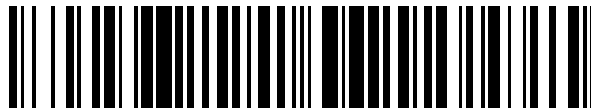


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 729 936**

51 Int. Cl.:

C07F 5/02 (2006.01)

A61K 31/69 (2006.01)

A61K 31/155 (2006.01)

A61K 49/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.04.2011 PCT/US2011/033223**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.10.2011 WO11133653**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.04.2011 E 11716786 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.01.2019 EP 2560978**

54 Título: **Inhibidores de arginasa y sus aplicaciones terapéuticas**

30 Prioridad:

12.11.2010 US 413202 P
22.04.2010 US 326892 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.11.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

VAN ZANDT, MICHAEL;
GOLEBIOWSKI, ADAM;
JI, MIN KOO;
WHITEHOUSE, DARREN;
RYDER, TODD y
BECKETT, PAUL

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 729 936 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 arginasa y sus aplicaciones terapéuticas

5 La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de las solicitudes provisionales de los Estados Unidos No. 61/326,892, que se presentó el 22 de abril de 2010 y No. 61/413,202, que se presentó el 12 de noviembre de 2010.

Antecedentes de la invención

10 La presente invención se relaciona generalmente con los inhibidores de la arginasa y su uso para el tratamiento de estados patológicos. Hasta la fecha se han identificado dos isoformas de arginasa. La arginasa I (ARG I), que se expresa en el citosol y la arginasa II (ARG II), que se expresa en las mitocondrias. Las enzimas arginasas junto con las enzimas óxido nítrico sintasa (NOS) desempeñan un papel importante en la regulación de los niveles de óxido nítrico en las células y en el desarrollo de estados patofisiológicos de la enfermedad.

15 Las arginasas se implican en varios estados patológicos. Estos incluyen, sin limitación, disfunción eréctil, hipertensión pulmonar, hipertensión, aterosclerosis, enfermedad renal, asma, disfunción de células T, lesión por reperfusión isquémica, enfermedades neurodegenerativas, cicatrización de heridas y enfermedades fibróticas. Aunque el mecanismo de acción de las enzimas arginasas en estos estados de enfermedad aún es un tema de investigación en curso, varios estudios implican que las enzimas arginasas a menudo se regulan positivamente durante los estados patológicos de la enfermedad.

20 Por ejemplo, se postula que la regulación positiva de la actividad de la arginasa produce niveles reducidos de arginina que a su vez reduce el nivel de óxido nítrico (NO), una molécula de señalización fisiológicamente importante que se requiere para la división celular, la vasodilatación arterial, la regulación del flujo sanguíneo y el control muscular y transducción de señales neurológicas.

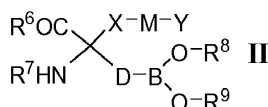
25 Además de su papel en la regulación de los niveles de óxido nítrico (NO), la arginasa también afecta la producción de poliaminas críticas como la putrescina, la espermidina y la espermina. Como la arginasa cataboliza la L-arginina, produce ornitina. La ornitina se convierte posteriormente en putrescina, espermidina y espermina a través de la ornitina descarboxilasa, espermidina sintasa y espermina sintasa, respectivamente. Por lo tanto, las enzimas arginasas controlan los eventos de señalización fisiológicos mediante el control de los niveles intracelulares de los transductores de señal de poliamina. Ver Wang, J-Y; y Casero, Jr., R. A., Ed; Humana Press, Totowa, NJ, 2006. La ornitina también proporciona una ruta biosintética alternativa a la prolina y por lo tanto apoya la producción de colágeno (Smith, R. J.; Phang, J. M., The importance of ornithine as a precursor for proline in mammalian cells. J. Cell. Physiol. 1979, 98, 475-482. Albina, J. E.; Abate, J. A.; Mastrofrancesco, B. Role of ornithine as a proline precursor in healing wounds. J. Surg. Res. 1993,55, 97-102.) WO 2010/085797 y WO 1999/019295 describen compuestos y métodos para inhibir la actividad de la arginasa.

30 Dado el papel de la arginasa en diversos estados patológicos, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula II como inhibidores de la actividad de la arginasa, así como metodologías para usar los compuestos de la invención como agentes terapéuticos.

Resumen de la invención

35 La presente invención proporciona ciertos compuestos que contienen boro de acuerdo con la Fórmula II como se describe en la presente descripción que son inhibidores de la actividad de la arginasa. La invención también proporciona los compuestos de la invención para uso en métodos de tratamiento. En una modalidad, por lo tanto, los compuestos de la invención y sus formulaciones farmacéuticamente aceptables se proporcionan como agentes terapéuticos capaces de inhibir la actividad de la arginasa. Los compuestos y las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con esta invención son útiles para tratar varias enfermedades y afecciones, que incluyen, entre otras, hipertensión pulmonar, disfunción eréctil (ED), hipertensión, aterosclerosis, enfermedad renal, asma, disfunción de las células T, lesión por reperfusión isquémica, enfermedades neurodegenerativas, cicatrización de heridas y enfermedades fibróticas.

40 En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos que se ajustan a la Fórmula II, a estereoisómeros, tautómeros y sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos y a sus formulaciones farmacéuticamente aceptables como agentes terapéuticos para tratar diversos estados de enfermedad asociados con un desequilibrio de las enzimas arginasa.



45 En la Fórmula II, R⁶ se selecciona del grupo que consiste en OR^a y NR^bR^c.

50 El sustituyente R^a se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, (C₁-C₆)alquilo de cadena lineal o ramificada, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₃-C₁₄)arilo, (C₃-C₁₄)heterocicloalquilo-(C₁-C₆)alquilen-, (C₃-C₁₄)heteroaril-(C₁-C₆)alquilen- y (C₃-C₁₄)aril(C₁-C₆)alquilen-, mientras que los grupos sustituyentes R^b y R^c se seleccionan cada uno independientemente del

grupo que consiste en H, -OH, (C₁-C₆)alquilo lineal o ramificado, -S(O)₂-(C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₁₄)aril-S(O)₂-, (C₃-C₁₄)heterocicloalquilo-(C₁-C₆)alquilen- y (C₃-C₁₄)heteroaril-(C₁-C₆)alquilen-.

5 El sustituyente R⁷ se selecciona del grupo que consiste en H, (C₁-C₆) alquilo lineal o ramificado, (C₃-C₁₄)aril-(C₁-C₆)alquilen-, (C₃-C₁₄)heteroaril-(C₁-C₆)alquilen-, (C₃-C₁₄)heterocicloalquilo-(C₁-C₆)alquilen- y (C₁-C₆)alquilo-C(O)-.

10 La variable X en la Fórmula II se selecciona del grupo que consiste en un (C₃-C₁₄)-cicloalquilen- y (C₃-C₁₄)heterocicloalquilen- y la variable M se selecciona del grupo que consiste en un enlace, (C₁-C₆)alquilen-, -O-, -C(O)-, -C(S)-, -C(O)NH-, -C(S)NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NR'- y -C=NR¹¹-.

15 La variable Y en la Fórmula II se selecciona del grupo que consiste en H, (C₁-C₁₄)alquilo-, -NR'R", hidroxí(C₁-C₆)alquilen-, (C₃-C₁₄)-cicloalquilo, (C₃-C₁₄)-cicloalquilo-(C₁-C₆)alquilen-, (C₃-C₁₄)arilo, (C₃-C₁₄)aril-(C₁-C₆)alquilen-, (C₃-C₁₄)heterocicloalquilo, (C₃-C₁₄)heterocicloalquilo-(C₁-C₆)alquilen-, (C₃-C₁₄)heteroarilo, (C₃-C₁₄)heteroaril-(C₁-C₆)alquilen-, (C₃-C₁₄)heteroaril-(C₃-C₆)heterocicloalquilen-, (C₃-C₁₄)aril-(C₃-C₁₄)heterocicloalquilen-, (C₃-C₁₄)-aril-(C₁-C₆)alquilo-(C₃-C₁₄)heterocicloalquilen-, (C₃-C₁₄)heteroaril-(C₁-C₆)alquilo-(C₃-C₁₄)heterocicloalquilen- y (C₃-C₁₄)heterocicloalquilo-(C₁-C₆)alquilo-(C₃-C₁₄) heterocicloalquilen-.

20 La variable M se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -(C₁-C₆)alquilen-, -O-, -C(O)-, -C(S)-, -C(O)NH-, -C(S)NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- y -NR'-;

25 Los grupos sustituyentes R⁸ y R⁹ son seleccionados independientemente de hidrógeno, (C₁-C₆)alquilo lineal o ramificado, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₃-C₁₄)arilo y C(O)-R',

o R⁸ y R⁹ junto con el átomo de boro al que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros que está completamente saturado, o parcialmente saturado y que contiene opcionalmente 1-3 miembros adicionales del anillo de heteroátomos seleccionados de O, S y N,

en donde el anillo está opcionalmente fusionado con un anillo cicloalquilo heterocíclico o aromático;

30 D es butileno;

35 Los sustituyentes R' y R" en la Fórmula II son seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, (C₁-C₈)alquilo, -C(O)-(C₁-C₆)alquilen-, (C₃-C₆)aril opcionalmente sustituido, (C₃-C₁₄)aril-(C₁-C₆)alquilen- opcionalmente sustituido, (C₁-C₆)aminoalquilo opcionalmente sustituido, (C₃-C₆)cicloalquilo opcionalmente sustituido, (C₃-C₁₄)heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, (C₃-C₁₄)heteroarilo opcionalmente sustituido;

40 Además, cualquier sustituyente alquilo, alquilen-, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo como se define en la presente descripción es opcionalmente sustituido con uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, -COOH, -CN, -NO₂, -OH, -NR^dR^e, -NR^gS(O)₂R^h, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)haloalquilo, (C₁-C₆)haloalcoxi, (C₁-C₆)alcoxi, (C₃-C₁₄)arilo, (C₃-C₁₄)heteroarilo, (C₃-C₁₄)heterocicloalquilo, (C₃-C₁₄)heteroaril-(C₁-C₆)alquilen- y (C₃-C₁₄)ariloxi.

45 Cada uno de R^d, R^e, R^g y R^h son seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, (C₁-C₆)alquilo lineal o ramificado, (C₃-C₁₄)aril-(C₁-C₆)alquilen- opcionalmente sustituido, (C₃-C₁₄)arilo opcionalmente sustituido, (C₁-C₆)hidroxialquilo, (C₁-C₆)aminoalquilo, H₂N(C₁-C₆)alquilen-, (C₃-C₆)cicloalquilo opcionalmente sustituido, (C₃-C₁₄)heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, (C₃-C₁₄)heteroarilo opcionalmente sustituido, (C₃-C₁₄)aril-(C₁-C₆)alquilen- opcionalmente sustituido y NR'R"C(O)-.

50 En una modalidad X es un (C₃-C₁₄)-cicloalquilen-, M es un enlace y Y es -NH₂. En otros aspectos de la presente invención, X es un (C₃-C₁₄)heterocicloalquilen- y Y se selecciona del grupo que consiste en (C₃-C₁₄)-cicloalquilo, (C₃-C₁₄)arilo, (C₃-C₁₄)aril-(C₁-C₆)alquilen-, (C₃-C₁₄)heteroarilo y (C₃-C₁₄)heteroaril-(C₁-C₆)alquilen-. Por ejemplo y puede ser un (C₃-C₁₄)heteroarilo, un (C₃-C₁₄)arilo, un (C₃-C₁₄)cicloalquilo, o un (C₃-C₁₄)aril-(C₁-C₆)alquilen-.

55 En una modalidad de la invención, R⁸ y R⁹ junto con el átomo de boro al que están unidos se unen para formar un dioxaborolano de 5 miembros o un anillo de dioxaborinano de 6 miembros que está opcionalmente fusionado con un anillo cicloalquilo heterocíclico o aromático.

La presente invención también proporciona una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de los compuestos de Fórmula II.

60 Los compuestos de acuerdo con la Fórmula II y sus formulaciones farmacéuticas son útiles para tratar una serie de enfermedades y afecciones, que incluyen, entre otras, hipertensión pulmonar, disfunción eréctil (DE), hipertensión, aterosclerosis, enfermedad renal, asma, disfunción de las células T, lesión por reperfusión isquémica, enfermedades neurodegenerativas, cicatrización de heridas y enfermedades fibróticas.

65 En una modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de Fórmula II y un portador farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, la invención proporciona un método in vitro para inhibir la arginasa I, arginasa II, o una combinación de las mismas en una célula que comprende poner en contacto la célula con al menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula II.

5 De acuerdo con una modalidad como se indicó anteriormente, la invención proporciona un compuesto de Fórmula II para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección asociada con la expresión o actividad de la arginasa I, arginasa II, o una combinación de las mismas en un sujeto.

Descripción detallada

10

Los compuestos como se describen en la presente son inhibidores de moléculas pequeñas de la arginasa que se ajustan a la Fórmula II. Los compuestos y sus composiciones farmacéuticas son útiles para tratar o prevenir enfermedades o afecciones que están asociadas a la expresión o actividad de la arginasa.

15 Los detalles de los compuestos de Fórmula I proporcionados en la presente descripción se incluyen como referencia.

Definiciones

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

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

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

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

40 "Alqueno" se refiere a grupos de hidrocarbilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que incluyen de 2 a aproximadamente 20 átomos de carbono que tienen uno o más enlaces dobles carbono a carbono, como 1 a 3, 1 a 2. O al menos un enlace doble carbono a carbono. "Alqueno sustituido" se refiere a alqueno sustituido en 1 o más, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5. O incluso 6 posiciones, cuyos sustituyentes están unidos en cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable, con una sustitución como se describe en la presente. "Alqueno opcionalmente sustituido" se refiere a alqueno o alqueno sustituido.

45

El término "alquilenos" se refiere a alqueno divalente. Ejemplos de alquilenos incluye sin limitación, etenileno ($-\text{CH}=\text{CH}-$) y todas las formas estereoisoméricas e isoméricas conformacionales del mismo. "Alquilenos sustituidos" se refiere a alqueno divalente sustituido. "Alquilenos opcionalmente sustituidos" se refiere a alquilenos o alquilenos sustituidos.

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

55

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

60 El término "alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo que tiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo (C_1-C_6)alcoxi incluye -O-metil (metoxi), -O-etilo (etoxi), -O-propilo (propoxi), -O-isopropilo (isopropoxi), -O-butyl (butoxi), -O-sec-butyl (sec-butoxi), -O-terc-butyl (terc-butoxi), -O-pentilo (pentoxi), -O-isopentilo (isopentoxi), -O-neopentilo (neopentoxi), -O-hexilo (hexiloxi), -O-isohexilo (isohexiloxi) y -O-neohexilo (neohexiloxi).

65 El término "arilo," solo o en combinación se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico o bicíclico tal como fenilo o naftilo. "Arilo" también incluye sistemas de anillos aromáticos que se fusionan opcionalmente con un anillo cicloalquilo como se define en la presente descripción.

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

5 "Arileno" denota arilo divalente y "arileno sustituido" se refiere un arilo divalente sustituido. "Arileno opcionalmente sustituido" se refiere a arileno o arileno sustituido.

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

10

"Heteroarilo" solo o en combinación con cualquier otro resto descrito en la presente, se refiere a una estructura de anillo aromático monocíclico que contiene 5 o 6 átomos de anillo, o un grupo aromático bicíclico que tiene 8 a 10 átomos, que contiene uno o más, tal como 1 a 4, 1 a 3, o 1 a 2. Heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N. Se pretende que heteroarilo incluya además S o N oxidado, tal como sulfinilo, sulfonilo y N-óxido de un anillo de nitrógeno terciario. Un carbono o heteroátomo es el punto de unión de la estructura del anillo heteroarilo, de manera que se produzca un compuesto estable. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, quinoxalilo, indolizínico, benzo[b]tienilo, quinazolinilo, purinilo, indolilo, quinolinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tienilo, isoxazolilo, oxathiadiazolilo, isotiazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, triazolilo, furanilo, benzofurilo y indolilo. "Heteroarilo" también contempla sistemas de anillos fundidos en los que el heteroarilo se fusiona con un anillo arilo o cicloalquilo como se define en la presente descripción.

15

20

Un "heteroarilo sustituido" es un heteroarilo que es independientemente sustituido, a menos que se indique lo contrario, con uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5. Unido en cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable, en donde los sustituyentes son como los descritos en la presente descripción. "Heteroarilo opcionalmente sustituido" se refiere a heteroarilo o heteroarilo sustituido.

25

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

30

"Heterocicloalquilo" significa un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, triciclo o policíclico no aromático saturado o insaturado que tiene de 5 a 14 átomos en los que de 1 a 3 átomos de carbono en el anillo se reemplazan por heteroátomos de O, S o N. Un heterocicloalquilo está opcionalmente fusionado con benzo o heteroarilo de 5-6 miembros anulares e incluye S o N oxidado, tal como sulfinilo, sulfonilo y N-óxido de un anillo de nitrógeno terciario. El punto de unión del anillo heterocicloalquilo se encuentra en un carbono o heteroátomo, de modo que se retiene un anillo estable. Ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen sin limitación morfolino, tetrahydrofuranilo, dihidropiridinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, dihidrobenzofurilo y dihidroindolilo.

35

"Heterocicloalquilo opcionalmente sustituido" denota heterocicloalquilo que es sustituido con 1 a 3 sustituyentes, por ejemplo, 1, 2 o 3 sustituyentes, unidos en cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable, en donde los sustituyentes son como los descritos en la presente descripción.

40

"Heteroalquilo" significa un grupo alquilo saturado que tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, 1 a 6 átomos de carbono, o 1 a 3 átomos de carbono, en el que de 1 a 3 átomos de carbono se reemplazan por heteroátomos de O, S o N. Heteroalquilo incluye además S o N oxidado, tal como sulfinilo, sulfonilo y N-óxido de un anillo de nitrógeno terciario. El punto de unión del sustituyente heteroalquilo está en un átomo de manera que se forma un compuesto estable. Ejemplos de grupos heteroalquilo incluyen, pero no se limitan a, N-alquiloaminoalquilo (por ejemplo, CH_3NHCH_2 -), N,N-dialquiloaminoalquilo (por ejemplo, $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2$ -) y similares.

45

"Heteroalquilenilo" se refiere un heteroalquilo divalente. El término "heteroalquilenilo opcionalmente sustituido" se refiere a heteroalquilenilo que está sustituido con 1 a 3 sustituyentes, por ejemplo, 1, 2 o 3 sustituyentes, unidos en cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable, en donde los sustituyentes son como los descritos en la presente descripción.

50

"Heteroalqueno" significa un grupo alquilo insaturado que tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, 1 a 6 átomos de carbono, o 1 a 3 átomos de carbono, en el que 1 a 3 átomos de carbono se reemplazan por heteroátomos de O, S o N y tiene 1 a 3, 1 a 2, o al menos un doble enlace carbono-carbono o doble enlace carbono a heteroátomo.

55

"Heteroalquilenilo" se refiere a heteroalqueno divalente. El término "opcionalmente sustituido heteroalquilenilo" se refiere a heteroalquilenilo que está sustituido con 1 a 3 sustituyentes, por ejemplo, 1, 2 o 3 sustituyentes, unidos en cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable, en donde los sustituyentes son como los descritos en la presente descripción.

60

El término "cicloalquilo" se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos o policíclicos, de 3 a 14 miembros, los cuales son saturados, insaturados o aromáticos. El grupo cicloalquilo se puede unir a través de cualquier átomo. Cicloalquilo también contempla anillos fusionados en los que el cicloalquilo se fusiona a un anillo arilo o heteroarilo como se definió anteriormente. Los ejemplos representativos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo,

65

ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Un grupo de cicloalquilo puede ser no sustituido u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe en la presente descripción más abajo.

5 El término "cicloalqueno" se refiere a un sistema de anillos monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos o policíclicos, de 3 a 14 miembros, que es insaturado. El grupo cicloalqueno puede unirse a través de cualquier átomo. Los ejemplos representativos de cicloalqueno incluyen, pero no se limitan a, ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno y ciclohexeno.

10 El término "cicloalqueno" se refiere a cicloalquilo divalente. El término "opcionalmente sustituido cicloalqueno" se refiere a cicloalqueno que está sustituido con 1 a 3 sustituyentes, por ejemplo, 1, 2 o 3 sustituyentes, unidos en cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable, en donde los sustituyentes son como los descritos en la presente descripción.

15 El término "nitrilo o ciano" se puede usar indistintamente y se refieren a un grupo -CN grupo que está unido a un átomo de carbono de un anillo heteroarilo, anillo arilo y un anillo heterocicloalquilo.

El término "oxo" se refiere a un átomo =O unido a un resto (C₃-C₈) cíclico saturado o insaturado o un resto (C₁-C₈) acíclico. El átomo =O puede estar unido a un átomo de carbono, azufre y nitrógeno que es parte del resto cíclico o acíclico.

20 El término "amina o amino" se refiere a un grupo -NR^dR^e e donde R^d y R^e cada uno independientemente se refiere a un grupo hidrógeno, (C₁-C₈)alquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, (C₁-C₈)haloalquilo y (C₁-C₆)hidroxialquilo.

El término "amida" se refiere a un grupo -NR'R''C(O)- en donde R' y R'' cada uno independientemente se refiere a un hidrógeno, (C₁-C₈)alquilo, o (C₃-C₆)arilo.

25 El término "carboxamido" se refiere a un grupo -C(O)NR'R'' en donde R' y R'' cada uno independientemente se refiere a hidrógeno, (C₁-C₈)alquilo, o (C₃-C₆)arilo.

30 El término "arilo" se refiere a un grupo -O-arilo que tiene el número indicado de átomos de carbono. Ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo y ciclopropenilo.

35 El término "haloalcoxi," se refiere a un grupo -O-(C₁-C₆)alquilo en donde uno o más átomos de hidrógeno en el grupo C₁-C₆ alquilo se reemplaza con un átomo de halógeno, que puede ser igual o diferente. Ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutoxi, 3-bromopropilo, pentacloroetilo y 1,1,1-trifluoro-2-bromo-2-cloroetilo.

40 El término "hidroxialquilo," se refiere a un grupo alquilo que tiene el número indicado de átomos de carbono en donde uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se reemplaza con un grupo -OH. Ejemplos de grupos hidroxialquilo incluyen, pero no se limitan a, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH y versiones ramificadas de los mismos.

45 El término "alquilsulfonilo" se refiere a un grupo (C₁-C₆)alquilo en donde uno o más átomos de hidrógeno en el grupo C₁-C₆ alquilo se reemplaza con un grupo -S(O)_a. El subíndice "a" puede ser 1 o 2, para dar un alquil sulfóxido (grupo sulfinilo) o una alquil sulfona, respectivamente. Ejemplos de grupos alquilsulfonilo incluyen, pero no se limitan a dimetilsulfóxido, etilmetilo sulfóxido y metilvinilsulfona.

50 El término "haloalquilo," se refiere a un grupo (C₁-C₆)alquilo en donde uno o más átomos de hidrógeno en el grupo C₁-C₆ alquilo se reemplaza con un átomo de halógeno, que puede ser igual o diferente. Ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, pentacloroetilo y 1,1,1-trifluoro-2-bromo-2-cloroetilo.

55 El término "aminoalquilo," se refiere a un grupo (C₁-C₆)alquilo en donde uno o más átomos de hidrógeno en el grupo C₁-C₆ alquilo se reemplaza con un grupo -NR^dR^e, donde R^d y R^e pueden ser iguales o diferentes, por ejemplo, R^d y R^e cada uno independientemente se refiere a un grupo hidrógeno, (C₁-C₈)alquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, (C₁-C₈)haloalquilo y (C₁-C₆)hidroxialquilo. Ejemplos de grupos aminoalquilo incluyen, pero no se limitan a, aminometilo, aminoetilo, 4-aminobutilo y 3-aminobutilo.

60 El término "tioalquilo" o "alquilotio" se refiere a un grupo (C₁-C₆)alquilo en donde uno o más átomos de hidrógeno en el grupo C₁-C₆ alquilo se reemplaza con un grupo -SRⁱ, en donde Rⁱ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, (C₁-C₆)alquilo y (C₃-C₁₄)arilo.

65 "Amino (C₁-C₆)alqueno" se refiere a un alqueno divalente en donde uno o más átomos de hidrógeno en el grupo C₁-C₆ alqueno se reemplaza con un grupo -NR^dR^e. Ejemplos de amino (C₁-C₆)alqueno incluyen, pero no se limitan a, aminometileno, aminoetileno, 4-aminobutileno y 3-aminobutileno.

El término "sulfonamida" se refiere a un grupo $-NR^gS(O)_2R^h$ donde R^g y R^h son cada uno independientemente un grupo hidrógeno, (C_1-C_8) alquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, (C_1-C_8) haloalquilo y (C_1-C_6) hidroxialquilo.

Un "hidroxilo" o "hidroxi" se refiere a un grupo $-OH$.

5

El término " (C_3-C_{14}) aril- (C_1-C_6) alquileno" se refiere a un alquileno divalente en donde uno o más átomos de hidrógeno en el grupo C_1-C_6 alquileno se reemplaza por un grupo (C_3-C_{14}) arilo. Ejemplos de grupos (C_3-C_{14}) aril- (C_1-C_6) alquileno incluyen sin limitación 1-fenilbutileno, fenil-2-butileno, 1-fenil-2-metilpropileno, fenilmetileno, fenilpropileno y naftiloetileno.

10

El término " (C_3-C_{14}) heteroaril- (C_1-C_6) alquileno" se refiere a un alquileno divalente en donde uno o más átomos de hidrógeno en el grupo C_1-C_6 alquileno se reemplaza con un grupo (C_3-C_{14}) heteroarilo. Ejemplos de grupos (C_3-C_{14}) heteroaril- (C_1-C_6) alquileno incluyen sin limitación 1-piridilbutileno, quinolinil-2-butileno y 1-piridil-2-metilpropileno.

