puros están dentro del alcance de la invención. La expresión "sustancialmente puro", como se usa en el presente documento, se refiere a que al menos

aproximadamente 90 %mol, más preferiblemente al menos aproximadamente 95 %mol, y lo más preferiblemente al menos aproximadamente 98 %mol del estereoisómero deseado está presente en relación a otros estereoisómeros posibles. Los enantiómeros preferidos pueden aislarse de las mezclas racémicas mediante cualquier método conocido para los expertos en la materia, incluyendo cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) y la formación y cristalización de sales quirales o prepararse por métodos descritos en el presente documento. Véase, por ejemplo, Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, S.H., et al., *Tetrahedron*, 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds*, (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions*, pág. 268 (E.L. Eliel, Ed., University of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

La presente invención incluye profármacos de los compuestos de fórmula Ia o fórmula Ib. "Profármaco", como se usa en el presente documento, significa un compuesto que puede convertirse *in vivo* por medios metabólicos (por ejemplo, por hidrólisis) en un compuesto de fórmula Ia o fórmula Ib. En la técnica se conocen diversas formas de profármacos, por ejemplo, como se describe en Bundgaard, (ed.), *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985); Widder, et al. (ed.), *Methods in Enzymology*, vol. 4, Academic Press (1985); Krosggaard-Larsen, et al., (ed). "Design and Application of Prodrugs," *Textbook of Drug Design and Development*, Capítulo 5, 113-191 (1991), Bundgaard, et al., *Journal of Drug Delivery Reviews*, 1992, 8:1-38, Bundgaard, *J. of Pharmaceutical Sciences*, 1988, 77:285 er y Higuchi and Stella (eds.) *Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems*, American Chemical Society (1975).

Además, los compuestos de fórmula IA o fórmula IB pueden existir en formas no solvatadas, así como en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol, y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para el propósito de la invención.

### Ejemplos

Los compuestos de la invención pueden prepararse por uno o más de los siguientes métodos generales. Todas las partes y porcentajes son en peso, a menos que se indique otra cosa. Cuando en el presente documento se utilizan intervalos para propiedades físicas, tales como peso molecular o propiedades químicas, tales como fórmulas químicas, todas las combinaciones y subcombinaciones de tales intervalos de los mismos están destinadas a incluirse como realizaciones específicas del presente documento. Debe entenderse que estos ejemplos, aunque indican realizaciones preferidas de la invención, se dan únicamente a modo de ilustración. Para que estos métodos sintéticos pueden comprenderse de un modo más completo, también se presentan algunos ejemplos de protocolos en fase sólida y en fase de solución para preparar compuestos específicos. Todos los materiales de partida están disponibles en el mercado o pueden prepararse por procedimientos descritos en estos esquemas o por procedimientos que serían bien conocidos para alguien con una habilidad habitual en la química orgánica.

#### **Procedimiento General A. Preparación de Amino Éster Cetimina a partir de Clorhidrato de Amino Éster**

En referencia a la FIG. 6 en los dibujos adjuntos, se suspendió clorhidrato de etil éster de glicina **14b** (2,015 g, 14,4 mmol) en 25 ml de DCM seco (diclorometano) y se añadió benzofenona imina (2,42 ml, 14,4 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 8-16 h. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con 5 ml de DCM y la solución orgánica se lavó 1x con H<sub>2</sub>O y 1x con salmuera (una solución acuosa saturada de cloruro sódico). El DCM se secó mediante filtración sobre un lecho de tierra de diatomeas de la marca Hydromatrix y concentrando a sequedad al vacío. El producto **16b**, un aceite (2,83 g, 74 %), se usó sin purificación adicional. EM (CL/EM, IEN): 268 (M+H). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,5-8,0 (m, 10H), 4,5 (s, 2H), 4,0 (c, 2H), 1,2 (t, 3H). Véase, O'Donnell et al., *J. Org. Chem.* 47,2663 (1982).

Aunque esta síntesis se describe con referencia a éster etílico, los ésteres de metilo y *terc*-butilo correspondientes, como se ilustra en la FIG. 6, también pueden prepararse adaptando este procedimiento.

#### **Procedimiento General B. Alquilación de Glicina Cetimina con Haluros de Alquilo Inactivados**

En referencia a la FIG. 7, el compuesto **16** (1 mmol) se disolvió en 5 ml de THF seco (tetrahidrofurano) en una atmósfera de argón y se enfrió a -78 °C. Se añadió una solución 1 M de base, LiHMDS (litio hexametildisilazano), en THF (1,05 ml) a la mezcla de reacción y se agitó a -78 °C durante 45 minutos, y después se añadió un haluro de alquilo, tal como el compuesto **4b** (1,05 mmol) en 3 ml de THF seco. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos y después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 8-18 h. El producto deseado (compuesto **18**) se aisló diluyendo la mezcla de reacción con 20 ml de EtOAc (acetato de etilo) y lavando esta solución orgánica con agua y después salmuera. La solución orgánica se secó filtrando sobre un lecho de tierra de diatomeas de la marca Hydromatrix y concentrando a sequedad. Este residuo se disolvió en una pequeña cantidad de DCM, se aplicó a una columna de gel de sílice seco y se eluyó con mezclas de EtOAc/hexano (1-5 %).

#### **Procedimiento General C. Alquilación de Amino Éster Cetimina con Haluros de Alquilo**

Todavía en referencia a la FIG. 7, el compuesto **18** (1 mmol) se disolvió en 5 ml de THF seco en una atmósfera de argón y se enfrió a -78 °C. Se añadió una solución 0,5 M de KHMDS (potasio hexametil-disilazano) en tolueno (1,05 ml)

a la mezcla de reacción y se agitó a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 45 minutos, y después se añadió el haluro de alquilo  $\text{R}^1\text{-X}$  (1,05 mmol), tal como bromuro de bencilo, en 3 ml de THF seco. La mezcla de reacción se agitó a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos y después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 8-18 h. El producto deseado (compuesto **19**) se aisló diluyendo la mezcla de reacción con 20 ml de EtOAc y lavando esta solución orgánica con agua y después salmuera. La solución orgánica se secó filtrando sobre un lecho de tierra de diatomeas de la marca Hydromatrix y concentrando a sequedad. Este residuo se disolvió en una pequeña cantidad de DCM, se aplicó a una columna de gel de sílice seco y se eluyó con mezclas de EtOAc/hexano (1-5 %).

**Procedimiento General D. Alquilación de Glicina Cetimina con Haluros de Alquilo Activados**

En referencia a la FIG. 9, el compuesto **16** (1 mmol) se disolvió en 5 ml de DCM seco en una atmósfera de argón. Se añadieron bromuro de crotilo (1,5 mmol) y BTPP (*tert*-butilimino-tri(pirrolidino)-fosforano, 1,5 mmol) a la mezcla de reacción y se agitaron a temperatura ambiente durante 4-18 h. El producto deseado (compuesto **22**) se purificó concentrando la mezcla de reacción en un pocillo, redisolviendo en una pequeña cantidad de DCM, aplicándola a una columna de gel de sílice seco y eluyendo con mezclas de EtOAc/hexano (0,5-2 %).

**Procedimiento General E. Hidroboración de Cadena Lateral de Crotilo**

Todavía en referencia a la FIG. 9, en una atmósfera de argón, se disolvieron  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (34 mg, 0,05 mmol, 5%mol) y DPPM (bis(difenilfosfino)metano, 38 mg, 0,10 mmol, 10%mol) en 5 ml de DCM seco. Se disolvieron pinacol borano (175  $\mu\text{l}$ , 1,20 mmol) y el compuesto **21** (1 mmol) en 5 ml de DCM seco y se añadieron. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción se interrumpió añadiendo 1 ml de MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1), concentrando la mezcla de reacción al vacío, diluyendo la mezcla de reacción con 20 ml de EtOAc y lavando esta solución orgánica con agua y después salmuera. La solución orgánica se secó filtrando sobre un lecho de tierra de diatomeas de la marca Hydromatrix y concentrándola a sequedad. Este residuo se disolvió en una pequeña cantidad de DCM, se aplicó a una columna de gel de sílice seco y se eluyó con mezclas de EtOAc/hexano (5-10 %) para dar el compuesto puro **19**.

**Procedimiento General F. Procedimiento de Desprotección Global para la Retirada de Grupos Protectores que contienen Nitrógeno**

Todavía en referencia a la FIG. 9 (también ilustrada en el FIG. 7), el compuesto **19** se disolvió en 2:1 de HCl 6 N/THF y se agitó durante una noche a  $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Esta mezcla de reacción se enfrió y se extrajo 3x con EtOAc. La capa acuosa se concentró en un pocillo y se redisolvió en 5 ml de HCl 1 N y se filtró sobre un lecho de resina de intercambio iónico Dowex 50WX8 en la forma ácida. Este lecho se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  y después el producto deseado se eluyó con  $\text{NH}_4\text{OH}$  2 N. Esta solución básica se concentró a sequedad al vacío y el residuo se disolvió en 10 ml de HCl 1 N y se liofilizó para producir el compuesto purificado **1**.

**Procedimiento General G. Procedimiento de Desprotección Alternativo**

Un método alternativo para la retirada del grupo protector de imina se ilustra en la FIG. 12. De acuerdo con este procedimiento, el compuesto **33** se disolvió en HCl 1 N y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A esta mezcla de reacción se añadieron 10 equivalentes de ácido fenil borónico y éter dietílico. La mezcla de reacción se agitó rápidamente a temperatura ambiente durante 12-18 h. Las capas se separaron y la solución acuosa se lavó 2x con éter dietílico. La solución acuosa se concentró a sequedad al vacío y el residuo se disolvió en HCl 1 N y se liofilizó para producir la amina purificada **37**.

**Procedimiento General H. Síntesis de Yoduros de Aril Éter Alquilo 25**

En referencia a la FIG. 11, se disolvieron fenol **23** (3,0 mmol) y 3-bromo-1-propanol (3,75 mmol) en 15 ml de 2-butanona. Se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  sólido (6,0 mmol) y la reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 18-24 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc, se lavó 3x con agua y 1x con salmuera. La solución orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para dar el aceite **24**. El compuesto producto **24** se ensayó por CL/EM y RMN  $^1\text{H}$ , y se usó sin purificación adicional.

Todavía en referencia a la FIG. 11, se disolvieron imidazol (6,0 mmol) y trifenilfosfina (3,3 mmol) en 15 ml de DCM y se enfriaron a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  en una atmósfera de argón. Se añadió yodo (3,3 mmol) a esta mezcla y se agitó durante 10-15 minutos. Se añadió el alquil alcohol **24** en 10 ml de DCM y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y después se agitó durante 12-18 h. Se añadieron unos pocos mililitros de una solución saturada de tiosulfato sódico junto con 10-15 ml de agua y la mezcla se agitó durante 10-15 minutos. La mezcla se separó y la capa orgánica se lavó 3x con agua y 1x con salmuera. La solución orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para dar un residuo sólido. Este residuo se disolvió en una pequeña cantidad de DCM, se aplicó a una columna de gel de sílice seco y se eluyó con mezclas de EtOAc/hexano (5-10 %) para dar el compuesto purificado **25**. Este compuesto es útil como un reactivo de alquilación de acuerdo con los métodos de síntesis descritos en el presente documento.

La reacción anterior también se realizó usando trifenilfosfina enlazada a resina con un ligero exceso molar en un

procedimiento similar. En este caso, estos productos **25** se utilizaron normalmente sin purificación sobre gel de sílice.

**Procedimiento General I. Síntesis de Yoduros de Amino Alquilo Protegidos con Boc 31**

5 En referencia a la FIG. 11, el amino alcohol **26** se protegió con Boc tratándolo con 1,1 equivalentes de dicarbonato de di-*terc*-butilo en DCM a temperatura ambiente durante 2-4 h. La mezcla se lavó 2x con HCl 1 N y 1x con salmuera. La solución orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para dar el compuesto **27**, que se usó sin purificación adicional.

10 Todavía en referencia a la FIG. 11, el compuesto **27** se trató con 2,5 equivalentes imidazol y 1,1 equivalentes de *terc*-butil(cloro)dimetilsilano en DMF (*N,N*-dimetil-formamida) a temperatura ambiente durante 12-18 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y esta mezcla orgánica se lavó 3x con agua y 1x con salmuera. La solución orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para dar el compuesto di-protegido **28**, que se usó sin purificación adicional.

15 A continuación, el compuesto **28** se trató con 2 equivalentes de dicarbonato de di-*terc*-butilo y 0,2 equivalentes de dimetilaminopiridina en acetonitrilo mientras se agitaba a temperatura ambiente durante 36-48 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se disolvió en EtOAc. Esta solución se lavó 3x con HCl 0,1 N y 1x con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto **29**, que se usó sin purificación adicional.

20 Posteriormente, el compuesto **29** se trató con 1,5 equivalentes de TBAF (fluoruro de tetrabutil-amonio) en THF en una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 3-5 h. Esta mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó 3x con agua y 1x con salmuera. La solución orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para dar el compuesto di-Boc **30**, que se usó sin purificación adicional.

Finalmente, se disolvieron imidazol (6,0 mmol) y trifenilfosfina (3,3 mmol) en 15 ml de DCM y se enfriaron a 0 °C en una atmósfera de argón. Se añadió yodo (3,3 mmol) a esta mezcla y se agitó durante 10-15 minutos. Se añadió el alquil alcohol **30** en 10 ml de DCM y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y después se agitó durante 12-18 h. Se añadieron unos pocos mililitros de una solución saturada de tiosulfato sódico junto con 10-15 ml de agua y la mezcla se agitó durante 10-15 minutos. La mezcla se separó y la capa orgánica se lavó 3x con agua y 1x con salmuera. La solución orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para dar el compuesto **31**. Este residuo se disolvió en una pequeña cantidad de DCM, se aplicó a una columna de gel de sílice seco y se eluyó con mezclas de EtOAc/hexano (5-10 %) para dar el compuesto purificado **31**. Este compuesto es útil como un reactivo de alquilación de acuerdo con los métodos de síntesis descritos en el presente documento.

35

**Procedimiento General J. Retirada Selectiva de Boc y Acilación de la Amina Primaria Resultante**

40 En referencia a la FIG. 12, el compuesto **32** se convirtió en el compuesto **33** por tratamiento con TFA al 25-50 % (ácido trifluoroacético)/DCM en una atmósfera de argón durante 12-16 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío, se añadieron unos pocos mililitros de DCM y esta solución se concentró de nuevo a sequedad y después el residuo se secó al vacío durante varias horas y después se puso en una atmósfera de argón.

45 Todavía en referencia a la FIG. 12, este residuo se añadió a 2-3 equivalentes de una base de amina enlazada a resina, tal como PS-DIEA (diisopropiletilamina) en DCM. A esto se le añadió 1 equiv. de un agente de acilación, tal como anhídrido acético o cloruro de benzoilo, y la mezcla de reacción se agitó o sacudió durante 12-16 h. La mezcla de reacción se filtró y la resina se lavó con unos pocos mililitros de DCM, después unos pocos mililitros de HCl 1 N/THF (1:2). Los filtrados se combinaron y se añadió más cantidad de HCl 1 N. Esta mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 12-16 h y la capa orgánica se separó de la capa acuosa. La solución acuosa se lavó 2x con acetato de etilo. El éster de pinacol se retiró mediante el Procedimiento General G como se ha descrito anteriormente y los productos en bruto resultantes (compuestos **38**, **39** y **40**) se purificaron por elusión sobre una columna C<sub>18</sub> con gradientes de acetonitrilo/agua con TFA al 0,075 %.

55 **Procedimiento General K. Preparación de Amino Éster Cetimina a partir de Acetato de  $\alpha$ -Bromo**

60 En referencia a la FIG. 6, se disolvieron benzofenona imina (6,68 ml, 40,0 mmol) y bromoacetato de *terc*-butilo **15c** (5,9 ml, 40,0 mmol) en 40 ml de acetonitrilo. Se añadió DIEA (6,95 ml, 40,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó mediante la adición de ácido acético acuoso al 50 % y se enfrió a 0 °C. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración y después se lavaron con etanol frío. El producto **16c** se secó al vacío para dar 9,05 g (77 %), que se usó sin purificación adicional. EM (CL/EM, IEN): 296 (M+H), 240 (M-tBu+H). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 7,5-8,0 (m, 10H), 4,5 (s, 2H), 1,4 (s, 9H). Véase, O'Donnell, Acc. Chem. Res. 37.506 (2004).

65 **Procedimiento General L. Preparación del Compuesto 4a**

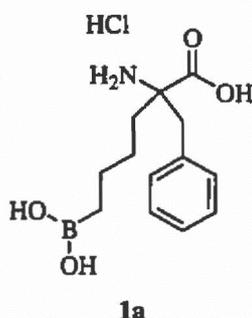
En referencia a la FIG. 6, se disolvió 2-(4-bromobutil)benzo[d][1,3,2]dioxaborolo **17** (5,09 g, 20,0 mmol) en 20 ml de

THF seco, se añadió pinacol (2,39 g, 20,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se añadieron 50 ml de hexano al residuo y este se enfrió a 0 °C durante 2 h. Los sólidos se filtraron y después se lavaron con 25 ml de hexano, el filtrado se diluyó adicionalmente con 300 ml hexano y se enfrió a 0 °C durante una noche. De nuevo, los sólidos se filtraron y se lavaron con 25 ml de hexano, se añadieron 300 ml más de hexano al filtrado y se enfrió a 0 °C durante 2 h. No se formaron más sólidos y esta solución se concentró al vacío, se secó *al vacío*, y el aceite transparente resultante **4a** (5,24 g, 99 %) se almacenó en una atmósfera de argón a 0 °C. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 3,5 (t, 2H), 1,8 (m, 2H), 1,4 (m, 2H), 1,2 (s, 12H), 0,7 (t, 2H).

#### 10 **Procedimiento General M. Preparación del Compuesto 4b**

Todavía en referencia a la FIG. 6, el compuesto **4a** (5,0 g, 19,0 mmol) se disolvió en 40 ml de acetona seca, se añadió yoduro sódico (4,65 g, 31,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. Los sólidos resultantes se filtraron y se lavaron con éter dietílico. El filtrado se concentró a un aceite viscoso, que se diluyó con 150 ml de éter dietílico, se lavó 2 x con H<sub>2</sub>O y 1 x con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para dar un aceite incoloro y transparente **4b** (5,86 g, 99 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 3,1 (t, 2H), 1,8 (m, 2H), 1,4 (m, 2H), 1,2 (s, 12H), 0,7 (t, 2H).

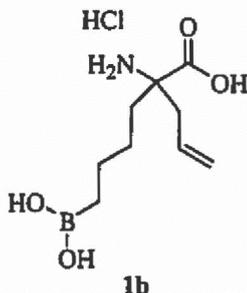
#### 20 **Ejemplo 1. Clorhidrato del ácido 2-amino-2-bencil-6-boronohexanoico (1a)**



El compuesto **1a**, ilustrado anteriormente, se sintetizó mediante el esquema de reacción ilustrado en la FIG. 3 (en la que R<sup>1</sup> es bencilo). Los grupos hidroxilo libre residuales en la resina Fmoc-Gly-Wang **2** se acetilaron tratando 5,0 g (0,85 mmol/g, 4,25 mmol) de la resina **2** con anhídrido acético (1,0 ml, 10,6 mmol) y DMAP (4-dimetilaminopiridina, 100 mg, 0,82 mmol) en 50 ml de NMP (*N*-metil-2-pirrolidona) durante 1 h. La resina se filtró, se lavó 3x con DCM, 3x con MeOH (metanol) y DCM alternativos, 3x con MeOH, después 4x con DCM. Después, esta resina se trató con 75 ml de piperidina al 20 %/DMF durante 30 minutos, seguido de filtración y lavando la resina como se ha descrito anteriormente. La amina enlazada a resina se convirtió en la cetimina **3** mediante tratamiento con benzofenona imina (8,6 ml, 51,2 mmol) y ácido acético glacial (2,2 ml, 38,4 mmol) en 60 ml de NMP durante una noche, seguido de filtración y lavando la resina como se ha descrito anteriormente.

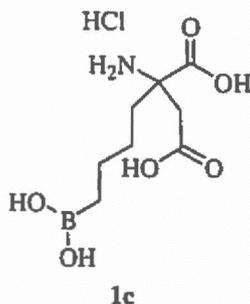
Todavía en referencia a la FIG. 3, la resina **3** se trató con una mezcla del compuesto **4a** (11,2 g, 42,6 mmol, 10 equiv.), TBAI (yoduro de tetrabutilamonio, 15,7 g, 42,5 mmol, 10 equiv.) y BTTP (13,0 ml, 42,5 mmol, 10 equiv.) en 45 ml de NMP durante una noche, seguido de filtración y lavando la resina como se ha descrito anteriormente para dar la resina **5**, que se secó al vacío para dar 5,39 g. Posteriormente, se lavaron 305 mg de la resina **5** (0,60 mmol/g, 0,18 mmol) con 4x5 ml de THF seco en una atmósfera de argón. Se añadieron 3,5 ml de THF seco a esta resina, seguido de KHMDS en tolueno (0,5 M, 1,8 ml, 0,90 mmol) y se mezclaron cuidadosamente a temperatura ambiente durante 45 min. La mezcla de reacción se filtró rápidamente en una atmósfera de argón y se añadió bromuro de bencilo (214 µl, 1,8 mmol) en 5 ml de THF seco y se mezclaron cuidadosamente durante 24 h. Esta mezcla de reacción se filtró, se lavó 3x de 2:1 de THF/H<sub>2</sub>O, 3x THF, 3x DCM, 3x MeOH y DCM alternativos y 4x DCM para dar el compuesto **6**, en donde R<sup>1</sup> es bencilo.

Todavía en referencia a la FIG. 3, la resina **6** se lavó 3x con 2:1 de THF/H<sub>2</sub>O, y después se trató con 1:2 de HCl 1 N/THF durante 4 h a temperatura ambiente seguido de lavado 3x con 2:1 de THF/H<sub>2</sub>O, 3x THF y 4x DCM. Esta resina se trató inmediatamente con TFA al 95 %/H<sub>2</sub>O durante 2 h y el filtrado se recogió y la resina se lavó con TFA y DCM. Los lavados se combinaron con el filtrado de la reacción y se concentraron al vacío. Este residuo se disolvió inmediatamente en 2:1 de HCl 6 N/THF y se agitó durante una noche a 70 °C. Esta mezcla de reacción se enfrió y se extrajo 3x con EtOAc. La capa acuosa se concentró en un pocillo y se redisolvió en 5 ml de HCl 1 N y se filtró sobre un lecho de resinas de intercambio iónico Dowex 50WX8 en la forma ácida. Este lecho se lavó con H<sub>2</sub>O y después el producto deseado se eluyó con NH<sub>4</sub>OH 2 N. La solución básica se concentró al vacío a sequedad y el residuo se disolvió en 10 ml de HCl 1 N y se liofilizó para dar 44 mg del compuesto **1a**, la estructura química del cual se ha ilustrado anteriormente. EM (CL/EM, IEN): 248 (M-H<sub>2</sub>O+H). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O, δ): 7,25-7,5 (m, 5H), 2,9-3,1 (m, 2H), 1,9 (t, 2H), 1,4-1,6 (m, 4H), 0,7 (t, 2H).

**Ejemplo 2. Clorhidrato del ácido 2-alil-2-amino-6-boronohexanoico (1b)**

5 En referencia de nuevo a la FIG. 3 (en donde R<sup>1</sup> es alilo), se lavaron 300 mg de la resina **5** (0,60 mmol/g, 0,18 mmol) con 4x5 ml de THF seco en una atmósfera de argón. Se añadieron 3,5 ml de THF seco a esta resina, seguido de KHMDS en tolueno (0,5 M, 1,8 ml, 0,90 mmol) y se mezclaron cuidadosamente a temperatura ambiente durante 45 min. La mezcla de reacción se filtró rápidamente en una atmósfera de argón y el agente de alquilación, se añadió bromuro de alilo (155 µl, 1,8 mmol) en 5 ml de THF seco y se mezcló cuidadosamente durante 24 h. Esta mezcla de reacción se filtró, se lavó 3x de 2:1 de THF/H<sub>2</sub>O, 3x THF, 3x DCM, 3x MeOH y DCM alternativos y 4x DCM para dar la resina **6**, en donde R<sup>1</sup> es alilo.

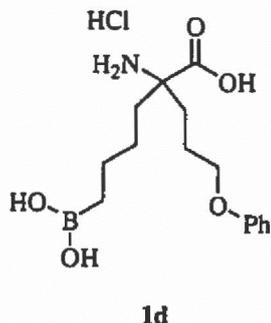
15 Todavía en referencia a la FIG. 3, la resina **6** se lavó 3x con 2:1 de THF/H<sub>2</sub>O, y después se trató con 1:2 de HCl 1 N/THF durante 4 h a temperatura ambiente, seguido de lavado 3x con 2:1 de THF/H<sub>2</sub>O, 3x con THF y 4x con DCM. Esta resina se trató inmediatamente con TFA al 95 %/H<sub>2</sub>O durante 2 h y el filtrado se recogió, la resina se lavó con TFA y DCM. Los lavados se combinaron con el filtrado de la reacción y se concentraron al vacío. Este residuo se disolvió inmediatamente en 2:1 de HCl d6 N/THF y se agitó durante una noche a 70 °C. Esta mezcla de reacción se enfrió y se extrajo 3x con EtOAc. La capa acuosa se concentró en un pocillo y se redisolvió en 5 ml de HCl 1 N y se filtró sobre un lecho de resinas de intercambio iónico Dowex 50WX8 en la forma ácida. Este lecho se lavó con H<sub>2</sub>O y después el producto deseado se eluyó con NH<sub>4</sub>OH 2 N. La solución básica se concentró a sequedad al vacío y el residuo se disolvió en 10 ml de HCl 1 N y se liofilizó para dar 11 mg del compuesto **1b**, la estructura química del cual se ha ilustrado anteriormente. EM (CL/EM, IEN): 198 (M-H<sub>2</sub>O+H). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O, δ): 5,7-5,8 (m, 1H), 5,0-5,1 (m, 2H), 2,3-2,5 (m, 2H), 1,9 (t, 2H), 1,4-1,6 (m, 4H), 0,7 (t, 2H).

**Ejemplo 3. Clorhidrato del ácido 2-amino-2-(4-boronobutil)succínico (1c)**

25 En referencia de nuevo a la FIG. 3 (en donde R<sup>1</sup> = carboximetilo), se lavaron 300 mg de la resina **5** (0,60 mmol/g, 0,18 mmol) con 4x5 ml de THF seco en una atmósfera de argón. Se añadieron 3,5 ml de THF seco a esta resina, seguido de KHMDS en tolueno (0,5 M, 1,8 ml, 0,90 mmol) y se mezclaron cuidadosamente a temperatura ambiente durante 45 min. La mezcla de reacción se filtró rápidamente en una atmósfera de argón y se añadió bromuro de alilo (265 µl, 1,8 mmol) en 5 ml de THF seco y se mezcló cuidadosamente durante 24 h. Esta mezcla de reacción se filtró, se lavó 3x de 2:1 de THF/H<sub>2</sub>O, 3x THF, 3x DCM, 3x MeOH y DCM alternativos y 4x DCM para dar la resina **6**.

35 Todavía en referencia a la FIG. 3, la resina **6** se lavó 3x con 2:1 de THF/H<sub>2</sub>O, y después se trató con 1:2 de HCl 1 N/THF durante 4 h a temperatura ambiente, seguido de lavado 3x con 2:1 de THF/H<sub>2</sub>O, 3x THF y 4x DCM. Esta resina se trató inmediatamente con TFA al 95 %/H<sub>2</sub>O durante 2 h y el filtrado se recogió, la resina se lavó con TFA y DCM. Los lavados se combinaron con el filtrado de la reacción y se concentraron al vacío. Este residuo se disolvió inmediatamente en 2:1 de HCl d6 N/THF y se agitó durante una noche a 70 °C. Esta mezcla de reacción se enfrió y se extrajo 3x con EtOAc. La capa acuosa se concentró en un pocillo y se redisolvió en 5 ml de HCl 1 N y se filtró sobre un lecho de resinas de intercambio iónico Dowex 50WX8 en la forma ácida. Este lecho se lavó con H<sub>2</sub>O y después el producto deseado se eluyó con NH<sub>4</sub>OH 2 N. La solución básica se concentró a sequedad al vacío y el residuo se disolvió en 10 ml de HCl 1 N y se liofilizó para dar 24 mg del compuesto **1c**, la estructura química del cual se ha ilustrado anteriormente. EM (CL/EM, IEN): 216 (M-H<sub>2</sub>O+H). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O, δ): 2,5-2,7 (m, 2H), 1,9 (t, 2H), 1,4-1,6 (m, 4H), 0,7 (t, 2H).

45

**Ejemplo 4a. Síntesis en Fase Sólida de Clorhidrato del Ácido 2-amino-6-(borono-2-(3-fenoxipropil)hexanoico (1d)**

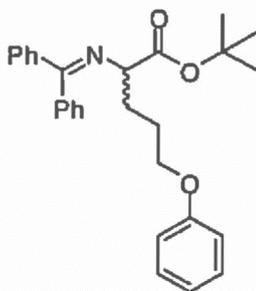
El compuesto **1d**, representado anteriormente, se sintetizó a partir de la resina **3** como se ilustra en la FIG. 4. La resina **3** (502 mg, 0,33 mmol) se trató con bromuro de 3-fenoxipropilo (0,525  $\mu$ l, 3,3 mmol), TBAI (1,23 g, 3,3 mmol) y BTTP (1,01 ml, 3,3 mmol) en 5 ml de NMP a temperatura ambiente durante 24 h. La resina se filtró, se lavó 3x con DCM, 3x con MeOH y DCM alternativos, 3x con MeOH, después 4x con DCM para dar la resina **7**. Esto se lavó adicionalmente 3x con 2:1 de THF/H<sub>2</sub>O y después se trató con 1:2 de HCl 1 N/THF durante 4 h a temperatura ambiente, seguido de lavado 3x con THF/H<sub>2</sub>O (2:1), 3x con THF y 4x con DCM. La sal clorhidrato resultante se neutralizó tratando la resina con DIEA al 10 %/DCM durante 5 minutos y la resina **8** se lavó 3x con DCM, 3x con MeOH y DCM alternativos, 3x con MeOH, después 4x con DCM.

Todavía en referencia a la FIG. 4, se disolvió 3,4-diclorobenzaldehído (0,87 g, 5,0 mmol) en 6 ml de ortoformiato de trimetilo/NMP (2:1), se añadió a la resina **8** y se mezcló durante una noche. La resina se filtró y se lavó 3x con DCM, 3x con MeOH y DCM alternativo, 3x con DCM para dar la resina **9**. Esto se trató adicionalmente con el compuesto **4a** (1,02 g, 3,3 mmol) y BTTP (1,01 ml, 3,3 mmol) en 5 ml de NMP durante 24 h. Esta resina se filtró, se lavó 3x con DCM, 3x con MeOH y DCM alternativos, 3x con MeOH, después 4x con DCM para dar la resina **10**.

A continuación, la resina **10** se lavó 3x con 2:1 de THF/H<sub>2</sub>O, y después se trató con 1:2 de HCl 1 N/THF durante 4 h a temperatura ambiente, seguido de lavado 3x con 2:1 de THF/H<sub>2</sub>O, 3x con THF y 4x con DCM. Esta resina se trató inmediatamente con TFA al 95 %/H<sub>2</sub>O durante 2 h y el filtrado se recogió, la resina se lavó con TFA y DCM. Los lavados se combinaron con el filtrado de la reacción y se concentraron al vacío. Este residuo se disolvió inmediatamente en 2:1 de HCl 6 N/THF y se agitó durante una noche a 70 °C. Esta mezcla de reacción se enfrió y se extrajo 3x con EtOAc. La capa acuosa se concentró en un pocillo y se redisolvió en 5 ml de HCl 1 N y se filtró sobre un lecho de resinas de intercambio iónico Dowex 50WX8 en la forma ácida. Este lecho se lavó con H<sub>2</sub>O y después el producto deseado, compuesto **1d**, se eluyó con NH<sub>4</sub>OH 2 N. La solución básica se concentró a sequedad al vacío y el residuo se disolvió en 10 ml de HCl 1 N y se liofilizó para dar 23 mg del compuesto **1d**, la estructura química del cual se ha ilustrado anteriormente. EM (CL/EM, IEN): 292 (M-H<sub>2</sub>O+H). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O,  $\delta$ ): 7,0-7,4 (m, 5H), 3,8 (m, 2H), 1,9 (m, 4H), 1,4-1,6 (m, 6H), 0,7 (t, 2H).

**Ejemplo 4b. Síntesis en Fase de Solución de Clorhidrato del Ácido 2-Amino-6-(borono-2-(3-fenoxipropil)hexanoico (1d)**

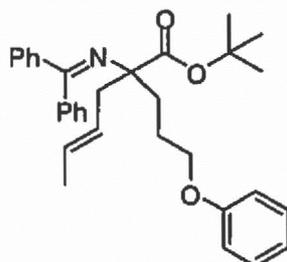
Como una alternativa a la síntesis en fase sólida del compuesto **1d** descrita anteriormente, esta también se hizo mediante el esquema de reacción indicado en la FIG. 8 (en donde R<sup>1</sup> = fenoxipropilo).

**2-(Difenilmetilenoamino)-5-fenoxipentanoato de terc-butilo (20d)**

En referencia a la FIG. 8, el compuesto **20d**, 0,60 g (69 %), se obtuvo usando el Procedimiento General B, descrito anteriormente. EM (CL/EM, IEN): 430 (M+H), 374 (M-tBu+H). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 7,4-8,0 (m, 15H), 4,0 (t,

1H), 3,9 (t, 2H), 2,2 (m, 2H), 1, 8 (m, 2H), 1,4 (s, 9H).

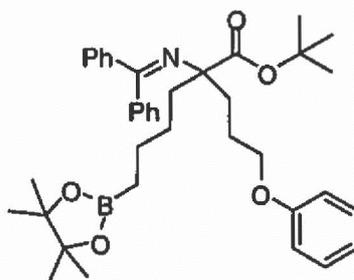
2-(Difenilmetilenoamino)-2-(3-fenoxipropil)hex-4-enoato de terc-butilo (**21d**)



**21d**

5 A continuación, el compuesto **21d**, 0,56 g (83 %), se obtuvo usando el Procedimiento General C, descrito anteriormente. EM (CL/EM, IEN): 484 (M+H), 428 (M-tBu+H). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,4-8,2 (m, 15H), 5,4 (m, 2H), 4, 3,9 (m, 2H), 2,5-2,7 (m, 2H), 2,1 (m, 2H), 2,0 (d, 3H), 1,4 (s, 9H).

10 2-(Difenilmetilenoamino)-2-(3-fenoxipropil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)hexanoato de terc-butilo (**19d**)



**19d**

Posteriormente, se obtuvieron 0,08 g (40 %) de **19d** usando el Procedimiento General E, descrito anteriormente. EM (CL/EM, IEN): 612 (M+H), 556 (M-tBu+H). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,4-8,2 (m, 15H), 3,8-4,0 (m, 2H), 3,5 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 1,4-1,8 (m, 4H), 1,5 (s, 9H), 1,2 (s, 12H), 0,8 (t, 2H).

Finalmente, el éster de boronato **19d** se hidrolizó para producir trifluoroacetato del ácido 2-amino-6-borono-2-(3-fenoxipropil)hexanoico con un método similar al ilustrado en la FIG. 8. Este compuesto, 10 mg en forma de un cristal transparente, se obtuvo usando el Procedimiento General F, con la siguiente modificación: El compuesto final se purificó por HPLC de fase inversa sobre una columna C<sub>18</sub> eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua con TFA al 0,075 % añadido. Por consiguiente, la sal de ácido trifluoroacético se aisló (no el clorhidrato). EM (CL/EM, IEN): 292 (M-HiO+H). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O, δ): 7,3-7,5 (m, 5H), 4,0 (t, 2H), 3,4 (m, 2H), 1,8-1,9 (m, 6H), 1,4-1,6 (m, 4H), 0,7 (t, 2H). La sal de adición de TFA puede convertirse fácilmente en la sal clorhidrato, es decir, el compuesto **1d**, usando métodos de extracción de ácido/base convencionales.

### Ejemplos 5-23

Los siguientes compuestos listados en la Tabla 1, a continuación, se sintetizaron en de una manera análoga a como se ha descrito anteriormente para el compuesto **1d**. En la Tabla 1, cada compuesto tiene la siguiente estructura química (cada ejemplo en la Tabla tiene un grupo R<sup>1</sup> diferente);

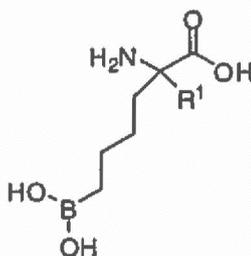
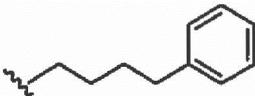
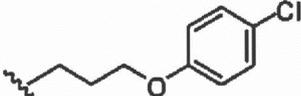
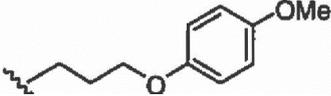
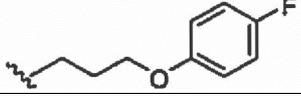
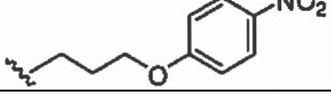
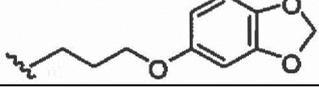
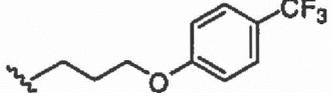
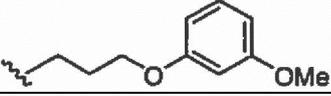
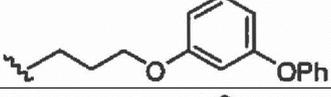
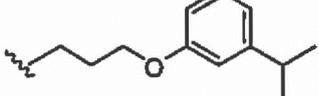
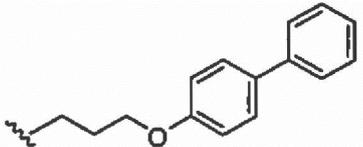
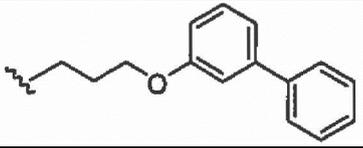
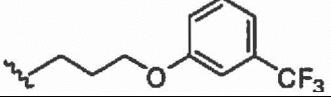
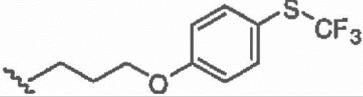
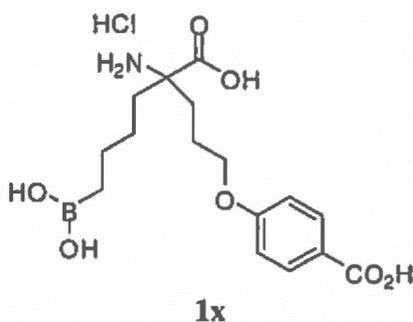


Tabla 1.

Ejemplo N.º	Compuesto N.º	R <sup>1</sup>	Cantidad aislada	Datos de EM	Apariencia Física
5	1e		47 mg	290	Cristal transparente
6	1f		20 mg	344	Polvo floculante blanco
7	1g		20 mg	340	Polvo floculante blanco
8	1h		50 mg	328	Polvo floculante blanco
9	1i		16 mg	355	Polvo de color ligeramente castaño
10	1j		12 mg	354	Cristal transparente
11	1k		8 mg	378	Polvo de color blanco
12	1l		8 mg	340	Polvo de color blanco
13	1m		19 mg	402, 384	Polvo de color castaño claro
14	1n		5 mg	352, 334	Cristal transparente
15	1o		8 mg	386, 368	Cristal transparente
16	1p		18 mg	386, 368	Cristal transparente
17	1q		23 mg	379, 360	Polvo de color castaño claro
19	1s		2,5 mg	410, 392	Polvo de color blanco

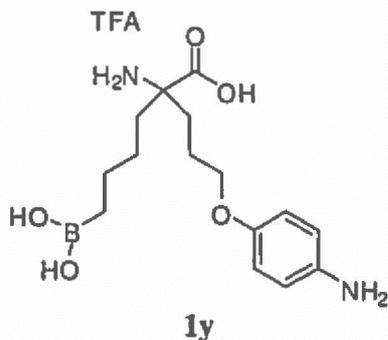
Ejemplo N.º	Compuesto N.º	R <sup>1</sup>	Cantidad aislada	Datos de EM	Apariencia Física
21	1u		12 mg	346, 238	Polvo de color blanco
22	1v		15 mg	324, 306	Polvo de color blanco
23	1w		20 mg	324, 306	Polvo de color blanco

**Ejemplo 24.** Clorhidrato del ácido 4-(4-amino-8-borono-4-carboxioctiloxi)benzoico (**1x**)

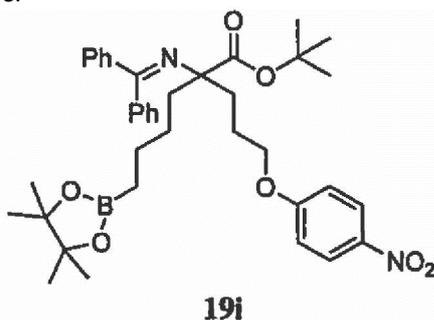


- 5 El compuesto **1x**, 100 mg en forma de un cristal transparente, se sintetizó usando el Procedimiento General F, descrito anteriormente. EM (CL/EM, IEN): 336 (M-H<sub>2</sub>O+H), 354 (M+H).

**Ejemplo 25.** Trifluoroacetato del Ácido 2-Amino-2-(3-(4-aminofenoxipropil)-6-borono)hexanoico (**1y**)



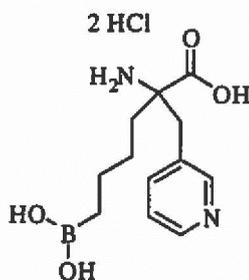
- 10 El compuesto **1y** se obtuvo tratando 150 mg del compuesto **19i**, ilustrado más adelante, con HOAc/H<sub>2</sub>O/THF (1:1:1) durante 1 h. A continuación, se sometieron 90 mg del intermedio a hidrogenación de transferencia catalítica (para reducir el grupo nitro a un grupo amino) en metanol con 25 mg de Pd al 10 %/C y 0,6 g de formiato amónico a temperatura ambiente durante 15 minutos.



15

El catalizador se filtró y la solución se concentró a sequedad al vacío para dar un residuo que se sometió a HCl 6 N a 70 °C durante 5 h. Esta mezcla de reacción se concentró a sequedad y el compuesto **1y** se eluyó en una columna C<sub>18</sub> con un gradiente de acetonitrilo/agua con TFA al 0,075 % presente. Después de la liofilización de las fracciones, se obtuvieron 27 mg del compuesto **1y** en forma de un polvo de color castaño claro. EM (CL/EM, IEN): 307 (M-H<sub>2</sub>O+H), 325 (M+H).

**Ejemplo 26.** Clorhidrato del Ácido 2-Amino-6-(borono-2-(piridin-3-ilmetil)hexanoico (**1z**)



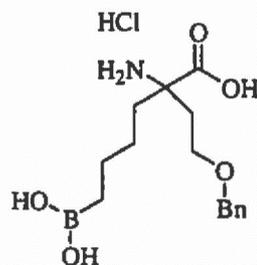
**1z**

10 El compuesto **1z** se sintetizó a partir de la resina **5** como se ilustra en la FIG. 5 (en donde R<sup>1</sup> = piridilmetilo). La resina **5** (0,504 g, 0,30 mmol) se lavó 3x con 2:1 de THF/H<sub>2</sub>O y después se trató con 1:2 de HCl 1 N/THF durante 4 h a temperatura ambiente seguido de lavado 3x con THF/H<sub>2</sub>O (2:1), 3x con THF y 4x con DCM. La sal clorhidrato resultante se neutralizó tratando la resina con DDEA al 10 %/DCM durante 5 min, y la resina **11** se lavó 3x con DCM, 3x con MeOH y DCM alternativos, 3x con MeOH y después 4x con DCM.

15 A continuación, se disolvió 3,4-diclorobenzaldehído (0,71 g, 4,1 mmol) en 6 ml de ortoformiato de trimetilo/NMP (2:1) y se añadió a la resina **11** y se mezcló durante una noche. La resina se filtró y se lavó 3x con DCM, 3x con MeOH y DCM alternativo, 3x con DCM para dar la resina **12**, según se ilustra en la FIG. 5. Esto se trató adicionalmente con bromhidrato de 3-(bromometil)piridina (0,152 g, 0,60 mmol) y BTTPP (0,36 ml, 1,20 mmol) en 5 ml de NMP durante 24 h. Esta resina se filtró, se lavó 3x con DCM, 3x con MeOH y DCM alternativos, 3x con MeOH, después 4x con DCM para dar la resina **13**.

25 Todavía en referencia a la FIG. 5, la resina **13** se lavó 3x con 2:1 de THF/H<sub>2</sub>O, y después se trató con 1:2 de HCl 1 N/THF durante 4 h a temperatura ambiente, seguido de lavado 3x con 2:1 de THF/H<sub>2</sub>O, 3x con THF y 4x con DCM. Esta resina se trató inmediatamente con TFA al 95 %/H<sub>2</sub>O durante 2 h y el filtrado se recogió, la resina se lavó con TFA y DCM. Los lavados se combinaron con el filtrado de la reacción y se concentraron al vacío. Este residuo se disolvió inmediatamente en HCl 6 N/THF 2:1 y se agitó durante una noche a 70 °C. Esta mezcla de reacción se enfrió y se extrajo 3x con EtOAc. La capa acuosa se concentró en un pocillo y se redisolvió en 5 ml de HCl 1 N y se filtró sobre un lecho de resinas de intercambio iónico Dowex 50WX8 en la forma ácida. Este lecho se lavó con H<sub>2</sub>O y después el producto deseado se eluyó con NH<sub>4</sub>OH 2 N. La solución básica se concentró a sequedad al vacío y el residuo se disolvió en 10 ml de HCl 1 N y se liofilizó para dar 50 mg del compuesto **1z**. EM (CL/EM, IEN): 249 (M-H<sub>2</sub>O+H); 231 (M-2H<sub>2</sub>O+H). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O, δ): 8,65 (d, 2H), 8,6 (s, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,0 (m, 1H), 3,2-3,5 (m, 2H), 1,9 (m, 4H), 1,4-1,6 (m, 6H), 0,7 (t, 2H).

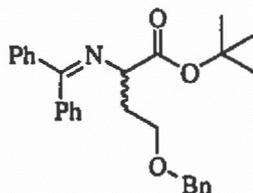
35 **Ejemplo 27.** Clorhidrato del Ácido 2-Amino-2-(benciloxietil)-6-boronohexanoico (**1aa**)



**1aa**

El compuesto **1aa**, ilustrado anteriormente, se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

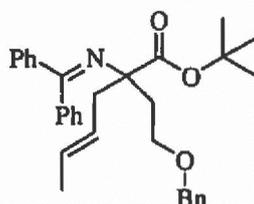
3-(Benciloxi)-2-(difenilmetilenoamino)butanoato de *terc*-Butilo (**20aa**)



**20aa**

- 5 El compuesto **20aa**, 0,37 g (86 %), se obtuvo usando el Procedimiento General B, descrito anteriormente. EM (CL/EM, IEN): 430 (M+H), 374 (M-tBu+H). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,4-8,0 (m, 15H), 4,6 (m, 2H), 3,9 (t, 1H), 3,4 (t, 2H), 2,2 (m, 2H), 1,4 (s, 9H).

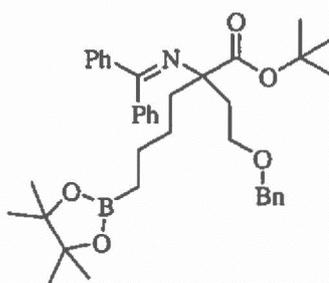
- 10 2-(Benciloxietil)-2-(difenilmetilenoamino)hex-4-enoato de *terc*-Butilo (**21aa**)



**21aa**

- 15 El compuesto **21aa**, 0,37 g (80 %), se obtuvo usando el Procedimiento General C, descrito anteriormente. EM (CL/EM, IEN): 484 (M+H), 428 (M-tBu+H). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,4-8,2 (m, 15H), 5,4 (m, 2H), 4,7 (m, 2H), 3,4 (t, 2H), 2,5-2,8 (m, 2H), 2,1 (m, 2H), 2,0 (d, 3H), 1,4 (s, 9H).

2-(Benciloxietil)-2-(difenilmetilenoamino)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)hexanoato de *terc*-Butilo (**19aa**)



**19aa**

- 20 El compuesto **19aa**, 0,23 g (47 %), se obtuvo usando el Procedimiento General E, descrito anteriormente. EM (CL/EM, IEN): 612 (M+H), 556 (M-tBu+H). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,4-8,2 (m, 15H), 4,7 (m, 2H), 3,8-4,0 (m, 2H), 3,4 (t, 2H), 2,2 (m, 2H), 1,4-1,8 (m, 4H), 1,5 (s, 9H), 1,2 (s, 12H), 0,8 (t, 2H).