15

El término " (C_3-C_{14}) heterocicloalquilo- (C_1-C_6) alquileno" se refiere a alquileno divalente en donde uno o más átomos de hidrógeno en el grupo C_1-C_6 alquileno se reemplaza por un grupo (C_3-C_{14}) heterocicloalquilo. Ejemplos de grupos (C_3-C_{14}) heterocicloalquilo- (C_1-C_6) alquileno incluyen sin limitación 1-morfolinopropileno, azetidil-2-butileno y 1-tetrahidrofuranyl-2-metilpropileno.

20

El término " (C_3-C_{14}) heteroaril- (C_1-C_{14}) heterocicloalquileno" se refiere a un heterocicloalquileno divalente en donde uno o más átomos de hidrógeno en el grupo C_1-C_6 heterocicloalquileno se reemplaza por un grupo (C_3-C_{14}) heteroarilo. Ejemplos de grupos (C_3-C_{14}) heteroaril- (C_1-C_6) heterocicloalquileno incluyen sin limitación piridilazetidileno y 4-quinolino-1-piperazinileno.

25

El término " (C_3-C_{14}) aril- (C_1-C_{14}) heterocicloalquileno" se refiere a un heterocicloalquileno divalente en donde uno o más átomos de hidrógeno en el grupo C_1-C_{14} heterocicloalquileno se reemplaza por un grupo (C_3-C_{14}) arilo. Ejemplos de grupos (C_3-C_{14}) aril- (C_1-C_{14}) heterocicloalquileno incluyen sin limitación 1-naftilo-piperazinileno, fenilazetidileno y fenilpiperidinileno.

30

El término " (C_3-C_{14}) aril- (C_1-C_6) alquilo- (C_1-C_{14}) heterocicloalquileno" se refiere a un heterocicloalquileno divalente en donde uno o más átomos de hidrógeno en el grupo C_1-C_{14} heterocicloalquileno se reemplaza por un grupo (C_1-C_6) alquilo que es sustituido además al reemplazar uno o más átomos de hidrógeno del grupo (C_1-C_6) alquilo con un grupo (C_3-C_{14}) arilo.

35

El término " (C_3-C_{14}) heteroaril- (C_1-C_6) alquilo- (C_1-C_{14}) heterocicloalquileno" se refiere a un heterocicloalquileno divalente en donde uno o más átomos de hidrógeno en el grupo C_1-C_{14} heterocicloalquileno se reemplaza por un grupo (C_1-C_6) alquilo que es sustituido además al reemplazar uno o más átomos de hidrógeno del grupo (C_1-C_6) alquilo con un grupo (C_3-C_{14}) heteroarilo.

40

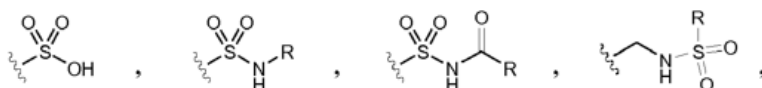
El término " (C_3-C_{14}) heterocicloalquilo- (C_1-C_6) alquilo- (C_1-C_{14}) heterocicloalquileno" se refiere a un heterocicloalquileno divalente en donde uno o más átomos de hidrógeno en el grupo C_1-C_{14} heterocicloalquileno se reemplaza por un grupo (C_1-C_6) alquilo que es sustituido además al reemplazar uno o más átomos de hidrógeno del grupo (C_1-C_6) alquilo con un grupo (C_3-C_{14}) heterocicloalquilo.

45

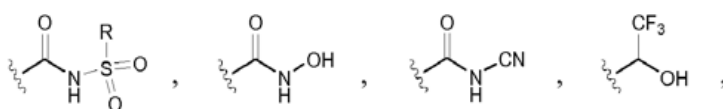
El término " (C_3-C_{14}) aril- (C_1-C_{14}) cicloalquileno" se refiere a un cicloalquileno divalente que es monocíclico, bicíclico o policíclico y en donde uno o más átomos de hidrógeno en el grupo (C_1-C_{14}) cicloalquileno se reemplaza por un grupo (C_3-C_{14}) arilo. Ejemplos de grupos (C_3-C_{14}) aril- (C_1-C_{14}) cicloalquileno incluyen sin limitación fenilciclobutileno, fenilciclopropileno y 3-fenil-2-metilbutileno-1-ona.

El sustituyente $-CO_2H$, puede ser reemplazado con reemplazos bioisostéricos tales como:

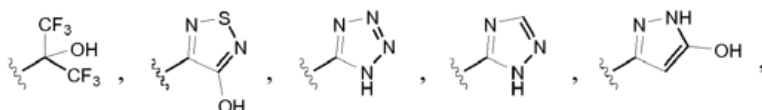
50



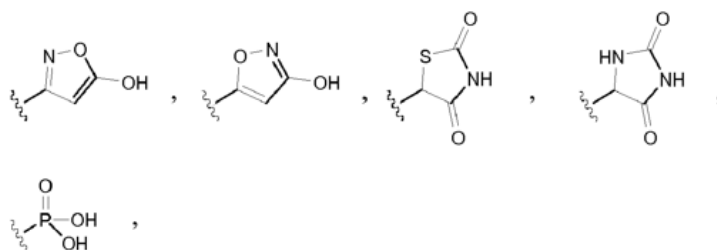
55



60



65



5

10

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

15

El compuesto de la invención puede existir en varias formas isoméricas, que incluyen isómeros configuracionales, geométricos y conformacionales que incluyen, por ejemplo, conformaciones cis- o trans-. Los compuestos de la presente invención también pueden existir en una o más formas tautoméricas, que incluyen tanto tautómeros individuales como mezclas de tautómeros. El término "isómero" pretende abarcar todas las formas isoméricas de un compuesto de esta invención, incluidas las formas tautoméricas del compuesto.

20

Los compuestos de la presente invención también pueden existir en forma de cadena abierta o ciclizada. En algunos casos, una o más de las formas ciclizadas puede resultar en la pérdida de agua. La composición específica de las formas de cadena abierta y ciclada puede depender de cómo se aísla, almacena o administra el compuesto. Por ejemplo, el compuesto puede existir principalmente en forma de cadena abierta en condiciones ácidas, pero ciclizar en condiciones neutras. Todas las formas están incluidas en la invención.

25

Algunos compuestos descritos aquí pueden tener centros asimétricos y, por lo tanto, existen en diferentes formas enantioméricas y diastereoméricas. Un compuesto de la invención puede estar en forma de un isómero óptico o un diastereómero. Por consiguiente, la invención abarca los compuestos de la invención y sus usos como se describen en la presente descripción en forma de sus isómeros ópticos, diastereoisómeros y mezclas de los mismos, incluyendo una mezcla racémica. Los isómeros ópticos de los compuestos de la invención pueden obtenerse mediante técnicas conocidas tales como síntesis asimétrica, cromatografía quiral, tecnología de lecho móvil simulado o mediante separación química de estereoisómeros mediante el empleo de agentes de resolución ópticamente activos.

30

35

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

40

45

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

50

55

Una "sal farmacéuticamente aceptable" es una sal de básica o ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable, de un compuesto de la invención. Las sales representativas farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, sales de metales alcalinos, sales alcalinotérricas, sales de amonio, sales solubles en agua y sales insolubles en agua, tales como las sales de acetato, amonato (4,4-diaminostilbeno-2,2-disulfonato), bencenosulfonato, benzonato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, calcio, edetato cálcico, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, clavulato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexafluorofosfato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocloreuro, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal amónica de N-metilglucamina, 3-hidroxi-2-naftoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato (1,1-meteno-bis-2-hidroxi-3-naftoato, einbonato), pantotenato, fosfato/difosfato, picrato, poligalacturonato, propionato, p-toluenosulfonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, sulfosalicilato, suramato, tannato, tartrato, teoclarato, tosilato, trietiloduro y sales de valerato. Una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su

60

65

estructura. En este caso la sal farmacéuticamente aceptable puede tener múltiples contraiones. Así, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.

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

10 Los términos "previene", "prevenir" y "prevención" se refiere a la prevención de la aparición, recurrencia o diseminación de la enfermedad en un paciente como resultado de la administración de un agente profiláctico o terapéutico.

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

20 Los términos "modular", "modulación" y similares se refiere a la capacidad de un compuesto de Fórmula II para aumentar o disminuir la función o actividad de, por ejemplo, la arginasa I o arginasa II. "Modulación", en sus distintas formas, pretende abarcar la inhibición, el antagonismo, el antagonismo parcial, la activación, el agonismo y/o el agonismo parcial de la actividad asociada con la arginasa. Los inhibidores de la arginasa son compuestos que, por ejemplo, se unen a, bloquean parcial o totalmente la estimulación, disminuyen, previenen, retrasan la activación, desactivan, desensibilizan o disminuyen la transducción de señales. La capacidad de un compuesto para modular la actividad de la arginasa se puede demostrar en un ensayo enzimático o en un ensayo basado en células.

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

Compuestos de Fórmula I

35 En la presente descripción se describen compuestos de acuerdo con la Fórmula I.



45 Para los compuesto de Fórmula I, D se selecciona del grupo que consiste en (C₁-C₆)alquileo lineal o ramificado, (C₂-C₈)alquilenilo lineal o ramificado, (C₂-C₈)alquinileno lineal o ramificado, (C₃-C₁₄)arileno y (C₃-C₁₄)cicloalquileo. En algunas modalidades, uno o más grupos -CH₂- en D son opcionalmente e independientemente reemplazados con un resto seleccionado del grupo que consiste en -O-, -NR', -S-, -SO-, -SO₂- y -CR'R". Por ejemplo, D puede ser un enlazador de cuatro átomos que tiene la Fórmula-L¹-L²-CH₂-CH₂-, -CH₂-L¹-L²-CH₂-, -CH₂-CH₂-L¹-L²-, -L¹-CH₂-CH₂-L²-, o -L¹-CH₂-CH₂-L²-. Las variables L¹ y L²son independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, NR', S, SO, SO₂ y CR'R", en donde R' y R" son como se definen anteriormente.

50 D puede contener un anillo (C₃-C₁₄)-cicloalquiloenoilo, dos miembros anulares de los que dos grupos -CH₂- adyacentes en D, cada uno tiene un átomo de hidrógeno eliminado. Un ejemplo específico de D es n-butileno en donde el segundo y el tercer átomo de carbono forman parte de un grupo ciclopropilo, como se muestra en el resto



60 La variable D es ventajosamente un enlazador de tres a cinco átomos. Una modalidad particularmente ventajosa proporciona D como un enlazador de cuatro átomos como se describe en la presente.

65 En la presente descripción se describen compuestos de Fórmula I en los que D es butileno, R¹ es -OH, cada uno de R³, R⁴ y R⁵ son hidrógeno y R² se selecciona del grupo que consiste en (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₁₄)arilo, (C₃-C₁₄)heteroarilo, (C₃-C₁₄)heterocicloalquilo, (C₃-C₁₄)heteroaril-(C₁-C₆)alquileo-, (C₃-C₁₄)heterocicloalquilo-(C₁-C₆)alquileo-, (C₃-C₁₄)aril-(C₁-C₆)alquileo- y-(CH₂)_n-(X)_u-(CH₂)_m-(Y)_v-R^f.

Como se describe en la presente, R² puede ser -(CH₂)_n-(X)_u-(CH₂)_m-(Y)_v-R^f. X y Y son cada uno independientemente -NH, los subíndices m y n son 1 y 2, respectivamente y u y v son ambos 1.

5 Alternativamente, R² puede ser un grupo alquilo que es opcionalmente sustituido por hidroxilo o -NR^dR^e, donde cada uno de R^d y R^e son seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, (C₁-C₆)alquilo lineal o ramificado, (C₁-C₆)aminoalquilo, (C₃-C₁₄)aril(C₁-C₆)alquilen- opcionalmente sustituido, (C₃-C₁₄)arilo opcionalmente sustituido y (C₃-C₆)cicloalquilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, cuando R² es un aminoalquilo, cada uno de R^d y R^e puede ser un (C₁-C₆)aminoalquilo.

10 Como se describe en la presente, R² puede ser un (C₃-C₁₄)heterocicloalquilo-(C₁-C₆)alquilen-, por ejemplo, un (C₃-C₆)heterocicloalquilo-(C₁-C₂)alquilen-. (C₃-C₆)heterocicloalquilos adecuados incluyen azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tetrahidro-2H-pirano y tiomorfolino. El (C₃-C₆)heterocicloalquilo puede ser opcionalmente sustituido con uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste en -(C₁-C₆)alcoxi, -(C₁-C₆)alquilo y -OH. Como se describe en la presente, el (C₃-C₆)heterocicloalquilo puede ser piperidino o pirrolidino y el -(C₁-C₆)alquilen- puede ser metileno o etileno.

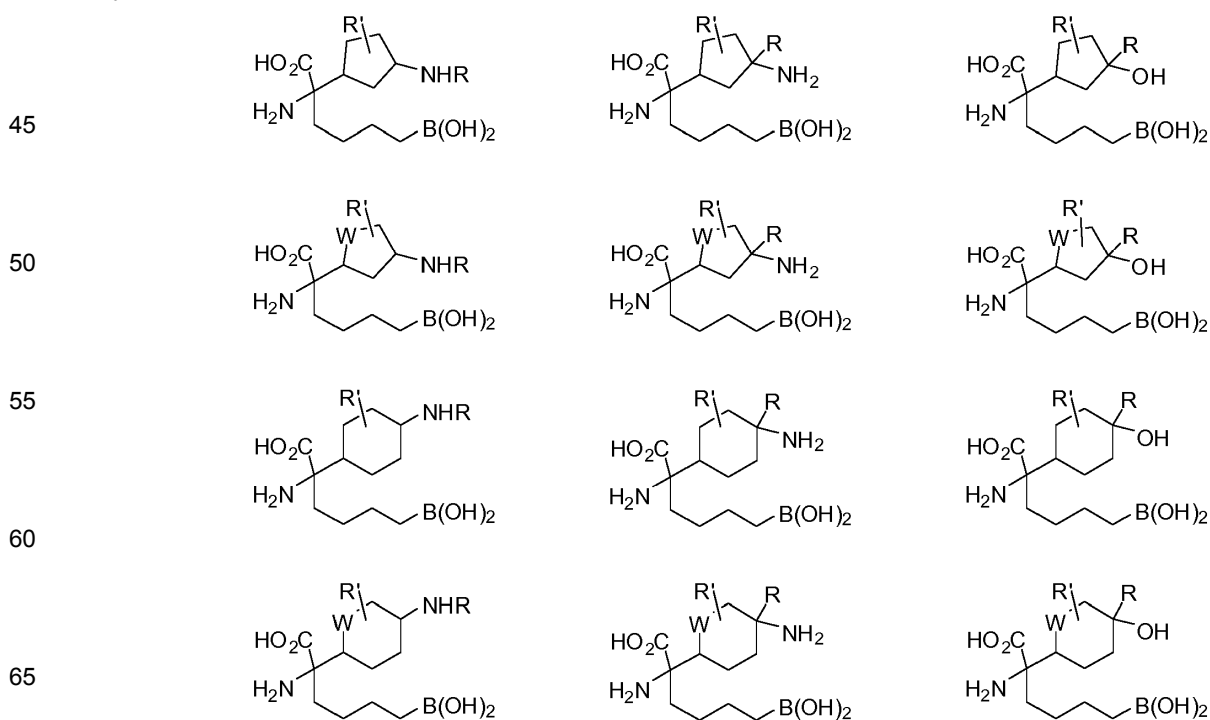
Para los compuestos de Fórmula I, cuando R² es (C₃-C₁₄)heteroaril-(C₁-C₆)alquilen-, R² puede ser un grupo (C₃-C₆)heteroaril-(C₁-C₆)alquilen-. Grupos (C₃-C₆)heteroarilo ilustrativos sin limitación incluyen piridino, bencimidazol, benzotiazol, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, pirimidina, imidazo[1,2-a]piridina, oxazol, isoxazol y furano. En una modalidad de la invención, el -(C₁-C₆)alquilen- puede ser metileno o etileno.

25 Como se describe en la presente, R³ y R⁴ junto con el átomo de boro al que están unidos pueden formar un anillo de 5 o 6 miembros que está total o parcialmente saturado y que contiene opcionalmente 1-3 miembros adicionales del anillo de heteroátomos seleccionados de O, S y N. El anillo es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se define en la presente descripción para R' y R".

Las estructuras cíclicas de este tipo son útiles como formas de profármacos de los compuestos en virtud de que R³ y R⁴ forman un éster cíclico a partir de dioles. Un diol útil a este respecto es el pinacol y otro diol es el pinanodiol. Otros dioles incluyen pero no se limita a neopentilglicol, 1,2-etanodiol, 1,2-propoanodiol, 1,3-propanodiol, 2,3-butanodiol, 1,2-diisopropiletanodiol y 5,6-decanodiol.

También se contemplan compuestos en los que el resto de ácido borónico en la Fórmula I está esterificado con un azúcar. Los compuestos de esta clase también son útiles como profármacos. Los azúcares adecuados incluyen, sin limitación, monosacáridos y disacáridos, por ejemplo, azúcares seleccionados del grupo que consiste en glucosa, manitol y sorbitol.

35 Como se describe en la presente, R² puede ser (C₃-C₁₄)-cicloalquilo, opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes como se define en la presente anteriormente. Los grupos cicloalquilo ilustrativos son ciclohexilo y ciclopentilo. Alternativamente, R² es un (C₃-C₁₄)heterocicloalquilo, tal como heterocicloalquilo cinco o seis miembros. Ejemplos de compuestos de Fórmula I incluyen los de la siguiente tabla, en donde R' se define como anteriormente, R tiene el mismo significado que R' y W es un heteroátomo como se definió anteriormente:

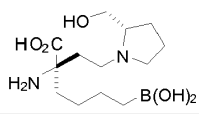
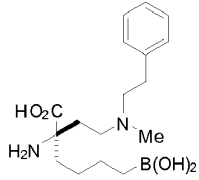
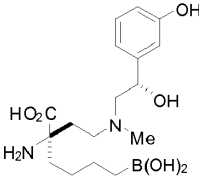
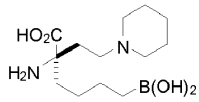
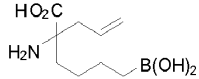
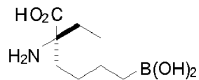
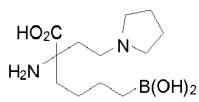
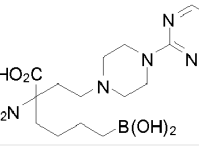
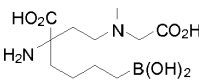
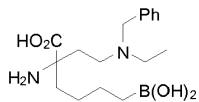


Debe entenderse que el ácido 2-amino-4-borono-2-metilbutanoico está excluido de Fórmula I.

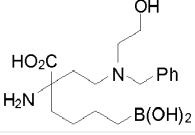
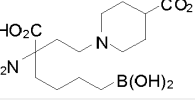
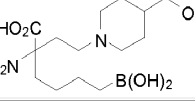
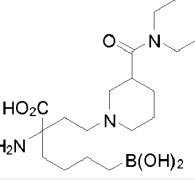
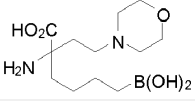
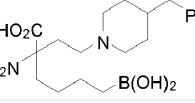
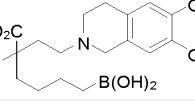
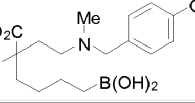
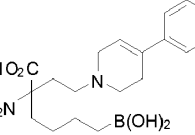
Los compuestos de Fórmula I ilustrativos incluyen los compuestos sin limitación mencionados en la Tabla 1 más abajo. Aunque algunos compuestos ilustrativos se representan con estereoquímica, debe entenderse que la invención incluye todos los estereoisómeros posibles, tales como diastereómeros, de los compuestos.

Tabla 1 (Para referencia)

Ej.	Estructura	Nombre
1		ácido (R)-2-amino-6-borono-2-(2-((S)-3-(hidroximetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)hexanoico
2		ácido (R)-2-amino-6-borono-2-(2-((S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)etil)hexanoico
3		ácido (R)-2-amino-6-borono-2-(2-((R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)etil)hexanoico
4		ácido (R)-2-amino-6-borono-2-(2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etil)hexanoico
5		ácido (R)-2-amino-6-borono-2-(2-((S)-3-hidroxipiperidin-1-il)etil)hexanoico
6		ácido (R)-2-amino-6-borono-2-(2-((3,4-dimetoxifenetil)(metil)amino)etil)hexanoico
7		ácido (R)-2-amino-6-borono-2-(2-((R)-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etil)hexanoico
8		ácido (R)-2-amino-6-borono-2-(2-(tiomorfolinoetil)hexanoico
9		ácido (R)-2-amino-6-borono-2-(2-(4-(2-hidroxi)etil)piperidin-1-il)etil)hexanoico

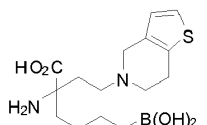
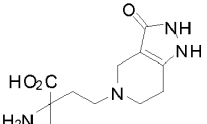
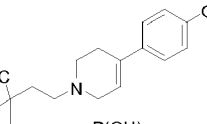
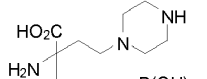
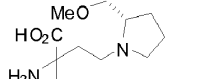
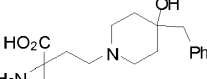
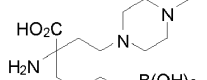
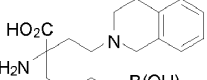
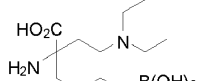
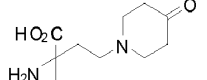
5	10		ácido (R)-2-amino-6-borono-2-(2-((S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etil)hexanoico
10	11		ácido (R)-2-amino-6-borono-2-(2-(metil(fenetil)amino)etil)hexanoico
15	12		ácido (R)-2-amino-6-borono-2-(2-(((S)-2-hidroxi-2-(3-hidroxiifenil)etil)(metil)amino)etil)hexanoico
20	13		ácido (R)-2-amino-6-borono-2-(2-(piperidin-1-il)etil)hexanoico
25	14		ácido 2-alil-2-amino-6-borono-hexanoico
30	15		ácido (S)-2-amino-6-borono-2-etilhexanoico
35	16		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)hexanoico
40	17		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etil)hexanoico
45	18		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-((carboximetil)(metil)amino)etil)hexanoico
50	19		ácido 2-amino-2-(2-(bencil(etil)amino)etil)-6-borono-hexanoico
55			
60			
65			

5

20		ácido 2-amino-2-(2-(bencil(2-hidroxietyl)amino)etyl)-6-borono-hexanoico
21		ácido 1-(3-amino-7-borono-3-carboxiheptil)piperidina-4-carboxílico
22		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)etyl)hexanoico
23		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(3-(dietilcarbamoil)piperidin-1-il)etyl)hexanoico
24		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-morfolinoetyl)hexanoico
25		ácido 2-amino-2-(2-(4-bencilpiperidin-1-il)etyl)-6-borono-hexanoico
26		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etyl)hexanoico
27		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-((4-metoxibencil)(metil)amino)etyl)hexanoico
28		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-fenil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etyl)hexanoico

65

5

29		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)etil)hexanoico
30		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(3-oxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)etil)hexanoico
31		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-(4-metoxifenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etil)hexanoico
32		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(piperazin-1-il)etil)hexanoico
33		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-((S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)etil)hexanoico
34		ácido 2-amino-2-(2-(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)etil)-6-borono-hexanoico
35		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)hexanoico
36		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)hexanoico
37		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(dietilamino)etil)hexanoico
38		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-oxopiperidin-1-il)etil)hexanoico

10

15

20

25

30

35

40

45

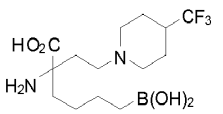
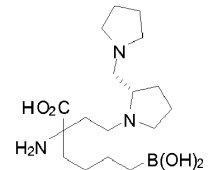
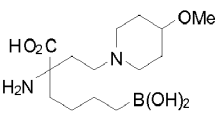
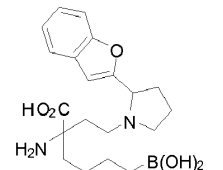
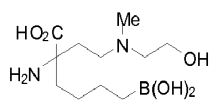
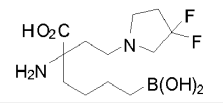
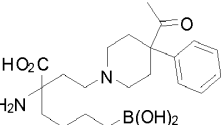
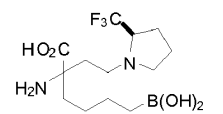
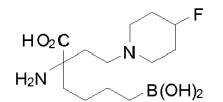
50

55

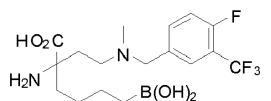
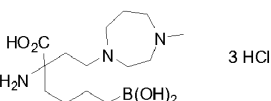
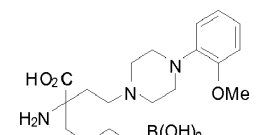
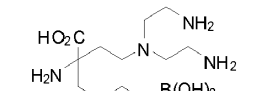
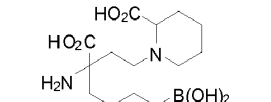
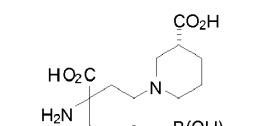
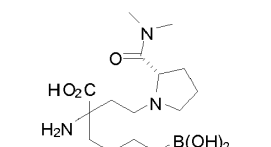
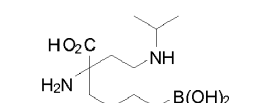
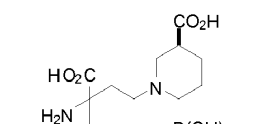
60

65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

39		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)etil)hexanoico
40		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-((S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il)etil)hexanoico
41		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-metoxipiperidin-1-il)etil)hexanoico
42		ácido 2-amino-2-(2-(2-(benzofuran-2-il)pirrolidin-1-il)etil)-6-borono-hexanoico
43		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-((2-hidroxi-etil)(metil)amino)etil)hexanoico
44		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etil)hexanoico
45		ácido 2-(2-(4-acetil-4-fenilpiperidin-1-il)etil)-2-amino-6-borono-hexanoico
46		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-((R)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)etil)hexanoico
47		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-fluoropiperidin-1-il)etil)hexanoico