- 25 Finalmente, el compuesto **1aa**, la estructura del cual se ha ilustrado anteriormente, se obtuvieron 68 mg (53 %), usando el Procedimiento General F, descrito anteriormente. EM (CL/EM, IEN): 292 (M-H<sub>2</sub>O+H). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O, δ): 7,3-7,5 (m, 5H), 4,5 (s, 2H), 3,4 (m, 2H), 1,8-1,9 (m, 4H), 1,4-1,6 (m, 4H), 0,7 (t, 2H).

**Ejemplos 28 - 35**

- 30 Los siguientes compuestos listados en la Tabla 2, a continuación, se sintetizaron de una manera análoga como se ha descrito anteriormente para el compuesto **1aa**. En la Tabla 2, cada compuesto tiene la siguiente estructura química (cada ejemplo en la Tabla tiene un grupo R<sup>1</sup> diferente):

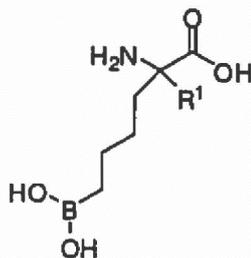
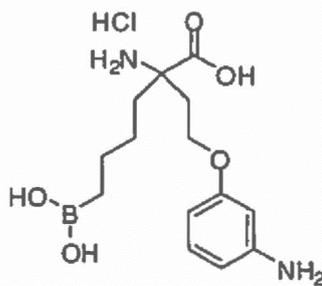


Tabla 2.

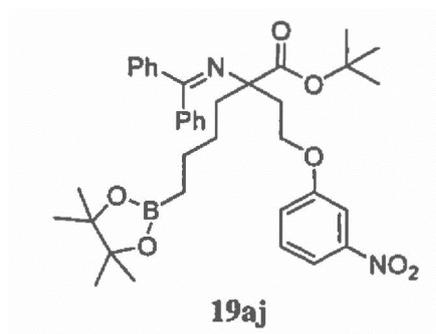
Ejemplo N.º	Compuesto N.º	R <sup>1</sup>	Cantidad aislada	Datos de EM	Apariencia Física
28	1ab		100 mg	234, 216	Cristal transparente
29	1ac		19 mg	310, 292	Cristal transparente
30	1ad		70 mg	330, 312	Polvo de color castaño claro
31	1ae		30 mg	354, 336	Polvo de color castaño claro
32	1af		8 mg	324, 306	Cristal transparente
33	1ag		31 mg	326, 308	Cristal transparente
34	1ah		9 mg	341, 323	Polvo de color amarillo claro
35	1ai		12 mg	445, 427	Cristal transparente

**Ejemplo 36.** Clorhidrato del Ácido 2-Amino-2-(2-(3-aminofenoxi)etil)-6-boronohexanoico (**1aj**)

**1aj**

5

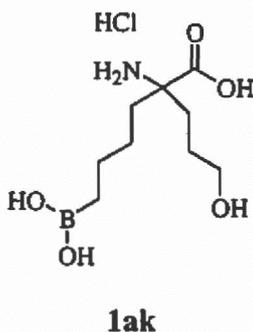
El compuesto **19aj** (88 mg), ilustrado más adelante, se disolvió en 3 ml de THF y se añadieron 20 mg de Pd al 10 %/C, seguido de introducción de una atmósfera de H<sub>2</sub> sobre la mezcla de reacción.



5 Esto se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción de hidrogenación redujo la imina a una amina secundaria y el grupo nitro a un grupo amino. La mezcla de reacción se filtró sobre tierra de diatomeas de la marca Celite y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en THF con 0,5 ml de HCl 1 N añadidos y se puso en un aparato de hidrogenación Parr con 50 mg de Pd al 10 %/C. Se introdujeron 0,34 MPa (50 psi) de gas de H<sub>2</sub> y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró de nuevo sobre tierra de diatomeas de la marca Celite y el disolvente se concentró al vacío y el residuo se disolvió en HCl 6 M con calentamiento durante 4 h para dar 20 mg del compuesto **1aj** en forma de un sólido de color castaño claro. EM (CL/EM, IEN): 293 (M-H<sub>2</sub>O+H), 311 (M+H).

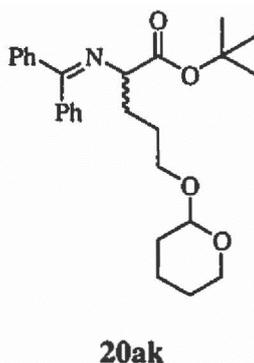
10

**Ejemplo 37.** Clorhidrato del Ácido 2-Amino-6-borono-2-(3-hidroxiopropil)hexanoico (**1ak**)

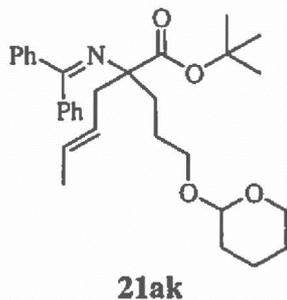


15 El compuesto **1ak**, ilustrado anteriormente, se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

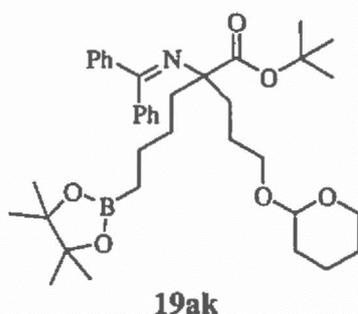
*3-(Benciloxi)-2-(difenilmetilenoamino)-5-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)pentanoato de terc-Butilo (20ak)*



20 El compuesto **20ak**, 0,44 g (50 %), se obtuvo usando el Procedimiento General B, descrito anteriormente. EM (CL/EM, IEN): 438 (M+H), 382 (M-tBu+H). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,4-8,0 (m, 10H), 4,9 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 3,8 (m, 2H), 3,4 (m, 2H), 2,1 (m, 2H), 1,3-2,0 (m, 8H), 1,4 (s, 9H).

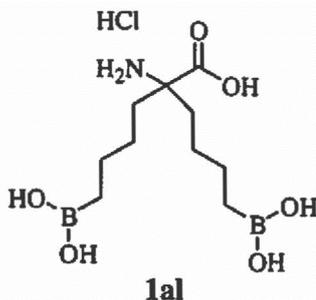
**2-(Difenilmetilenoamino)-2-(3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propil)hex-4-enoato de terc-Butilo (21ak)**

5 El compuesto **21ak**, 0,44 g (90 %), se obtuvo usando el Procedimiento General C, descrito anteriormente. EM (CL/EM, IEN): 492 (M+H), 436 (M-tBu+H). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,4-8,2 (m, 10H), 5,4 (m, 2H), 4,9 (m, 1H), 3,4-3,8 (m, 4H), 2,2-2,5 (m, 2H), 2,0 (d, 3H), 1,4 (s, 9H), 1,3-2,0 (m, 8H).

**2-(Difenilmetilenoamino)-2-(3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi(propil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)h exanoato de terc-butilo (19ak)**

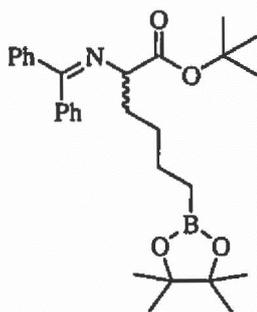
10 El compuesto **19ak**, 0,32 g (58 %), se obtuvo usando el Procedimiento General E, descrito anteriormente. EM (CL/EM, IEN): 620 (M+H), 564 (M-tBu+H). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,4-8,2 (m, 10H), 4,9 (m, 1H), 4,4 (m, 2H), 3,5-4,0 (m, 4H), 2,2 (m, 2H), 1,4-1,8 (m, 4H), 1,5 (s, 9H), 1,3-2,0 (m, 8H), 1,2 (s, 12H), 0,8 (t, 2H).

15 Finalmente, se obtuvieron 75 mg (54 %) del compuesto **1ak**, la estructura del cual se ha ilustrado anteriormente, usando el Procedimiento General F, descrito anteriormente. EM (CL/EM, IEN): 216 (M-H<sub>2</sub>O+H). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O, δ): 3,6 (m, 2H), 2,0 (m, 2H), 1,4-1,8 (m, 8H), 0,8 (t, 2H).

**20 Ejemplo 38. Ácido 2-Amino-6-borono-2-(4-boronobutil)hexanoico (1al)**

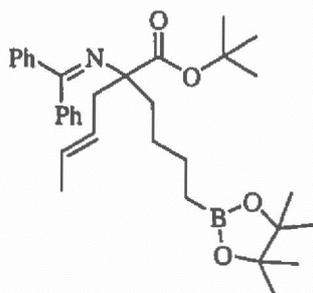
El compuesto **1al**, ilustrado anteriormente, se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

**25 2-(Difenilmetilenoamino)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato de terc-butilo (20al)**

**18al**

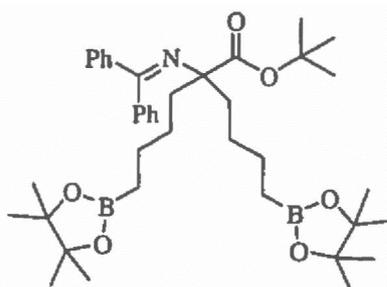
5 El compuesto **18al**, 0,66 g (69 %), se obtuvo usando el Procedimiento General B, descrito anteriormente. EM (CL/EM, IEN): 478 (M+H), 422 (M-tBu+H). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,4-8,0 (m, 10H), 4,0 (m, 1H), 2,0 (m, 2H), 1,4 (s, 9H), 1,3-1,7 (m, 4H), 1,2 (s, 12H), 0,9 (t, 2H).

2-(Difenilmetilenoamino)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)butil)hex-4-enoato de terc-butilo (**21al**)

**21al**

10 El compuesto **21al**, 0,36 g (49 %), se obtuvo usando el Procedimiento General C, descrito anteriormente. EM (CL/EM, IEN): 532 (M+H), 476 (M-tBu+H). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,4-8,2 (m, 10H), 5,4 (m, 2H), 2,5-2,8 (m, 2H), 2,0-2,1 (m, 2H), 2,0 (d, 3H), 1,3-1,7 (m, 4H), 1,4 (s, 9H), 1,2 (s, 12H), 0,9 (t, 2H).

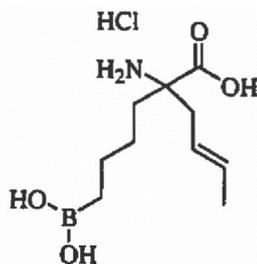
15 2-(Difenilmetilenoamino)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)butil)hexanoato de terc-butilo (**19al**)

**19al**

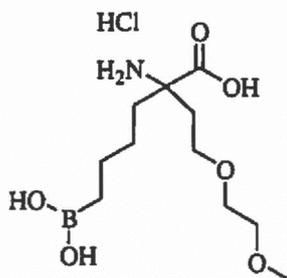
20 El compuesto **19al**, se obtuvieron 75 mg (34 %), usando el Procedimiento General E, descrito anteriormente. EM (CL/EM, IEN): 660 (M+H), 604 (M-tBu+H). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,4-8,2 (m, 10H), 2,0-2,1 (m, 4H), 1,3-1,7 (m, 8H), 1,4 (s, 9H), 1,2 (s, 24H), 0,9 (t, 2H), 0,85 (t, 2H).

Finalmente, se obtuvieron 12 mg (35 %) del compuesto **1al** usando el Procedimiento General F, descrito anteriormente. EM (CL/EM, IEN): 240 (M-2H<sub>2</sub>O+H). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O, δ): 2,0 (m, 4H), 1,4-1,8 (m, 8H), 0,8 (t, 4H).

25

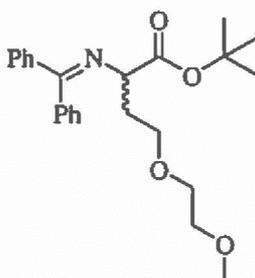
**Ejemplo 39.** Clorhidrato del Ácido 2-Amino-2-(4-boronobutil)hex-4-enoico (**1am**)**1am**

- 5 El compuesto **1am**, 15 mg (20 %), se obtuvo a partir de **21a**, descrito anteriormente, usando el Procedimiento General F, descrito anteriormente. EM (CL/EM, IEN): 212 (M-H<sub>2</sub>O+H). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O, δ): 5,4 (m, 2H), 1,9-2,1 (m, 2H), 2,0 (d, 3H). 1,4-1,8 (m, 6H), 0,9 (t, 2H).

**Ejemplo 40.** Clorhidrato del Ácido 2-Amino-6-borono-2-(2-(2-metoxietoxi)etil)hexanoico (**1an**)**1an**

10

El compuesto **1an**, ilustrado anteriormente, se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

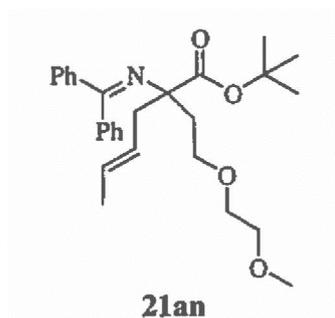
**2-(Difenilmetilenoamino)-4-(2-metoxietoxi)butanoato de terc-Butilo (20an)****20an**

15

El compuesto **20an**, 0,58 g (36 %), se obtuvo usando el Procedimiento General B, descrito anteriormente. EM (CL/EM, IEN): 398 (M+H), 342 (M-tBu+H). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,4-8,0 (m, 10H), 4,1 (t, 1H), 3,5 (s, 3H), 3,2-3,4 (s a, 6H), 2,2 (m, 2H), 1,4 (s, 9H).

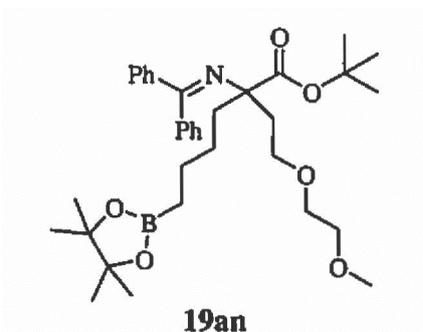
20

**2-(Difenilmetilenoamino)-2-(2-(2-metoxietoxi)etil)hex-4-enoato de terc-Butilo (21an)**



5 El compuesto **21an**, 0,40 g (61 %), se obtuvo usando el Procedimiento General C, descrito anteriormente. EM (CL/EM, IEN): 452 (M+H), 396 (M-tBu+H). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,4-8,0 (m, 10H), 5,4 (m, 2H), 3,5 (s, 3H), 3,2-3,4 (s a, 6H), 2,5 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 2,0 (d, 3H), 1,4 (s, 9H).

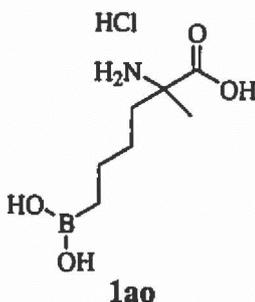
*2-(Difenilmetilenoamino)-2-(2-(2-metoxietoxi)etil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato de terc-Butilo (19an)*



10 El compuesto **19an**, 0,31 g (60 %), se obtuvo usando el Procedimiento General D, descrito anteriormente. EM (CL/EM, IEN): 580 (M+H), 524 (M-tBu+H). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,4-8,0 (m, 10H), 3,5 (s, 3H), 3,2-3,4 (s a, 6H), 2,5 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 1,4 (s, 9H), 1,3-1,7 (m, 4H), 1,2 (s, 12H), 0,9 (t, 2H).

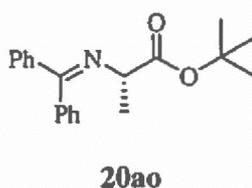
15 Finalmente, se obtuvieron 35 mg (21 %) del compuesto **1an** usando el Procedimiento General F, descrito anteriormente. EM (CL/EM, IEN): 260 (M-H<sub>2</sub>O+H). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O, δ): 3,5 (s, 3H), 3,2-3,4 (2 a, 6H), 2,5 (m, 2H), 1,9-2,1 (m, 2H), 1,4-1,8 (m, 4H), 0,8 (t, 2H).

**Ejemplo 41.** Clorhidrato del Ácido 2-Amino-6-borono-2-metilhexanoico (**1ao**)



20 El compuesto **1ao**, ilustrado anteriormente, se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

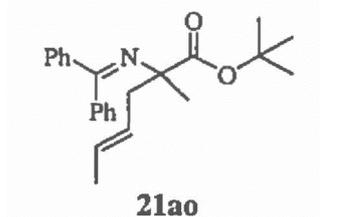
*2-(Difenilmetilenoamino)propanoato de (S)-terc-Butilo (20ao)*



25 El compuesto **20ao**, 1,76 g (91 %), se obtuvo usando el Procedimiento General A, descrito anteriormente. EM (CL/EM,

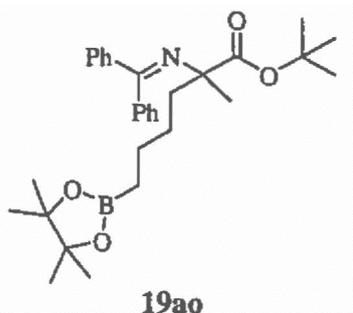
IEN): 310 (M+H), 254 (M-tBu+H). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7,4-8,0 (m, 10H), 4,1 (m, 1H), 1,5 (d, 3H), 1,4 (s, 9H).

*2-(Difenilmetilenoamino)-2-metilhex-4-enoato de terc-Butilo (21ao)*



5 El compuesto **21ao**, 0,61 g (82 %), se obtuvo usando el Procedimiento General C, descrito anteriormente. EM (CL/EM, IEN): 364 (M+H), 308 (M-tBu+H). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7,4-8,0 (m, 10H), 5,4 (m, 2H), 2,5-2,8 (m, 2H), 2,1 (d, 3H), 1,6 (s, 3H), 1,4 (s, 9H).

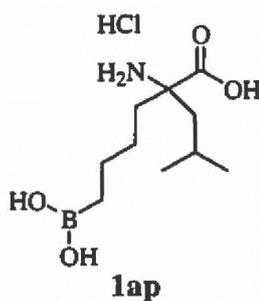
10 *2-(Difenilmetilenoamino)-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato de terc-Butilo (19ao)*



15 El compuesto **19ao**, 0,49 g (59 %), se obtuvo usando el Procedimiento General E, descrito anteriormente. EM (CL/EM, IEN): 492 (M+H), 436 (M-tBu+H). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7,4-8,0 (m, 10H), 2,0 (m, 2H), 1,6 (s, 3H), 1,4 (s, 9H), 1,3-1,5 (m, 4H), 1,2 (s, 12H), 0,9 (t, 2H).

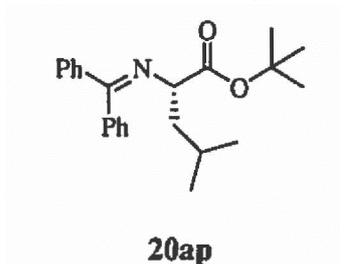
Finalmente, el compuesto **1ao**, 82 mg (38 %), se obtuvo usando el Procedimiento General F, descrito anteriormente. EM (CL/EM, IEN): 172 (M-H<sub>2</sub>O+H). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ ): 1,9-2,1 (m, 2H), 1,4 (s, 3H), 1,4 (m, 2H), 1,1 (m, 2H), 0,8 (t, 2H).

20 **Ejemplo 42.** *Clorhidrato del Ácido 2-Amino-6-borono-2-isobutilhexanoico (1ap)*



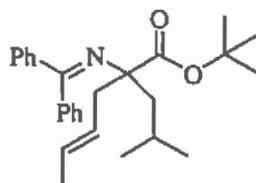
25 El compuesto **1ap**, ilustrado anteriormente, se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

*2-(Difenilmetilenoamino)-4-metilpentanoato de (S)-terc-Butilo (20ap)*



El compuesto **20ap**, 0,79 g (100 %), se obtuvo usando el Procedimiento General A, descrito anteriormente. EM (CL/EM, IEN): 352 (M+H), 296 (M-tBu+H). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,4-8,0 (m, 10H), 4,0 (m, 1H), 1,9 (m, 2H), 1,7 (m, 1H), 1,5 (d, 3H), 1,4 (s, 9H), 0,8 (dd, 6H).

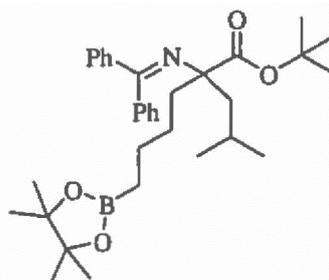
5 **2-(Difenilmetilenoamino)-2-isobutihex-4-enoato de terc-Butilo (21ap)**



**21ap**

10 El compuesto **21ap**, 0,70 g (81 %), se obtuvo usando el Procedimiento General C, descrito anteriormente. EM (CL/EM, IEN): 406 (M+H), 350 (M-tBu+H). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,4-8,0 (m, 10H), 5,4 (m, 2H), 2,5-2,8 (m, 2H), 2,1 (d, 3H), 1,9 (m, 2H), 1,7 (m, 1H), 1,4 (s, 9H), 0,9 (dd, 6H).

**2-(Difenilmetilenoamino)-2-isobutil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato de terc-Butilo (19ap)**

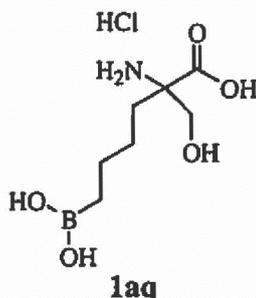


**19ap**

15 El compuesto **19ap**, 0,51 g (58 %), se obtuvo usando el Procedimiento General E, descrito anteriormente. EM (CL/EM, IEN): 534 (M+H), 478 (M-tBu+H). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,4-8,0 (m, 10H), 1,9-2,1 (m, 4H), 1,7 (m, 1H), 1,4 (s, 9H), 1,3-1,5 (m, 4H), 1,2 (s, 12H), 0,9 (dd, 6H), 0,8 (t, 2H).

20 Finalmente, el compuesto **1ap**, 0,16 g (63 %), se obtuvo usando el Procedimiento General F, descrito anteriormente. EM (CL/EM, IEN): 214 (M-H<sub>2</sub>O+H). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O, δ): 1,9-2,1 (m, 4H), 1,4-1,8 (m, 5H), 0,9 (dd, 6H), 0,7 (t, 2H).

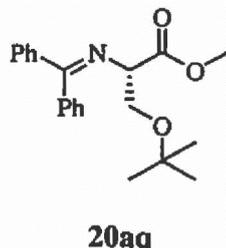
25 **Ejemplo 43. Clorhidrato del Ácido 2-Amino-6-borono-2-(hidroximetil)hexanoico (1aq)**



**1aq**

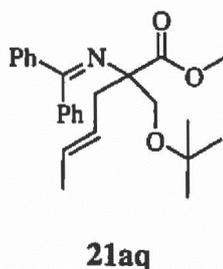
El compuesto **1aq**, ilustrado anteriormente, se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

*3-terc-Butoxi-2-(difenilmetilenoamino)propanoato de (S)-metilo (20aq)*



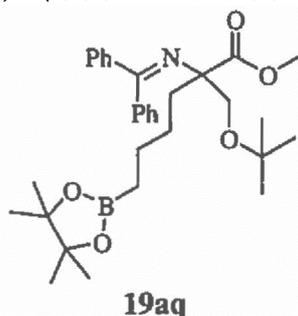
5 El compuesto **20aq**, 0,71 g (88 %), se obtuvo usando el Procedimiento General A, descrito anteriormente. EM (CL/EM, IEN): 340 (M+H), 284 (M-tBu+H). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,4-8,0 (m, 10H), 4,2 (m, 1H), 3,9 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,25 (s, 9H).

10 *2-(terc-Butioximetil)-2-(difenilmetilenoamino)hex-4-enoato de metilo (21aq)*



15 El compuesto **21aq**, 0,67 g (82 %), se obtuvo usando el Procedimiento General C, descrito anteriormente. EM (CL/EM, IEN): 393 (M+H), 338 (M-tBu+H). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,4-8,0 (m, 10H), 5,4 (m, 2H), 3,9-4,1 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,5-2,8 (m, 2H), 2,1 (d, 3H), 1,25 (s, 9H).

*2-(terc-Butioximetil)-2-(difenilmetilenoamino)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato de metilo (19aq)*

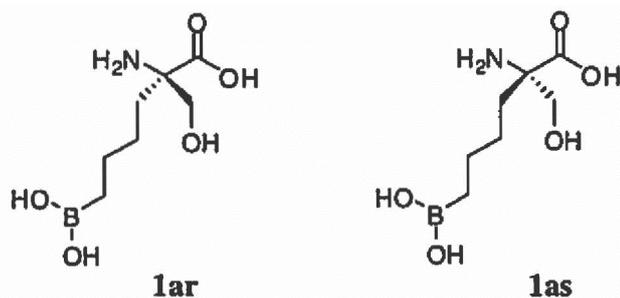


20 El compuesto **19aq**, 0,55 g (63 %), se obtuvo usando el Procedimiento General E, descrito anteriormente. EM (CL/EM, IEN): 522 (M+H), 466 (M-tBu+H). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,4-8,0 (m, 10H), 3,9-4,1 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,0 (m, 2H), 1,3-1,5 (m, 4H), 1,25 (s, 9H), 1,2 (s, 12H), 0,9 (t, 2H).

25 Finalmente, el compuesto **1aq**, 29 mg (56 %), se obtuvo usando el Procedimiento General F, descrito anteriormente. EM (CL/EM, IEN): 170 (M-2H<sub>2</sub>O+H). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O, δ): 3,9-4,1 (dd, 2H), 1,6-1,8 (m, 2H), 1,3 (m, 2H), 1,1 (m, 2H), 0,7 (t, 2H).

**Ejemplos 44 y 45.**

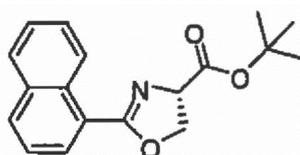
30 *Ácido (R)-2-amino-6-borono-2-(hidroximetil)hexanoico (1ar)* y  
*Ácido (S)-2-amino-6-borono-2-(hidroximetil)hexanoico (1as)*



Ambos compuestos **1ar** y **1as** se prepararon de una manera análoga a los compuestos sintetizados en la FIG. 15, como se describe en detalle más adelante.

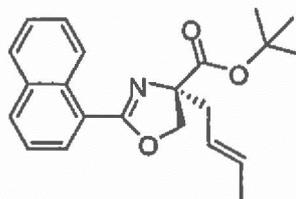
5

*2-(Naftaleno-1-il)-4,5-dihidrooxazol-4-carboxilato de (S)-terc-Butilo (46)*

**46**

- 10 Se disolvieron cloruro de 1-naftoilo (0,97 g, 5,1 mmol) y ser-OtBu HCl (1,00 g, 5,06 mmol) en 30 ml de DCM seco y se añadió Et<sub>3</sub>N (1,5 ml, 10,76 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente, se diluyó con DCM, se lavó 3x con HCl 1 N, 1 x con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> seco, se filtró y se concentró a sequedad al vacío para dar 1,51 g (100 %) de un sólido de color blanco. EM (CL/EM, IEN): 316 (M+H), 250 (M-tBu+H).
- 15 Este producto de reacción se trató con trifluoruro de (dietilamino)azufre (0,79 ml, 6,0 mmol) en 20 ml de DCM seco en una atmósfera de argón a -78 °C durante 2-8 h. La solución fría se diluyó con más DCM seco y se vertió en una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó 3x con DCM, la capa orgánica se lavó 1x con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a sequedad al vacío. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 1-10 %/hexano para dar 0,99 g (66 %) del compuesto **46** en forma de un aceite. EM (CL/EM, IEN): 298 (M+H), 242 (M-tBu+H).
- 20

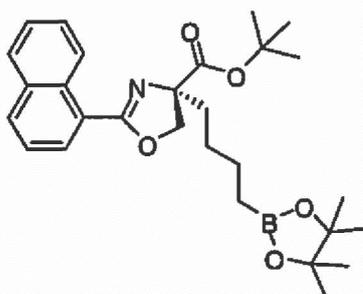
*4-(But-2-enil)-2-(naftaleno-1-il)-4,5-dihidrooxazol-4-carboxilato de (R)-terc-Butilo (47b)*

**47b**

- 25 El compuesto **46** (0,46 g, 1,5 mmol) se disolvió en 4 ml de DCM seco en una atmósfera de argón y se añadieron 25 mg (0,033 mmol) del compuesto **45** y 0,93 g (7,68 mmol) de bromuro de crotilo y la mezcla se enfrió a 0 °C. A esta mezcla se añadieron 1,25 g (7,50 mmol) de hidrato de CsOH y la mezcla se agitó vigorosamente a 0 °C durante 12-16 h. La reacción se interrumpió con la adición de 5 ml de HCl 1 N y se diluyó con más DCM. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó 1x con HCl 1 N y 1 x con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a sequedad al vacío. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 1-3 %/hexano para producir 0,24 g (46 %) del compuesto **47b** en forma de un aceite transparente. EM (CL/EM, IEN): 298 (M+H), 242 (M-tBu+H). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,5-84 (m, 7H), 5,5 (m, 2H), 4-4,4 (m, 2H), 2,5-2,8 (m, 2H), 2,1 (d, 3H), 1,45 (s, 9H).
- 30
- 35

El análisis quiral de este producto indicó que el exceso enantiomérico fue 40 %. El enantiómero opuesto también se obtuvo por el mismo procedimiento, excepto porque se usó el antípodo opuesto para el catalizador.

Como alternativa, ambos enantiómeros *R* y *S* del compuesto **47** se obtuvieron mediante alquilación del compuesto **46** de la siguiente manera. El compuesto **46** (0,82 g, 2,8 mmol) se disolvió en 10 ml de DCM seco en una atmósfera de argón. Se añadieron 0,42 ml (3,5 mmol) de bromuro de crotilo y 1,07 ml (3,5 mmol) de BTPP. La mezcla se agitó 12-16 h a temperatura ambiente y después se concentró a sequedad al vacío. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 1-3 %/hexano para producir 0,93 g (96 %) del compuesto racémico **47** en forma de un aceite transparente. Los enantiómeros del compuesto **47** se separaron en una cromatografía en columna ChiralPak AD-H, eluyendo 500 mg del compuesto **47** con etanol al 10 %/dióxido de carbono para producir 79 mg del pico 1 (**47a**) y 150 mg del pico 2 (**47b**). El análisis quiral de estos dos productos indicó que el exceso enantiomérico era >98 % para cada uno.

**48b**

10

El compuesto **47b** (150 mg) se trató como se describe en el Procedimiento General E, descrito anteriormente, para producir 120 mg del compuesto **48b**. EM (CL/EM, IEN): 480 (M+H), 424 (M-tBu+H). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,5-8,4 (m, 7H), 4-4,4 (m, 2H), 2,0 (m, 2H), 1,3-1,5 (m, 4H), 1,25 (s, 9H), 1,2 (s, 12H), 0,9 (t, 2H).

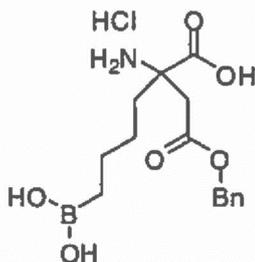
15

A continuación, se trataron 120 mg (0,085 mmol) del compuesto **48b** con HCl 6 N a 100 °C durante 12-16 h. La solución se liofilizó a sequedad para producir 57 mg del compuesto **1ar**, en forma de un cristal transparente. EM (CL/EM, IEN): 234 (M+H), 216 (M-H<sub>2</sub>O+H).

20

El compuesto **1as** (24 mg) se obtuvo en forma de un cristal transparente de una manera similar partiendo del compuesto **47a**.

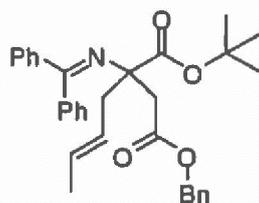
**Ejemplo 46.** Clorhidrato del Ácido 2-Amino-2-(2-(benciloxi)-2-oxoetil)-6-boronohexanoico (**1at**)

**1at**

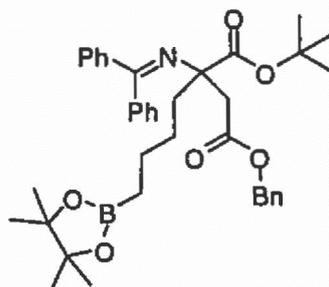
25

El compuesto **1at**, ilustrado anteriormente, se sintetizó de acuerdo con los principios ilustrados en la FIG. 9, partiendo del compuesto **16c** (en donde R = *terc*-butilo). El compuesto **16c** (1,50 g, 5,10 mmol) se disolvió en 25 ml de DCM anhidro en una atmósfera de argón. Se añadieron bromuro de crotilo (1,00 ml, 8,26 mmol) y BTPP (2,30 ml, 7,50 ml) a la mezcla de reacción, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. El producto **22** se purificó concentrando la mezcla de reacción en un pocillo, redisolviéndola en una pequeña cantidad de DCM, aplicándola a una columna de gel de sílice seca y eluyéndola con mezclas de EtOAc/hexano (0,5-2 %). EM (CL/EM, IEN): 350 (M+H), 295 (M-tBu+H). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,4-8,2 (m, 10H), 5,4 (m, 2H), 4,0 (m, 1H), 2,5-2,8 (m, 2H), 2,0 (d, 3H), 1,4 (s, 9H).

30

**21at**

El compuesto **21at** (representado anteriormente), 0,205 g (44 %), se obtuvo usando el Procedimiento General C, también descrito anteriormente. EM (CL/EM, IEN): 498 (M+H), 442 (M-tBu+H). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,4-8,0 (m, 15H), 5,4 (m, 2H), 5,2 (s, 2H), 2,5-3,2 (c, 2H), 2,5-2,8 (m, 2H), 2,0 (d, 3H), 1,4 (s, 9H).

**19at**

Todavía en referencia a la FIG. 9, el compuesto **19at** (representado anteriormente), 0,130 g (51 %), se obtuvo usando el Procedimiento General E, también descrito anteriormente. EM (CL/EM, IEN): 626 (M+H), 570 (M-tBu+H). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,4-8,2 (m, 15H), 5,2 (s, 2H), 2,8-3,2 (c, 2H), 1,4-1,8 (m, 4H), 1,5 (s, 9H), 1,2 (s, 12H), 0,8 (t, 2H).

Finalmente, se obtuvieron 29 mg (39 %) del compuesto **1at** usando el Procedimiento General G, descrito anteriormente. EM (CL/EM, IEN): 306 (M-H<sub>2</sub>O+H). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O, δ): 7,3-7,5 (m, 5H), 5,2 (s, 2H), 2,6-2,8 (c, 2H), 1,8-1,9 (m, 4H), 1,4-1,6 (m, 4H), 0,7 (t, 2H).

#### Ejemplos 47 - 48

Los siguientes compuestos listados en la Tabla 3, a continuación, se sintetizaron en de una manera análoga a como se ha descrito anteriormente para el compuesto **1at**. En la Tabla 3, cada compuesto tiene la siguiente estructura química (cada ejemplo en la Tabla tiene un grupo R<sup>1</sup> diferente):

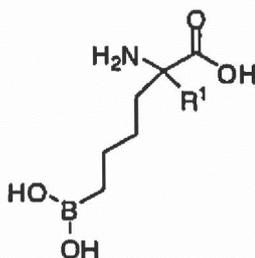
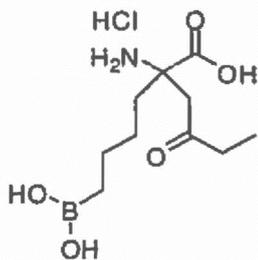
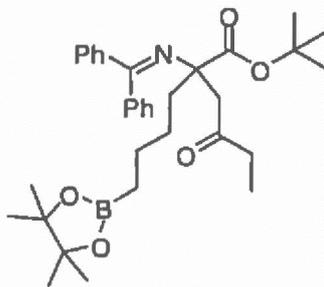


Tabla 3.

Ejemplo N.º	Compuesto N.º	R <sup>1</sup>	Cantidad aislada	Datos de EM	Apariencia Física
47	<b>1au</b>		30 mg	248, 230	Sólido de color castaño claro
48	<b>1av</b>		19 mg	215, 197	Cristal transparente

**Ejemplo 49.** Clorhidrato del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-oxobutil)hexanoico (**1aw**)**1aw**

El compuesto **1aw** se sintetizó de acuerdo con los principios ilustrados en la FIG. 7.

**19aw**

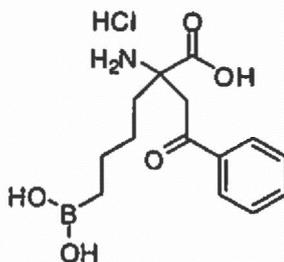
5

En referencia a la FIG. 7, el compuesto **18** (en donde R = tBu, 240 mg, 0,50 mmol) se hizo reaccionar con 1-bromobutan-2-ona (80 mg, 0,525 mmol) usando el Procedimiento General C, descrito anteriormente, para dar el compuesto **19aw** (50 mg, 18 %). EM (CL/EM, IEN): 548 (M+H), 492 (M-tBu+H). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,4-8,2 (m, 10H), 3,0-3,2 (c, 2H), 2,5 (m, 2H), 1,4-1,8 (m, 4H), 1,5 (s, 9H), 1,2 (s, 12H), 1,1 (t, 3H), 0,8 (t, 2H).

10

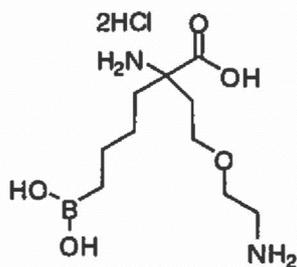
Finalmente, se obtuvieron 7 mg del compuesto **1aw** usando el Procedimiento General G, descrito anteriormente. EM (CL/EM, IEN): 227 (M-H<sub>2</sub>O+H), 245 (M+H). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O, δ): 3,0-3,1 (c, 2H), 1,8-1,9 (m, 4H), 1,4-1,6 (m, 4H), 1,1 (t, 3H), 0,7 (t, 2H).

15

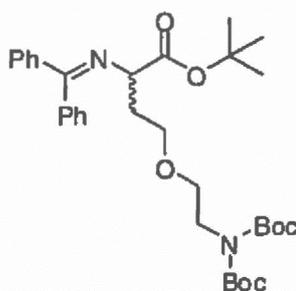
**Ejemplo 50.** Clorhidrato del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-oxo-2-feniletíl)hexanoico (**1ax**)**1ax**

El compuesto **1ax** (28 mg) se obtuvo en forma de un cristal transparente usando procedimientos análogos a los indicados anteriormente para el compuesto **1aw**. EM (CL/EM, IEN): 276 (M-H<sub>2</sub>O+H).

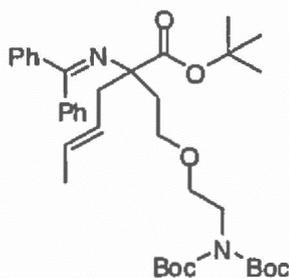
20

**Ejemplo 51. Diclorhidrato del ácido 2-amino-2-(2-(2-aminoetoxi)etil)-6-boronoheptanoico (1ay)****1ay**

5 El compuesto **1ay** se sintetizó de acuerdo con los principios ilustrados en las FIGS. 8 y 11, como se describe en detalle más adelante.

**4-(2-(Bis(terc-butoxicarbonil)amino)etoxi)-2-(difenilmetilenoamino)butanoato de terc-butilo (20ay)****20ay**

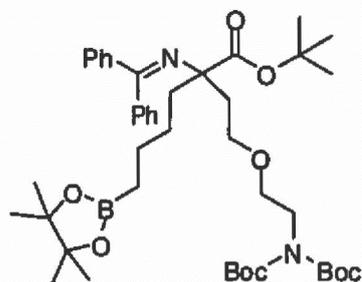
10 El compuesto **20ay**, 0,99 g (85 %), se obtuvo usando el Procedimiento General B, descrito anteriormente. EM (CL/EM, IEN): 583 (M+H), 527 (M-tBu+H), 483 (M-Boc+H). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) 7,4-8,0 (m, 10H), 3,95 (t, 1H), 3,6 (t, 2H), 3,4 (m, 4H), 2,2 (m, 2H), 1,5 (s, 9H), 1,45 (s, 9H).

**2-(2-(2-Bis(terc-butoxicarbonil)amino)etoxi)-2-(difenilmetilenoamino)hex-4-enoato de terc-butilo (21ay)****21ay**

15 El compuesto **21ay**, 0,90 g (83 %), se obtuvo usando el Procedimiento General C, descrito anteriormente. EM (CL/EM, IEN): 637 (M+H), 581 (M-tBu+H), 537 (M-Boc+H). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,4-8,0 (m, 10H), 5,4 (m, 2H), 3,6 (t, 2H), 3,4 (m, 4H), 2,5 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 2,0 (d, 3H), 1,5 (s, 9H), 1,45 (s, 9H).

20

2-(2-(2-(Bis(terc-butoxicarbonil)amino)etoxi)etil)2-(difenilmetilenoamino)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato de terc-butilo (**19ay**)

**19ay**

- 5 El compuesto **19ay**, 0,25 g (28 %), se obtuvo usando el Procedimiento General E, descrito anteriormente. EM (CL/EM, IEN): 765 (M+H), 709 (M-tBu+H), 665 (M-Boc+H). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,4-8,0 (m, 10H), 3,6 (t, 2H), 3,4 (m, 4H), 2,5 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 1,4-1,8 (m, 4H), 1,5 (s, 9H), 1,45 (s, 9H), 0,8 (t, 2H).

- 10 Finalmente, se obtuvieron 16 mg (73 %) del compuesto **1ay** en forma de un cristal transparente usando el Procedimiento General F, descrito anteriormente. EM (CL/EM, IEN): 263 (M+H), 245 (M-H<sub>2</sub>O+H).

#### Ejemplos 52 - 54

- 15 Los siguientes compuestos listados en la Tabla 4, a continuación, se sintetizaron en de una manera análoga a como se ha descrito anteriormente para el compuesto **1ay**. En la Tabla 4, cada compuesto tiene la siguiente estructura química (cada ejemplo en la Tabla tiene un grupo R<sup>1</sup> diferente):

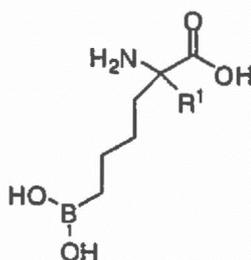
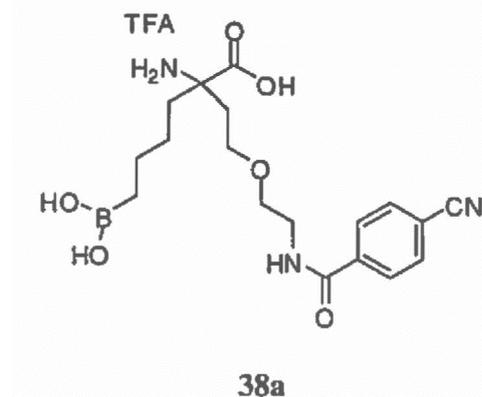


Tabla 4.

Ejemplo N.º	Compuesto N.º	R <sup>1</sup>	Cantidad aislada	Datos de EM	Apariencia Física
52	<b>1az</b>		20 mg	301, 283	Polvo floculante blanco
53	<b>1ba</b>		20 mg	302, 285	Polvo de color blanco
54	<b>1bb</b>		13 mg	247, 229	Cristal transparente

20

**Ejemplo 55.** Trifluoroacetato del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(2-(4-cianobenzamid)etoxi)etil)hexanoico (**38a**)

- 5 El compuesto **38a** (8 mg en forma de un polvo de color blanco) se preparó a partir del compuesto **19ay** de acuerdo con los principios ilustrados en la FIG. 12 y descritos en el Procedimiento General J, descrito anteriormente. EM (CL/EM, IEN): 392 (M+H), 374 (M-H<sub>2</sub>O+H).

**Ejemplos 56 - 67**

- 10 Los siguientes compuestos listados en la Tabla 5, a continuación, se sintetizaron de una manera análoga como se ha descrito anteriormente para el compuesto **38a**. En la Tabla 5, cada compuesto tiene la siguiente estructura química (cada ejemplo en la Tabla tiene un grupo R<sup>1</sup> diferente):

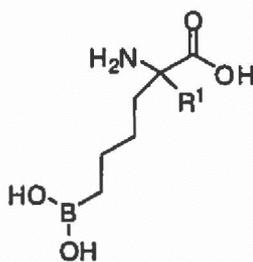
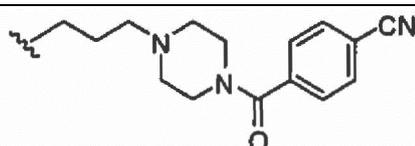
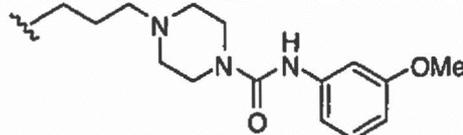
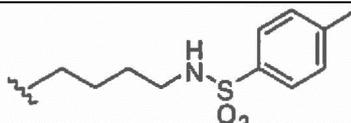
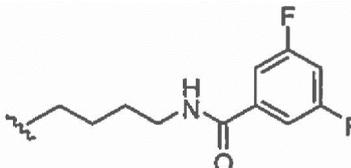
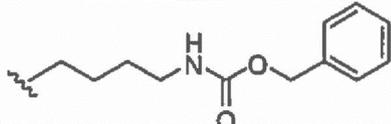
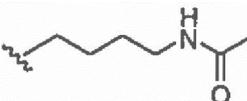
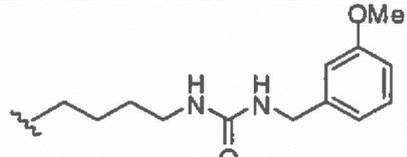
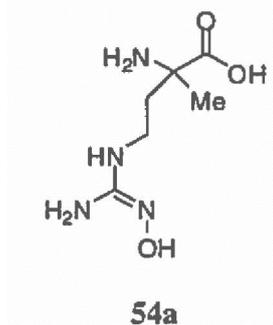


Tabla 5.

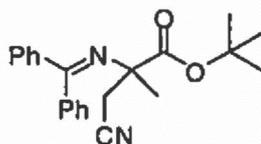
Ejemplo N.º	Compuesto N.º	R <sup>1</sup>	Cantidad aislada	Datos de EM	Apariencia Física
56	<b>38b</b>		12 mg	304, 286	Polvo de color castaño claro
57	<b>39a</b>		16 mg	412, 394	Polvo de color blanco
58	<b>38c</b>		7 mg	343	Polvo de color blanco
59	<b>39b</b>		6 mg	450, 432	Polvo de color castaño claro
60	<b>38d</b>		6 mg	344, 326	Polvo de color castaño claro

Ejemplo N.º	Compuesto N.º	R <sup>1</sup>	Cantidad aislada	Datos de EM	Apariencia Física
61	38e		6 mg	431, 413	Polvo de color blanco
62	39c		6 mg	451, 433	Polvo de color blanco
63	40a		26 mg	401, 383	Polvo de color blanco
64	38f		18 mg	387, 369	Polvo de color blanco
65	38 g		12 mg	381, 363	Polvo de color blanco
66	38h		8 mg	289, 271	Polvo de color blanco
67	39d		17 mg	396, 378	Polvo de color blanco

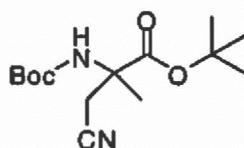
**Ejemplo 68.** Diclorhidrato del ácido 2-amino-4-(2-hidroxiguanidino)-2-metilbutanoico (**54a**)



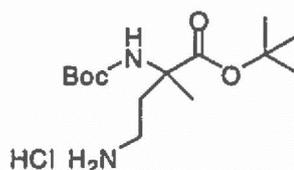
5 El compuesto **54a** se preparó de acuerdo con la síntesis ilustrada en la FIG. 16, en donde R<sup>1</sup> es un grupo metilo.

*3-Ciano-2-(difenilmetilenoamino)-2-metilpropanoato de terc-butilo (49a)***49a**

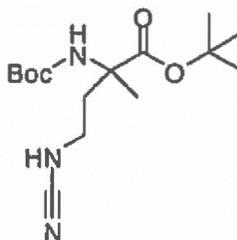
5 El compuesto **49a**, 0,90 g (80 %), se preparó a partir del compuesto **20a** usando el Procedimiento General C, descrito anteriormente. EM (CL/EM, IEN): 349 (M+H), 293 (M-tBu+H). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,4-8,0 (m, 10H), 2,9-3,3 (m, 2H), 1,6 (s, 3H), 1,4 (s, 9H).