5

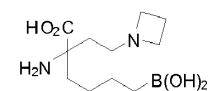
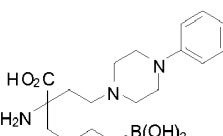
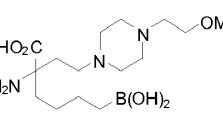
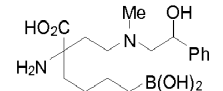
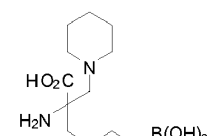
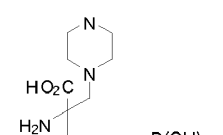
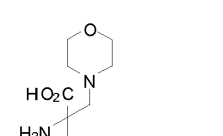
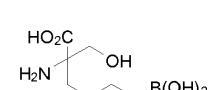
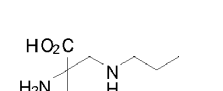
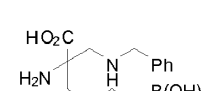
48		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-((4-fluoro-3-(trifluorometil)encil)(metil)amino)etil) hexanoico
49		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(3-metil-1,3-diazepan-1-il)etil)hexanoico 3 HCl
50		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)etil)hexanoico
51		ácido 2-amino-2-(2-(bis(2-aminoetil)amino)etil)-6-borohexanoico
52		ácido 1-(3-amino-7-borono-3-carboxiheptil)piperidina-2-carboxílico
53		ácido (3R)-1-(3-amino-7-borono-3-carboxiheptil)piperidina-3-carboxílico
54		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-((S)-2-(dimetilcarbamoil)pirrolidin-1-il)etil)hexanoico
55		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(isopropilamino)etil)hexanoico
56		ácido (3S)-1-(3-amino-7-borono-3-carboxiheptil)piperidina-3-carboxílico

65

5	57		ácido 1-(3-amino-7-borono-3-carboxiheptil)-4-metilpiperidina-4-carboxílico
10	58		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)etil)hexanoico
15	59		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(3-hidroxiacetidin-1-il)etil)hexanoico
20	60		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(1-butilciclopropilamino)etil)hexanoico
25	61		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(1-(4-metoxibencil)ciclopropilamino)etil)hexanoico
30	62		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin-6(7H)-il)etil)hexanoico
35	63		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(3-(3,4-difluorofenil)propilamino)etil)hexanoico
40	64		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(3-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)propilamino)etil)hexanoico
45			
50			
55			
60			

5	65		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(3-(3-metoxifenil)propilamino)etil)hexanoico
10	66		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(3-(2,4-diclorofenil)propilamino)etil)hexanoico
15	67		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(terc-butilamino)etil)hexanoico
20	68		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(ciclopropilamino)etil)hexanoico
25	69		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-metoxibencilamino)etil)hexanoico
30	70		ácido 2-amino-2-(2-(bencilamino)etil)-6-borono-hexanoico
35	71		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)etil)hexanoico
40	72		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(ciclopentilamino)etil)hexanoico
45	73		ácido 2-amino-2-(2-((2-aminoetil)(bencil)amino)etil)-6-borono-hexanoico
50	74		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-((4-isopropoxibencil)(metil)amino)etil)hexanoico
55			
60			
65			

5

75		ácido 2-amino-2-(2-(azetidin-1-il)etil)-6-borohexanoico
76		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-fenilpiperazin-1-il)etil)hexanoico
77		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etil)hexanoico
78		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-((2-hidroxi-2-feniletil)(metil)amino)etil)hexanoico
79		ácido 2-amino-6-borono-2-(piperidin-1-ilmetil)hexanoico
80		ácido 2-amino-6-borono-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)hexanoico
81		ácido 2-amino-6-borono-2-(morfolinometil)hexanoico
82		ácido 2-amino-6-borono-2-(hidroximetil)hexanoico
83		ácido 2-amino-6-borono-2-((propilamino)metil)hexanoico
84		ácido 2-amino-2-((bencilamino)metil)-6-borohexanoico

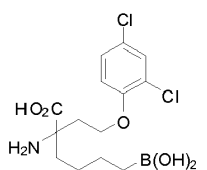
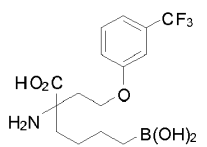
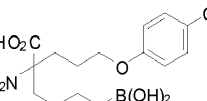
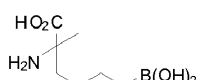
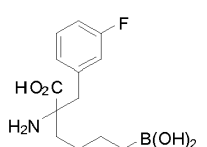
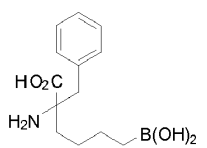
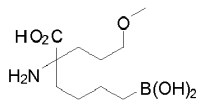
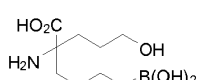
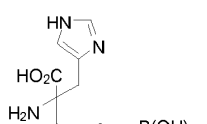
55

60

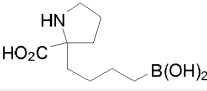
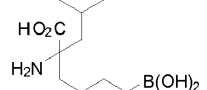
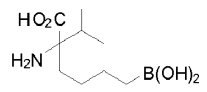
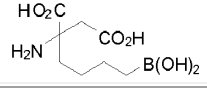
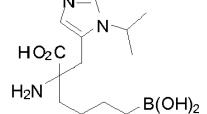
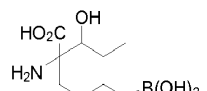
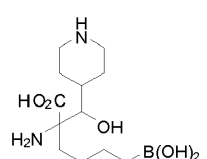
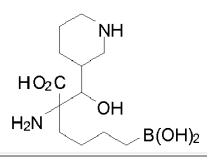
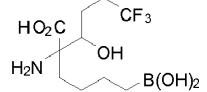
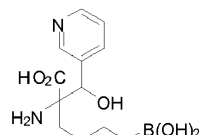
65

5	85		ácido 2-amino-6-borono-2-(((R)-2-hidroxi-propilamino)metil)hexanoico
10	86		ácido 2-amino-6-borono-2-((butilamino)metil)hexanoico
15	87		ácido 2-amino-6-borono-2-((tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)metil)hexanoico
20	88		ácido 2-amino-6-borono-2-(((S)-1-hidroxi-4-metilpentan-2-ilamino)metil)hexanoico
25	89		ácido 2-amino-6-borono-2-(((1S,2R)-2-hidroxi-1,2-difeniletilamino)metil)hexanoico
30	90		ácido 2-amino-6-borono-2-(((S)-1-feniletilamino)metil)hexanoico
35	91		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-((R)-1-hidroxi-propan-2-ilamino)etil)hexanoico
40	92		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-clorofenoxi)etil)hexanoico
45	93		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-metoxifenoxi)etil)hexanoico
50			
55			
60			

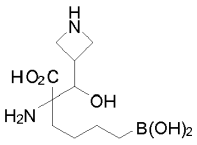
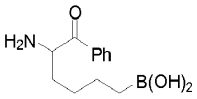
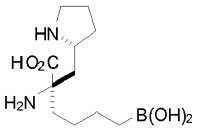
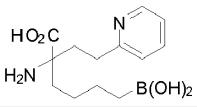
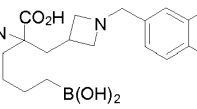
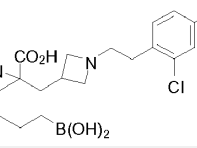
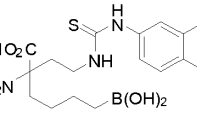
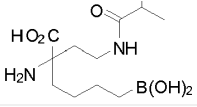
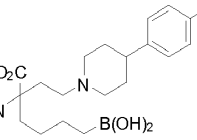
5

5	94		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(2,4-diclorofenoxi)etil)hexanoico
10	95		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(3-(trifluorometil)fenoxi)etil)hexanoico
15	96		ácido 2-amino-6-borono-2-(3-(4-clorofenoxi)propil)hexanoico
20	97		ácido 2-amino-6-borono-2-metilhexanoico
25	98		ácido 2-amino-6-borono-2-(3-fluorobencil)hexanoico
30	99		ácido 2-amino-2-bencil-6-borono-hexanoico
35	100		ácido 2-amino-6-borono-2-(3-metoxipropil)hexanoico
40	101		ácido 2-amino-6-borono-2-(3-hidroxipropil)hexanoico
45	102		ácido 2-((1H-imidazol-4-il)metil)-2-amino-6-borono-hexanoico
50			
55			
60			
65			

ES 2 729 936 T3

5	103		ácido 2-(4-boronobutil)pirrolidina-2-carboxílico
10	104		ácido 2-amino-6-borono-2-isobutilhexanoico
15	105		ácido 2-amino-6-borono-2-isopropilhexanoico
20	106		ácido 2-amino-2-(4-boronobutil)succínico
25	107		ácido 2-amino-6-borono-2-((1-isopropil-1H-imidazol-5-il)metil)hexanoico
30	108		ácido 2-amino-6-borono-2-(1-hidroxiopropil)hexanoico
35	109		ácido 2-amino-6-borono-2-(hidroxi(piperidin-4-il)metil)hexanoico
40	110		ácido 2-amino-6-borono-2-(hidroxi(piperidin-3-il)metil)hexanoico
45	111		ácido 2-amino-2-(4-boronobutil)-6,6,6-trifluoro-3-hidroxihexanoico
50	112		ácido 2-amino-6-borono-2-(hidroxi(piridin-3-il)metil)hexanoico
55	111		
60	112		
65			

5

<p>113</p>		<p>ácido 2-amino-2-(azetidin-3-il(hidroxi)metil)-6-borono-hexanoico</p>
<p>114</p>		<p>ácido 5-amino-6-oxo-6-fenilhexilborónico</p>
<p>115</p>		<p>ácido (R)-2-amino-6-borono-2-((R)-pirrolidin-2-ilmetil)hexanoico</p>
<p>116</p>		<p>ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(piridin-2-il)etil)hexanoico</p>
<p>117</p>		<p>ácido 2-amino-6-borono-2-((1-(3,4-diclorobencil)azetidin-3-il)metil)hexanoico</p>
<p>118</p>		<p>ácido 2-amino-6-borono-2-((1-(2,4-diclorofenetil)azetidin-3-il)metil)hexanoico</p>
<p>119</p>		<p>ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(3-(3,4-diclorofenil)tioureido)etil)hexanoico</p>
<p>120</p>		<p>ácido 2-amino-6-borono-2-(2-isobutiramidoetil)hexanoico</p>
<p>121</p>		<p>ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)etil)hexanoico</p>

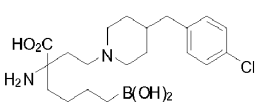
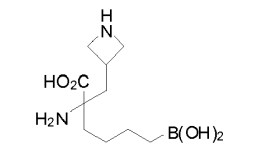
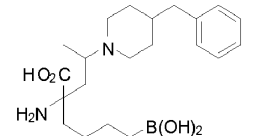
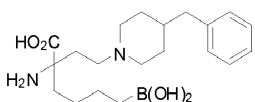
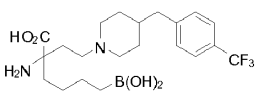
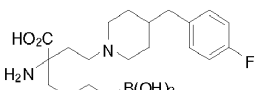
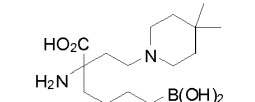
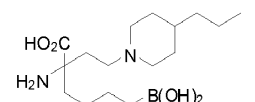
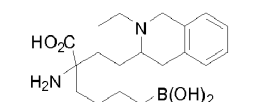
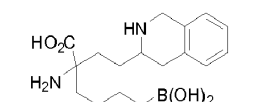
50

55

60

65

5

122		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-(4-clorobencil)piperidin-1-il)etil)hexanoico
123		ácido 2-amino-2-(azetidín-3-ilmetil)-6-borono-hexanoico
124		ácido 2-amino-2-(2-(4-bencilpiperidin-1-il)propil)-6-borono-hexanoico
125		ácido 2-amino-2-(2-(4-bencilpiperidin-1-il)etil)-6-borono-hexanoico
126		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-1-il)etil)hexanoico
127		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il)etil)hexanoico
128		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)etil)hexanoico
129		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-propilpiperidin-1-il)etil)hexanoico
130		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-3-il)etil)hexanoico
131		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-3-il)etil)hexanoico

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

5

10

15

20

25

30

35

40

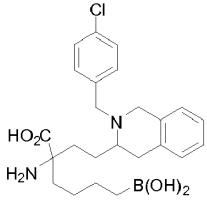
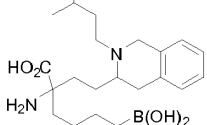
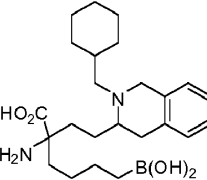
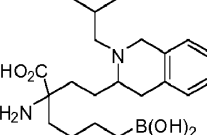
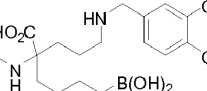
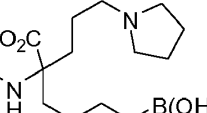
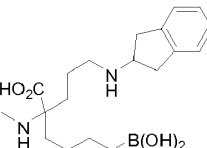
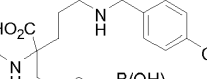
45

50

55

60

65

132		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(2-(4-clorobencil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)etil)hexanoico
133		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(2-isopentil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)etil)hexanoico
134		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(2-(ciclohexilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)etil)hexanoico
135		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(2-isobutil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)etil)hexanoico
136		ácido 6-borono-2-(3-(3,4-diclorobencilamino)propil)-2-(metilamino)hexanoico
137		ácido 6-borono-2-(metilamino)-2-(3-(pirrolidin-1-il)propil)hexanoico
138		ácido 6-borono-2-(3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)propil)-2-(metilamino)hexanoico
139		ácido 6-borono-2-(3-(4-clorobencilamino)propil)-2-(metilamino)hexanoico

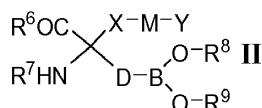
5

140		ácido 2-amino-6-borono-2-(3-(2,4-diclorofenilamino)propil)hexanoico	
10	141		ácido 2-amino-6-borono-2-(3-(3,4-diclorobencilamino)propil)hexanoico
15	142		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-(4-clorobencil)piperidin-1-il)etil)hexanoico
20	143		ácido 2-amino-6-borono-2-(2-((S)-pirrolidin-2-il)etil)hexanoico
25	144		ácido 6-borono-2-(metilamino)-2-(2-((S)-pirrolidin-2-il)etil)hexanoico
30	145		ácido 6-borono-2-(4-clorobencilamino)hexanoico
35	146		ácido 6-borono-2-(metilamino)hexanoico
40	147		ácido 2-amino-6-borono-2-(3-(piperidin-1-il)propil)hexanoico
45	148		ácido 6-borono-2-(metilamino)-2-(3-(piperidin-1-il)propil)hexanoico
50	149		ácido 6-borono-2-(metilamino)-2-(2-(piperidin-1-il)etil)hexanoico
55	149		ácido 6-borono-2-(metilamino)-2-(2-(piperidin-1-il)etil)hexanoico
60			

65

Compuestos de Fórmula II

La presente invención también se refiere a compuestos de acuerdo con la Fórmula II.



5

Para los compuestos de Fórmula II, el sustituyente X se selecciona del grupo que consiste en (C₃-C₁₄)-cicloalquileo y un (C₃-C₁₄)heterocicloalquileo. La variable M se selecciona del grupo que consiste en un enlace, (C₁-C₆)alquileo-, -O-, -C(O)-, -C(S)-, -C(O)NH-, -C(S)NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- y -NR'-.

10

El sustituyente Y en la Fórmula II se selecciona del grupo que consiste en H, (C₁-C₁₄)alquilo, -NR'R'', hidroxi(C₁-C₆)alquileo, (C₃-C₁₄)-cicloalquilo, (C₃-C₁₄)-cicloalquilo-(C₁-C₆)alquileo, (C₃-C₁₄)arilo, (C₃-C₁₄)aril-(C₁-C₆)alquileo, (C₃-C₁₄)heterocicloalquilo, (C₃-C₁₄)heterocicloalquilo-(C₁-C₆)alquileo, (C₃-C₁₄)heteroarilo, (C₃-C₁₄)heteroaril-(C₁-C₆)alquileo, (C₃-C₁₄)heteroaril-(C₃-C₆)heterocicloalquileo-, (C₃-C₁₄)aril-(C₃-C₁₄)heterocicloalquileo-, (C₃-C₁₄)aril-(C₁-C₆)alquilo-(C₃-C₁₄)heterocicloalquileo-, (C₃-C₁₄)heteroaril-(C₁-C₆)alquilo-(C₃-C₁₄)heterocicloalquileo- y (C₃-C₁₄)heterocicloalquilo-(C₁-C₆)alquilo-(C₃-C₁₄)heterocicloalquileo-.

15

20

Para ciertos compuestos de Fórmula II, D es butileno, X es un (C₃-C₁₄)heterocicloalquileo, M se selecciona del grupo que consiste en un enlace, (C₁-C₆)alquileo-, -O-, -C(O)-, -C(S)-, -C(O)NH-, -C(S)NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NR'- y -C=NR'¹¹- y Y se selecciona del grupo que consiste en (C₃-C₁₄)heteroarilo, (C₃-C₁₄)cicloalquilo, (C₃-C₁₄)arilo, (C₃-C₁₄)aril-(C₁-C₆)alquileo y (C₃-C₁₄)heteroaril-(C₁-C₆)alquileo. De acuerdo con otra modalidad, sin embargo, M se selecciona del grupo que consiste en -C(O)-, -C(S)-, -C(O)NH-, -C(S)NH-, -S(O)₂- y -NR'-.

25

Para ciertos compuestos de Fórmula II cuando M es -NR'-, el sustituyente R' puede ser un grupo metileno o un grupo etileno. Alternativamente, R' es -C(O)-(C₁-C₈)alquileo, tal como -C(O)-metileno.

30

Los compuestos ilustrativos de Fórmula II incluyen sin limitación los ilustrados en la Tabla 1-A más abajo. Aunque algunos compuestos ilustrativos se representan con estereoquímica, debe entenderse que la invención incluye todos los estereoisómeros posibles, tales como diastereómeros, de los compuestos.

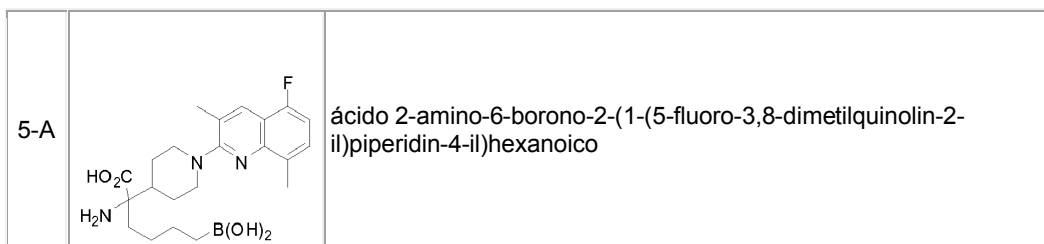
35

Tabla 1-A

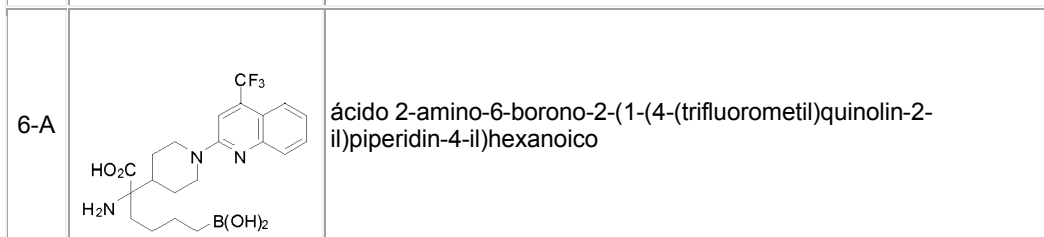
Ej.	Estructura	Nombre
1-A		ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-il)hexanoico
2-A		ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)hexanoico
3-A		ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(2-(trifluorometil)quinolin-4-il)piperidin-4-il)hexanoico
4-A		ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(6-clorobenzo[d]oxazol-2-il)piperidin-4-il)hexanoico

65

5

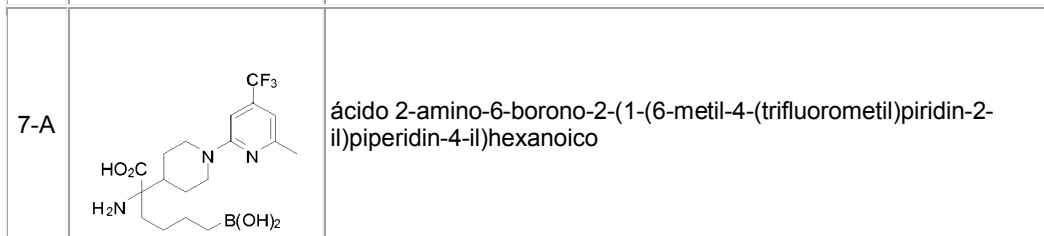


10



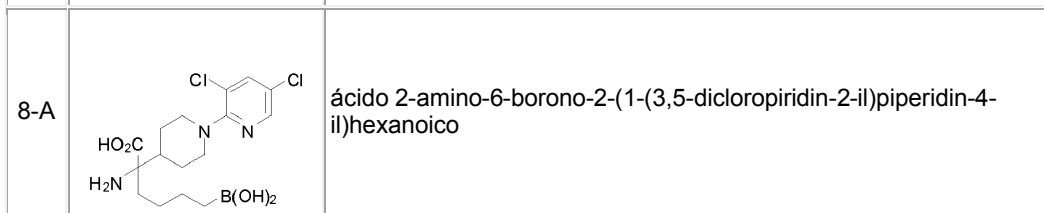
15

20



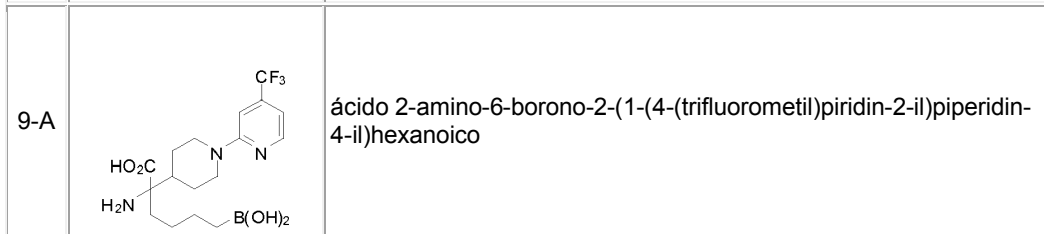
25

30



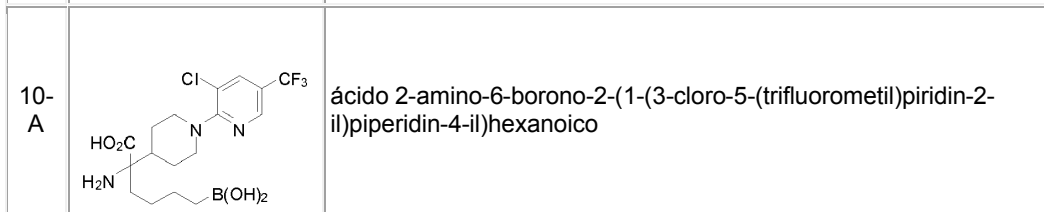
35

40

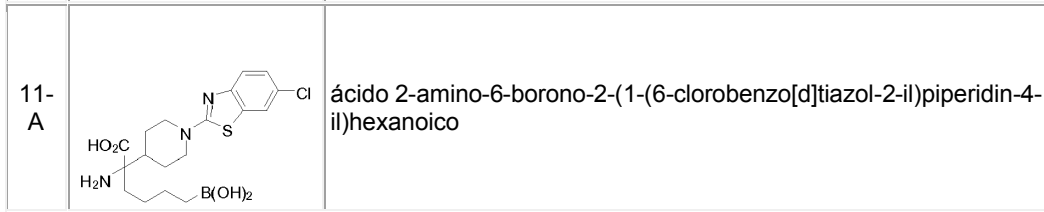


45

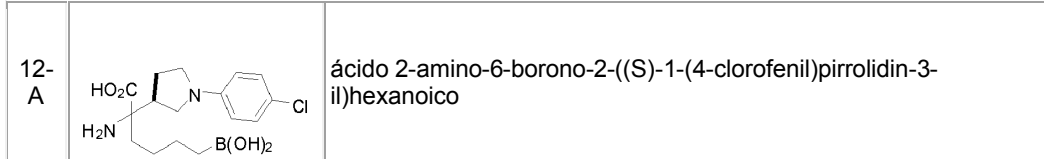
50



55

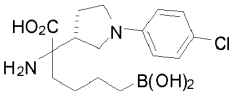
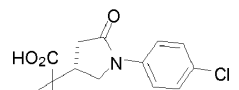
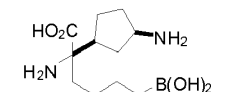
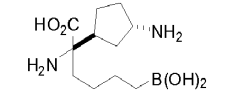
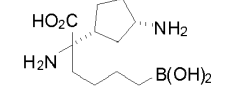
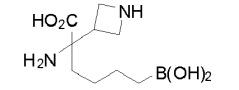
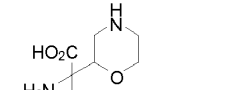
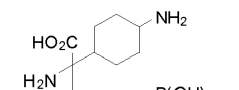
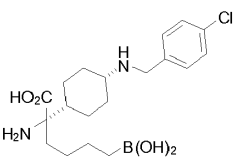
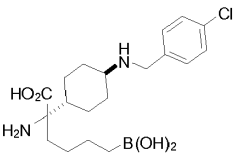