*2-(terc-Butoxicarbonilamino)-3-ciano-2-metilpropanoato de terc-butilo (50a)***50a**

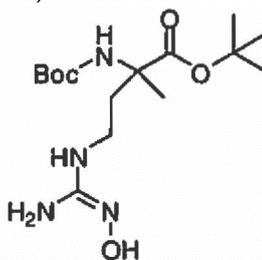
10 El compuesto **49a**, 500 mg (1,4 mmol), se trató con 2,5 ml de HCl 1 N/THF (1:2) durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y las capas se separaron. La capa acuosa se lavó dos veces más con EtOAc y después el pH de la capa acuosa se ajustó a aproximadamente 10 mediante la adición de NaOH 1 N. Esta solución acuosa se lavó con 3x DCM y el DCM se concentró a sequedad al vacío para dar 250 mg de un aceite. Esto se  
 15 disolvió en 3 ml de THF y se añadieron 340 mg (1,5 mmol) de dicarbonato de di-terc-butilo. Esta mezcla se agitó durante 48 h y se añadió acetato de etilo y HCl 0,1 N a la mezcla. Las capas se separaron y la solución orgánica se lavó 1x con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a sequedad al vacío para dar un aceite. Este aceite se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de EtOAc/hexano (5-10 %) para dar el compuesto purificado **50a** (275 mg, 70 %). EM (CL/EM, IEN): 285 (M+H), 229 (M-tBu+H). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 5,2 (m, 1H), 2,9-3,3 (m, 2H), 1,6 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,4 (s, 9H).

*Clorhidrato de 4-amino-2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-metilbutanoato de terc-butilo (51a)***51a**

25 En un frasco de hidrogenación Parr, se disolvieron 240 mg del compuesto **50a** (0,84 mmol) en 10 ml de metanol seco y se añadieron 0,84 ml de HCl 1 N a la solución. Se añadió PtO<sub>2</sub> (50 mg) y se introdujo una atmósfera de gas hidrógeno (0,41 MPa (60 psi)). La atmósfera de hidrógeno se recargó según se necesitó para mantener esta presión y la mezcla de reacción se mezcló vigorosamente durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró de nuevo sobre tierra de diatomeas de la marca Celite y el disolvente se concentró al vacío para dar el compuesto **51a** (270 mg, 100 %) en forma de un  
 30 sólido de color pardo claro. EM (CL/EM, IEN): 289 (M+H), 233 (M-tBu+H). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 2,7 (m, 2H), 2,3 (m, 2H), 1,6 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,4 (s, 9H).

*2-(terc-Butoxicarbonilamino)-4-cianamido-2-metilbutanoato de terc-butilo (52a)***52a**

5 El compuesto **51a**, 150 mg (0,462 mmol), se disolvió en 5 ml de metanol seco y se añadieron CNBr (53 mg, 0,51 mmol) y NaOAc (100 mg, 1,20 mmol) a esta solución. La mezcla de reacción se agitó durante 48 h a temperatura ambiente y se añadieron 10 mg más de CNBr con agitación continua durante 24 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se añadieron acetato de etilo y agua al residuo sólido y las capas se separaron y la solución acuosa se lavó 2x con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó 1x con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a sequedad al vacío para dar el compuesto **52a** (140 mg, 99 %) en forma de un sólido de color pardo claro. EM (CL/EM, IEN): 314 (M+H), 258 (M-tBu+H).

*2-(terc-Butoxicarbonilamino)-4-(2-hidroxi guanidino)-2-metilbutanoato de terc-butilo (53a)***53a**

15 El compuesto **52a**, 94 mg (0,30 mmol), se disolvió en 4 ml de dioxano y se añadieron 40 mg de clorhidrato de hidroxilamina (0,58 mmol) y 100 mg de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,20 mmol) a esta solución. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 4 h, se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó 2x con EtOAc. La solución orgánica se lavó 1x con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a sequedad al vacío para dar un residuo vidrioso. Este producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 3 %/DCM para dar el compuesto **53a** (60 mg, 58 %) en forma de un cristal de color blanco. EM (CL/EM, IEN): 347 (M+H), 291 (M-tBu+H). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ): 2,8 (m, 2H), 2,3 (m, 2H), 1,6 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,4 (s, 9H).

25 Finalmente, el compuesto **54a** (40 mg) se obtuvo tratando el compuesto **53a** con HCl 6 N/THF (1:1) a temperatura ambiente durante 4 h. Los disolventes se retiraron al vacío para dar un cristal de color blanco. EM (CL/EM, IEN): 191 (M+H). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O, δ): 2,4 (m, 2H), 2,0 (m, 2H), 1,7 (s, 3H).

**Ejemplo 69. Ensayos biológicos de la inhibición de arginasa**

30 La determinación cuantitativa de la actividad de la arginasa se realizó mediante un método colorimétrico utilizando el kit QuantiChrom™ Arginase Assay disponible en BioAssay Systems (Hayward, California, n.º de catálogo DARG-200), que se ha utilizado de acuerdo con el protocolo del fabricante. En resumen, el método utiliza un cromógeno que forma un complejo coloreado específicamente con la urea producida en la reacción de la arginasa. Véase, Mellerup, "Colorimetric method for rapid determination of serum arginase," Clin. Chem. 13,900-08 (1967). La intensidad del color es directamente proporcional a la actividad de la arginasa en la muestra.

40 La tasa de producción de urea se midió en presencia de doce concentraciones distintas de cada compuesto inhibidor potencial. La concentración inhibidora máxima media (CI<sub>50</sub>) se determinó construyendo una curva de respuesta a la dosis. Como los valores de CI<sub>50</sub> dependen de las condiciones de medición, los valores de CI<sub>50</sub> se convierten a la afinidad de unión del inhibidor (K<sub>i</sub>) utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff y la constante de afinidad medida (K<sub>m</sub>) de la L-arginina. Véase, por ejemplo, Cheng *et al.*, "Relationship between the inhibition constant (K<sub>i</sub>) and the concentration of inhibitor which causes 50 per cent inhibition (I<sub>50</sub>) of an enzymatic reaction," Biochem. Pharmacol. 22, 3099-108 (1973).

Las afinidades de unión del inhibidor para la arginasa I y II humanas ("Arglh" y "Argllh", respectivamente) se enumeran a continuación en la Tabla 6.

Tabla 6.

N.º de compuesto	K <sub>i</sub>	
	Arglh	Argllh
ABH	+++	+++
Rac-ABH	+++	++
Nor-NOHA	+	+
1a	+	+
1d	+++	+++
1aa	++	++
1ao	+++	++
1ap	++	++
1aq	+++	++
1aw	++	++
1ax	++	++
1e	++	++
1ad	++	++
1as	+	+
1ar	+++	+++
54a	+	+
1az	+++	+++
1ba	++	-H-
38b	+	+
39a	++	++
38a	++	++
1h	+++	++
39c	++	++
1bb	+++	+++
40a	++	++

5

"+++" =  $10^{-10} < K_i < 10^{-8}$  M; "++" =  $10^{-8} < K_i < 10^{-7}$  M; y "+" =  $10^{-7} < K_i < 5 \times 10^{-7}$  M.

"ABH" y "nor-NOHA" (ilustrados en la FIG. 18) y Rac-ABH (ABH racémico) son muestras de control.

- 10 En la Tabla 6, los valores de K<sub>i</sub> reflejan la potencia de estas moléculas para inhibir la actividad catalítica de la arginasa para producir urea a partir del sustrato L-arginina. Los valores más bajos de K<sub>i</sub> significan una inhibición más eficaz de la enzima. Los compuestos con los valores de K<sub>i</sub> más bajos (más potentes) a los más altos (menos potentes) se identifican por "+++", "++" y "+", respectivamente. Las potencias de estos ejemplos (excepto los compuestos no racémicos compuestos **1ar** y **1as**) deben compararse con las de la técnica anterior más cercana, ABH racémico ("Rac-ABH") en la Tabla 6. Es decir, los materiales racémicos se compararon con los controles racémicos. Por lo tanto,
- 15 hay varios ejemplos que tienen potencias similares a Rac-ABH. Adicionalmente, si se sintetizan los enantiómeros individuales de uno de estos ejemplos, el compuesto **1aq**, y se compara la potencia con el enantiómero activo de ABH, entonces se observa que un enantiómero (en concreto, el compuesto **1ar**) no solo es tan potente como ABH, sino que es significativamente (casi dos órdenes de magnitud) más potente que el otro enantiómero (compuesto **1as**).
- 20 La relación estructura-actividad para el compuesto **1d** es destacable, debido a que el derivado de fenoxipropilo es tan potente como Rac-ABH. Sin embargo, el compuesto **1ak** sin el anillo de arilo es menos potente. Si el átomo de oxígeno del fenoxi del compuesto **1d** se mueve un átomo más cerca al C<sub>α</sub> mientras se mantiene la misma distancia de átomos que en el éter bencílico del compuesto **1aa**, entonces se pierde la potencia. Además, la sustitución del oxígeno del fenoxi del compuesto **1d** por un átomo de carbono como en el compuesto de fenoxietilo **1ad** también da como resultado una pérdida de potencia.
- 25 Acortar la cadena de alquilo en un átomo de carbono como en el compuesto de fenoxietilo **1ad** también da como resultado una pérdida de potencia. Por lo tanto, parece que hay características de estructura-actividad decisivas que dan como resultado una potencia aumentada en la diana molecular, la arginasa, en estos derivados disustituidos en α,α.
- 30 En conformidad con las observaciones anteriores, los grupos R<sup>1</sup> pueden seleccionarse para dirigirse a interacciones de unión en la hendidura externa del sitio activo y la región flanqueante de las hendiduras externas del sitio activo de la

arginasa I y II, de forma que los nuevos compuestos se unen más estrechamente que sus respectivos compuestos precursores. Adicionalmente, los grupos R<sup>1</sup>-C<sub>α</sub> en los compuestos de fórmula Ia o fórmula Ib de la invención pueden variarse para modificar propiedades farmacéuticamente importantes, tales como la fase cristalina o la estabilidad en almacenamiento, la absorción, la biodistribución, el metabolismo, la excreción, la solubilidad en agua, la lipofilidad y similares. Los grupos R<sup>1</sup>-C<sub>α</sub> de la invención también pueden variarse para potenciar la entrada o impedir la salida del compuesto mediante proteínas de transporte celular.

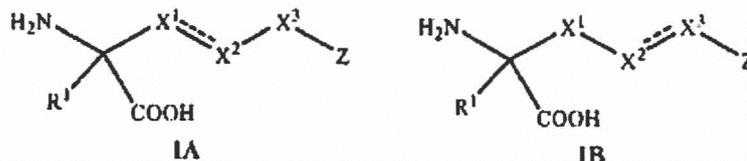
Por consiguiente, los expertos en la materia apreciarán que pueden realizarse numerosos cambios y modificaciones en estas realizaciones ejemplares de la invención y que tales cambios y modificaciones pueden realizarse sin apartarse del espíritu de la invención. Los equivalentes contemplados de los compuestos descritos en el presente documento incluyen compuestos que de otro modo corresponden a los mismos y que tienen las mismas propiedades generales de los mismos (por ejemplo, que funcionan como inhibidores de la arginasa), donde se realizan una o más variaciones simples de los sustituyentes que no afectan desfavorablemente a la eficacia terapéutica o diagnóstica del compuesto. En general, los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante los métodos ilustrados en los esquemas de reacción como, por ejemplo, se describe en el presente documento, o mediante modificaciones de los mismos, usando materiales de partida fácilmente disponibles, reactivos y procedimientos de síntesis convencionales. En estas reacciones, también es posible hacer uso de variantes que son conocidas ellas mismas, pero que no se mencionan en el presente documento.

Los expertos en la materia apreciarán que los compuestos de la invención pueden contener un centro quiral y que pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Algunos compuestos también pueden presentar polimorfismo. Por lo tanto, debe entenderse que la presente invención abarca cualquier forma racémica, ópticamente activa, polimórfica, tautomérica, zwitteriónica o estereoisomérica, o una mezcla de las mismas, de un compuesto de la invención, que poseen las propiedades útiles descritas en el presente documento.

25

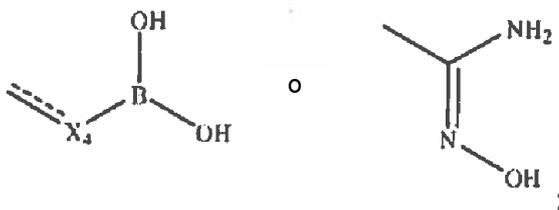
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula IA o fórmula IB:



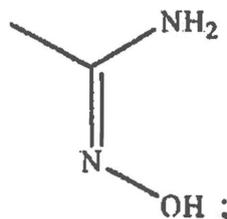
5 o uno de sus estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables; en donde:

dicha línea discontinua representa un doble enlace opcional;



Z es

- 10 X<sup>1</sup> es -(CH<sub>2</sub>)- o, cuando dicho doble enlace está presente entre X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup>, X<sup>1</sup> es -(CH)-;  
 X<sup>2</sup> es -(CH<sub>2</sub>)- o -(NR<sup>2</sup>)-, o, cuando dicho doble enlace está presente entre X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> o entre X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup>,  
 X<sup>2</sup> es -(CH)- o N;  
 X<sup>3</sup> es -(CH<sub>2</sub>)-, un resto de heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en -S-, -O- y -(NR<sup>2</sup>)- o, cuando  
 dicho doble enlace está presente entre X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> o entre X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup>, X<sup>3</sup> es -(CH)- o N;  
 15 X<sup>4</sup> es -(CH<sub>2</sub>)- o, cuando dicho doble enlace está presente entre X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup>, X<sup>4</sup> es -(CH) y está en la configuración trans;  
 con la condición de que no más de uno de X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> sea dicho -(NR<sup>2</sup>)- o dicho resto de heteroátomo;



con la condición de que X<sup>3</sup> es -(NR<sup>2</sup>)- cuando Z es

con la condición de que no haya más de dos dobles enlaces entre X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> y ninguno de los dos dobles  
 enlaces compartan un átomo de carbono común;

- 20 R<sup>1</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), hidroxialqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>), arilo  
 (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>), heteroarilo (C<sub>3</sub>-C<sub>50</sub>) que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S; aril (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), heteroaril (C<sub>3</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), heterocicloalquil (C<sub>2</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>), ariloxi (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), ariltio (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), heteroariloxi (C<sub>3</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), arilamino (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>),  
 heteroarilamino (C<sub>3</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), -R<sup>x</sup>-C(=O)-R<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>-O-R<sup>2</sup>, -R<sup>x</sup>-O-R<sup>x</sup>-NR<sup>3</sup>R<sup>5</sup>,  
 25 -R<sup>x</sup>-NR<sup>3</sup>R<sup>5</sup>, -R<sup>x</sup>-O-C(=O)-R<sup>y</sup>, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-B(OH)<sub>2</sub> o -L-Y; o R<sup>1</sup> y dicho α-carboxilato, cuando se toman juntos,  
 forman una lactona;  
 cada R<sup>x</sup> es independientemente alquilenilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>);  
 R<sup>y</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ariloxi (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 30 cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>), heteroarilo (C<sub>3</sub>-C<sub>50</sub>) que tiene al menos un heteroátomo seleccionado  
 entre N, O y S; heterociclilo, aril (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o heteroaril (C<sub>3</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);  
 R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -R<sup>x</sup>-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>), heteroarilo (C<sub>3</sub>-C<sub>50</sub>) que tiene al  
 menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S; aril (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o heteroaril (C<sub>3</sub>-C<sub>50</sub>)-alquilo  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);  
 R<sup>3</sup> es, independientemente, H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>;  
 35 R<sup>4</sup> es, independientemente, H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);  
 R<sup>5</sup> es -C(=O)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(=O)-arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>), -SO<sub>2</sub>-arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>), -C(=O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -C(=O)-NR<sup>4</sup>arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>50</sub>) o  
 -C(=O)-heterociclo; o R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> forman juntos un heterocicloalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>);  
 L es un enlazador alifático o aromático;  
 40 Y es un residuo de un resto que puede registrarse en imágenes seleccionado entre el grupo que consiste en  
 isótopo de emisión de rayos gamma, radioisótopo de emisión de positrones, agente de contraste de rayos X,  
 agente de contraste de formación de imágenes de resonancia magnética, agente de excitación de resonancia de  
 espín, agente de contraste de ultrasonido, agente fluorescente, agente cromóforo y agente generador de  
 microburbujas de gas; y R<sup>2</sup> es, independientemente, H, metilo o etilo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 5      Ácido 2-amino-2-bencil-6-borono-hexanoico;  
 Ácido 2-alil-2-amino-6-borono-hexanoico;  
 Ácido 2-amino-2-(4-boronobutil)succínico;  
 Ácido 2-amino-6-(borono-2-(3-fenoxipropil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(4-fenilbutil)hexanoico;  
 10     Ácido 2-amino-6-borono-2-(3-(4-clorofenoxi)propil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(3-(4-metoxifenoxi)propil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(3-(4-fluorofenoxi)propil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(3-(4-nitrofenoxi)propil)hexanoico;  
 15     Ácido 2-amino-2-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)propil)-6-borono-hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)propil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(3-(3-metoxifenoxi)propil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(3-(3-fenoxifenoxi)propil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(3-(3-isopropilfenoxi)propil)hexanoico;  
 20     Ácido 2-amino-2-(3-(bifenil-4-iloxi)propil)-6-borono-hexanoico;  
 Ácido 2-amino-2-(3-(bifenil-3-iloxi)propil)-6-borono-hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(3-(3-(trifluorometil)fenoxi)propil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)propil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(3-(2,6-difluorofenoxi)propil)hexanoico;  
 25     Ácido 2-amino-6-borono-2-(3-(o-toliloxi)propil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(3-(p-toliloxi)propil)hexanoico;  
 Ácido 4-(4-amino-8-borono-4-carboxioctiloxi)benzoico;  
 Ácido 2-amino-2-(3-(4-aminofenoxipropil)-6-borono-hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-(borono-2-(piridin-3-ilmetil)hexanoico;  
 30     Ácido 2-amino-2-(benciloxietil)-6-borono-hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(2-metoxietil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(p-toliloxi)etil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(3-clorofenoxi)etil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-iloxi)etil)hexanoico;  
 35     Ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(3-metoxifenoxi)etil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(3-nitrofenoxi)etil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(3-(morfolinosulfonil)fenoxi)etil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-2-(2-(3-aminofenoxi)etil)-6-borono-hexanoico;  
 40     Ácido 2-amino-6-borono-2-(3-hidroxipropil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(4-boronobutil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-2-(4-boronobutil)hex-4-enoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(2-metoxietoxi)etil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-metilhexanoico;  
 45     Ácido 2-amino-6-borono-2-isobutilhexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(hidroximetil)hexanoico;  
 Ácido (R)-2-amino-6-borono-2-(hidroximetil)hexanoico;  
 Ácido (S)-2-amino-6-borono-2-(hidroximetil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-2-(2-(benciloxi)-2-oxoetil)-6-borono-hexanoico;  
 50     Ácido 2-amino-6-borono-2-(2-metoxi-2-oxoetil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(cianometil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(2-oxobutil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(2-oxo-2-feniletal)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-2-(2-(2-aminoetoxi)etil)-6-borono-hexanoico;  
 55     Ácido 2-amino-6-borono-2-(3-(piperidin-4-il)propil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(3-(piperazina-1-il)propil)hexanoico;  
 Ácido 2,6-diamino-2-(4-boronobutil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(2-(4-cianobenzamid)etoxi)etil)hexanoico;  
 Ácido 2-(2-(2-acetamid)etoxi)etil)-2-amino-6-borono-hexanoico;  
 60     Ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(2-(3-(3-metoxifenil)ureido)etoxi)etil)hexanoico;  
 Ácido 2-(3-(1-acetilpiperidin-4-il)propil)-2-amino-6-borono-hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(3-(1-(3-metoxifenilcarbamoil)piperidin-4-il)propil)hexanoico;  
 Ácido 2-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)propil)-2-amino-6-borono-hexanoico;  
 65     Ácido 2-amino-6-borono-2-(3-(4-(4-cianobenzoil)piperazina-1-il)propil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(3-(4-(3-metoxifenilcarbamoil)piperazin-1-il)propil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(4-(4-metilfenilsulfonamido)butil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(4-(3,5-difluorobenzamido)butil)hexanoico;

- Ácido 2-amino-6-(benciloxicarbonilamino)-2-(4-boronobutil)hexanoico;  
 Ácido 6-acetamido-2-amino-2-(4-boronobutil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-6-borono-2-(4-(3-(3-metoxifenil)ureido)butil)hexanoico;  
 Ácido 2-amino-4-(2-hidroxi guanidino)-2-metilbutanoico; y  
 5 sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
3. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.  
 10
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o una composición de acuerdo con la reivindicación 3, para su uso en un método para inhibir la arginasa en un mamífero.
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o una composición de acuerdo con la reivindicación 3, para su uso en un método para tratar un trastorno relacionado con la arginasa en un mamífero.  
 15
6. El compuesto para su uso o la composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, donde dicho trastorno relacionado con la arginasa es cardiopatía, hipertensión sistémica, hipertensión pulmonar, lesión por isquemia reperfusión, enfermedad vascular periférica, arteriopatía periférica, hemorragia en el espacio subaracnoideo, disfunción eréctil, encefalomiелitis autoinmunitaria, insuficiencia renal crónica, trastornos de la movilidad gastrointestinal, cánceres gástricos, circulación sanguínea hepática reducida, circulación sanguínea hepática insuficiente, vasoespasmo cerebral, fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis pulmonar inducida químicamente, enfermedad de células falciformes o una combinación de los mismos.  
 20
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o una composición de acuerdo con la reivindicación 3, para su uso en un método para relajar el músculo liso en un mamífero.  
 25
8. El compuesto para su uso o la composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, donde el músculo liso que se relaja de acuerdo con este método es al menos uno seleccionado 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 cardíaco, músculo liso pulmonar, músculo liso del riñón, músculo liso uterino, músculo liso vaginal, músculo liso del cuello uterino, músculo liso placentario y músculo liso ocular.  
 30
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una composición que comprende el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable, para su uso en un método de diagnóstico de la sobreexpresión de arginasa en un paciente, donde R<sup>1</sup> es -L-Y y donde Y es un resto que puede registrarse en imágenes seleccionado del grupo que consiste en un isótopo emisor de rayos gamma, radioisótopo emisor de positrones, medio de contraste para rayos X, medio de contraste para la obtención de imágenes por resonancia magnética, agente de excitación de resonancia de espín, agente de contraste de ultrasonido, agente fluorescente, agente cromóforo y agente generador de microburbujas de gas; donde el método comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz desde el punto de vista diagnóstico del compuesto o composición y obtener imágenes del paciente.  
 35  
 40  
 45
10. El compuesto para su uso o la composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, donde dicha sobreexpresión de arginasa está asociada con asma, cáncer, infecciones bacterianas o combinaciones de los mismos.
11. Un método para el radiodiagnóstico por imágenes de un paciente, que comprende las etapas de:  
 50 administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una cantidad eficaz de una composición que comprende el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, donde R<sup>1</sup> es -L-Y y donde Y es una fracción con la que se pueden obtener imágenes seleccionada del grupo que consiste en un isótopo emisor de rayos gamma, radioisótopo emisor de positrones, medio de contraste para rayos X, medio de contraste para la obtención de imágenes por resonancia magnética, agente de excitación de resonancia de espín, agente de contraste de ultrasonido, agente fluorescente, agente cromóforo y agente generador de microburbujas de gas; y  
 55 explorar a dicho paciente utilizando un dispositivo de radiodiagnóstico por imágenes.
12. Una composición de diagnóstico, que comprende:  
 60 una cantidad eficaz desde el punto de vista diagnóstico del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o de una composición que comprende el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, donde R<sup>1</sup> es -L-Y y donde Y es una fracción con la que se pueden obtener imágenes seleccionada del grupo que  
 65 consiste en un isótopo emisor de rayos gamma, radioisótopo emisor de positrones, medio de contraste para rayos X, medio de contraste para la obtención de imágenes por resonancia magnética, agente de excitación de resonancia de

espín, agente de contraste de ultrasonido, agente fluorescente, agente cromóforo y agente generador de microburbujas de gas.

5 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o una composición que comprende el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable, para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección en un mamífero, donde dicha enfermedad o afección está asociada con la regulación al alza de la arginasa.

10 14. El compuesto para su uso o la composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, donde la enfermedad o afección es una enfermedad gastrointestinal; una enfermedad inflamatoria pulmonar; un trastorno de la excitación sexual; un trastorno cardiovascular; una enfermedad hemolítica; una enfermedad autoinmunitaria; una enfermedad provocada por protozoos parásitos; un cáncer o un cáncer de piel.

15 15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o una composición de acuerdo con la reivindicación 3, para su uso en un método para proporcionar alivio de la supresión inmunológica en un mamífero, donde dicho mamífero padece una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en una enfermedad infecciosa crónica, una infección bacteriana, una infestación parasitaria, un traumatismo, lepra, tuberculosis, trasplante de hígado, un cáncer y combinaciones de los mismos.

20 16. Una composición, que comprende:  
un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o una composición de acuerdo con la reivindicación 3;  
un inhibidor de la fosfodiesterasa 1 (PDE1), un inhibidor de la fosfodiesterasa 2 (PDE2), un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) o un inhibidor no específico de la PDE que inhibe a la PDE1, la PDE2, la PDE5 o una combinación de los mismos; y  
25 un excipiente farmacéuticamente aceptable opcional.

17. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o de una composición de acuerdo con la reivindicación 3, en la fabricación de un medicamento para inhibir la arginasa en un mamífero.

30 18. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o de una composición de acuerdo con la reivindicación 3, en la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno relacionado con la arginasa en un mamífero.

35 19. El uso de acuerdo con la reivindicación 18, donde dicho trastorno relacionado con la arginasa es cardiopatía, hipertensión sistémica, hipertensión pulmonar, lesión por isquemia reperfusión, enfermedad vascular periférica, arteriopatía periférica, hemorragia en el espacio subaracnoideo, disfunción eréctil, encefalomiелitis autoinmunitaria, insuficiencia renal crónica, trastornos de la movilidad gastrointestinal, cánceres gástricos, circulación sanguínea hepática reducida, circulación sanguínea hepática insuficiente, vasoespasmo cerebral, fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis pulmonar inducida químicamente, enfermedad de células falciformes o una combinación  
40 de los mismos.

20. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o de una composición de acuerdo con la reivindicación 3, en la fabricación de un medicamento para relajar el músculo liso en un mamífero.

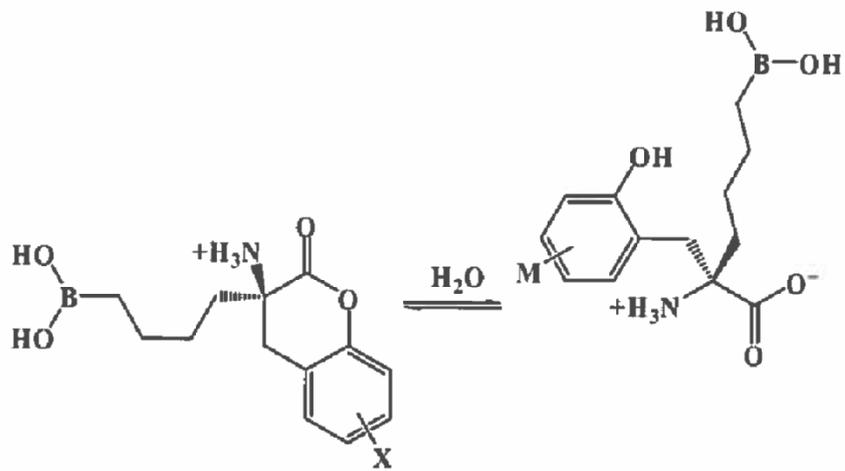
45 21. El uso de acuerdo con la reivindicación 20, donde el músculo liso que se relaja de acuerdo con este método es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en un músculo liso gastrointestinal, músculo liso del esfínter del ano, músculo del esfínter esofágico, cuerpo cavernoso, esfínter de Oddi, músculo liso arterial, músculo liso cardíaco, músculo liso pulmonar, músculo liso del riñón, músculo liso uterino, músculo liso vaginal, músculo liso del cuello uterino, músculo liso placentario y músculo liso ocular.

50 22. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o de una composición de acuerdo con la reivindicación 3, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o afección en un mamífero, donde dicha enfermedad o afección está asociada con la regulación al alza de la arginasa.

55 23. El uso de acuerdo con la reivindicación 22, donde la enfermedad o afección es una enfermedad gastrointestinal; una enfermedad inflamatoria pulmonar; un trastorno de la excitación sexual; un trastorno cardiovascular; una enfermedad hemolítica; una enfermedad autoinmunitaria; una enfermedad provocada por protozoos parásitos; un cáncer o un cáncer de piel.

60 24. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o de una composición de acuerdo con la reivindicación 3, en la fabricación de un medicamento para proporcionar alivio de la supresión inmunológica en un mamífero, donde dicho mamífero padece una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en una enfermedad infecciosa crónica, una infección bacteriana, una infestación parasitaria, un traumatismo, lepra, tuberculosis, trasplante de hígado, un cáncer y combinaciones de los mismos.

65



forma de "profármaco" de lactona no inhibidora del inhibidor

inhibidor activo que se ajusta en el sitio activo de arginasa

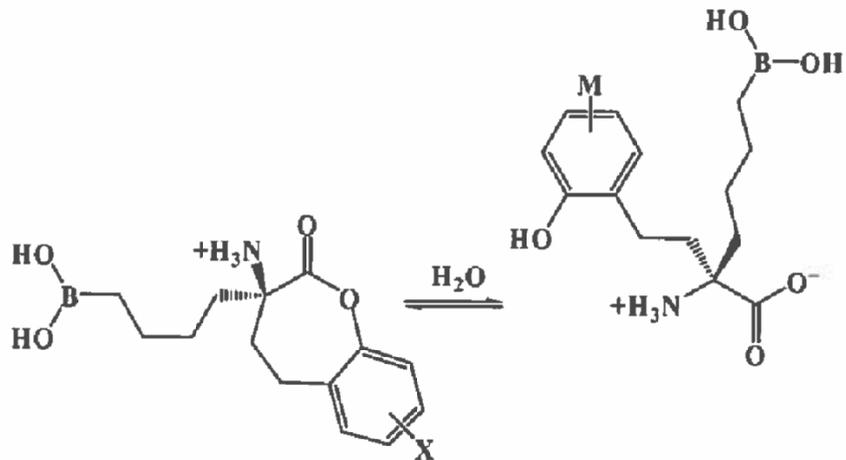


FIG. 1

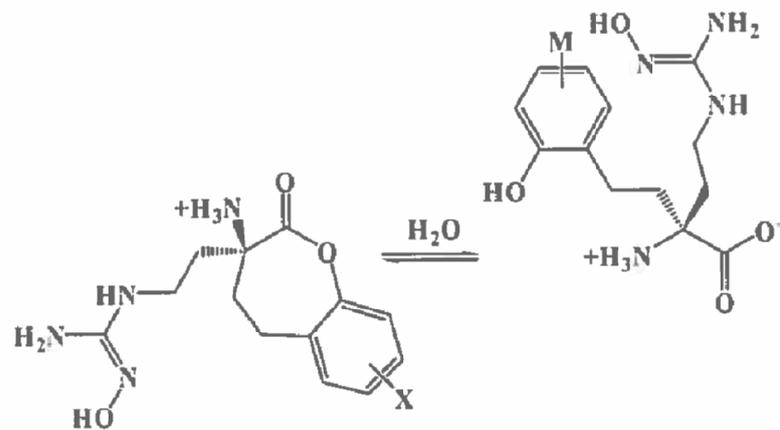
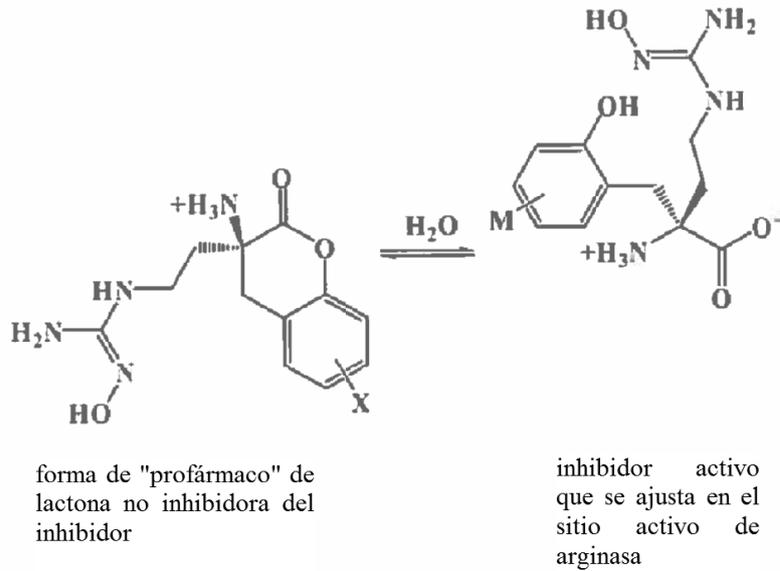


FIG. 2

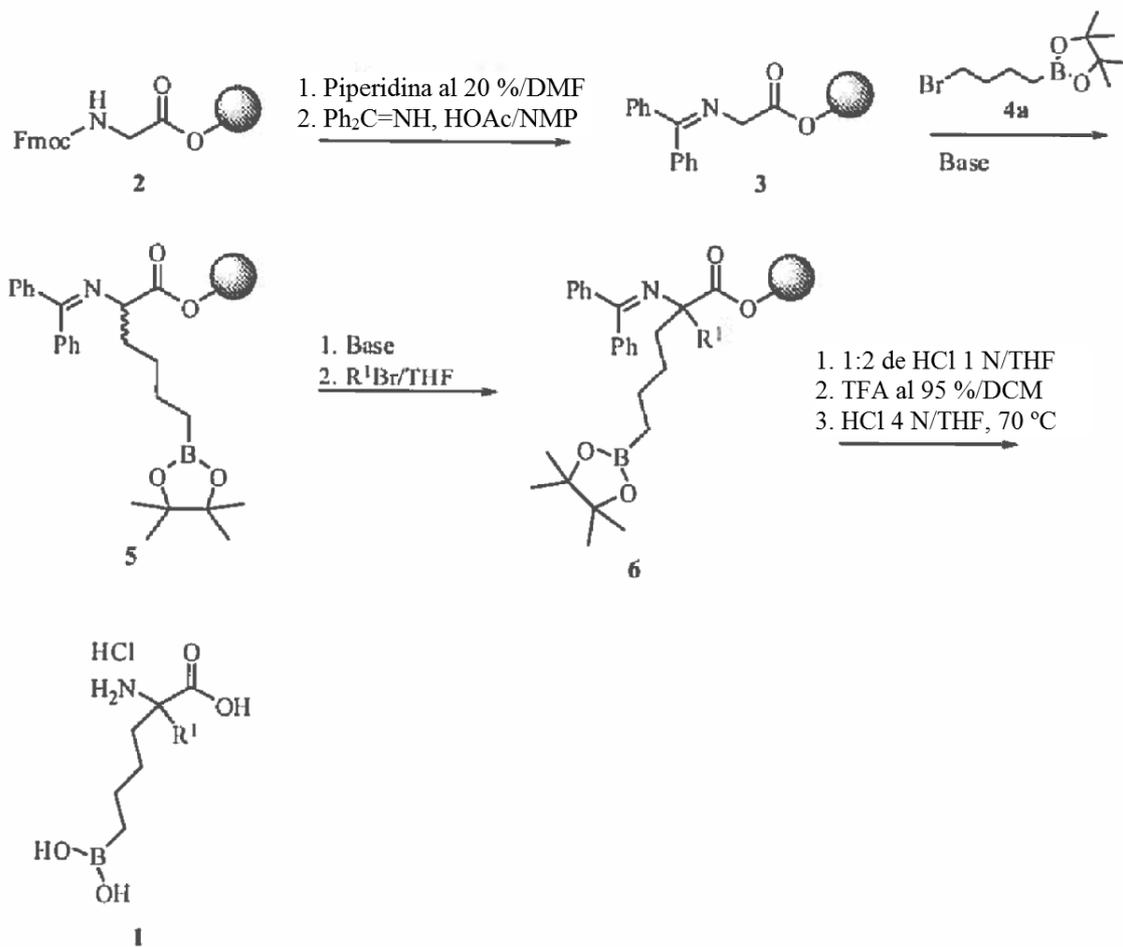


FIG. 3

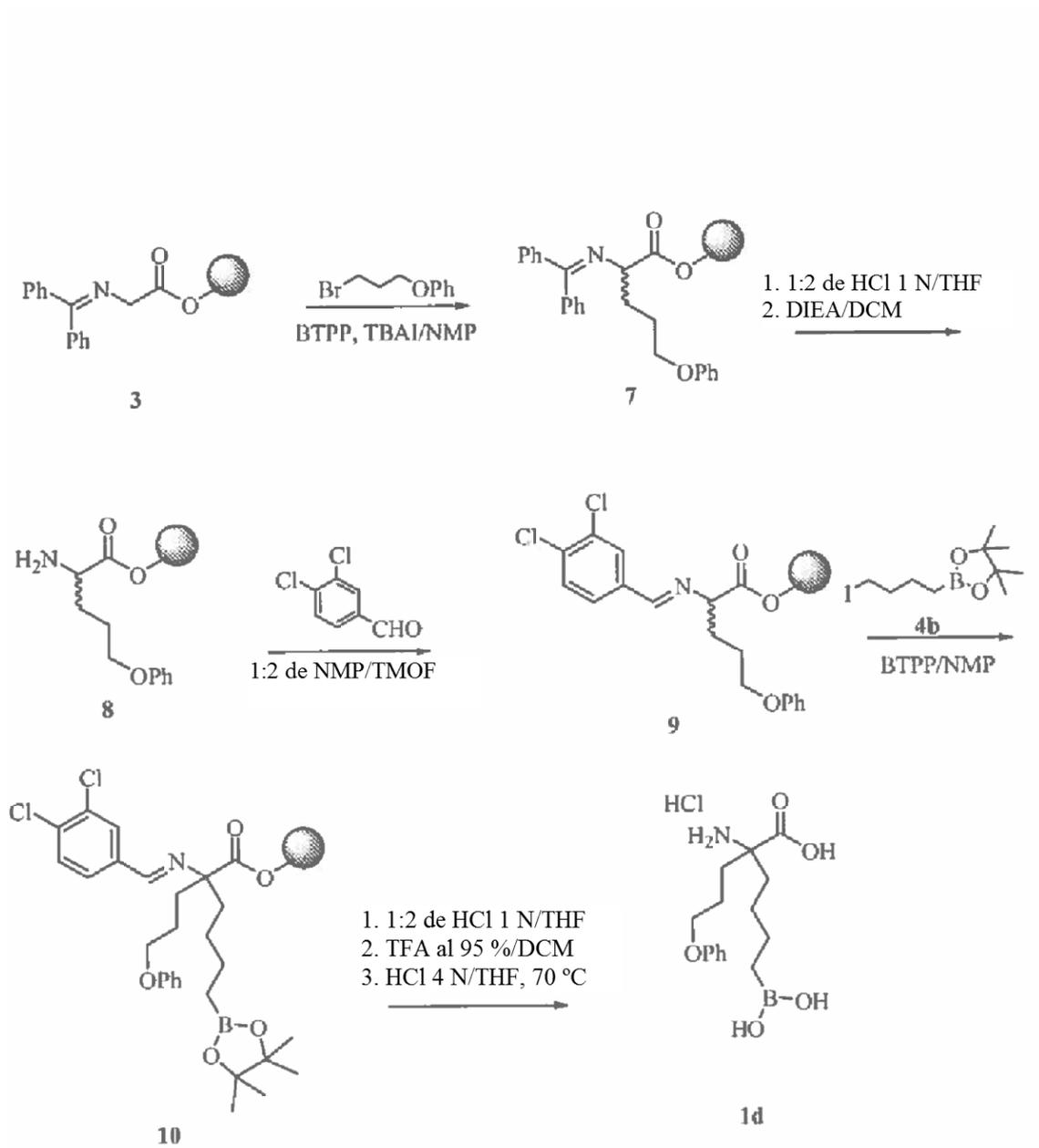


FIG. 4

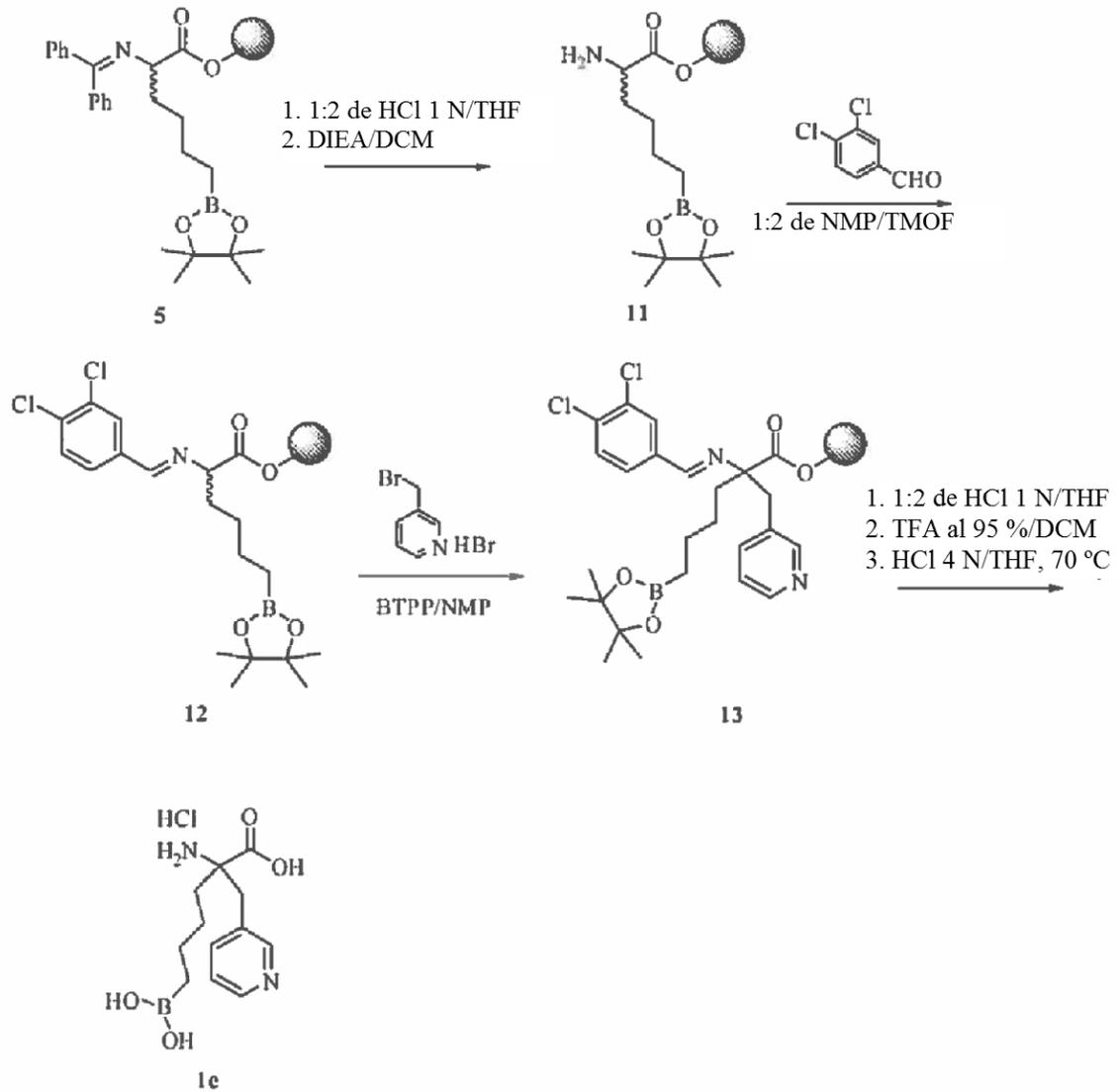


FIG. 5

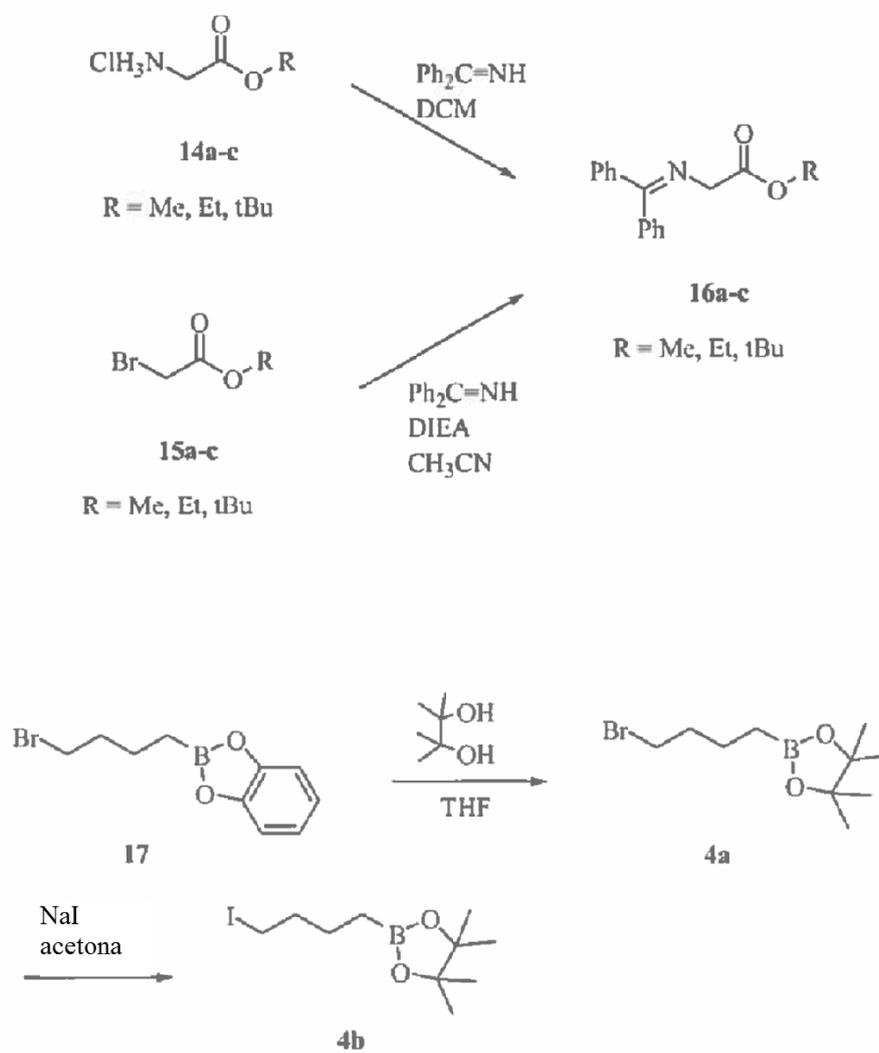
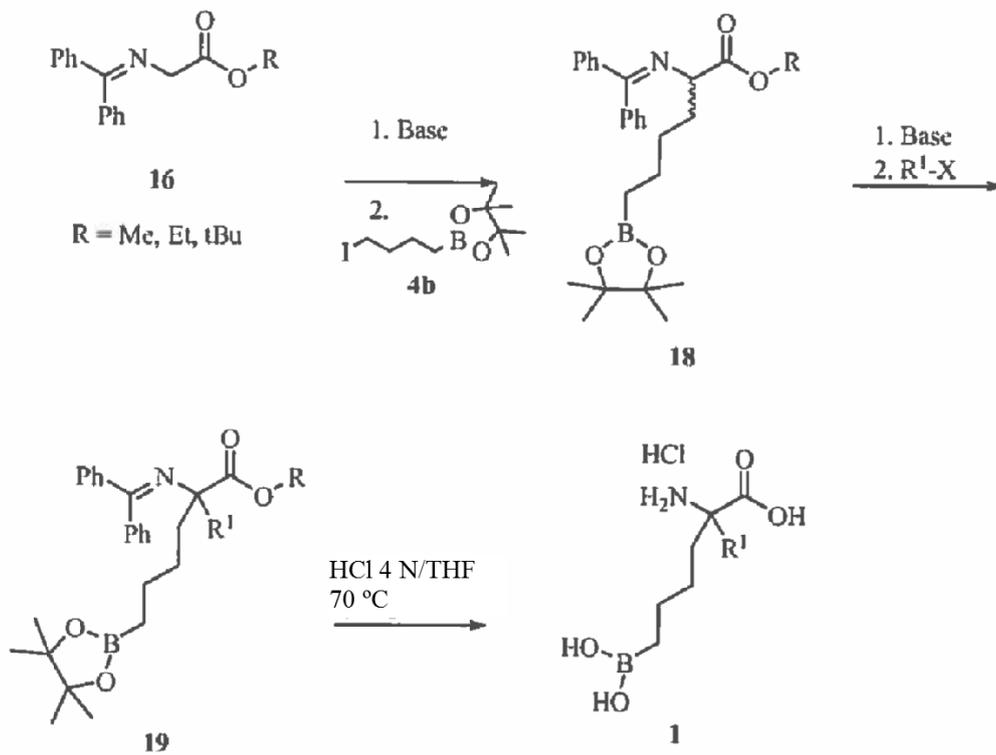