60

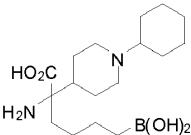
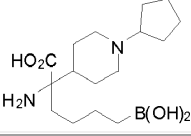
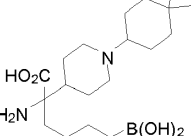
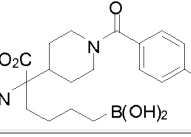
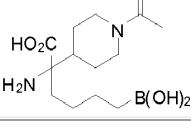
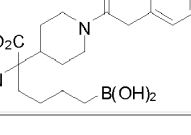
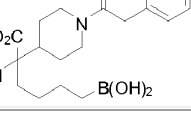
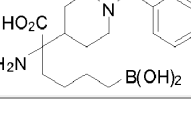



65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

13-A		ácido 2-amino-6-borono-2-((R)-1-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il)hexanoico
14-A		ácido 2-amino-6-borono-2-((R)-1-(4-clorofenil)-5-oxopirrolidin-3-il)hexanoico
15-A		ácido (R)-2-amino-2-((1S,3R)-3-aminociclopentil)-6-boronohexanoico
16-A		ácido (R)-2-amino-2-((1S,3S)-3-aminociclopentil)-6-boronohexanoico
17-A		ácido (S)-2-amino-2-((1R,3S)-3-aminociclopentil)-6-boronohexanoico
18-A		ácido 2-amino-2-(azetidín-3-il)-6-boronohexanoico
19-A		ácido 2-amino-6-borono-2-(morfolín-2-il)hexanoico
20-A		ácido 2-amino-2-(4-aminociclohexil)-6-boronohexanoico
21-A		ácido (S)-2-amino-6-borono-2-((1s,4R)-4-(4-clorobencilamino)ciclohexil)hexanoico
22-A		ácido (S)-2-amino-6-borono-2-((1r,4S)-4-(4-clorobencilamino)ciclohexil)hexanoico

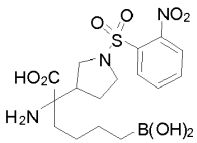
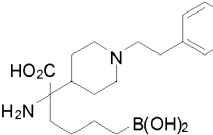
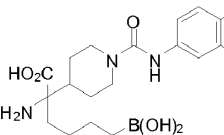
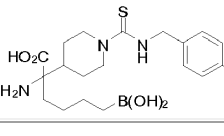
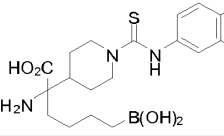
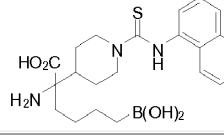
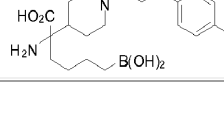
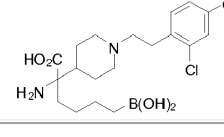
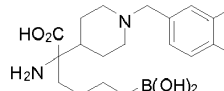
5

<p>23-A</p>		<p>ácido 2-amino-6-borono-2-(1-ciclohexilpiperidin-4-il)hexanoico</p>	
<p>10</p>	<p>24-A</p>		<p>ácido 2-amino-6-borono-2-(1-ciclopentilpiperidin-4-il)hexanoico</p>
<p>15</p>	<p>25-A</p>		<p>ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(4,4-dimetilciclohexil)piperidin-4-il)hexanoico</p>
<p>20</p>	<p>26-A</p>		<p>ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(4-clorobenzoil)piperidin-4-il)hexanoico</p>
<p>25</p>	<p>27-A</p>		<p>ácido 2-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-amino-6-borohexanoico</p>
<p>35</p>	<p>28-A</p>		<p>ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(2-(4-fluorofenil)acetil)piperidin-4-il)hexanoico</p>
<p>40</p>	<p>29-A</p>		<p>ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(2-(4-clorofenil)acetil)piperidin-4-il)hexanoico</p>
<p>45</p>	<p>30-A</p>		<p>ácido 2-amino-2-(1-benzoilpiperidin-4-il)-6-borohexanoico</p>
<p>50</p>	<p>30-A</p>		<p>ácido 2-amino-2-(1-benzoilpiperidin-4-il)-6-borohexanoico</p>
<p>55</p>	<p>30-A</p>		<p>ácido 2-amino-2-(1-benzoilpiperidin-4-il)-6-borohexanoico</p>
<p>60</p>	<p>30-A</p>		<p>ácido 2-amino-2-(1-benzoilpiperidin-4-il)-6-borohexanoico</p>

65

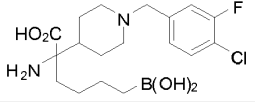
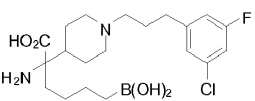
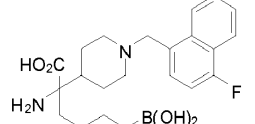
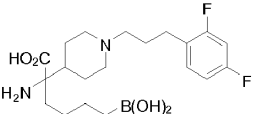
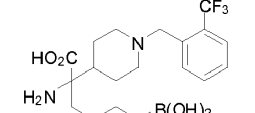
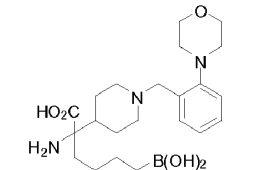
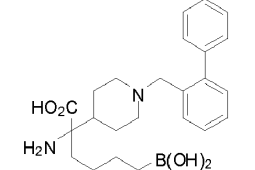
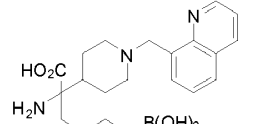
5	31-A		ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(4-clorobencilcarbamoyl)piperidin-4-il)hexanoico
10	32-A		ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(4-clorofenilcarbamoyl)piperidin-4-il)hexanoico
15	33-A		ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(4-fluorofenilcarbamoyl)piperidin-4-il)hexanoico
20	34-A		ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(4-clorofenilcarbamotioil)piperidin-4-il)hexanoico
25	35-A		ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(4-clorofenilcarbamotioil)pirrolidin-3-il)hexanoico
30	36-A		ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(4-clorofenilcarbamoyl)pirrolidin-3-il)hexanoico
35	37-A		ácido 2-amino-6-borono-2-((R)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-3-il)hexanoico
40	38-A		ácido 2-amino-6-borono-2-((R)-1-(4-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-3-il)hexanoico
45	39-A		ácido 2-amino-6-borono-2-((R)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-3-il)hexanoico
50			
55			
60			
65			

5

<p>40-A</p>		<p>ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(2-nitrofenilsulfonil)pirrolidin-3-il)hexanoico</p>	
<p>10</p>	<p>41-A</p>		<p>ácido 2-amino-6-borono-2-(1-fenilpiperidin-4-il)hexanoico</p>
<p>15</p>	<p>42-A</p>		<p>ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(3,4-diclorofenilcarbamoil)piperidin-4-il)hexanoico</p>
<p>20</p>	<p>43-A</p>		<p>ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(4-clorobencilcarbamoil)piperidin-4-il)hexanoico</p>
<p>25</p>	<p>44-A</p>		<p>ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(3-cloro-4-metilfenilcarbamoil)piperidin-4-il)hexanoico</p>
<p>30</p>	<p>45-A</p>		<p>ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(naftalen-1-ilcarbamoil)piperidin-4-il)hexanoico</p>
<p>35</p>	<p>46-A</p>		<p>ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(3-(4-clorofenil)propil) piperidin-4-il)hexanoico</p>
<p>40</p>	<p>47-A</p>		<p>ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(2,4-diclorofenil) piperidin-4-il)hexanoico</p>
<p>45</p>	<p>48-A</p>		<p>ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(3,4-difluorobencil) piperidin-4-il)hexanoico</p>
<p>50</p>			
<p>55</p>			
<p>60</p>			

65

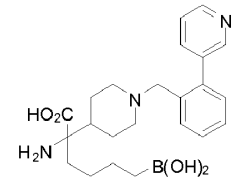
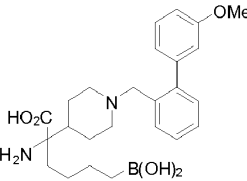
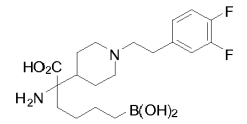
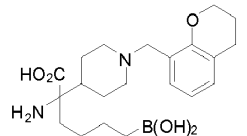
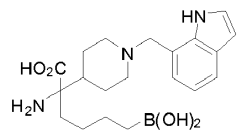
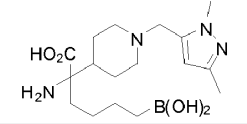
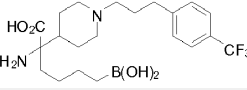
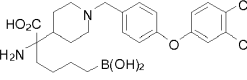
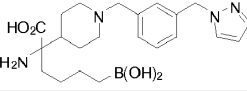
5

<p>49-A</p>		<p>ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(4-cloro-3-fluorobencil)piperidin-4-il)hexanoico</p>
<p>50-A</p>		<p>ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(3-(3-cloro-5-fluorofenil)propil)piperidin-4-il)hexanoico</p>
<p>51-A</p>		<p>ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(4-fluoronaftalen-1-il)metil)piperidin-4-il)hexanoico</p>
<p>52-A</p>		<p>ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(3-(2,4-difluorofenil)propil)piperidin-4-il)hexanoico</p>
<p>53-A</p>		<p>ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(2-(trifluorometil)bencil) piperidin-4-il)hexanoico</p>
<p>54-A</p>		<p>ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(2-morfolinobencil)piperidin-4-il)hexanoico</p>
<p>55-A</p>		<p>ácido 2-amino-2-(1-(bifenil-2-ilmetil)piperidin-4-il)-6-borono-hexanoico</p>
<p>56-A</p>		<p>ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(quinolin-8-ilmetil)piperidin-4-il)hexanoico</p>

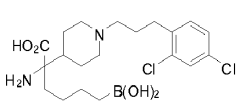
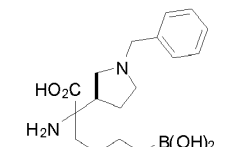
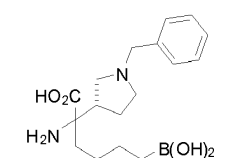
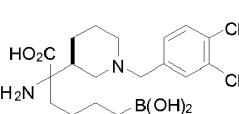
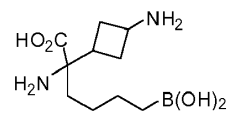
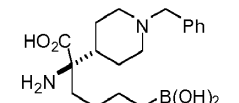
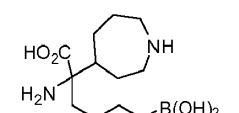
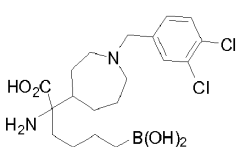
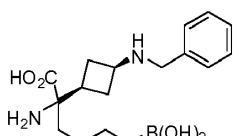
60

65

5

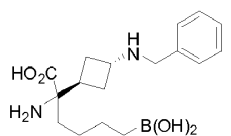
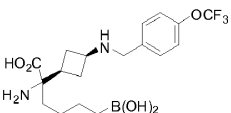
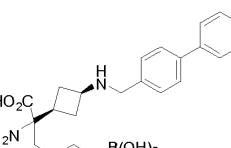
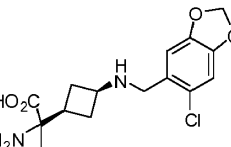
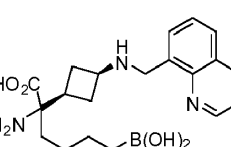
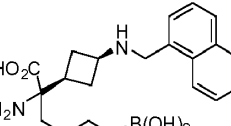
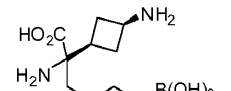
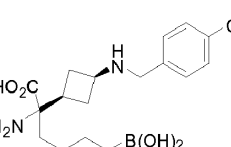
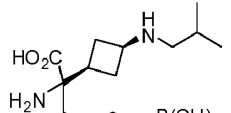
5	57-A		ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(2-(piridin-3-il)bencil)piperidin-4-il)hexanoico
10	58-A		ácido 2-amino-6-borono-2-(1-((3'-metoxibifenil-2-il)metil)piperidin-4-il)hexanoico
15	59-A		ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(3,4-difluorofenetil)piperidin-4-il)hexanoico
20	60-A		ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(croman-8-ilmetil)piperidin-4-il)hexanoico
25	61-A		ácido 2-(1-((1H-indol-7-il)metil)piperidin-4-il)-2-amino-6-borono-hexanoico
30	62-A		ácido 2-amino-6-borono-2-(1-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil)piperidin-4-il)hexanoico
35	63-A		ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)piperidin-4-il)hexanoico
40	64-A		ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(4-(3,4-diclorofenoxi)bencil)piperidin-4-il)hexanoico
45	65-A		ácido 2-(1-(3-((1H-pirazol-1-il)metil)bencil)piperidin-4-il)-2-amino-6-borono-hexanoico
50			
55			
60			
65			

5

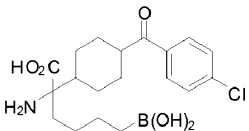
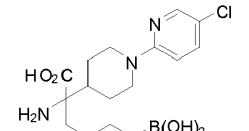
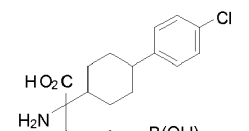
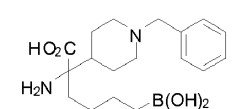
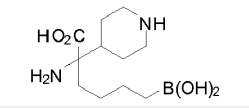
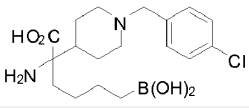
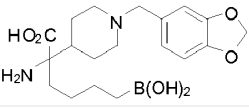
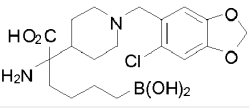
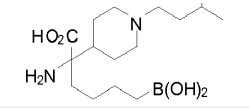
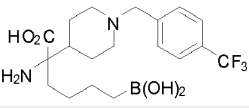
<p>66-A</p>		<p>ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(3-(2,4-diclorofenil)propil)piperidin-4-il)hexanoico</p>
<p>67-A</p>		<p>ácido 2-amino-2-((R)-1-bencilpirrolidin-3-il)-6-boronohexanoico</p>
<p>68-A</p>		<p>ácido 2-amino-2-((S)-1-bencilpirrolidin-3-il)-6-boronohexanoico</p>
<p>69-A</p>		<p>ácido 2-amino-6-borono-2-((S)-1-(3,4-diclorobencil)piperidin-3-il)hexanoico</p>
<p>70-A</p>		<p>ácido 2-amino-2-(3-aminociclobutil) -6-boronohexanoico</p>
<p>71-A</p>		<p>ácido (R)-2-amino-2-(1-bencilpiperidin-4-il)-6-boronohexanoico</p>
<p>72-A</p>		<p>ácido 2-amino-2-(azepan-4-il)-6-boronohexanoico</p>
<p>73-A</p>		<p>ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(3,4-diclorobencil)azepan-4-il) hexanoico</p>
<p>74-A</p>		<p>ácido cis-2-amino-2-(3-(bencilamino)ciclobutil)-6-boronohexanoico</p>

65

5

<p>75-A</p>		<p>ácido trans-2-amino-2-(3-(benzilamino)ciclobutil)-6-borono-hexanoico</p>	
<p>10</p>	<p>76-A</p>		<p>ácido cis-2-amino-6-borono-2-(3-(4-(trifluorometoxi)benzilamino)ciclobutil)hexanoico</p>
<p>15</p>	<p>77-A</p>		<p>ácido cis 2-amino-2-(3-(bifenil-4-ilmetilamino)ciclobutil)-6-borono-hexanoico</p>
<p>20</p>	<p>78-A</p>		<p>ácido cis-2-amino-6-borono-2-(3-((6-clorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metilamino)ciclobutil)hexanoico</p>
<p>25</p>	<p>79-A</p>		<p>ácido cis-2-amino-6-borono-2-(3-(quinolin-8-ilmetilamino)ciclobutil)hexanoico</p>
<p>30</p>	<p>80-A</p>		<p>ácido cis-2-amino-6-borono-2-(3-(naftalen-1-ilmetilamino)ciclobutil)hexanoico</p>
<p>35</p>	<p>81-A</p>		<p>ácido cis-2-amino-2-(3-aminociclobutil)-6-borono-hexanoico</p>
<p>40</p>	<p>82-A</p>		<p>ácido cis-2-amino-6-borono-2-(3-(4-clorobencilamino)ciclobutil)hexanoico</p>
<p>45</p>	<p>83-A</p>		<p>ácido cis-2-amino-6-borono-2-(3-(isobutilamino)ciclobutil)hexanoico</p>
<p>50</p>			
<p>55</p>			
<p>60</p>			
<p>65</p>			

5

84-A		ácido 2-amino-6-borono-2-(4-(4-clorobenzoil)ciclohexil)hexanoico
85-A		ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(5-cloropiridin-2-il)piperidin-4-il)hexanoico
86-A		ácido 2-amino-6-borono-2-(4-(4-clorofenil)ciclohexil)hexanoico
87-A		ácido 2-amino-2-(1-bencilpiperidin-4-il)-6-borohexanoico
88-A		ácido 2-amino-6-borono-2-(piperidin-4-il)hexanoico
89-A		ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(4-clorobencil)piperidin-4-il)hexanoico
90-A		ácido 2-amino-2-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)piperidin-4-il)-6-borohexanoico
91-A		ácido 2-amino-2-(1-((6-clorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)piperidin-4-il)hexanoico
92-A		ácido 2-amino-6-borono-2-(1-isopentilpiperidin-4-il)hexanoico
93-A		ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)hexanoico

10

15

20

25

30

35

40

45

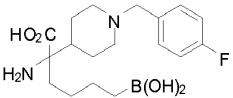
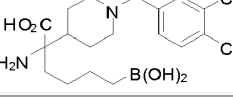
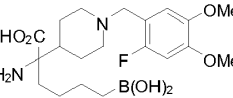
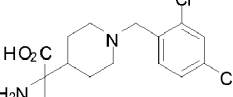
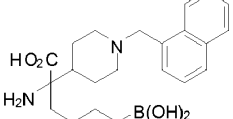
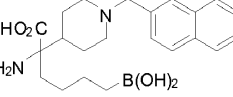
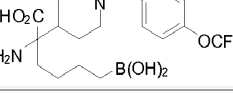
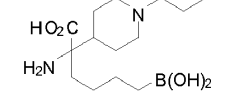
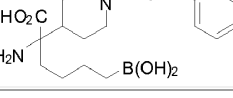
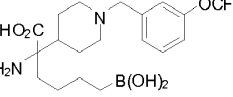
50

55

60

65

5

94-A		ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il)hexanoico
95-A		ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il)hexanoico
96-A		ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(2-fluoro-4,5-dimetoxibencil)piperidin-4-il)hexanoico
97-A		ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(2,4-diclorobencil)piperidin-4-il)hexanoico
98-A		ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(naftalen-1-ilmetil)piperidin-4-il)hexanoico
99-A		ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(naftalen-2-ilmetil)piperidin-4-il)hexanoico
100-A		ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(4-(trifluorometoxi)bencil)piperidin-4-il)hexanoico
101-A		ácido 2-amino-6-borono-2-(1-propilpiperidin-4-il)hexanoico
102-A		ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(3-fenilpropil)piperidin-4-il)hexanoico
103-A		ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(3-(trifluorometoxi)bencil)piperidin-4-il)hexanoico

60

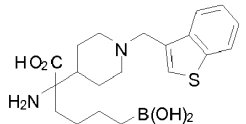
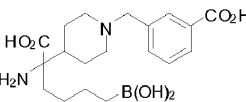
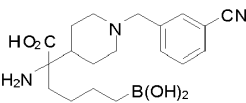
65

5

10

15

20

<p>104-A</p>		<p>ácido 2-amino-2-(1-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)piperidin-4-il)-6-borono-hexanoico</p>
<p>105-A</p>		<p>ácido 3-((4-(1-amino-5-borono-1-carboxipentil)piperidin-1-il)metil)benzoico</p>
<p>106-A</p>		<p>ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(3-cianobencil)piperidin-4-il)hexanoico</p>

Composiciones farmacéuticas y dosificaciones

25

La presente invención se dirige en parte a las formulaciones farmacéuticas de los compuestos de Fórmula II y el uso de las formulaciones inventivas para tratar afecciones patológicas asociadas con un desequilibrio de la actividad de la arginasa o la función inadecuada de las enzimas arginasas. En un aspecto, la presente invención proporciona una terapia de combinación en la que a un paciente o sujeto que necesita terapia se le administra una formulación de un compuesto de Fórmula II en combinación con uno o más compuestos que tienen actividades biológicas similares o diferentes.

30

De acuerdo con un aspecto de la rutina de terapia de combinación, una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula II puede administrarse por separado a un paciente o sujeto que lo necesite de una dosis terapéuticamente eficaz del fármaco de combinación. La persona experta en la técnica reconocerá que las dos dosis pueden administrarse dentro de horas o días entre sí o que las dos dosis pueden administrarse juntas.

35

Las afecciones de enfermedad ilustrativas para las cuales se puede administrar una terapia de combinación de acuerdo con la presente invención incluyen cualquiera de las afecciones más específicamente descritas a continuación. Estas incluyen sin limitación enfermedades del corazón, hipertensión, trastornos sexuales, trastornos gástricos, trastornos autoinmunes, infecciones parasitarias, trastornos pulmonares, trastornos de la relajación del músculo liso y trastornos hemolíticos.

40

Los compuestos adecuados que pueden usarse en combinación con un compuesto de Fórmula II incluyen, sin limitación:

Disfunción eréctil: sildenafil, vardenafil, tadalafilo y alprostadil.

45

Hipertensión pulmonar / Hipertensión: epoprostenol, iloprost, bosentan, amlodipino, diltiazem, nifedipino, ambrisentan y warfarina.

50

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

Arteroesclerosis: atorvastatina, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, rosuvastatina, gemfibrozilo, fenofibrato, ácido nicotínico, clopidogrel.

55

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con la Fórmula II o sal farmacéuticamente aceptables, solvatos, estereoisómeros o tautómeros, en mezcla con un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la composición contiene además, de acuerdo con prácticas aceptadas de composición farmacéutica, uno o más agentes terapéuticos adicionales, excipientes, diluyentes, adyuvantes, estabilizantes, emulsionantes, conservantes, colorantes, tampones o agentes que imparten sabor farmacéuticamente aceptable.

60

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende un compuesto seleccionado de los ilustrados en la Tabla 1-A, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero o tautómero del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

65

Las composiciones orales adecuadas de acuerdo con la invención incluyen, sin limitación, comprimidos, tabletas, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires.

- 5 Se incluyen en el alcance de la invención composiciones farmacéuticas adecuadas para dosis unitarias únicas que comprenden un compuesto de la invención, su estereoisómero, sal, solvato, hidrato o tautómero farmacéuticamente aceptable y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 10 Las composiciones de la invención adecuadas para uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Por ejemplo, las formulaciones líquidas de los compuestos de la invención pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables del inhibidor de arginasa.
- 15 Para composiciones de comprimidos de compuestos de Fórmula II, el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos se usa para la fabricación de comprimidos. Ejemplos de esos excipientes incluyen sin limitación diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granuladores y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o acacia y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden recubrirse mediante técnicas de recubrimiento conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, proporcionar una acción terapéutica sostenida durante un período de tiempo deseado. Por ejemplo, puede emplearse un material de retraso en el tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.
- 20
- 25 Las formulaciones para uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina duras en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, como cápsulas de gelatina blandas en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio aceite, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.
- 30 Para suspensiones acuosas, el compuesto de la invención se mezcla con excipientes adecuados para mantener una suspensión estable. Ejemplos de tales excipientes incluyen carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidropropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma de acacia.
- 35 Las suspensiones orales también pueden contener agentes dispersantes o humectantes, como la fosfátida natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga. por ejemplo, heptadecaetilenoicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol como monooleato de polioxietileno sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietileno sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.
- 40
- 45 Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo los ingredientes activos en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral como la parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico.
- 50 Se pueden agregar agentes edulcorantes, como los que se exponen más arriba, y agentes saborizantes para proporcionar preparaciones orales agradables al paladar. Estas composiciones pueden conservarse por la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.
- 55 Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua pueden proporcionar el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados se ilustran por aquellos ya mencionados anteriormente. Los excipientes adicionales, por ejemplo los agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes, también pueden estar presentes.
- 60 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de araquís, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas naturales, por ejemplo, goma arábiga o goma de tragacanto, fosfátidos naturales, por ejemplo soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietileno sorbitán. Las emulsiones además pueden
- 65 contener agentes saborizantes y edulcorantes.

Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propileno glicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones pueden contener además un demulcente, un conservante y agentes saborizantes y colorantes. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de un inyectable estéril, una suspensión acuosa o una suspensión oleaginoso. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida mediante el uso de agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados los cuales se mencionaron anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico y parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y una solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos, estériles, se emplean convencionalmente como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito cualquier aceite fijo suave puede emplearse incluyendo los monodiglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tal como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de los inyectables.

Los compuestos que se ajustan a la Fórmula II también pueden administrarse en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirán en el recto para liberar el fármaco. Ejemplos de estos materiales son manteca de cacao y polietilenglicol.

Las composiciones para administraciones parenterales se administran en un medio estéril. Dependiendo del vehículo usado y la concentración del fármaco en la formulación, la formulación parenteral puede ser una suspensión o una solución que contenga el fármaco disuelto. Los adyuvantes tales como anestésicos locales, conservantes y agentes tampones también pueden añadirse a las composiciones parenterales.

Síntesis de compuestos

Los compuestos de la invención se preparan usando cualquier número de las metodologías generales descritas a continuación y pueden adaptarse a la síntesis de compuestos no descritos específicamente. La elección de una metodología sintética adecuada se guía por la elección del compuesto de Fórmula II deseado y la naturaleza de los grupos funcionales presentes en el producto intermedio y final. Por lo tanto, los protocolos de protección/desprotección selectiva pueden ser necesarios durante la síntesis, dependiendo de los grupos funcionales específicos deseados y los grupos protectores que se están usando. Una descripción de tales grupos protectores y cómo introducirlos y eliminarlos se encuentra en: Protective Groups in Organic Synthesis, Tercera Edición, T. W. Green and P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Nueva York, 1999, Ilustrativos de las metodologías sintéticas generales usadas para preparar los compuestos de Fórmula I o de Fórmula II son los que se detallan a continuación.

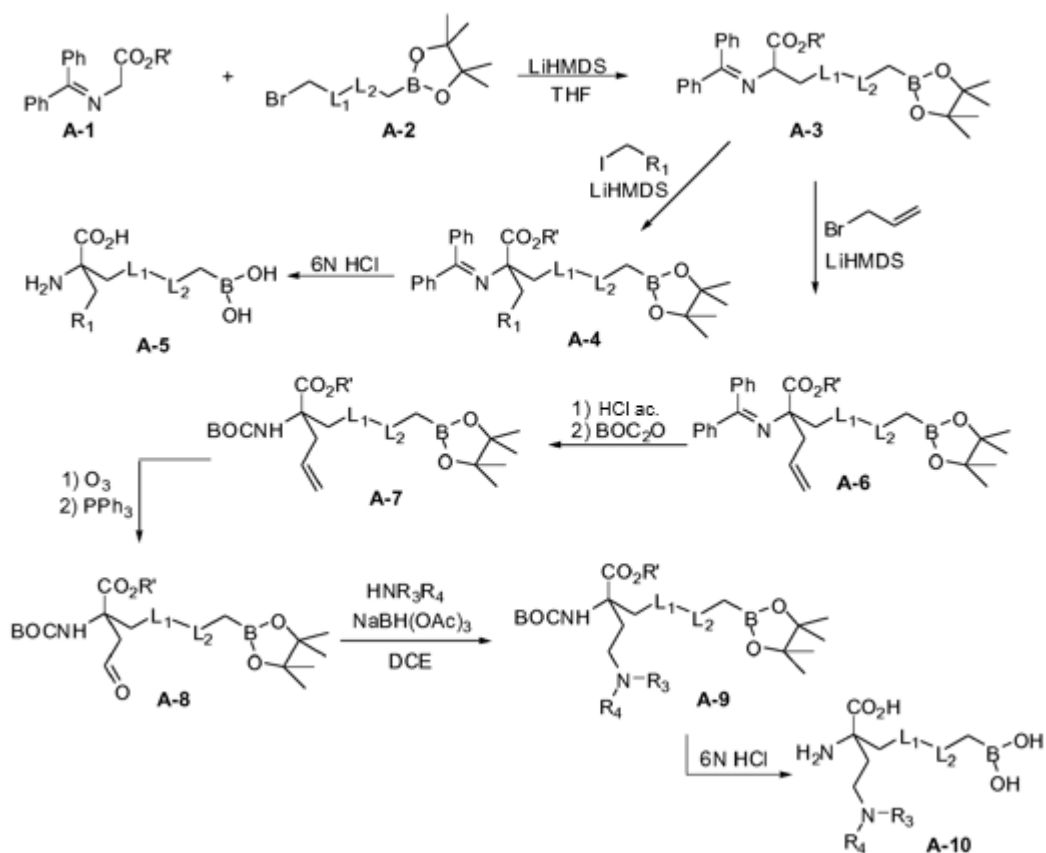
I. Síntesis de compuesto de Fórmula I

Los compuestos de Fórmula I donde $D-B(OR^3)(OR^4)$ es $-CH_2-L_1-L_2-CH_2-B(OH)_2$ y R_2 es un grupo alquilo sustituido, puede prepararse convenientemente usando una glicina benzofenona imina éster como se ilustra en el Esquema A que se describe a continuación. En este método, el aminoácido de partida imina A-1 puede comprarse o prepararse mediante la reacción de benzofenona imina con el éster de aminoácido deseado (O'Donnell, M. J., Aldrichimica Acta, 2001, 34, 3-15). La alquilación de A-1 en el Esquema A con el electrófilo A-2 usando condiciones de alquilación típicas como la bis(trimetilsilil) amida de litio, LDA o hidruro de sodio en un solvente aprótico polar como THF proporciona el producto monoalquilado A-3. Pueden usarse condiciones de reacción similares para introducir el segundo sustituyente para proporcionar el intermedio A-4. La hidrólisis posterior proporciona el compuesto objetivo A-5 (Esquema A).

En algunos casos, puede ser preferible o necesario construir uno o ambos sustituyentes de aminoácidos en un proceso de varias etapas. Un ejemplo de esto se proporciona en el Esquema A, donde se usa bromuro de alilo en la segunda etapa de alquilación que proporciona el intermedio A-6 bajo las condiciones de alquilación descritas anteriormente. Tras la eliminación de la benzofenona y la posterior protección de la amina, la olefina terminal se oxida para dar el aldehído intermedio A-8.

El grupo de aldehído altamente versátil puede usarse para preparar una amplia variedad de compuestos objetivo. Un uso conveniente es en las reacciones de aminación reductora como se muestra en el Esquema A. Aquí, el tratamiento con la amina deseada y un agente reductor como el cianoborohidruro de sodio proporciona el intermedio A-9 de amina, que después de la hidrólisis, proporciona los compuestos objetivo A-10. Dependiendo del grupo funcional específico deseado, pueden requerirse ciertos grupos protectores.

Esquema A



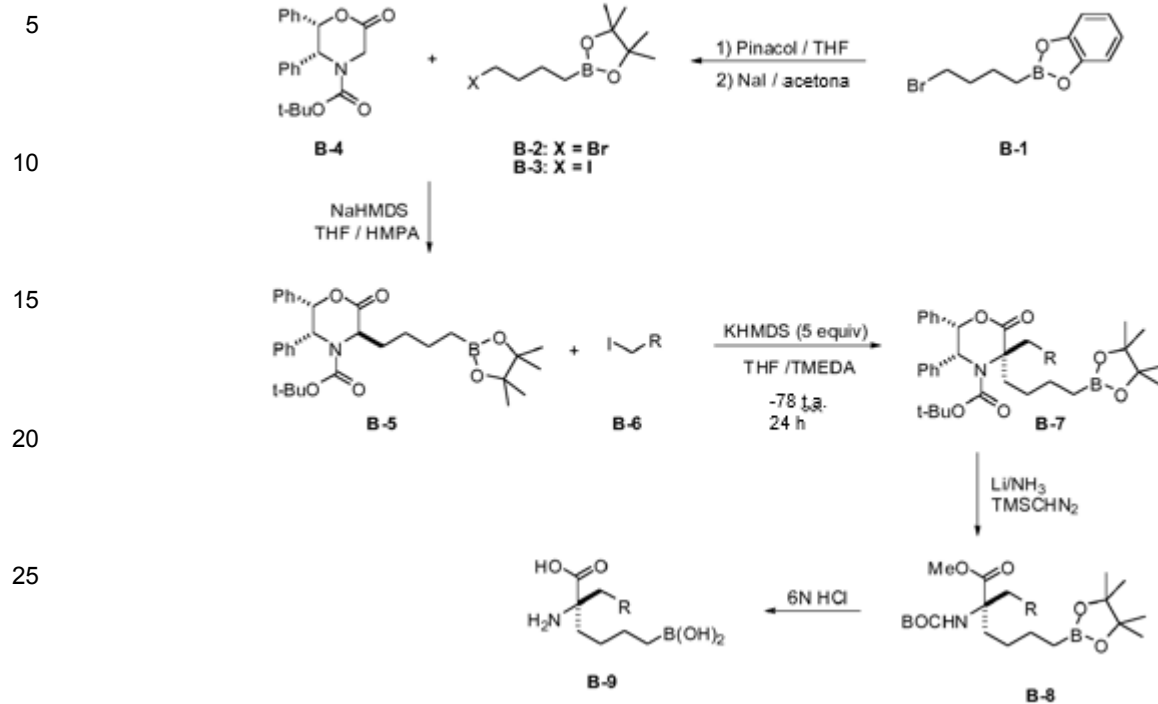
Alternativamente, en el caso de que un electrófilo de ácido borónico protegido no esté disponible o sea incompatible con el protocolo sintético, los compuestos de Fórmula I pueden sintetizarse al reemplazar el electrófilo A-2 con una olefina terminal seguido por la introducción de boro en una etapa posterior luego de la alquilación usando química de hidroboración.

Para la síntesis enantioselectiva de compuestos de Fórmula I, se puede usar una variedad de diferentes enfoques sintéticos. Por consiguiente, en una modalidad, una cetona se usa ópticamente en lugar de la benzofenona aquiral. Ver, por ejemplo, Tabcheh y otros *Tetrahedron* 1991, 47, 4611-4618 y Belokon y otros *Angew Chem, Int Ed* 2001, 40, 1948-1951.

Alternativamente, la inducción asimétrica puede lograrse en la segunda reacción de alquilación mediante el uso de un catalizador quiral. Ver, por ejemplo, Ooi y otros. *Tet Lett.* 2004, 45, 1675-1678; Ohshima y otros *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 125, 11206-11207; y, Belokon y otros *Tetrahedron* 2001, 57, 2491-2498.

En otra modalidad, la enantioselectividad puede introducirse mediante el uso de una oxazinona ópticamente pura para sintetizar compuestos de Fórmula I (Dastlik, K. A.; Sundermeier, U., Johns, D. M.; Chen, Y.; Williams, R. M. *Synlett* 2005, 4, 693-696). Este enfoque se ilustra en el Esquema B.

Esquema B



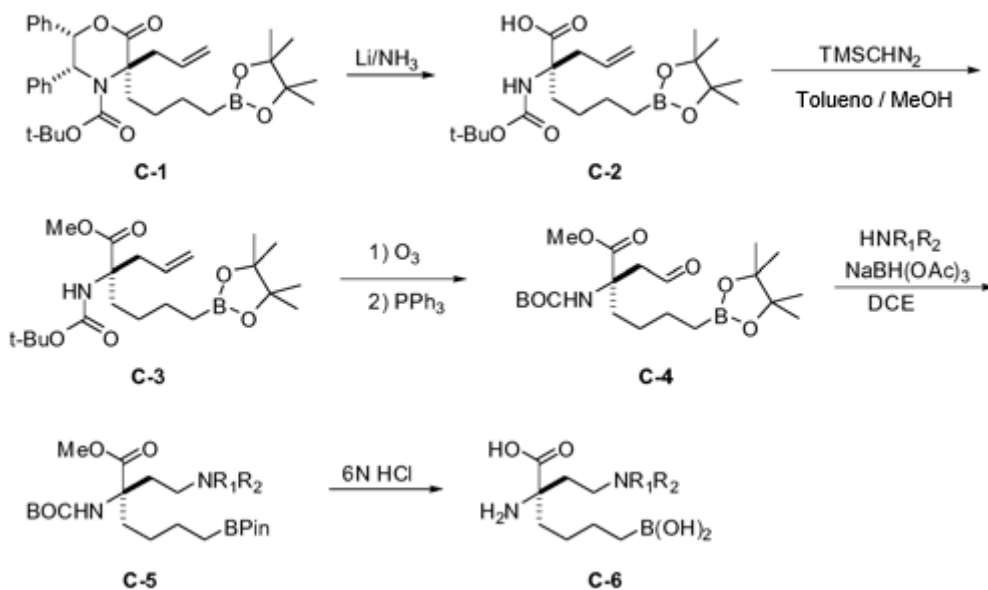
En este caso, la oxazinona B-4 ópticamente activa se usa para dirigir estereoselectivamente las alquilaciones secuenciales para formar el intermedio B-7. Estas alquilaciones pueden llevarse a cabo bajo condiciones de reacción específicas para el electrófilo que se usa (por ejemplo B-2, B-3 y B-6). Los enfoques alternativos para sintetizar B-5 y B-7 incluyen la reacción aldólica que implica el acoplamiento de un aldehído con la oxazinona seguido por la reducción del doble enlace resultante. Los compuestos de la invención se obtienen por descomposición de la oxazinona disustituida seguido por la eliminación de los grupos protectores. Así, escindir el heterociclo de oxazinona a través de hidrogenación o usando una reducción de metal alcalino/ amoniaco seguido por el tratamiento del intermedio B-8 con ácido acuoso proporciona el aminoácido B-9 disustituido objetivo.

Si se desea un ácido butanoborónico como uno de los sustituyentes en el producto electrófilo final, puede usarse B-2 o B-3 como un agente alquilante. B-2 puede prepararse fácilmente a partir de B-1 por tratamiento con pinacol en THF. Si se desea el intermedio de yodo B-3, éste puede prepararse a partir del bromuro correspondiente mediante tratamiento con yoduro de sodio en acetona.

Alternativamente, la síntesis conlleva la modificación de uno o ambos sustituyentes después de las etapas de alquilación. Esto puede ser necesario cuando la funcionalidad deseada en el producto final no es compatible con las condiciones de reacción de alquilación o si el sustituyente deseado no se introduce convenientemente como un electrófilo debido a una reactividad limitada. Un ejemplo se ilustra en el Esquema C, en donde se usa yoduro de alilo como un agente alquilante eficiente y luego modificado después de la escisión del sistema de anillos de oxazinona. En este ejemplo, el intermedio de alilo C-1 se trata con litio en amoniaco para eliminar el anillo de oxazinona. El ácido resultante puede protegerse como el éster C-3 y posteriormente tratarse con ozono para dar el aldehído correspondiente.

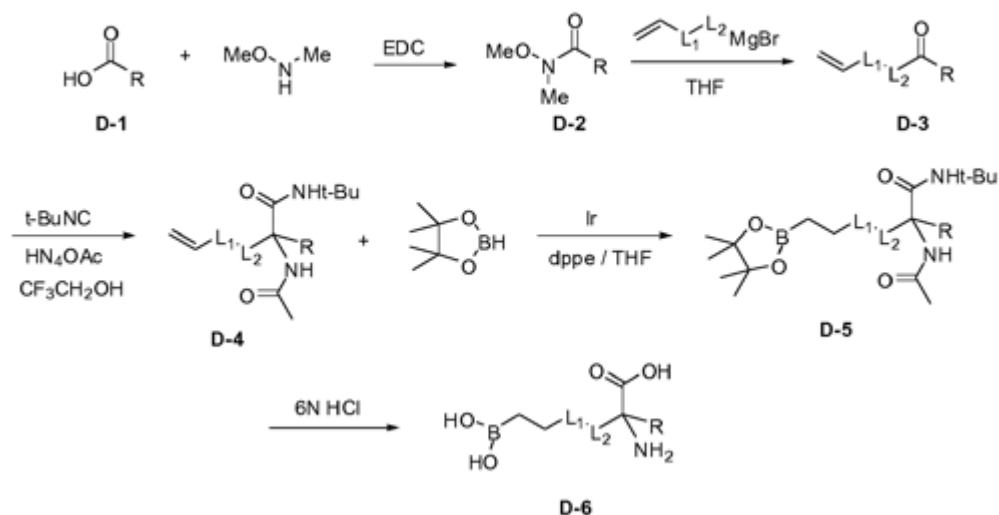
El aldehído (C-4) es un grupo funcional muy flexible y puede usarse en muchos tipos de reacciones para preparar una amplia variedad de análogos diferentes. Como un ejemplo, se puede usar en reacciones de aminación reductora para preparar compuestos con los sustituyentes de amina R1 y R2 como en el intermedio C-5. Los compuestos objetivos finales (C-6) pueden obtenerse después de la desprotección de los restos éster, amino y ácido borónico.

Esquema C



En otra modalidad, las síntesis de algunos compuestos de Fórmula I emplean la reacción de Ugi. (Doemling, A., Chem. Rev. 2006, 106, 17-89. Este método se ilustra en el Esquema D. En la reacción de Ugi, una cetona o aldehído (D-3) se trata con un isocianato como el isocianato de terc-butilo y una fuente de amina como el acetato de amonio para dar directamente el derivado de aminoácido con el ácido carboxílico y amina protegidos como una terc-butilamida y acetamida respectivamente. En esta reacción, se pueden usar diferentes isocianatos y fuentes de amina dependiendo de la amina deseada y los grupos protectores de ácido carboxílico deseados. Si se desean productos ópticamente activos, se pueden usar isocianatos ópticamente puros quirales y fuentes de amina. Las reacciones usando estos reactivos pueden ser enantioselectivas, o al menos proporcionar mezclas diastereoméricas de productos que pueden separarse fácilmente.

Esquema D



La síntesis del intermediario clave D-3 puede completarse usando una amplia variedad de métodos. Un método muy conveniente usa ácido carboxílico D-1. En este método el ácido carboxílico se activa y se acopla con metoximetilamina para formar la amida D-2 de Weinreb. Este puede completarse usando una amplia variedad de reactivos de acoplamiento como EDC, DCC o PyBOP, o directamente desde el cloruro ácido de D-1, La amida de Weinreb puede convertirse a la cetona deseada haciéndolo reaccionar con el reactivo de Grignard apropiado para obtener el intermedio D-3.

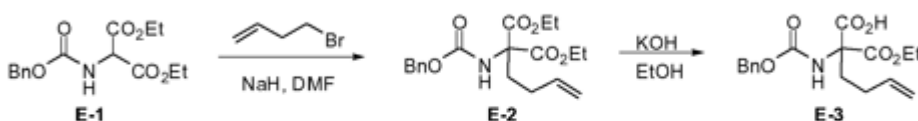
Una vez que se completa la reacción de Ugi, la olefina terminal puede tratarse con una fuente de borano, como el pinacolborano, para introducir el resto de ácido borónico. La desprotección final del compuesto intermedio D-5 da el compuesto objetivo D-6.

5 Muchos ejemplos con un sustituyente aminometileno en la posición α pueden prepararse convenientemente usando el método ilustrado en el Esquema E. Aquí un material de partida de aminomalonato como E-1. Donde la amina está protegida como un bencil carbamato (Cbz) y los ácidos están protegidos como ésteres, se usa para generar el derivado E-2 del aminoácido disustituido a través de la alquilación con 4-bromobuteno. La hidrólisis selectiva del diéster con hidróxido de potasio en etanol produce el éster ácido E-3. La reducción selectiva del ácido carboxílico usando un cloroformiato y borohidruro de sodio proporciona el alcohol E-4 que puede protegerse con dimetoxipropano y un ácido orgánico como el ácido toluenosulfónico. La hidroboração de E-5 con pinacolborano da E-6. Que después de la desprotección proporciona el alcohol E-7. La oxidación del alcohol proporciona el aldehído intermedio E-8. Que después de la aminación reductora y la desprotección final da el compuesto E-11 objetivo.

15

Esquema E

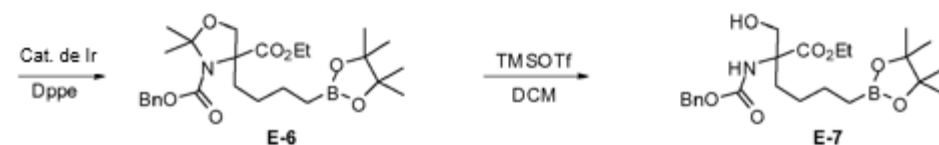
20



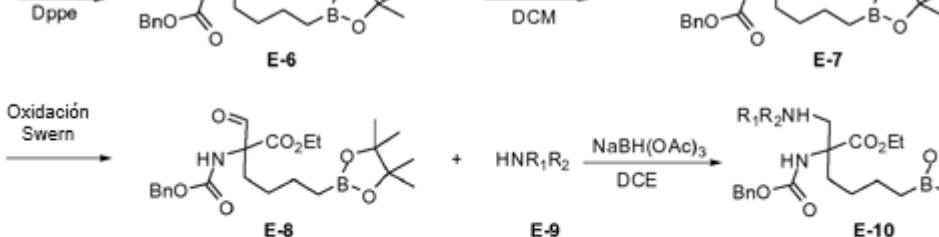
25



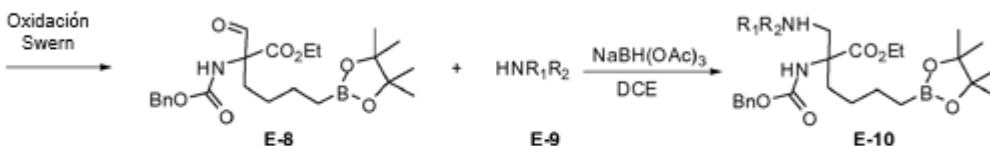
30



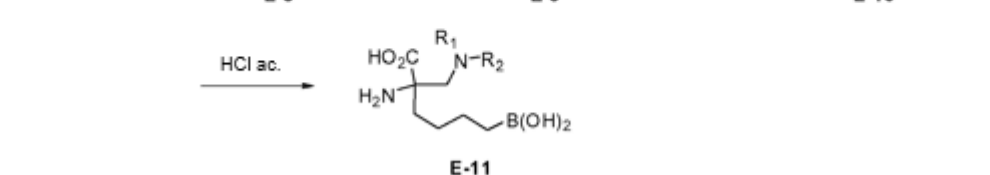
35



40



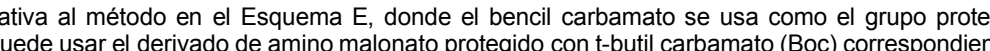
45



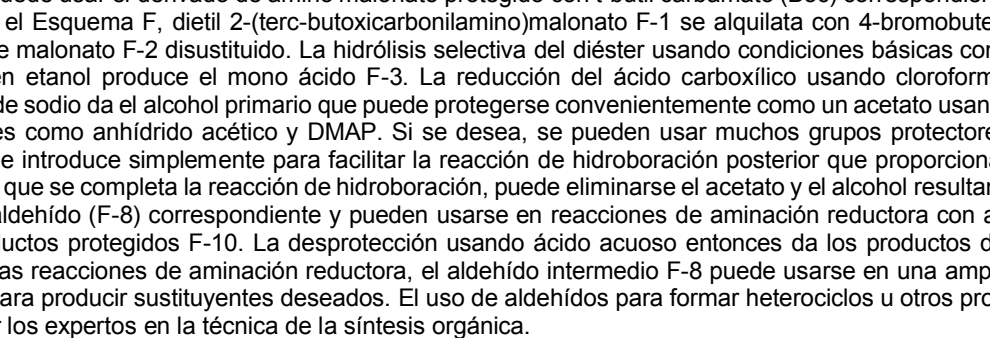
50



55



60

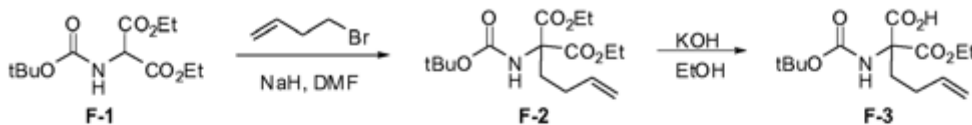


65

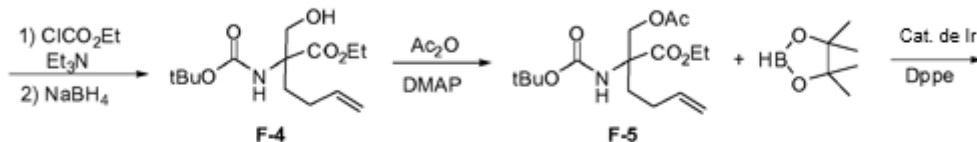
Como alternativa al método en el Esquema E, donde el bencil carbamato se usa como el grupo protector de amina, también se puede usar el derivado de amino malonato protegido con t-butil carbamato (Boc) correspondiente. Aquí, como se ilustra en el Esquema F, dietil 2-(terc-butoxicarbonilamino)malonato F-1 se alquila con 4-bromobuteno para dar el intermedio de malonato F-2 disustituido. La hidrólisis selectiva del diéster usando condiciones básicas como el hidróxido de potasio en etanol produce el mono ácido F-3. La reducción del ácido carboxílico usando cloroformiato de etilo y borohidruro de sodio da el alcohol primario que puede protegerse convenientemente como un acetato usando condiciones estándar tales como anhídrido acético y DMAP. Si se desea, se pueden usar muchos grupos protectores alternativos. Este grupo se introduce simplemente para facilitar la reacción de hidroboração posterior que proporciona el intermedio F-6. Una vez que se completa la reacción de hidroboração, puede eliminarse el acetato y el alcohol resultante (F-7) puede oxidarse al aldehído (F-8) correspondiente y pueden usarse en reacciones de aminación reductora con amina F-9 para obtener productos protegidos F-10. La desprotección usando ácido acuoso entonces da los productos deseados F-11. Además de las reacciones de aminación reductora, el aldehído intermedio F-8 puede usarse en una amplia variedad de reacciones para producir sustituyentes deseados. El uso de aldehídos para formar heterociclos u otros productos es bien conocido por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica.

Esquema F

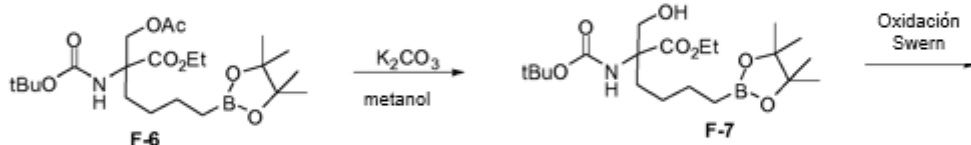
5



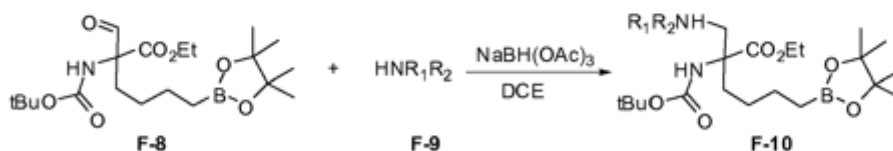
10



15

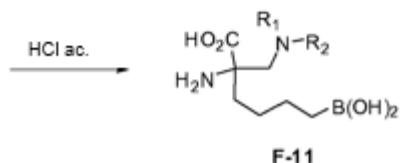


20



25

30



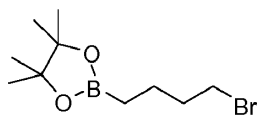
Los expertos en la técnica reconocerán que los materiales de partida y las condiciones de reacción pueden variar, la secuencia de las reacciones se puede alterar y las etapas adicionales empleadas para producir los compuestos abarcados por la presente invención, como se muestra en los siguientes ejemplos. En algunos casos, puede ser necesario la protección de algunas funcionalidades reactivas para alcanzar algunas de las transformaciones anteriores. En general, la necesidad de tales grupos protectores, así como las condiciones necesarias para unir y eliminar tales grupos, resultará evidente a aquellos con experiencia en la técnica de la síntesis orgánica.