FIG. 6



**FIG. 7**

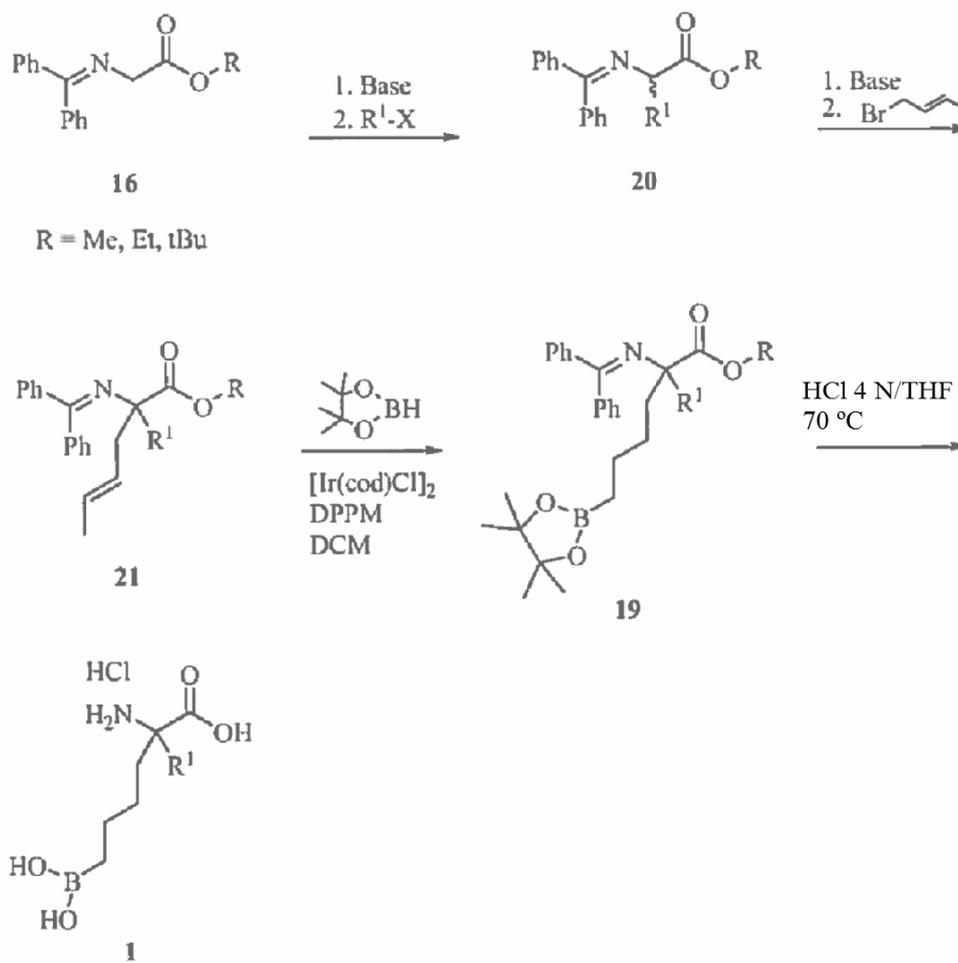


FIG. 8

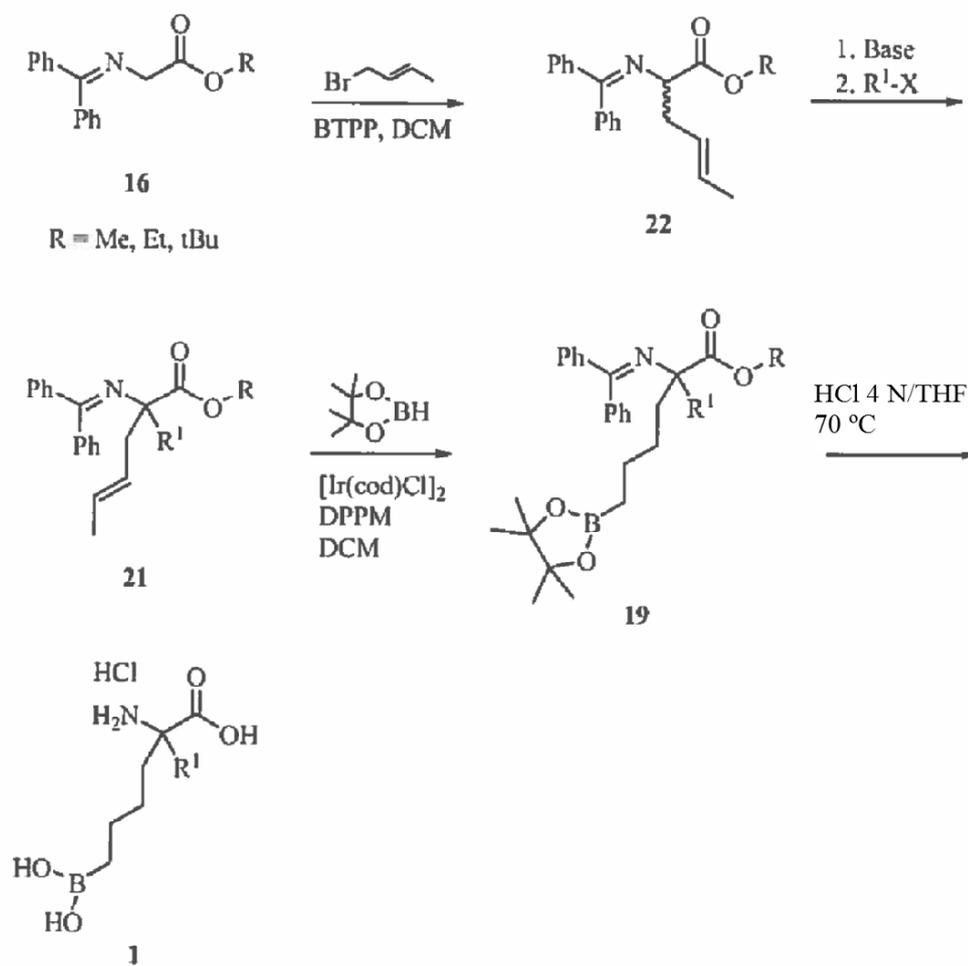


FIG. 9

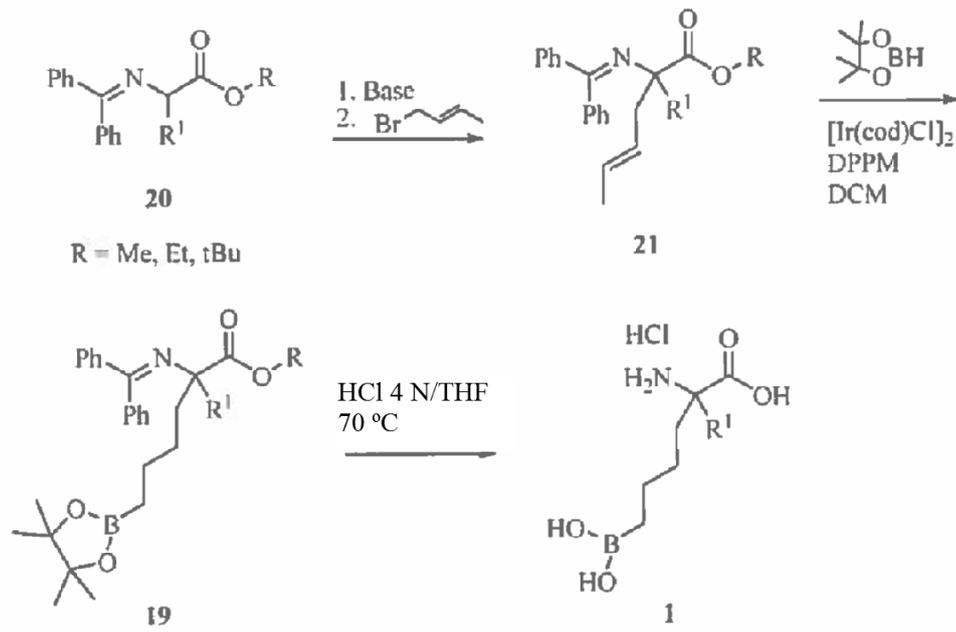


FIG. 10

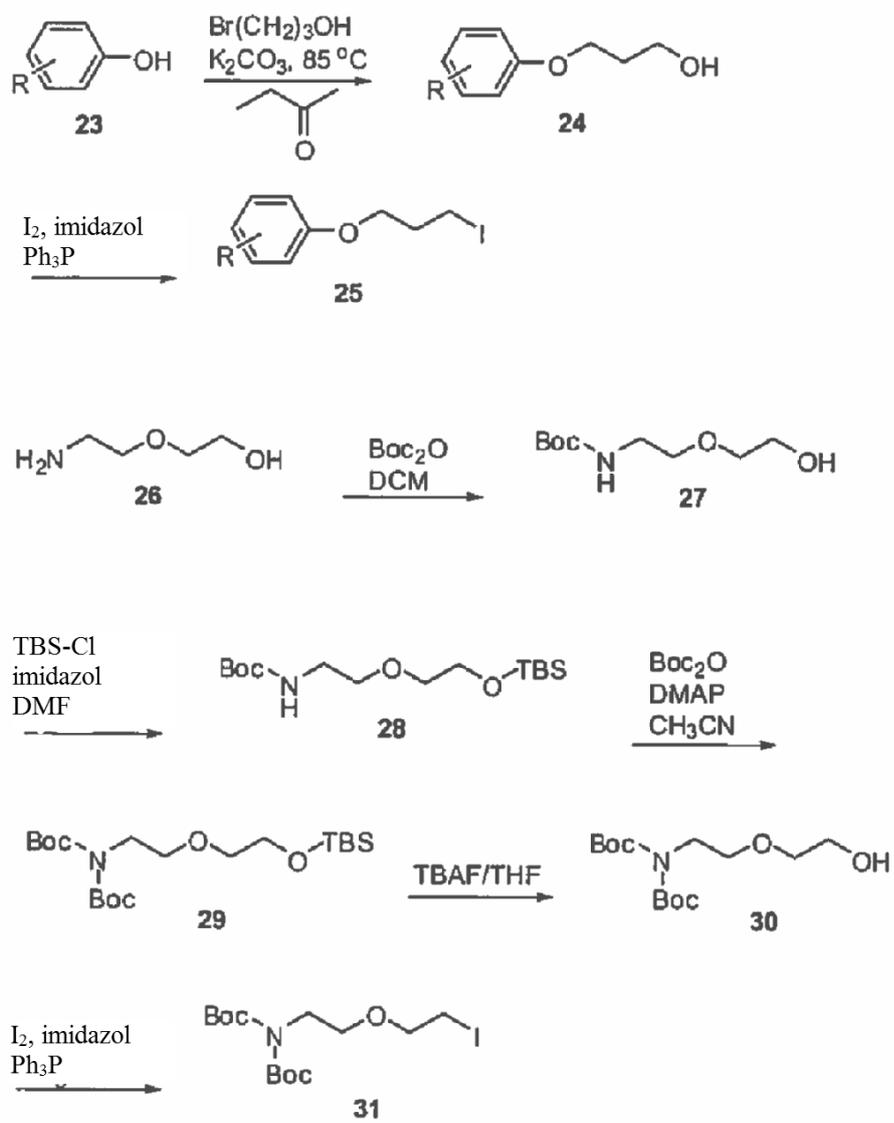


FIG. 11

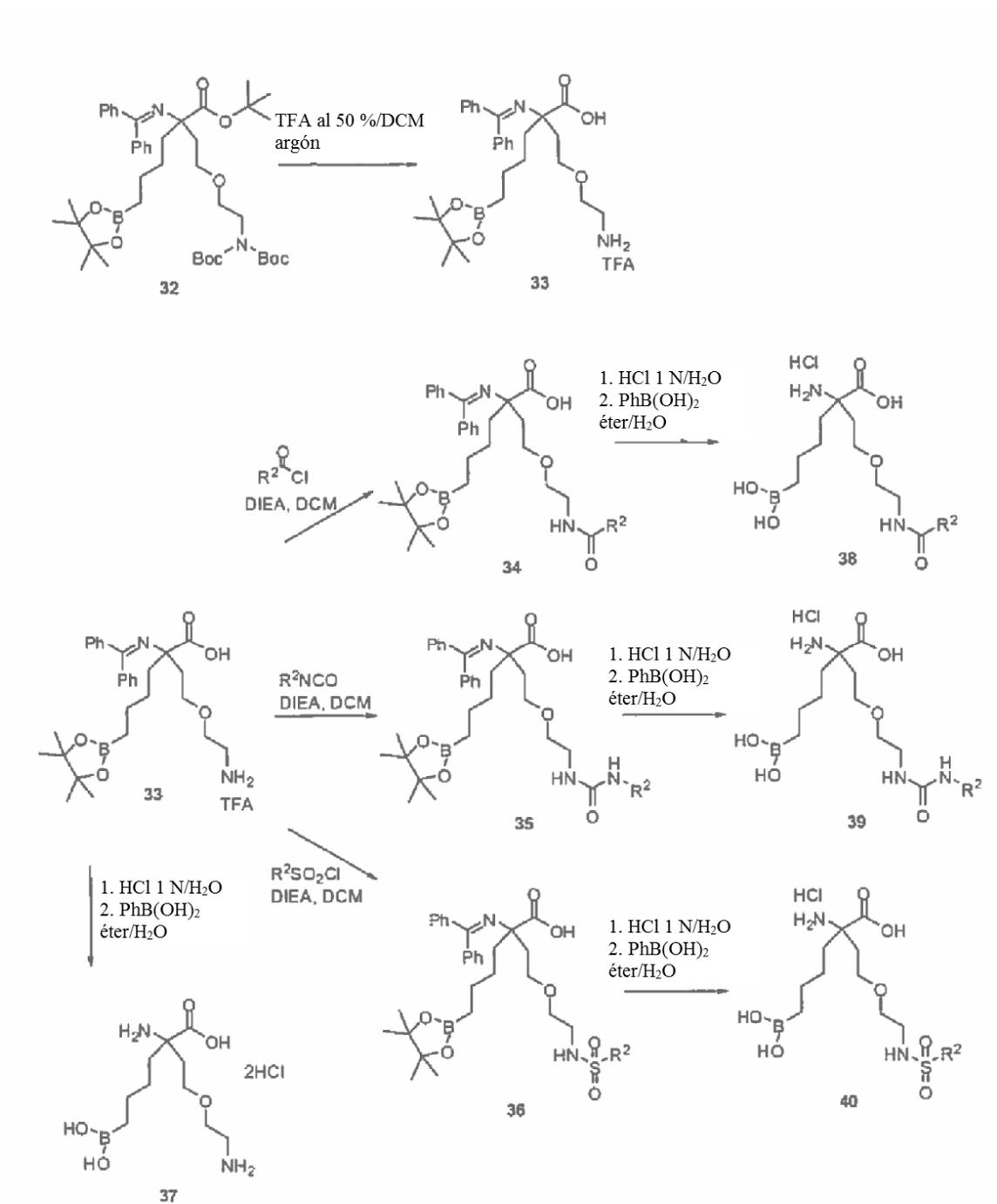


FIG. 12

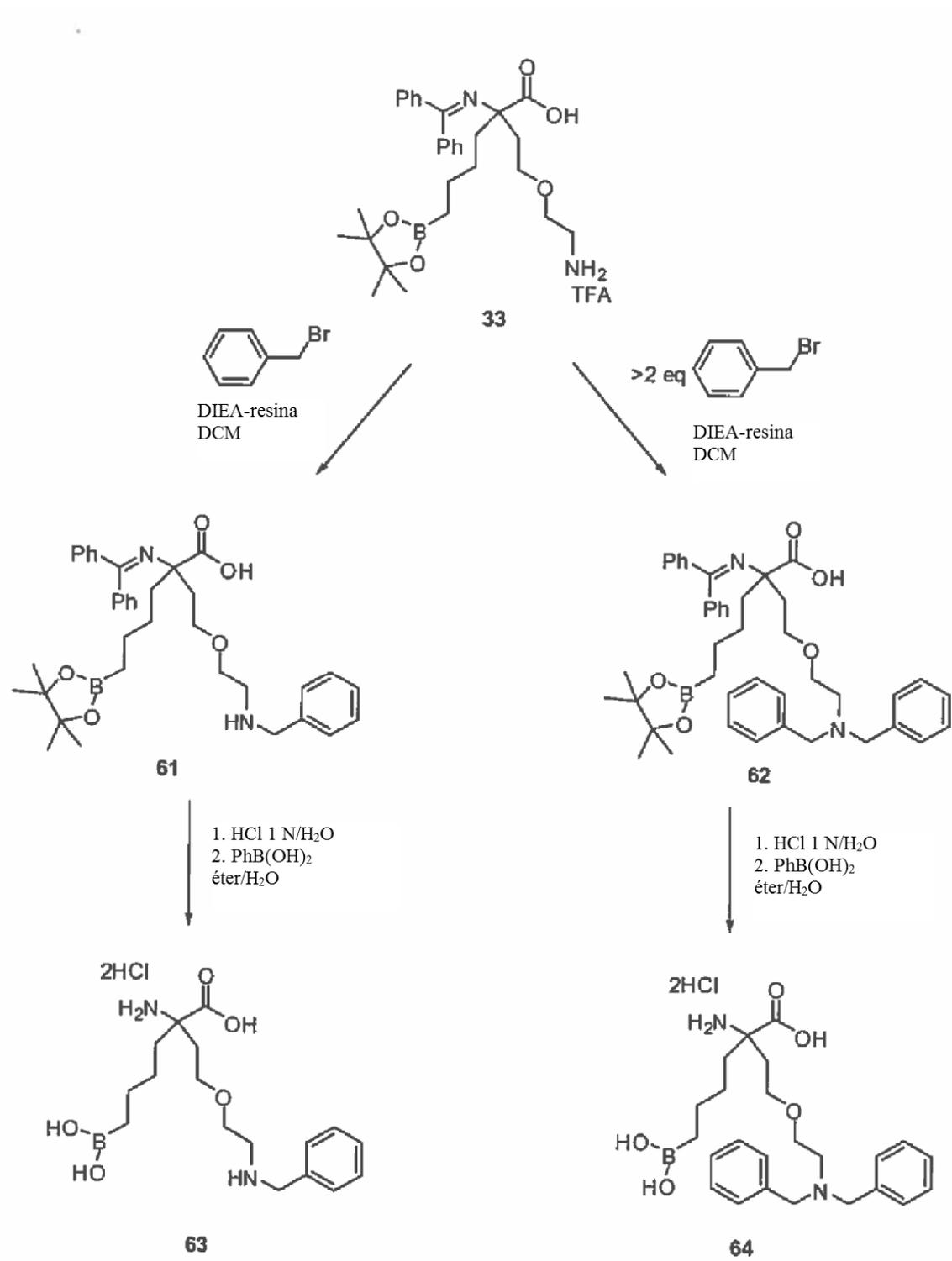


FIG. 13

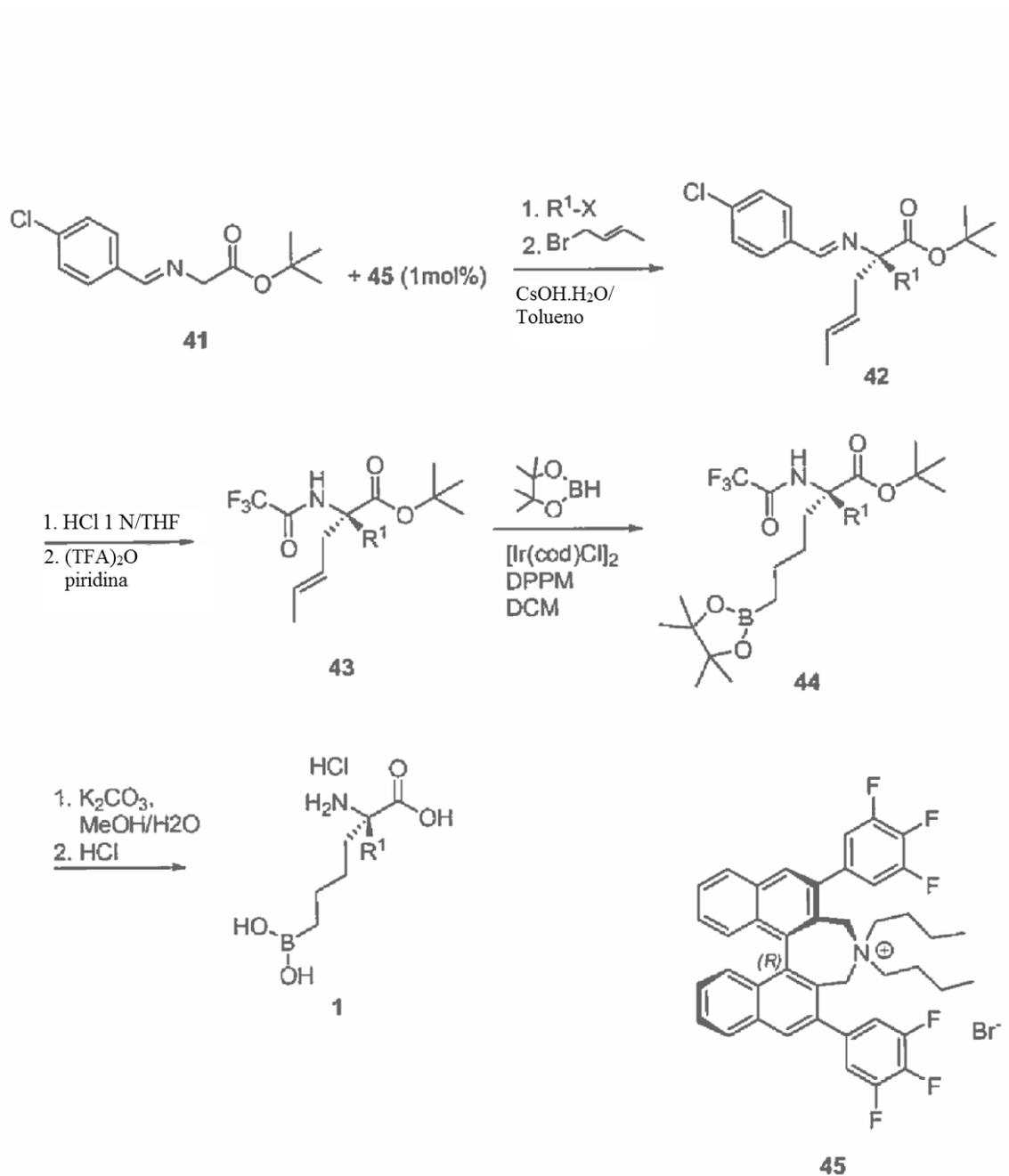


FIG. 14

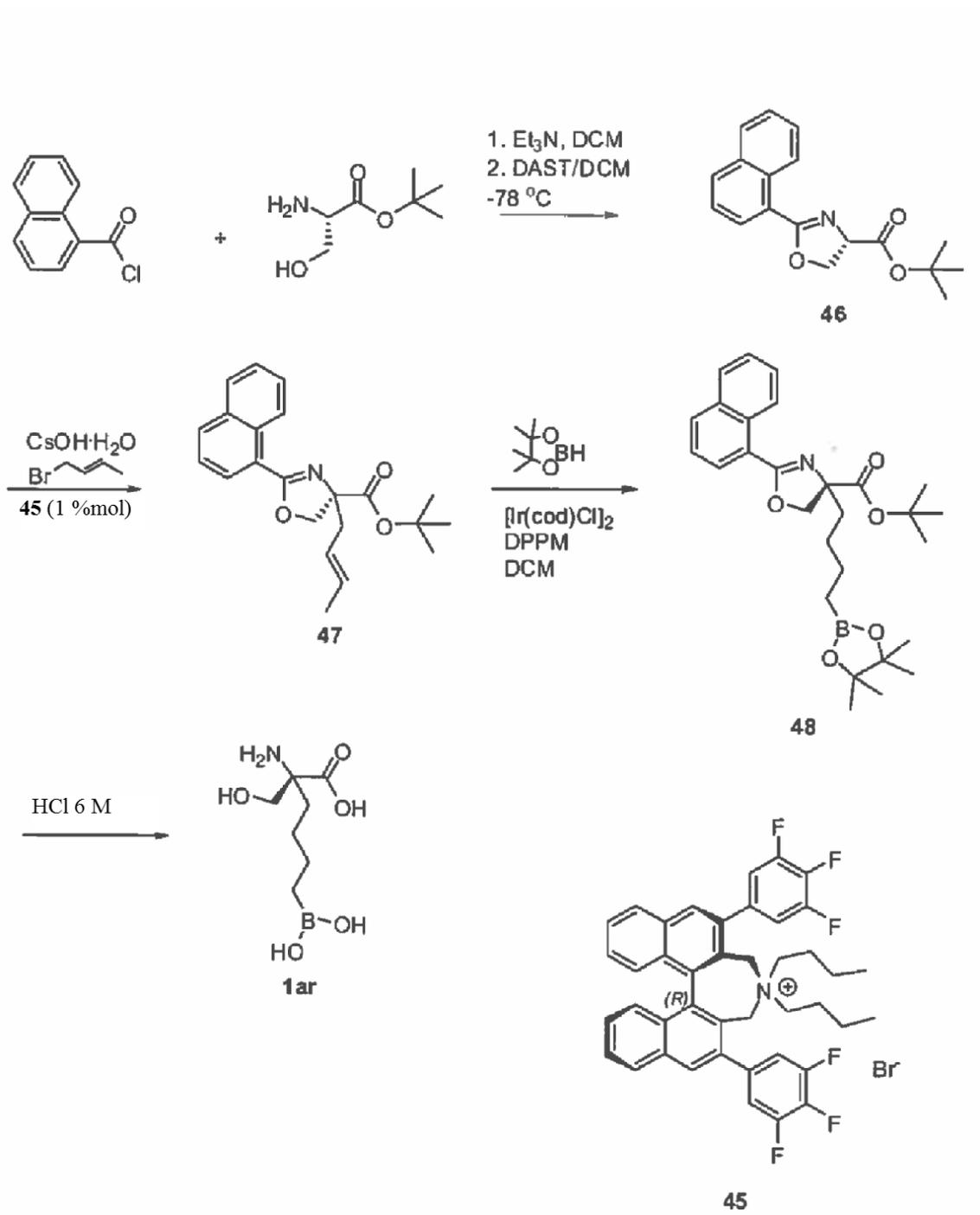


FIG. 15

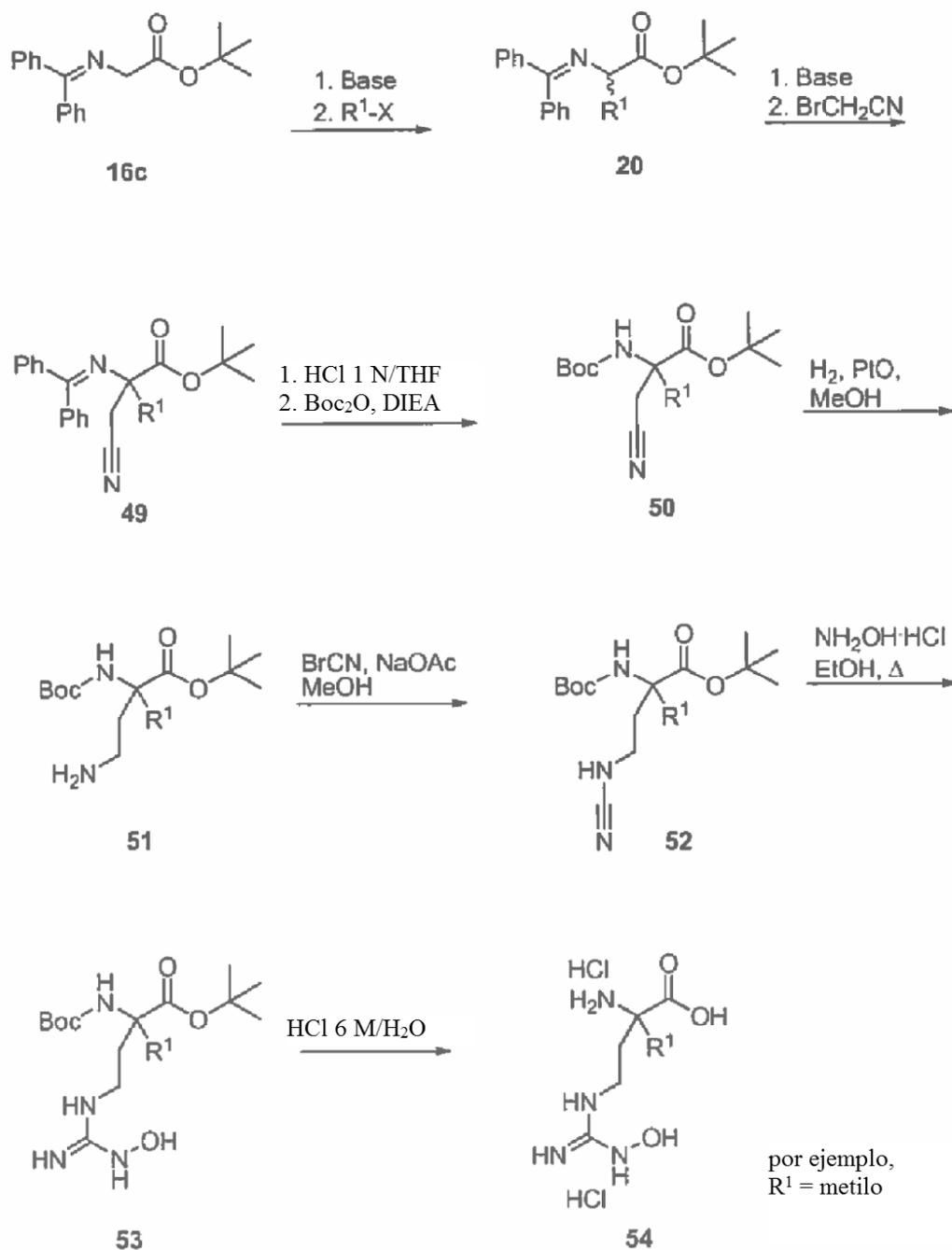


FIG. 16

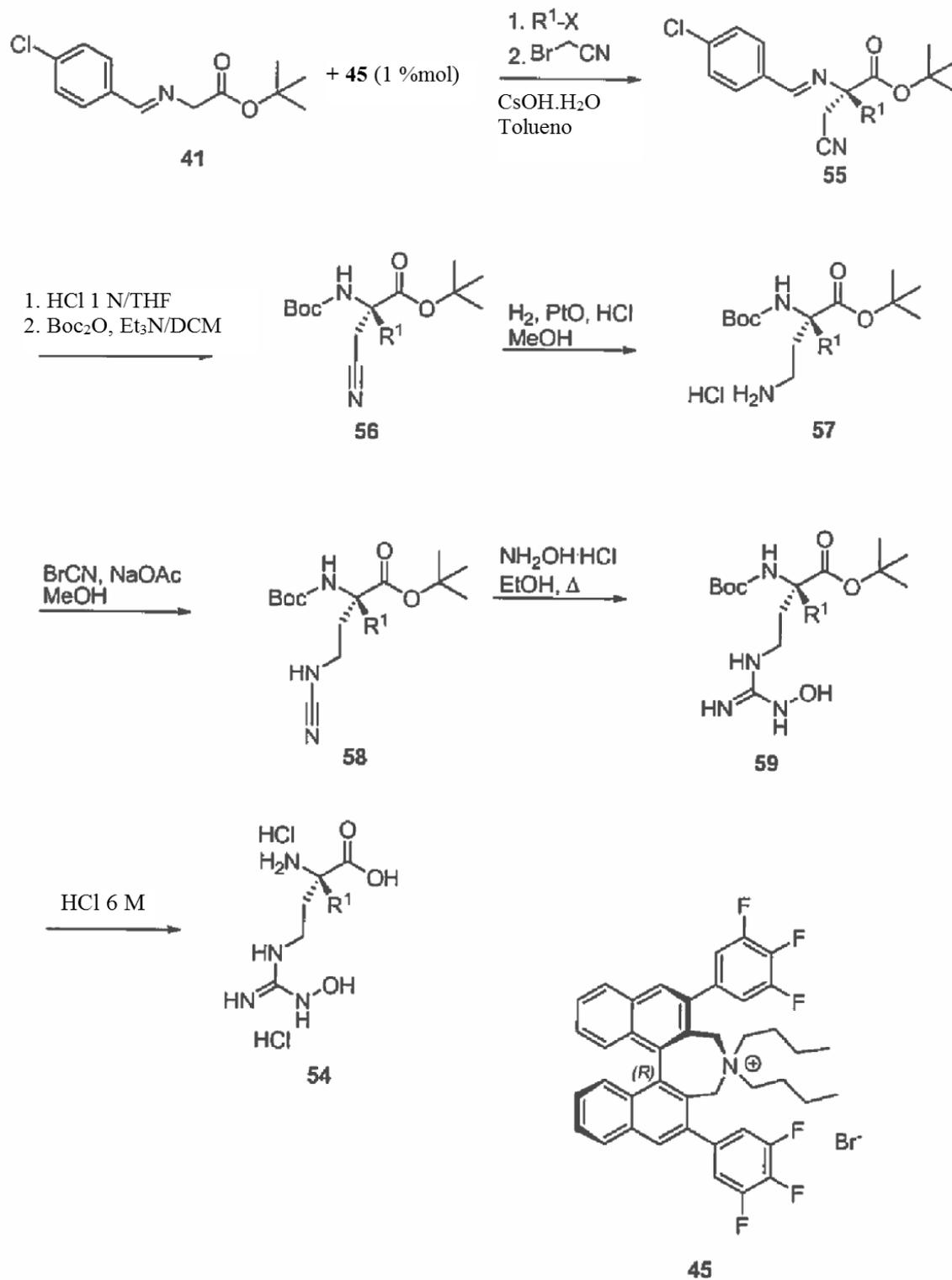


FIG. 17

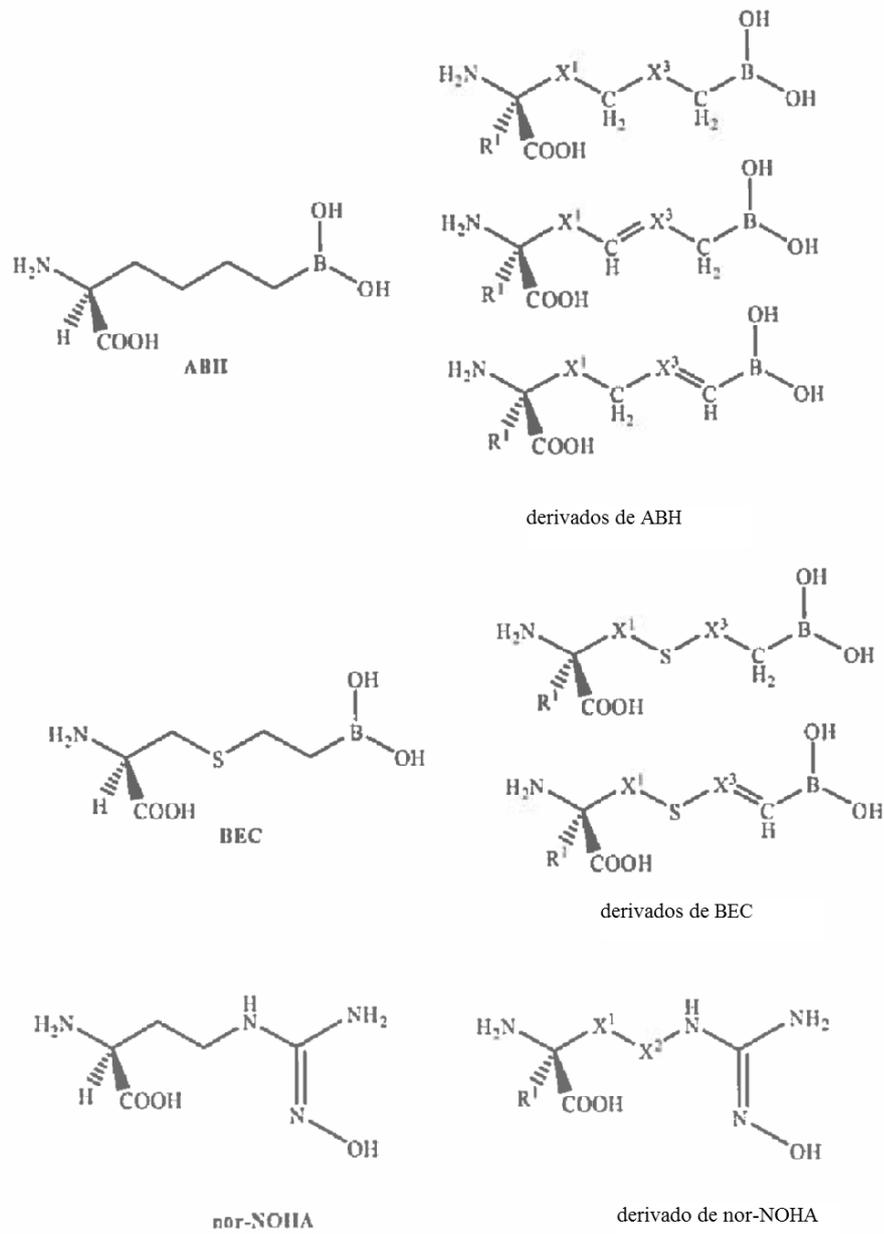


FIG. 18

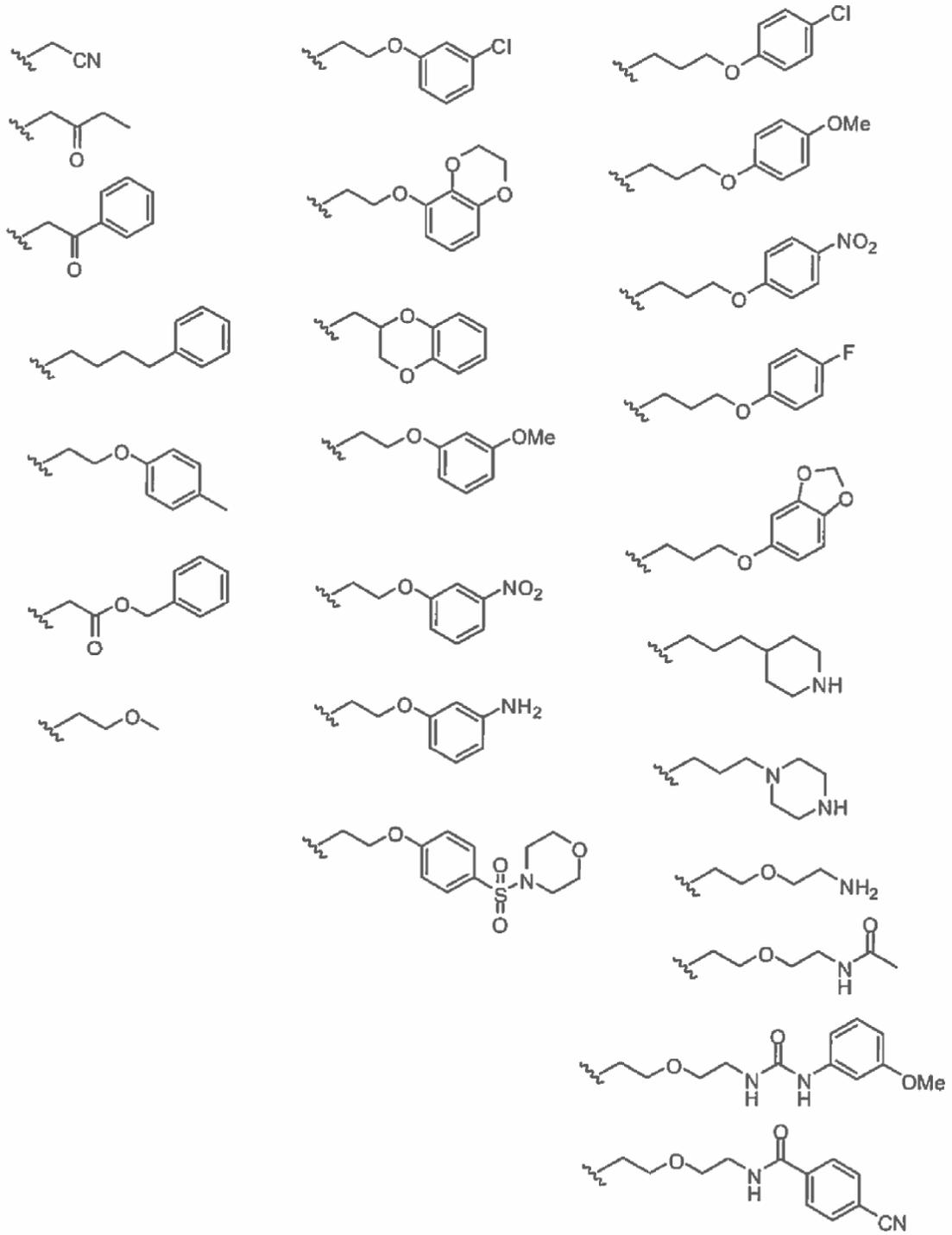


FIG. 19

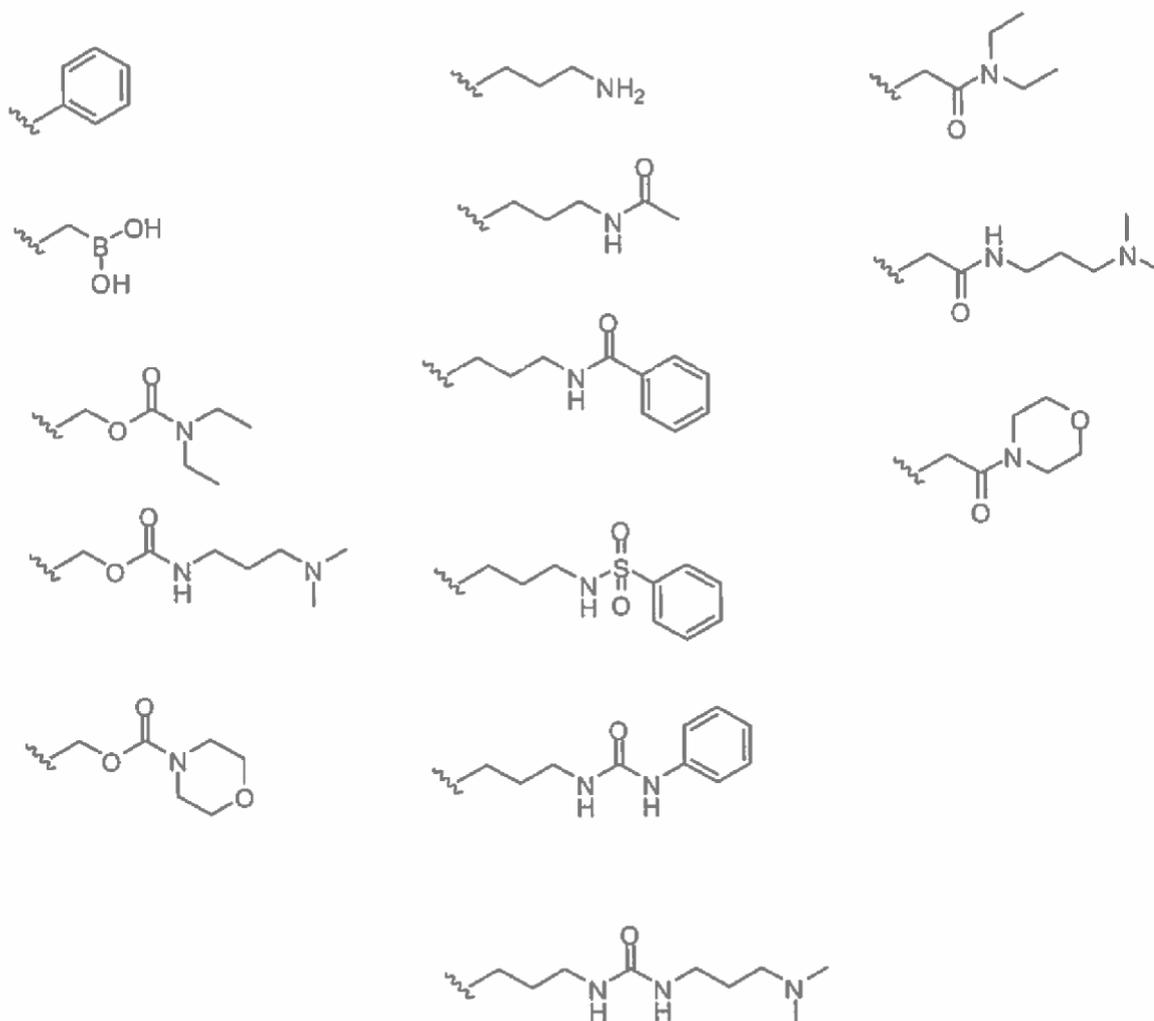
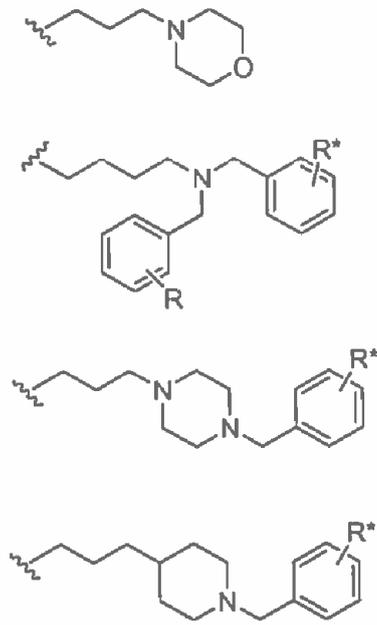


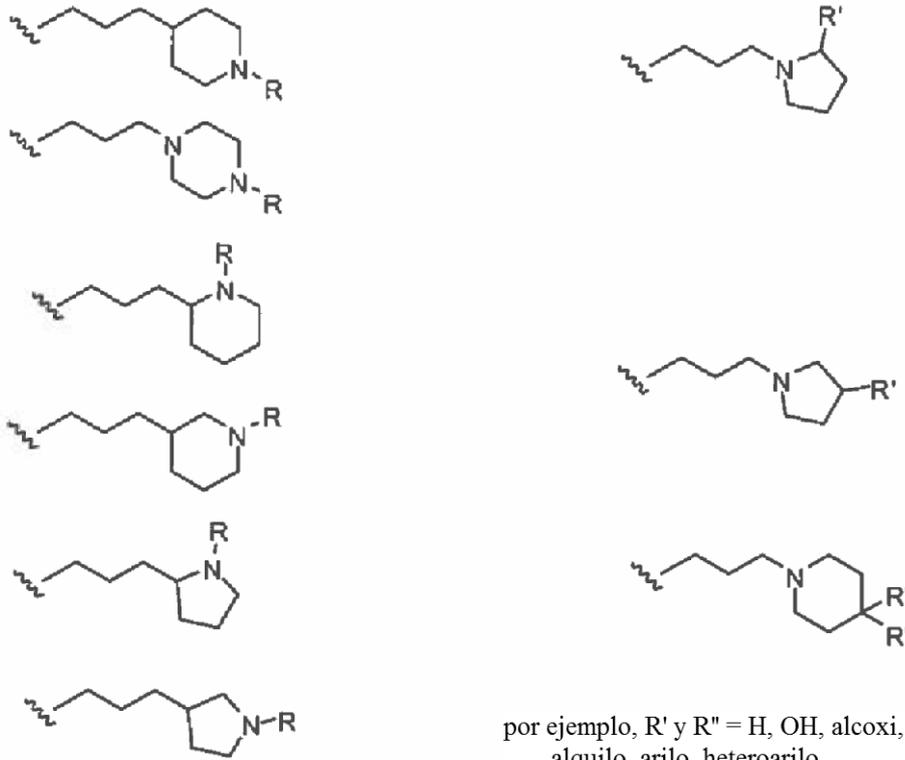
FIG. 20