La preparación de los compuestos de Fórmula I se ilustra además por los siguientes ejemplos.

Compuestos ilustrativos de Fórmula I

Ejemplo de referencia 1: preparación de dihidrocloruro del ácido (r)-2-amino-6-borono-2-(2-((s)-3-(hidroximetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1h)-il)etil)hexanoico

50

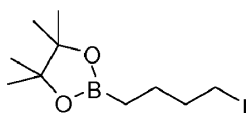


Etapa 1: 2-(4-bromobutyl)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Después de calentar suavemente hasta derretir, catecol éster del ácido 4-bromo-1-butilborónico (112,2 g, 0,44 mol, 1,0 equiv), mientras estaba bajo una corriente de nitrógeno, se añadió a un matraz de fondo redondo de 500 mL de 3 cuellos, se diluyó con THF recientemente destilado (150 mL, 3,0 M) y se trató con pinacol (104,0 g, 0,88 mol, 2 equiv) en una porción. Después de agitar por 16 h bajo una atmósfera de nitrógeno la solución resultante se concentró. El producto crudo se diluyó con heptano (500 mL) y se enfrió en un baño de hielo-agua. Después de 1 h, el catecol precipitado se eliminó por filtración y la solución restante se filtró a través de una almohadilla corta de gel de sílice (500 g) humedecida con heptano. Después de eluir con soluciones de 5 % acetato de etilo en heptano (700 mL) y 10 % acetato de etilo en heptano (700 mL), el filtrado se concentró para dar 2-(4-bromobutyl)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como un aceite incoloro (112,7 g, 97 %). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3,38 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 1,90 - 1,78 (m, 2 H), 1,58 - 1,44 (m, 2 H), 1,26 (s, 12 H), 0,78 (t, J = 7,5 Hz, 2 H); ESI-LCMS m/z calcul. para C₁₀H₂₀BBrO₂: esperado 262,1; encontrado 263,1 (M + H)⁺.

65

Etapa 2: 2-(4-iodobutyl)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

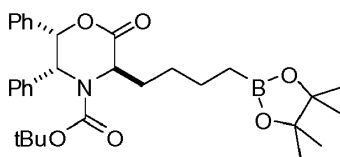


5

Mientras estaba bajo una atmósfera de nitrógeno, una solución de 2-(4-bromobutil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (46,2 g, 0,176 mol, 1,0 equiv) y yoduro de sodio (52,8 g, 0,35 mol, 2 equiv) en acetona (176 mL, 1,0 M) se calentó hasta 50 °C por 4 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente la solución se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con heptano (200 mL) y se filtró a través de una almohadilla corta de gel de sílice (300 g) humedecida con heptano. Después de eluir con una solución de 10 % acetato de etilo en heptano (500 mL) el filtrado se concentró para dar 2-(4-yodobutil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como un aceite incoloro (53,5 g, 98 %). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3,18 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,90 -1,78 (m, 2 H), 1,58-1,44 (m, 2 H), 1,24 (s, 12 H), 0,79 (t, J = 7,5 Hz, 2 H); ESI-LCMS m/z calcul. para C₁₀H₂₀BO₂: esperado 310,1; encontrado 311,1 (M + H)⁺.

15 Etapa 3: (3R,5R,6S)-terc-butil 2-oxo-5,6-difenil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)butil)morfolina-4-carboxilato

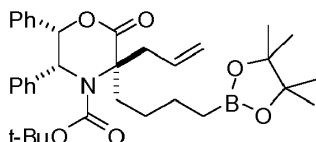
20



25 Una solución de (2S,3R)-terc-butil 6-oxo-2,3-difenilmorfolina-4-carboxilato (4,69 g, 13,27 mmol) y 2-(4-yodobutil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (d 1,38, 5,96 mL, 8,23 g, 26,5 mmol, 2 equiv) en THF (66 mL, 0,2 M) y HMPA (6,6 mL) se enfrió hasta -78 °C y se trató con sodio bis(trimetilsilil)amida (14,6 mL, 1,0 M, 1,1 equiv) en forma de gotas durante 5 min y se agitó por 1 h. Después de calentar hasta la temperatura ambiente y agitar por unas 2 h adicionales, la solución se enfrió hasta 0 °C y se apagó con 0,5 N HC (2-3 equiv). La solución resultante se diluyó con heptano y se lavó sucesivamente con agua y NaCl saturado acuoso, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por MPLC (1-60 % acetato de etilo en heptano durante 6 CV) dio (3R,5R,6S)-terc-butil 2-oxo-5,6-difenil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)butil)morfolina-4-carboxilato como un sólido blanco (6,66g, 94 %); ESI-LCMS m/z calcul. para C₃₁H₄₂BNO₂: esperado 535,3; encontrado 536,4 (M + H)⁺.

35 Etapa 4: (3R,5R,6S)-terc-butil 3-alil-2-oxo-5,6-difenil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)butil)morfolina-4-carboxilato

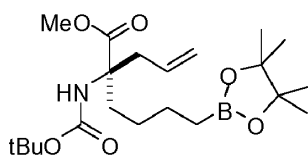
40



45 Una solución de (3R,5R,6S)-terc-butil 2-oxo-5,6-difenil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)butil)morfolina-4-carboxilato (5,00 g, 9,34 mmol) y TMEDA (10 mL, 65 mmol, 7 equiv) en THF (51 mL, 0,2 M) se enfrió hasta -78 °C y se trató con yoduro de alilo (17 mL, 187 mmol, 20 equiv) y potasio bis(trimetilsilil)amida (47 mL, 0,9 M en THF, 46,7 mmol, 5 equiv) en forma de gotas y se agitó por 30 min. Una vez que la adición se completó, el baño de enfriamiento se eliminó y la mezcla se agitó durante la noche. Una vez completada por TLC, la mezcla de reacción se apagó con HCl 0,5 N (5-10 equiv), se diluyó con heptano y se lavó sucesivamente con agua y NaCl saturado acuoso, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por MPLC (1-60 % acetato de etilo en heptano durante 6 CV) dio (3R,5R,6S)-terc-butil 3-alil-2-oxo-5,6-difenil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)butil)morfolina-4-carboxilato como un aceite incoloro (5,2g, 96 %). R_f 0,55 (30 % acetato de etilo en heptano); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,39 -7,14 (m, 10 H), 7,10 (dd, J₁ = 5,4 Hz, J₂ = 1,8 Hz, 1 H), 6,08 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 5,95-5,80 (m, 1 H), 5,27-5,17 (m, 2 H), 3,30 -3,15 (m, 1 H), 2,89-2,76 (m, 1 H), 2,20 -2,07 (m, 2 H), 1,54 (s, 9 H), 1,35-1,21 (m, 4 H), 1,78 (s, 12 H), 0,46 (t, J = 8,4 Hz, 2 H); ESI-LCMS m/z calcul. para C₃₄H₄₆BNO₆: esperado 575,3; encontrado 574,3 (M + H)⁺.

55 Etapa 5: (R)-metil 2-alil-2-(terc-butoxicarbonilamino)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato

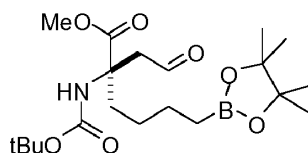
60



65 Un matraz de fondo redondo de tres cuellos equipado con tubo de entrada de nitrógeno y condensador de hielo seco se cargó con (3R,5R,6S)-terc-butil 3-alil-2-oxo-5,6-difenil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)butil)morfolina-4-carboxilato (4,60 g, 8,00 mmol) y THF (10 mL). Después de enfriar el condensador hasta -78 °C y el matraz hasta -45 °C

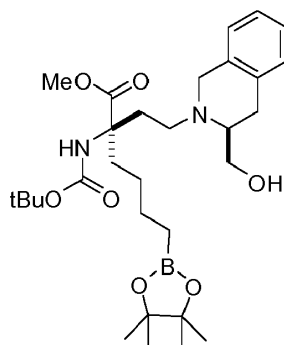
(CO₂ (s), CH₃CN), el amoniaco (80 mL) se condensó en el matraz. Una vez completada, metal litio (0,55 g, 80 mmol, piezas pequeñas) se añadió cuidadosamente durante 10 min. Después de agitar unos 40 min adicionales, la mezcla de reacción se apagó cuidadosamente con NH₄Cl (s) hasta que la solución se volvió clara. El baño se eliminó y el amoniaco se dejó evaporar durante la noche. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con HCl 0,5 N y NaCl saturado acuoso, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se disolvió en 50 % metanol en tolueno (80 mL, 0,1 M) y se trató con TMSCHN₂ (2,0 M en hexanos) hasta que el color amarillo pálido persistió. Con la TLC indicando que la reacción se completó, el exceso de TMSCHN₂ se apagó con ácido acético hasta que la solución se volvió clara. La solución se concentró, se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con NaHCO₃ saturado acuoso y NaCl saturado acuoso, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por MPLC (1-60 % acetato de etilo en heptano durante 6 CV) dio (R)-metil 2-alil-2-(terc-butoxicarbonilamino)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato como un aceite incoloro (1,9 g, 58 %). R_f 0,46 (30 % acetato de etilo en heptano); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 5,70 - 5,52 (m, 1 H), 5,49-5,36 (m, 1 H), 5,05 (dd, J₁ = 13,8 Hz, J₂ = 1,2 Hz, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,09 - 2,96 (m, 1 H), 2,50 (dd, J₁ = 13,8 Hz, J₂ = 7,8 Hz, 1 H), 2,29 - 2,10 (m, 1 H), 1,78-1,65 (m, 1 H), 1,43 (s, 9 H), 1,42-1,26 (m, 4 H), 1,23 (s, 12 H), 0,74 (t, J = 7,5 Hz, 2 H); ESI-LCMS m/z calcul. para C₂₁H₃₈BNO₆: esperado 411,3; encontrado 412,3 (M + H)⁺.

Etapa 6: (R)-metil 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(2-oxoetil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato



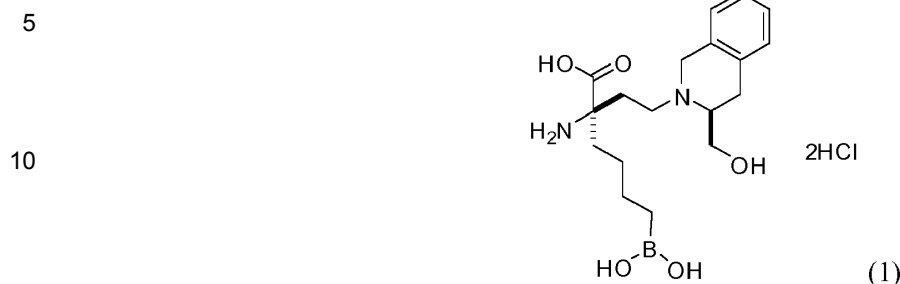
Una solución de (R)-metil 2-alil-2-(terc-butoxicarbonilamino)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato (1,90 g, 4,62 mmol) en diclorometano (90 mL, 0,05 M) se enfrió hasta -78 °C y se trató con ozono hasta que apareció un color azul-gris pálido. Después que la TLC indicó la ausencia del material de partida, el tubo de entrada de ozono se reemplazó con nitrógeno y nitrógeno se burbujeó a través de la solución por 20 min para eliminar cualquier exceso de ozono. Trifenilfosfina (3,6 g, 13,8 mmol, 3 equiv) se añadió en una porción, el baño de enfriamiento se eliminó y la mezcla se agitó por 4 h. La solución se concentró y se purificó por MPLC (1-50 % acetato de etilo en heptano durante 6 CV) y dio (R)-metil 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(2-oxoetil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato como un aceite incoloro (1,28 g, 67 %). R_f 0,55 (30 % acetato de etilo en heptano); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9,66 (s, 1 H), 5,62 (br s, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,60 (br d, J = 17,4 Hz, 1 H), 2,95 (d, J = 17,4 Hz, 1 H), 2,30-2,15 (m, 1 H), 1,70 - 1,54 (m, 1 H), 1,40 (s, 9 H), 1,39 - 1,24 (m, 4 H), 0,74 (t, J = 7,8 Hz, 2 H); ESI-LCMS m/z calcul. para C₂₀H₃₆BNO₇: esperado 413,3; encontrado 414,3 (M + H)⁺.

Etapa 7: (R)-metil 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(2-((S)-3-(hidroximetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato



Una solución de (R)-metil 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(2-oxoetil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato (0,148 g, 0,358 mmol, 1,0 equiv.) y (S)-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-il)metanol (0,088 g, 0,54 mmol, 1,5 equiv.) en 1,2-dicloroetano (0,34 mL, 5 M) se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (0,19 g, 0,90 mmol, 2,5 equiv) en una porción. Después de agitar por 1,5 h, la mezcla de reacción se apagó con NaHCO₃ saturado acuoso (1 mL) y se agitó por unos 5 min adicionales. La mezcla resultante se añadió a un embudo de separación, se diluyó con NaCl saturado acuoso (5 mL) y se extrajo con diclorometano (2 x 10 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía rápida de columna eluyendo con 5 % metanol en cloroformo dio (R)-metil 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(2-((S)-3-(hidroximetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato como un aceite amarillo pálido (0,187 g, 93 %). R_f 0,52 (10 % metanol en diclorometano); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,15 - 7,08 (m, 2 H), 7,07 - 6,98 (m, 2 H), 5,90 (s, 1 H), 3,78 (d, J = 16,2 Hz, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 3,60 - 3,47 (m, 2 H), 3,04 - 2,93 (m, 1 H), 2,92 - 2,82 (m, 1 H), 2,71 - 2,60 (m, 1 H), 2,56 - 2,38 (m, 2 H), 2,37 - 2,23 (m, 1 H), 2,21 - 2,10 (m, 1 H), 1,77 - 1,63 (m, 1 H), 1,42 (s, 9 H), 1,43 - 1,26 (m, 3 H), 1,23 (s, 12 H), 1,22 - 1,16 (m, 1 H), 0,99 - 0,82 (m, 2 H), 0,74 (t, J = 7,5 Hz, 2 H); ESI-LCMS m/z calcul. para C₃₀H₄₉BN₂O₇: esperado 560,4; encontrado 561,4 (M + H)⁺.

Etapa 8: dihidrocloruro del ácido (R)-2-amino-6-borono-2-(2-((S)-3-(hidroximetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)etil)hexanoico

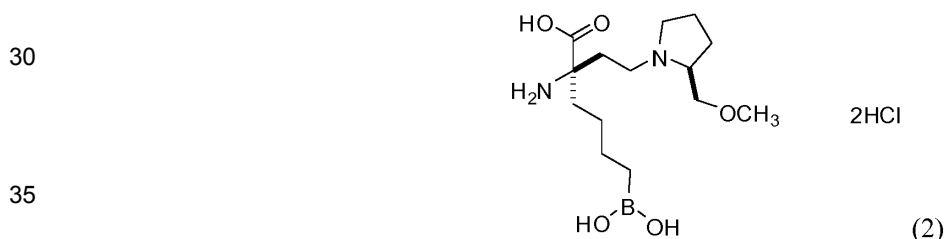


20

Una solución de (R)-metil 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(2-((S)-3-(hidroximetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)etil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato (0,187 g, 0,334 mmol) en HCl 6 N (5 mL) se calentó hasta un reflujo suave por 16 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación, se diluyó con agua desionizada (5 mL) y se lavó con diclorometano (3 x 5 mL). La capa acuosa se congeló en nitrógeno líquido y se liofilizó para dar dihidrocloruro del ácido (R)-2-amino-6-borono-2-(2-((S)-3-(hidroximetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)etil)hexanoico como una espuma blancuzca (0,122 g, 89 %). ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 7,26-7,08 (m, 4 H), 3,89-3,75 (m, 1 H), 3,78 - 3,65 (m, 1 H), 3,61 - 3,50 (m, 1 H), 3,41 - 3,18 (m, 1 H), 3,10 - 3,00 (m, 1 H), 2,99 - 2,75 (m, 2 H), 2,35 - 2,20 (m, 2 H), 1,84 - 1,60 (m, 2 H), 1,31 - 1,16 (m, 2 H), 1,15 - 1,00 (m, 2 H), 0,66 - 0,50 (m, 2 H); ESI-LCMS m/z calcul. para C₁₈H₂₉BN₂O₅: esperado 364,2; encontrado 365,2 (M + H)⁺.

25

Ejemplo de referencia 2: Preparación de dihidrocloruro del ácido (R)-2-amino-6-borono-2-(2-((S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)etil)hexanoico

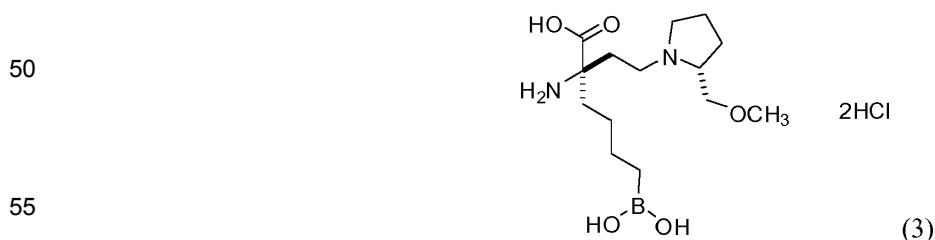


40

Dihidrocloruro del ácido (R)-2-amino-6-borono-2-(2-((S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)etil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 1. Excepto que la (S)-2-(metoximetil)pirrolidina se usa como la amina en la Etapa 7, ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 3,68 - 3,50 (m, 3 H), 3,50 - 3,39 (m, 1 H), 3,38 - 3,10 (m, 2 H), 3,24 (s, 3 H), 3,10 - 2,96 (m, 1 H), 2,22 - 2,10 (m, 2 H), 2,10 - 2,01 (m, 1 H), 2,01 - 1,89 (m, 1 H), 1,88 - 1,62 (m, 4 H), 1,35 - 1,16 (m, 3 H), 1,16 - 1,00 (m, 1 H), 0,63 (t, J = 7,8 Hz, 2 H); ESI-LCMS m/z calcul. para C₁₄H₂₉BN₂O₅: esperado 316,2; encontrado 317,2 (M + H)⁺.

45

Ejemplo de referencia 3: Preparación de dihidrocloruro del ácido (R)-2-amino-6-borono-2-(2-((R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)etil)hexanoico

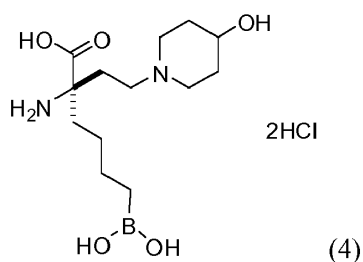


60

Dihidrocloruro del ácido (R)-2-amino-6-borono-2-(2-((R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)etil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 1. Excepto que la (R)-2-(metoximetil)pirrolidina se usa como la amina en la Etapa 7, ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 3,67 - 3,35 (m, 4 H), 3,23 (s, 3 H), 3,08 - 2,91 (m, 3 H), 2,25 - 1,55 (m, 8 H), 1,36 - 1,16 (m, 3 H), 1,16 - 1,00 (m, 1 H), 0,63 (br s, 2 H); ESI-LCMS m/z calcul. para C₁₄H₂₉BN₂O₅: esperado 316,2; encontrado 317,2 (M + H)⁺.

65

Ejemplo de referencia 4: Preparación de dihidrocloruro del ácido (R)-2-amino-6-borono-2-(2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etil)hexanoico



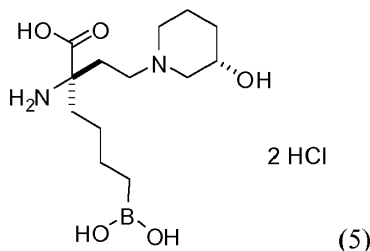
5

10

15

Dihidrocloruro del ácido (R)-2-Amino-6-borono-2-(2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 1. Excepto que el piperidin-4-ol se usa como la amina en la Etapa 7, $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 4,05 -3,96 (m, 1 H), 3,82 - 3,68 (m, 1 H), 3,51 - 3,49 (m, 1 H), 3,33 -3,05 (m, 2 H), 3,05 - 2,81 (m, 2 H), 2,17-1,98 (m, 3 H), 1,87-1,44 (m, 5 H), 1,30-1,15 (m, 3 H), 1,12-0,99 (m, 1 H), 0,62 (t, J = 7,8 Hz, 2 H); ESI-LCMS m/z calcul. para $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{BN}_2\text{O}_5$: 302,2; encontrado 303,2 (M + H) $^+$.

Ejemplo de referencia 5: Preparación de dihidrocloruro del ácido (R)-2-amino-6-borono-2-(2-((S)-3-hidroxipiperidin-1-il)etil)hexanoico



20

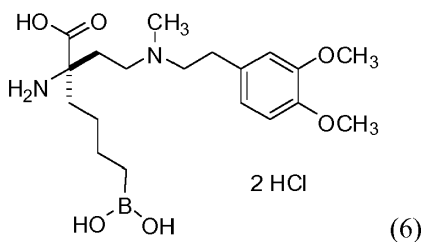
25

30

Dihidrocloruro del ácido (R)-2-amino-6-borono-2-(2-((S)-3-hidroxipiperidin-1-il)etil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 1. Excepto que el (S)-piperidin-3-ol se usa como la amina en la Etapa 7, $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 4,16 - 4,04 (m, 1 H), 3,48 -3,12 (m, 4 H), 3,07 - 2,90 (m, 1 H), 2,88 - 2,70 (m, 1 H), 2,25 - 2,00 (m, 2 H), 2,00 -1,80 (m, 1 H), 1,80 -1,45 (m, 5 H), 1,32 -1,14 (m, 3 H), 1,14 -1,00 (m, 1 H), 0,63 (t, J = 7,8 Hz, 2 H); ESI-LCMS m/z calcul. para $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{BN}_2\text{O}_5$: 302,2; encontrado 303,2 (M + H) $^+$.

35

Ejemplo de referencia 6: Preparación de dihidrocloruro del ácido (R)-2-amino-6-borono-2-(2-((3,4-dimetoxifenil)(metil)amino)etil)hexanoico



40

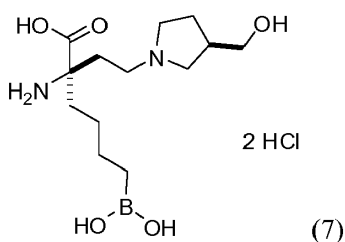
45

50

Dihidrocloruro del ácido (R)-2-amino-6-borono-2-(2-((3,4-dimetoxifenil)(metil)amino)etil) hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 1. Excepto que la 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metiletanamina se usa como la amina en la Etapa 7, $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 6,83-6,59 (m, 3 H), 3,68 (s, 3 H), 3,66 (s, 3 H), 3,40 - 2,99 (m, 4 H), 2,97 - 2,79 (m, 2 H), 2,75 (s, 3 H), 2,20 - 2,01 (m, 2 H), 1,81 -1,47 (m, 2 H), 1,33-1,08 (3 H), 1,07- 0,96 (m, 1 H), 0,61 (t, J = 6,9 Hz, 2 H); ESI-LCMS m/z calcul. para $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{BN}_2\text{O}_6$: 396,2; encontrado 397,2 (M + H) $^+$.

55

Ejemplo de referencia 7: Preparación de dihidrocloruro del ácido (R)-2-amino-6-borono-2-(2-((R)-3-(hidroximetil) pirrolidin-1-il)etil)hexanoico

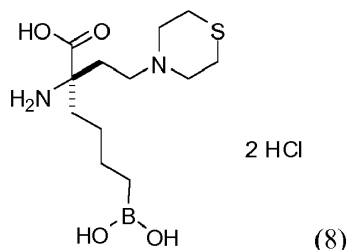


60

65

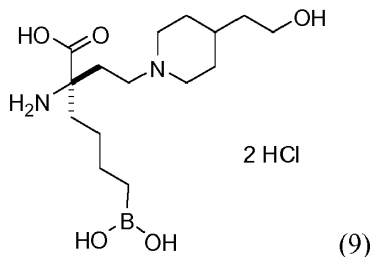
Dihidrocloruro del ácido (R)-2-Amino-6-borono-2-(2-((R)-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 1. Excepto que el (R)-pirrolidin-3-ilmetanol se usa como la amina en la Etapa 7, ^1H NMR (D_2O , 300 MHz) δ 3,70 - 3,18 (m, 5 H), 3,16 - 2,88 (m, 3 H), 2,11-1,85 (m, 3 H), 1,82-1,51 (3 H), 1,30-1,14 m, 3 H), 1,11- 0,99 (m, 1 H), 0,62 (t, J = 7,8 Hz, 2 H); ESI-LCMS m/z calcul. para $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{BN}_2\text{O}_5$: 302,2; encontrado 303,3 (M + 1) $^+$.

Ejemplo de referencia 8: Preparación de dihidrocloruro del ácido (R)-2-amino-6-borono-2-(2-tiomorfolinoetil)hexanoico



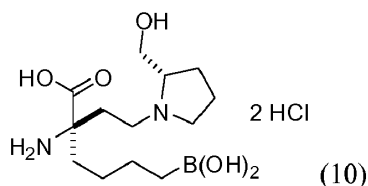
Dihidrocloruro del ácido (R)-2-Amino-6-borono-2-(2-tiomorfolinoetil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 1. Excepto que la tiomorfolina se usa como la amina en la Etapa 7, ^1H NMR (D_2O , 300 MHz) δ 3,61-3,57 (m, 2 H), 3,30 -3,17 (m, 1 H), 3,16 - 2,99 (m, 3 H), 2,98 -2,80 (m, 2 H), 2,73 - 2,60 (m, 2 H), 2,29 - 2,14 (m, 2 H), 1,90 - 1,61 (m, 2 H), 1,30 -1,15 (m, 3 H), 1,12 - 0,95 (m, 1 H), 0,78 (t, J = 7,2 Hz, 2 H); ESI-LCMS m/z calcul. para $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{BN}_2\text{O}_4\text{S}$: 304,2; encontrado 305,2 (M + 1) $^+$.

Ejemplo de referencia 9: Preparación de dihidrocloruro del ácido (R)-2-amino-6-borono-2-(2-(4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)etil)hexanoico



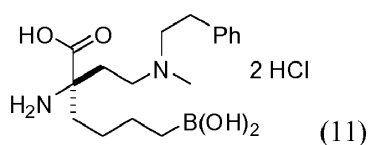
Dihidrocloruro del ácido (R)-2-amino-6-borono-2-(2-(4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)etil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 1. Excepto que el 2-(piperidin-4-il)etanol se usa como la amina en la Etapa 7, ^1H NMR (D_2O , 300 MHz) δ 3,51-3,30 (m, 3 H), 3,30-3,02 (m, 2 H), 3,01-2,89 (m, 1 H), 2,88-2,60 (m, 2 H), 2,20-1,95 (m, 2 H), 1,90-1,63 (m, 6 H), 1,64-1,40 (m, 1 H), 1,40-1,28 (m, 2 H), 1,28-1,10 (m, 3 H), 1,11-0,93 (m, 1 H), 0,61 (t, J = 7,5 Hz, 2 H); ESI-LCMS m/z calcul. para $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{BN}_2\text{O}_5$: 330,2; encontrado 331,3 (M + 1) $^+$.

Ejemplo de referencia 10: Preparación de ácido (R)-2-amino-6-borono-2-(2-((S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etil)hexanoico



Ácido (R)-2-amino-6-borono-2-(2-((S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 1. Excepto que el (S)-pirrolidin-2-ilmetanol se usa como la amina en la Etapa 7, ^1H NMR (D_2O , 400 MHz) δ 3,85 - 3,75 (m, 1 H), 3,72 - 3,63 (m, 1 H), 3,60 - 3,45 (m, 2 H), 3,34 - 3,12 (m, 2 H), 3,10 - 3,00 (m, 1 H), 2,22 - 2,07 (m, 3 H), 2,10 - 1,75 (m, 5 H), 1,87 (s, 3 H), 1,45 - 1,30 (m, 3 H), 1,28 - 1,10 (m, 1 H), 0,72 (t, J = 7,5 Hz, 2 H). ESI $^+$ MS: observ. m/z 267,1 (M - 36 + H) $^+$.

Ejemplo de referencia 11: Preparación de dihidrocloruro del ácido (R)-2-amino-6-borono-2-(2-(metil(fenetil)amino)etil)hexanoico

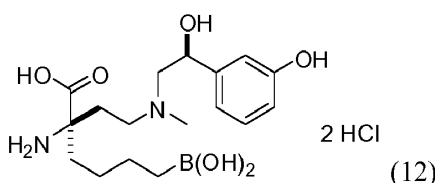


Dihidrocloruro del ácido (R)-2-amino-6-borono-2-(2-(metil(fenil)amino)etil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 1. Excepto que la N-metil-2-feniletanamina se usa como la amina en la Etapa 7, ¹H NMR (D₂O, 400 MHz) δ 7,45 - 7,38 (m, 2 H), 7,37 - 7,31 (m, 3 H), 3,51 - 3,36 (m, 3 H), 3,25 - 3,13 (m, 1 H), 3,09 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), 2,92 (s, 3 H), 2,26 - 2,16 (m, 2 H), 1,88-1,70 (m, 2 H), 1,45 - 1,33 (m, 2 H), 1,26 - 1,12 (m, 2 H), 0,78 (t, J = 7,6 Hz, 2 H). ESI⁺ MS: observ. m/z 319,1 (M - 18 + H)⁺, 301,1 (M - 36 + H)⁺.

5

Ejemplo de referencia 12: Preparación de dihidrocloruro del ácido (R)-2-amino-6-borono-2-(2-(((S)-2-hidroxi-2-(3-hidroxifenil)etil)(metil)amino)etil)hexanoico

10



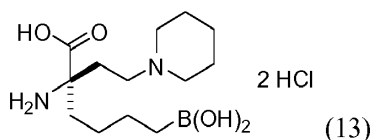
15

Ácido (R)-2-amino-6-borono-2-(2-(((S)-2-hidroxi-2-(3-hidroxifenil)etil)(metil) amino)etil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 1. Excepto que la (S)-3-(1-hidroxi-2-(metilamino)etil)fenol se usa como la amina en la Etapa 7, ¹H NMR (D₂O, 400 MHz) δ 7,33 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,02 - 6,86 (m, 3 H), 5,14 - 5,08 (m, 1 H), 3,52 - 3,23 (m, 3 H), 2,97 (s, 3 H), 2,40 - 2,28 (m, 1 H), 2,27 - 2,15 (m, 1 H), 1,87 - 1,70 (m, 2 H), 1,46-1,32 (m, 3 H), 1,30-1,15 (m, 2 H), 0,78 (t, J = 7,6 Hz, 2 H). ESI⁺ MS: observ. m/z 333,1 (M - 36 + H)⁺, 315,1 (M - 54 + H)⁺.

20

Ejemplo de referencia 13: Preparación de dihidrocloruro del ácido (R)-2-amino-6-borono-2-[2-piperidin-1-il]-etil]-hexanoico

25



30

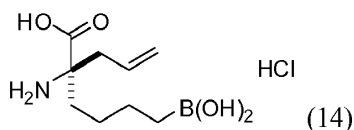
Dihidrocloruro del ácido (R)-2-amino-6-borono-2-[2-piperidin-1-il]-etil]-hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 1. Excepto que el piperidinilo se usa como la amina en la Etapa 7. La Etapa final es como sigue: una solución de metil éster del ácido (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-2-(2-piperidin-1-il-etil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3,2]-dioxaborolan-2-il)-hexanoico (182 mg) en ácido clorhídrico 6 N (5 mL) se agitó a 95 °C durante la noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación, se diluyó con agua desionizada (5 mL) y se lavó con diclorometano (3 x). La capa acuosa se congeló en nitrógeno líquido y se liofilizó para dar dihidrocloruro del ácido (R)-2-amino-6-borono-2-[2-piperidin-1-il]-etil]-hexanoico como una espuma incolora (72 mg, 53 %); ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 3,34 (d, J = 11,5 Hz, 2 H), 3,14 (m, 1 H), 2,97 (m, 1 H), 2,77 (t, J = 12 Hz, 2 H), 2,19 (t, J = 8,5 Hz, 2 H), 1,76 (m, 4 H), 1,55 (m, 3 H), 1,23 (m, 4 H), 1,06 (m, 1 H) y 0,59 (t, J = 7,5 Hz, 2 H).

35

40

Ejemplo de referencia 14: Preparación de hidrocloreto del ácido (R)-2-amino-2-[4-borono-butil]-pent-4-enoico

45



Hidrocloreto del ácido (R)-2-amino-2-[4-borono-butil]-pent-4-enoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 1. Excepto que la Etapa 6 y 7 no se realizan. La Etapa final es como sigue: una solución de ácido (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3,2]-dioxaborolan-2-il)-butil]-pent-4-enoico (85 mg) en ácido clorhídrico 6 N (4 mL) se agitó a 65 °C durante la noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación, se diluyó con agua desionizada (5 mL) y se lavó con diclorometano (3 x). La capa acuosa se congeló en nitrógeno líquido y se liofilizó para dar hidrocloreto del ácido (R)-2-amino-2-[4-borono-butil]-pent-4-enoico como una espuma incolora (48 mg, 89 %); ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 5,60 (m, 1 H), 5,16 (m, 2 H), 2,60 (m, 1 H), 2,45 (m, 1 H), 1,78 (m, 2 H), 1,26 (m, 3 H), 1,09 (m, 1 H) y 0,63 (t, J = 7,5 Hz, 2 H); ESI-LCMS m/z calcul. para C₉H₁₈BNO₄: 215,1; encontrado 216,1 (M + 1)⁺.

50

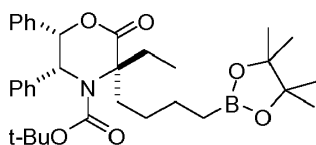
55

Ejemplo de referencia 15: Preparación de hidrocloreto del ácido (S)-2-amino-6-borono-2-etilhexanoico

60

Etapa 1: (3S,5R,6S)-terc-butyl 3-etil-2-oxo-5,6-difenil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)butil)morfolina-4-carboxilato

65



5

10

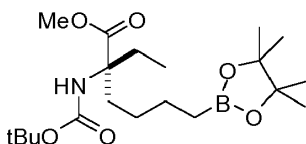
15

20

Una solución de (3R,5R,6S)-terc-butil 2-oxo-5,6-difenil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)butil)morfolina-4-carboxilato (1,00 g, 1,87 mmol) y TMEDA (2 mL, 13 mmol, 7 equiv) en 1,2-dimetoxietano (9,4 mL, 0,2 M) se enfrió hasta $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se trató con yoduro de etilo (3 mL, 37 mmol, 20 equiv) y potasio bis(trimetilsilil)amida (9,4 mL, 0,9 M en THF, 9,4 mmol, 5 equiv) en forma de gotas. Después de agitar por unos 30 min adicionales a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, el baño de enfriamiento se eliminó y la mezcla se agitó durante la noche. La reacción estaba incompleta según TLC y por lo tanto se volvió a enfriar hasta $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se trató con potasio bis(trimetilsilil)amida adicional (9,4 mL, 0,9 M en THF, 9,4 mmol, 5 equiv) y yoduro de etilo (3 mL, 37 mmol, 20 equiv). Después que las adiciones se completaron, el baño se eliminó y la solución se agitó durante la noche. Una vez completada por TLC, la mezcla de reacción se apagó con HCl 0,5 N (5-10 equiv), se diluyó con heptano y se lavó sucesivamente con agua y NaCl saturado acuoso, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. La purificación por MPLC (1-60 % acetato de etilo en heptano durante 6 CV) dio (3S,5R,6S)-terc-butil 3-etil-2-oxo-5,6-difenil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)butil)morfolina-4-carboxilato como un aceite incoloro (0,68g, 65 %). R_f 0,40 (30 % acetato de etilo en heptano); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,31-7,15 (m, 10 H), 7,08 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 6,02 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 2,35-2,22 (m, 2 H), 2,22-2,07 (m, 2 H), 1,47 (s, 9 H), 1,26-1,21 (m, 4 H), 1,15 (s, 12 H), 1,00 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 0,85 (t, $J = 6,8$ Hz, 2 H); ESI-LCMS m/z calcul. para $\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{BNO}_6$: 563,3; encontrado 564,3 ($M + 1$)⁺.

Etapa 2: (S)-metil 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-etil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato

25



30

35

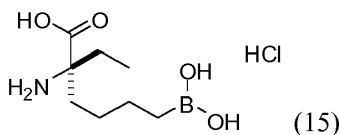
40

45

Un matraz de fondo redondo de tres cuellos equipado con tubo de entrada de nitrógeno y condensador de hielo seco se cargó con (3S,5R,6S)-terc-butil 3-etil-2-oxo-5,6-difenil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)butil)morfolina-4-carboxilato (0,57 g, 1,01 mmol) y THF (1 mL). Después de enfriar el condensador hasta $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y el matraz hasta $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ (CO_2 (s), CH_3CN), el amoniaco (50 mL) se condensó en el matraz. Una vez completada, metal litio (0,07 g, 10 mmol, piezas pequeñas) se añadió cuidadosamente durante 10 min. Después de agitar 1 h adicional, la mezcla de reacción se apagó cuidadosamente con NH_4Cl (s) hasta que la solución se volvió clara. El baño se eliminó y el amoniaco se dejó evaporar durante la noche. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con HCl 0,5 N y NaCl saturado acuoso, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El producto crudo se disolvió en 50 % metanol en tolueno (50 mL, 0,1 M) y se trató con TMSCHN_2 (2,0 M en hexanos) hasta que el color amarillo pálido persistió. Con la TLC indicando que la reacción se completó, el exceso de TMSCHN_2 se apagó con ácido acético hasta que la solución se volvió clara. La solución se concentró, se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con NaHCO_3 saturado acuoso y NaCl saturado acuoso, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. La purificación por MPLC (1-60 % acetato de etilo en heptano sobre 4 CV) dio (S)-metil 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-etil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato como un aceite incoloro (0,283 g, 71 %). R_f 0,88 (30 % acetato de etilo en heptano); ESI-LCMS m/z calcul. para $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{BNO}_6$: 399,3; encontrado 400,3 ($M + 1$)⁺.

Etapa 3: hidrocloreuro del ácido (S)-2-amino-6-borono-2-etilhexanoico

50



55

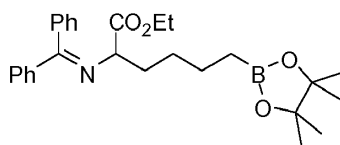
60

Una solución de (S)-metil 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-etil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato (0,283 g, 0,709 mmol) en HCl 6 N (5 mL) se calentó hasta un reflujo suave por 16 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación, se diluyó con agua desionizada (5 mL) y se lavó con diclorometano (3 x 10 mL). La capa acuosa se concentró para dar un sólido blancuzco que se disolvió en agua desionizada (3 mL) y se pasó a través de una columna SPE C-18 Isolute (20g) eluida con 10 % metanol en agua desionizada (200 mL). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida, se volvieron a disolver en agua desionizada (5 mL), se congelaron en nitrógeno líquido y se liofilizaron para dar hidrocloreuro del ácido (S)-2-amino-6-borono-2-etilhexanoico como una espuma blanca (0,096 g, 67 %). $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ (m, 4 H), 1,31-1,17 (m, 3 H), 1,13-0,97 (m, 1 H), 0,794 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H), 0,63 (t, $J = 7,8$ Hz, 2 H); ESI-LCMS m/z calcul. para $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{BNO}_4$: 203,1; encontrado 204,1 ($M + 1$)⁺.

65

Ejemplo de referencia 16: Preparación de hidrocloreuro del ácido (R/S)-2-amino-6-borono-2-[2-pirrolidin-1-il]-etil]-hexanoico

Etapa 1: etil 2-(difenilmetilenoamino)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato



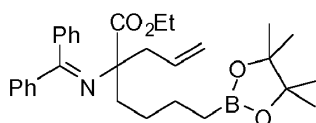
5

10

15

Una solución de etil éster de N-(difenilmetileno)glicina (8,24 g, 30,8 mmol) y 2-(4-bromobutil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (8,92 g, 33,9 mmol) en THF recientemente destilado (77 mL, 0,4 M) se enfrió hasta $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se trató con litio bis(trimetilsilil)amida (32,3 mL, 1,0 M en THF). Una vez que la adición se completó, la reacción se calentó hasta $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se calentó por 8 h. Después de completarse por TLC, la mezcla de reacción se enfrió hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con NaHCO_3 saturado acuoso y NaCl saturado acuoso, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. La purificación rápida por MPLC (1-15 % acetato de etilo en heptano con 0,5 % trietilamina durante 6 CV) dio etil 2-(difenilmetilenoamino)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato como un aceite incoloro (8,9 g, 64 %). R_f 0,40 (30 % acetato de etilo en heptano).

Etapa 2: etil 2-alil-2-(difenilmetilenoamino)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato



20

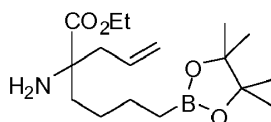
25

30

35

Una solución de etil 2-(difenilmetilenoamino)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato (2,79 g, 6,21 mmol) en THF destilado recientemente (15 mL, 0,4 M) se enfrió hasta $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se trató con litio bis(trimetilsilil)amida (6,8 mL, 1,0 M en THF). Después de agitar por 10 min bromuro de alilo (2,25 g, 18,6 mmol) se añadió, la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó por 16 h. Después de completarse por TLC, la mezcla de reacción se enfrió hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con NaHCO_3 saturado acuoso y NaCl saturado acuoso, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. La purificación por MPLC (1-20 % acetato de etilo en heptano con 0,5 % trietilamina durante 6 CV) dio etil 2-alil-2-(difenilmetilenoamino)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato como un aceite incoloro (1,81 g, 59 %). R_f 0,52 (30 % acetato de etilo en heptano); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,58-7,53 (m, 2 H), 7,39-7,22 (m, 6 H), 7,16-7,12 (m, 2 H), 5,89-5,74 (m, 1 H), 5,07 (dd, $J_1 = 15,3\text{ Hz}$, $J_2 = 2,1\text{ Hz}$, 1 H), 5,05 (dd, $J_1 = 8,7\text{ Hz}$, $J_2 = 2,1\text{ Hz}$, 1 H), 3,70 (q, $J = 7,5\text{ Hz}$, 1 H_{diasterotópico}), 3,69 (q, $J = 7,2\text{ Hz}$, 1 H_{diasterotópico}), 2,70 (dd, $J_1 = 7,2\text{ Hz}$, $J_2 = 1,2\text{ Hz}$, 2 H), 1,92-1,83 (m, 2 H), 1,44-1,35 (m, 2 H), 1,35-1,23 (m, 2 H), 1,19 (s, 12 H), 1,10 (t, $J = 7,2\text{ Hz}$, 3 H), 0,78 (t, $J = 6,6\text{ Hz}$, 2 H).

Etapa 3: etil 2-alil-2-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato



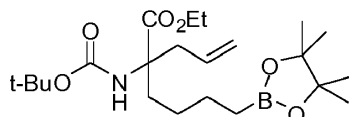
40

45

50

Una solución de etil 2-alil-2-(difenilmetilenoamino)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato (0,32 g, 0,65 mmol) en éter de dietilo (3,4 mL, 0,2 M) se trató con HCl 1N (3 mL). Después de agitar 16 h, las capas se separaron y la capa acuosa se diluyó con K_2CO_3 saturado acuoso y se extrajo con cloroformo para dar etil 2-alil-2-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato como un aceite incoloro (0,20 g, 94 %). R_f 0,62 (10 % metanol en diclorometano); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5,76-5,60 (m, 1 H), 5,18-5,07 (m, 2 H), 4,15 (q, $J = 7,2\text{ Hz}$, 2 H), 2,54 (ddt, $J_1 = 13,5\text{ Hz}$, $J_2 = 6,3\text{ Hz}$, $J_3 = 1,2\text{ Hz}$, 1 H), 2,23 (dd, $J_1 = 13,5\text{ Hz}$, $J_2 = 8,7\text{ Hz}$, 1 H), 1,8-1,68 (m, 2 H), 1,70-1,60 (m, 1 H), 1,60-1,46 (m, 2 H), 1,46-1,32 (m, 3 H), 1,24 (s, 12 H), 1,20-1,06 (m, 1 H), 0,766 (t, $J = 7,8\text{ Hz}$, 2 H); ESI-LCMS m/z calcul. para $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{BNO}_4$: 325,2; encontrado 326,2 (M + H)⁺.

Etapa 4: etil 2-alil-2-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato



55

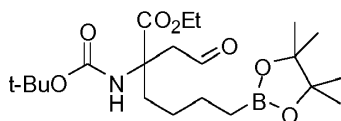
60

65

Una solución de etil 2-alil-2-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato (0,0897 g, 0,276 mmol) en acetato de etilo (0,6 mL, 0,5 M) y NaHCO_3 saturado acuoso (0,6 mL) se trató con di-terc-butyl carbonato (0,090 g, 0,414 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 h, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado acuoso, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. La purificación por MPLC (0-20 % acetato de etilo en heptano durante 6 CV) dio etil 2-alil-2-(terc-butoxicarbonilamino)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato como un aceite incoloro (0,096 g, 82 %). R_f 0,53 (30 % acetato de etilo en heptano); ESI-LCMS m/z calcul. para $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{BNO}_6$: 425,3; encontrado 426,3 (M + H)⁺.

Etapa 5: etil éster del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-2-(2-oxo-etil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3,2]-dioxaborolan-2-il)-hexanoico

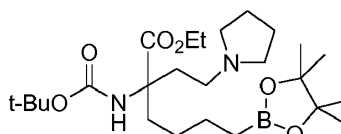
5



Una solución de etil-2-alil-2-(terc-butoxicarbonilamino)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato (650 mg, 1,53 mmol) en diclorometano (30 mL,) se enfrió hasta - 78 °C y se trató con ozono hasta que apareció un color azul-gris pálido. Después que la TLC indicó la ausencia del material de partida, el tubo de entrada de ozono se reemplazó con nitrógeno y nitrógeno se burbujó a través de la solución por 20 min para eliminar cualquier exceso de ozono. Trifenilfosfina (1,20 g, 4,59 mmol, 3 equiv) se añadió en una porción, el baño de enfriamiento se eliminó y la mezcla se agitó por 4 h. La solución se concentró y se purificó por MPLC (0-40 % acetato de etilo en heptano) lo cual dio el compuesto del título como un aceite incoloro (608 mg, 93 %). R_f 0,25 (30 % acetato de etilo en heptano); 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 9,64 (s, CHO, 1 H), 5,60 (br, s, NH, 1 H), 4,19 (q, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 3,56 (d, $J = 17$ Hz, 1 H), 2,93 (d, $J = 17,5$ Hz, 1 H), 2,20 (m, 1 H), 1,62 (m, 1 H), 1,38 (s, 9 H), 1,28 - 1,43 (m, 4 H), 1,23 (t, $J = 7$ Hz, 3 H), 1,21 (s, 12 H) y 0,72 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H).

Etapa 6: etil éster del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-2-(2-pirrolidin-il-etil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3,2]-dioxaborolan-2-il)-hexanoico

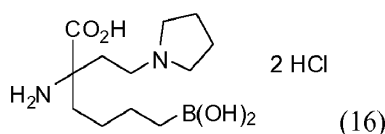
25



Una solución de etil éster del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-2-(2-oxo-etil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3,2]-dioxaborolan-2-il)-hexanoico (100 mg, 0,23 mmol, 1,0 equiv.) y pirrolidina (21 mg, 0,29 mmol, 1,2 equiv.) en 1,2-dicloroetano (0,5 mL) se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (125 mg, 0,59 mmol) en una porción. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se apagó con $NaHCO_3$ saturado acuoso (1 mL) y se agitó por unos 5 min adicionales. La mezcla resultante se añadió a un embudo de separación, se diluyó con $NaCl$ saturado acuoso (5 mL) y se extrajo con diclorometano (2 x 10 mL). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía rápida de columna eluyendo con 5 % metanol en cloroformo para dar etil éster del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-2-(2-pirrolidin-il-etil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3,2]-dioxaborolan-2-il)-hexanoico como un aceite amarillo pálido (92 mg, 83 %). R_f 0,32 (10 % metanol en diclorometano); 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 5,67 (br, s, NH, 1 H), 4,19 (m, 2 H), 2,46 - 2,82 (m, 6 H), 2,18 (m, 2 H), 1,88 (m, 3 H), 1,76 (m, 2 H), 1,42 (s, 9 H), 1,26 - 1,41 (m, 3 H), 1,28 (t, $J = 7,0$ Hz, 3 H), 1,22 (s, 12 H), 1,06 (m, 1 H) y 0,73 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H).

Etapa 7: dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-[2-pirrolidin-1-il]-etil]-hexanoico

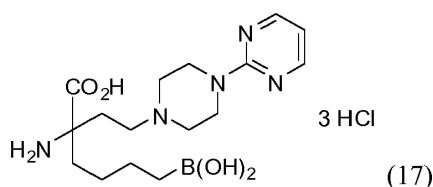
45



Una solución de etil éster del ácido (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-2-(2-pirrolidin-1-il-etil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3,2]-dioxaborolan-2-il)-hexanoico (98 mg) en ácido clorhídrico 6 N (5 mL) se agitó a 95 °C durante la noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación, se diluyó con agua desionizada (5 mL) y se lavó con diclorometano (3 x). La capa acuosa se congeló en nitrógeno líquido y se liofilizó para dar dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-[2-pirrolidin-1-il]-etil]-hexanoico, como una espuma incolora (36 mg, 53 %); 1H NMR (D_2O , 300 MHz) δ 3,47 (m, 2 H), 3,24 (m, 1 H), 3,07 (m, 1 H), 2,88 (m, 2 H), 2,12 (t, $J = 8$ Hz, 2 H), 1,94 (m, 2 H), 1,60-1,82 (m, 4 H), 1,20 (m, 3 H), 1,04 (m, 1 H) y 0,59 (t, $J = 7$ Hz, 2 H); MS (+ Cl): m/z para $C_{12}H_{25}BN_2O_4$: esperado 272,2; encontrado 273,2 (M + H) $^+$.

Ejemplo de referencia 17: Preparación de trihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-[2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)etil]-hexanoico

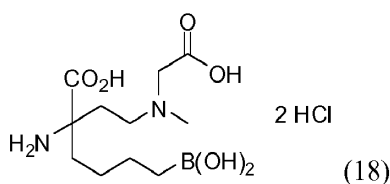
60



65

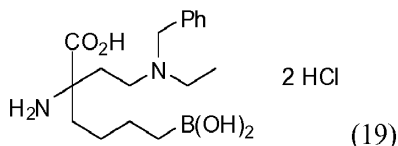
Trihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-[2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)etil]-hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la 1-2-(1-piperidinil)pirimidina se usa como la amina en la Etapa 6. La Etapa final es como sigue: una solución de etil éster del ácido (R/S)-2-terc-butoxicarbonilamino-2-[2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]-dioxo-borolan-2-il)-hexanoico (126 mg) en ácido clorhídrico 6 N (6 mL) se agitó a 95 °C durante la noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación, se diluyó con agua desionizada (5 mL) y se lavó con diclorometano (3 x). La capa acuosa se congeló en nitrógeno líquido y se liofilizó para dar el compuesto del título como un sólido blanco (80 mg, 83 %); ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 8,47 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 6,96 (t, J = 5,5 Hz, 1 H), 3,48-3,76 (m, 4 H), 3,14-3,40 (m, 6 H), 2,29 (t, J = 8 Hz, 2 H), 1,81 (m, 2 H), 1,28 (m, 3 H), 1,11 (m, 1 H) y 0,62 (t, J = 7,5 Hz, 2 H).