por ejemplo,  
 R\* = halo,  
 alquilo, arilo,  
 alcoxi

**FIG. 22**

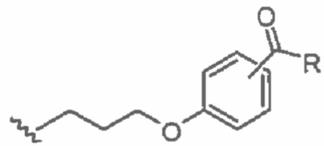


por ejemplo, R = alquilo, arilo, heteroarilo,  
 $C(=O)R^*$ ,  $C(=O)NHR^*$ ,  $C(=O)NR^{*2}$ ,  
 $C(=O)OR^*$ ,  $SO_2R^*$  (cada  $R^*$  = hidrógeno,  
 alquilo, arilo, etc.)

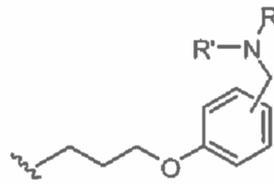
por ejemplo,  $R'$  y  $R''$  = H, OH, alcoxi,  
 alquilo, arilo, heteroarilo,  
 $CO_2H$ ,  $CO_2R^*$ ,  $C(=O)NHR^*$   
 $C(=O)R^*$  (cada  $R^*$  = hidrógeno, alquilo,  
 arilo, etc.)

la cadena de alquilo puede variar  
 Los anillos también podrían ser piperidonas y pirrolidinonas

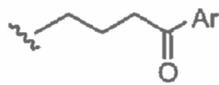
**FIG. 23**



R = alquilo, arilo



R, R' = H, alquilo, heterocíclico



Ar = fenilo, fenilo sustituido  
tiofeno

**FIG. 24**