Ejemplo de referencia 18: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-((carboximetil)(metil)amino)etil)hexanoico



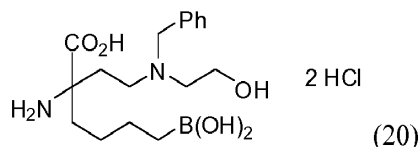
Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-((carboximetil)(metil)amino)etil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que el 2-(metilamino)ácido acético se usa como la amina en la Etapa 6. La Etapa final es como sigue: una solución de etil éster del ácido (R/S)-2-terc-butoxicarbonilamino-2-[2-(2-etoxicarbonilmetil-metil-amino)-etil]-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]-dioxo-borolan-2-il)-hexanoico (138 mg) en ácido clorhídrico 6 N (6 mL) se agitó a 95 °C durante la noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación, se diluyó con agua desionizada (5 mL) y se lavó con diclorometano (3 x). La capa acuosa se congeló en nitrógeno líquido y se liofilizó para dar el compuesto del título como una espuma incolora (72 mg, 76 %); ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 3,94 (s, 2 H), 3,37 (m, 1 H), 3,20 (m, 1 H), 2,83 (s, 3 H), 2,24 (t, J = 8 Hz, 2 H), 1,66-1,88 (m, 2 H), 1,27 (m, 3 H), 1,11 (m, 1 H) y 0,63 (t, J = 7,5 Hz, 2 H).

Ejemplo de referencia 19: Preparación de dihidrocloruro del ácido (R/S)-2-amino-2-[2-(bencil-etil-amino)-etil]-6-borono-hexanoico



Dihidrocloruro del ácido 2-amino-2-[2-(bencil-etil-amino)-etil]-6-borono-hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la etilbencilamina se usa como la amina en la Etapa 6. La Etapa final es como sigue: una solución de etil éster del ácido (R/S)-2-[2-(bencil-etil-amino)-etil]-2-terc-butoxicarbonilamino-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]-dioxo-borolan-2-il)-hexanoico (104 mg) en ácido clorhídrico 6 N (6 mL) se agitó a 95 °C durante la noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación, se diluyó con agua desionizada (5 mL) y se lavó con diclorometano (3 x). La capa acuosa se congeló en nitrógeno líquido y se liofilizó para dar el compuesto del título como una espuma incolora (41 mg); ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 7,36 (s, 5 H), 4,31 (m, 1 H), 4,11 (m, 1 H), 2,96-3,29 (m, 4 H), 2,10 (m, 2 H), 1,68 (m, 1 H), 1,43 (t, J = 8 Hz, 1 H), 1,21 (t, J = 6,5 Hz, 3 H), 0,89 -1,20 (m, 4 H),) y 0,59 (m, 2 H); MS (+Cl): m/z para C₁₇H₂₉BN₂O₄: esperado 336,2; encontrado 337,2 (M + H)⁺, 319 (M + H-H₂O)⁺.

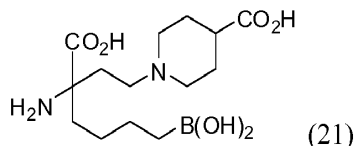
Ejemplo de referencia 20: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-2-[2-[bencil-(2-hidroxi)etil]-amino]-etil]-6-borono-hexanoico



Dihidrocloruro del ácido 2-amino-2-[2-[bencil-(2-hidroxi)etil]-amino]-etil]-6-borono-hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que el 2-(bencilamino)etanol se usa como la amina en la Etapa 6. La Etapa final es como sigue: una solución de etil éster del ácido 2-[2-[bencil-(2-hidroxi)etil]-amino]-etil]-2-terc-butoxicarbonilamino-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]-dioxo-borolan-2-il)-hexanoico (111 mg) en ácido clorhídrico 6 N (6 mL) se agitó a 95 °C durante la noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación, se diluyó con agua desionizada (5 mL) y se lavó con diclorometano (3 x). La capa acuosa se congeló en nitrógeno líquido y se liofilizó para dar el compuesto del título como una espuma incolora (48 mg); ¹H NMR

(D₂O, 300 MHz) δ 7,35 (s, 5 H), 4,11- 4,25 (m, 2 H), 3,76 (s, 2 H), 3,06 -3,34 (m, 4 H), 2,18 (m, 2 H), 1,76 (m, 1 H), 1,43 (m, 1 H), 1,18 (m, 4 H) y 0,56 (m, 2 H); MS (+ Cl): m/z para C₁₇H₂₉BN₂O₅: esperado 352,2; encontrado 371,2 (M + H + H₂O)⁺, 353,2 (M + H)⁺, 335,2 (M + H-H₂O)⁺.

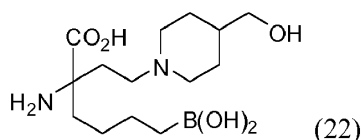
5 Ejemplo de referencia 21: Preparación de dihidrocloruro del ácido (R/S)-1-[(3-amino-7-borono-3-carboxi)-heptil]-piperidina-4-carboxílico



15 Dihidrocloruro del ácido 1-[(3-amino-7-borono-3-carboxi)-heptil]-piperidina-4-carboxílico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que el etil piperidina-4-carboxilato se usa como la amina en la Etapa 6. La Etapa final es como sigue: una solución de etil éster del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-2-[2-(4-metilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]-dioxaborolan-2-il)-hexanoico (106 mg) en ácido clorhídrico 6 N (6 mL) se agitó a 95 °C durante la noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación, se diluyó con agua desionizada (5 mL) y se lavó con diclorometano (3 x). La capa acuosa se congeló en nitrógeno líquido y se liofilizó para dar el compuesto del título como una espuma incolora (34 mg); ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 3,50 (m, 1 H), 3,22 (m, 1 H), 2,84-3,08 (m, 3 H), 2,58 (tt, J₁ = 12 Hz, J₂ = 3,5 Hz, 1 H), 2,14 (m, 4 H), 1,75 (m, 5 H), 1,26 (m, 3 H), 1,10 (m, 1 H) y 0,64 (t, J = 7,5 Hz, 2 H).

20

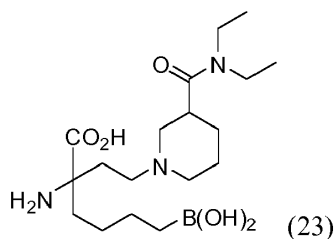
25 Ejemplo de referencia 22: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-[2-(4-hidroximetilpiperidin-1-il)-etil]-hexanoico



35 Dihidrocloruro del ácido (2-amino-6-borono-2-[2-(4-hidroximetilpiperidin-1-il)-etil]-hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que el piperidin-4-ilmetanol se usa como la amina en la Etapa 6. La Etapa final es como sigue: una solución de etil éster del ácido (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-2-[2-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-etil]-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]-dioxaborolan-2-il)-hexanoico (78 mg) en ácido clorhídrico 6 N (5 mL) se agitó a 95 °C durante la noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación, se diluyó con agua desionizada (5 mL) y se lavó con diclorometano (3 x). La capa acuosa se congeló en nitrógeno líquido y se liofilizó para dar el compuesto del título como una espuma incolora (20 mg, 53 %); ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 3,48 (m, 2 H), 3,33 (d, J = 6 Hz, 2 H), 3,21 (m, 1 H), 3,04 (m, 1 H), 2,86 (m, 2 H), 2,19 (2 H, t, J = 8,5 Hz), 1,86 (m, 2 H), 1,60-1,78 (m, 3 H), 1,20-1,36 (m, 5 H), 1,09 (m, 1 H) y 0,64 (t, J = 7,5 Hz, 2 H); MS (+ Cl): m/z para C₁₂H₂₅BN₂O₄: esperado 272,2; encontrado 273,2 (M + H)⁺.

40

45 Ejemplo de Referencia 23: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-[2-(3-dietilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-hexanoico

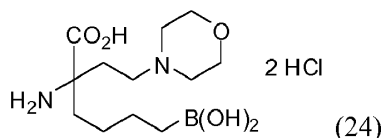


60 Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-[2-(3-dietilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la N,N-dietilpiperidina-3-carboxamida se usa como la amina en la Etapa 6. La Etapa final es como sigue: una solución de etil éster del ácido (2R/S, 3'R/S)-2-terc-butoxicarbonilamino-2-[2-(3-dietilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]-dioxaborolan-2-il)-hexanoico (128 mg) en ácido clorhídrico 6 N (5 mL) se agitó a 95°C durante la noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación, se diluyó con agua desionizada (5 mL) y se lavó con diclorometano (3 x). La capa acuosa se congeló en nitrógeno líquido y se liofilizó para dar una mezcla diastereomérica de los compuestos del título como una espuma incolora (54 mg); ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 3,46 (m, 2 H), 3,26 (m, 4 H), 3,10 (m, 2 H), 2,94 (m, 4 H), 2,20 (m, 2 H), 1,62-1,92 (6 H, m), 1,28 (m, 2 H), 1,10 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,06 (m, 1 H), 0,93 (t, J = 7,0 Hz, 3 H) y 0,64 (t, J = 7,5 Hz, 2 H); MS (+ Cl): m/z para C₁₈H₃₆BN₃O₅: esperado 385,3; encontrado 386,2 (M + H)⁺, 368,2 (M + H - H₂O)⁺.

65

Ejemplo de referencia 24: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-morfolin-4-y)-etil)-hexanoico

5



10

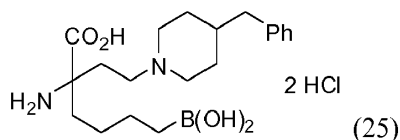
15

Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-morfolin-4-y)-etil)-hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la morfolina se usa como la amina en la Etapa 6. La Etapa final es como sigue: una solución de etil éster del ácido (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-2-(2-morfolin-4-il-etil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]-dioxaborolan-2-il)-hexanoico (102 mg) en ácido clorhídrico 6 N (5 mL) se agitó a 95 °C durante la noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación, se diluyó con agua desionizada (5 mL) y se lavó con diclorometano (3 x). La capa acuosa se congeló en nitrógeno líquido y se liofilizó para dar el compuesto del título como una espuma incolora (61 mg); $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 3,96 (d, J = 12,5 Hz, 2 H), 3,66 (t, J = 12,5 Hz, 2 H), 3,40 (m, 2 H), 3,10 (m, 4 H), 2,20 (m, 2 H), 1,64-1,82 (m, 2 H), 1,26 (m, 3 H), 1,08 (m, 1 H) y 0,62 (t, J = 7,0 Hz, 2 H); MS (+Cl): m/z para $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{BN}_2\text{O}_5$: esperado 288,2; encontrado 289,2 (M + H) $^+$.

20

25

Ejemplo de referencia 25: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-2-[2-(4-bencilpiperidin-1-il)etil]-6-borono-hexanoico



30

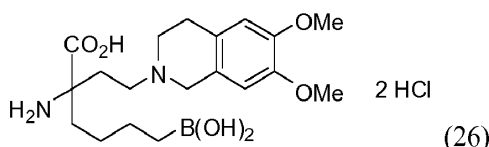
35

Dihidrocloruro del ácido 2-amino-2-[2-(4-bencilpiperidin-1-il)etil]-6-borono-hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la 4-bencilpiperidina se usa como la amina en la Etapa 6. La Etapa final es como sigue: una solución de etil éster del ácido 2-[2-(4-bencilpiperidin-1-il)etil]-2-terc-butoxicarbonilamino-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]-dioxaborolan-2-il)-hexanoico (95 mg) en ácido clorhídrico 6 N (5 mL) se agitó a 95 °C durante la noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación, se diluyó con agua desionizada (5 mL) y se lavó con diclorometano (3 x). La capa acuosa se congeló en nitrógeno líquido y se liofilizó para dar el compuesto del título como una espuma incolora (42 mg); $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 7,24 (m, 2 H), 7,13 (m, 3 H), 3,42 (m, 2 H), 3,18 (m, 1 H), 3,00 (m, 1 H), 2,78 (m, 2 H), 2,44 (d, J = 7,0 Hz, 2 H), 2,16 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 1,76 (m, 5 H), 1,24 (m, 5 H), 1,09 (m, 1 H) y 0,61 (t, J = 7,0 Hz, 2 H); MS (+ Cl): m/z para $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{BN}_2\text{O}_4$: esperado 376,3; encontrado 377,2 (M + H) $^+$, 359,2 (M + H - H_2O) $^+$.

40

45

Ejemplo de referencia 26: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-[2-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)etil]-hexanoico



50

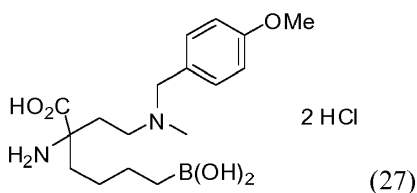
55

Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-[2-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)etil]-hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina se usa como la amina en la Etapa 6. La Etapa final es como sigue: una solución de etil éster del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-2-[2-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)etil]-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]-dioxaborolan-2-il)-hexanoico (108 mg) en ácido clorhídrico 6 N (5 mL) se agitó a 95°C durante la noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación, se diluyó con agua desionizada (5 mL) y se lavó con diclorometano (3 x). La capa acuosa se congeló en nitrógeno líquido y se liofilizó para dar el compuesto del título como una espuma incolora (66 mg); $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 6,75 (s, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 4,39 (d, J = 15 Hz, 1 H), 4,14 (d, J = 15 Hz, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 3,66 (s, 3 H), 3,18-3,46 (m, 4 H), 2,97 (m, 2 H), 2,31 (t, J = 8 Hz, 2 H), 1,82 (m, 2 H), 1,27 (m, 3 H), 1,12 (m, 1 H) y 0,64 (m, 2 H); MS (+Cl): m/z para $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{BN}_2\text{O}_6$: esperado 394,2; encontrado 395,5 (M + H) $^+$, 377,4 (M + H - H_2O) $^+$, 359,4 (M + H - $2\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

60

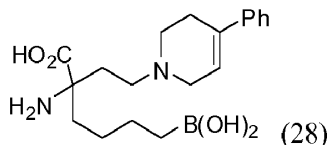
65

Ejemplo de referencia 27: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-((4-metoxibencil)(metil)amino)etil)hexanoico



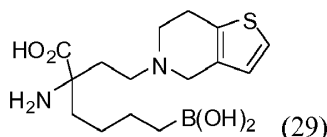
Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-((4-metoxibencil)(metil)amino)etil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la 1-(4-metoxifenil)-N-metilmetanamina se usa como la amina en la Etapa 6, $^1\text{H NMR}$ (d_4 -MeOH, 300 MHz) δ 7,47 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,03 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 4,40 (d, J = 11,2 Hz, 1 H), 4,27 (d, J = 11,2 Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 2,82 (s, 3 H), 2,43-2,38 (m, 2 H), 1,95-1,81 (m, 2 H), 1,44-1,23 (m, 6 H), 0,82 (t, J = 7,5 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{B}_2\text{NO}_5$ m/z [353,6 (M+H)].

Ejemplo de referencia 28: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-fenil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etil)hexanoico



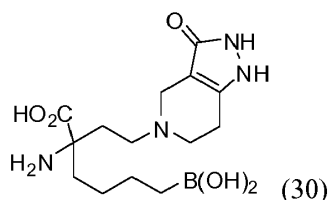
Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-fenil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina se usa como la amina en la Etapa 6, $^1\text{H NMR}$ (d_4 -MeOH, 300 MHz) δ 7,67-7,64 (m, 1 H), 7,50-7,45 (m, 2 H), 7,40-7,31 (m, 2 H), 6,14 (s, 1 H), 2,97-2,71 (m, 2 H), 2,49 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), 2,08-1,92 (m, 4 H), 1,59-1,19 (m, 8 H), 0,84 (t, J = 7,8 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{B}_1\text{N}_2\text{O}_4$ m/z [325,5 (M+1)-2H₂O].

Ejemplo de referencia 29: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(6,7-dihidrotieno[3.2-c]piridin-5(4H)-il)etil)hexanoico



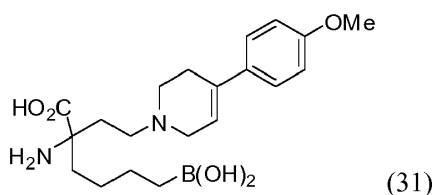
Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(6,7-dihidrotieno[3.2-c]piridin-5(4H)-il)etil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la 4,5,6,7-tetrahidrotieno[3.2-c]piridina se usa como la amina en la Etapa 6, $^1\text{H NMR}$ (d_4 -MeOH, 300 MHz) δ 7,42 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 3,60-3,53 (m, 2 H), 2,50 (t, J = 8,1 Hz, 2 H), 2,08-1,88 (m, 2 H), 1,59-1,21 (m, 10 H), 0,84 (t, J = 7,5 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{B}_1\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_1$ m/z [305,1 (M+1)-2H₂O].

Ejemplo de referencia 30: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(3-oxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4.3-c]piridin-5(4H)-il)etil)hexanoico



Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(3-oxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4.3-c]piridin-5(4H)-il)etil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4.3-c]piridin-3(2H)-ona se usa como la amina en la Etapa 6, $^1\text{H NMR}$ (d_4 -MeOH, 300 MHz) δ 7,23-7,08 (m, 2 H), 3,19 (s, 2 H), 2,54 (t, J = 8,4 Hz, 2 H), 2,08-1,89 (m, 4 H), 1,50-1,28 (m, 8 H), 0,84 (t, J = 6,9 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{B}_1\text{N}_2\text{O}_5$ m/z [341,3 (M+1)].

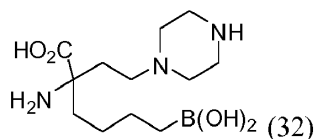
Ejemplo de referencia 31: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-(4-metoxifenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etil)hexanoico



Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-(4-metoxifenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la 4-(4-metoxifenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina se usa como la amina en la Etapa 6, $^1\text{H NMR}$ (d_4 -MeOH, 300 MHz) δ 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,92 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,40 (s, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 2,88 (s, 2 H), 2,50-2,43 (m, 2 H), 2,05-1,88 (m, 4 H), 1,59-1,23 (m, 8 H), 0,84 (t, J = 7,2 Hz, 2 H). (ESI MS encontrado para $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{B}_1\text{N}_2\text{O}_5$ m/z [373,5 (M+1)-H₂O].

Ejemplo de referencia 32: Preparación de trihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(piperazin-1-il)etil)hexanoico

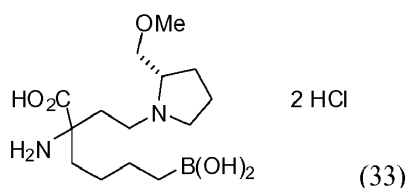
5



10 Trihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(piperazin-1-il)etil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que el terc-butil piperazina-1-carboxilato se usa como la amina en la Etapa 6. El compuesto final se aisló como la sal de trihidrocloruro. $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 3,55-3,30 (m, 9 H), 3,26-3,14 (m, 1 H), 2,30-2,11 (m, 2 H), 1,88-1,62 (m, 2 H), 1,31-1,14 (m, 3 H), 1,14-0,99 (m, 1 H), 0,60 (t, $J = 7,2$ Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{BN}_3\text{O}_4$ m/z [288,2 (M + 1)].

15 Ejemplo de referencia 33: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-((S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)etil)hexanoico

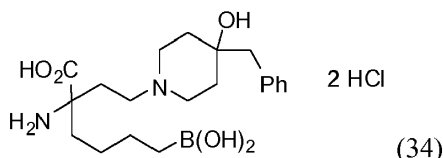
20



25 Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-((S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)etil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la (S)-2-(metoximetil)pirrolidina se usa como la amina en la Etapa 6. $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 3,63 - 3,38 (m, 5 H), 3,21 (s, 3 H), 3,07 - 2,95 (m, 2 H), 2,24 - 1,60 (m, 8 H), 1,32 - 1,17 (m, 3 H), 1,15 - 0,98 (m, 1 H), 0,60 (t, $J = 7,2$ Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{BN}_2\text{O}_5$ m/z [317,2 (M+1)].

30 Ejemplo de referencia 34: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-2-(2-(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)etil)-6-boronohexanoico

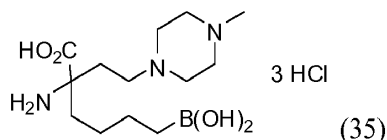
35



40 Dihidrocloruro del ácido 2-amino-2-(2-(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)etil)-6-boronohexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que el 4-bencilpiperidin-4-ol se usa como la amina en la Etapa 6. El compuesto final se aisló como la sal de dihidrocloruro. $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 7,20 - 7,01 (m, 5 H), 3,32 - 3,10 (m, 3 H), 3,06 - 2,90 (m, 3 H), 2,61 (s, 2 H), 2,16 (t, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 1,81 - 1,64 (m, 4 H), 1,57 (d, $J = 14,7$ Hz, 2 H), 1,27 - 1,12 (m, 3 H), 1,09 - 0,95 (m, 1 H), 0,55 (t, $J = 7,2$ Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{BN}_2\text{O}_5$ m/z [393,2 (M+1)].

45 Ejemplo de referencia 35: Preparación de trihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)hexanoico

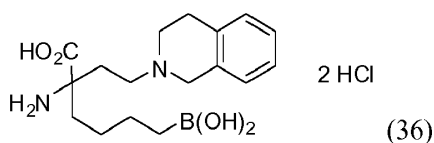
50



55 Trihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la 1-metilpiperazina se usa como la amina en la Etapa 6. El compuesto final se aisló como la sal de trihidrocloruro. $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 3,90 - 3,12 (m, 9 H), 2,84 (s, 3 H), 2,30 - 2,11 (m, 2 H), 1,87 - 1,63 (m, 3 H), 1,33 - 1,14 (m, 3 H), 1,14 - 0,97 (m, 1 H), 0,60 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{BN}_3\text{O}_4$ m/z [302,2 (M+1)].

60 Ejemplo de referencia 36: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)hexanoico

65



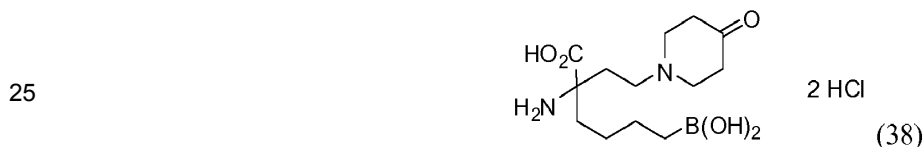
5 Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(3,4-dihidroisquinolin-2(1H-il)etil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la 1,2,3,4-tetrahidroisquinolina se usa como la amina en la Etapa 6, ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 7,22 - 7,10 (m, 3 H), 4,45 (d_{AB}, J = 15,0 Hz, 1 H), 4,21 (d_{AB}, J = 15,0 Hz, 1 H), 3,72 - 3,62 (m, 1 H), 3,48 - 3,00 (m, 4 H), 2,38 - 2,28 (m, 2 H), 1,92 - 1,69 (m, 3 H), 1,35 - 1,20 (m, 3 H), 1,18 - 1,03 (m, 1 H), 0,62 (t, J = 6,9 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para C₁₇H₂₇BN₂O₄ m/z [335,2 (M+1)].

Ejemplo de referencia 37: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(dietilamino)etil)hexanoico



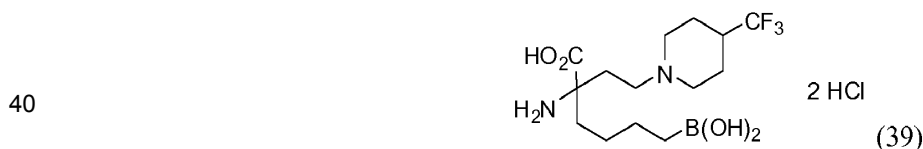
15 Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(dietilamino)etil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la dietilamina se usa como la amina en la Etapa 6, ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 3,28 - 3,14 (m, 1 H), 3,06 (q, J = 7,2 Hz, 4 H), 3,08 - 2,95 (m, 1 H), 2,21 - 2,11 (m, 2 H), 1,89 - 1,68 (m, 2 H), 1,31 - 1,17 (m, 3 H), 1,09 (t, J = 7,2 Hz, 6 H), 1,08 - 0,98 (m, 1 H), 0,60 (t, J = 7,5 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para C₁₂H₂₇BN₂O₄ m/z [275,2 (M+1)].

20 Ejemplo de referencia 38: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-oxopiperidin-1-il)etil)hexanoico



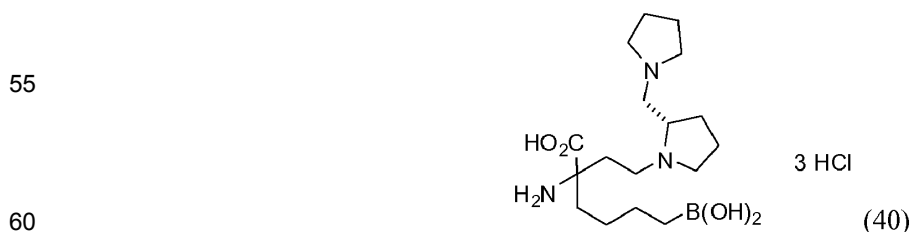
30 Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-oxopiperidin-1-il)etil)hexanoico monohidrato se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la piperidin-4-ona se usa como la amina en la Etapa 6, ¹H NMR (D₂O, 500 MHz) δ 3,54 - 3,47 (m, 2 H), 3,32 (dt, J = 5,0, 6,0 Hz, 1 H), 3,15 - 3,07 (m, 3 H), 2,28 - 2,18 (m, 2 H), 2,01 - 1,84 (m, 5 H), 1,78 - 1,72 (m, 1 H), 1,37 - 1,27 (m, 3 H), 1,20 - 1,10 (m, 1 H), 0,70 (t, J = 8,0 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para C₁₃H₂₅BN₂O₅ m/z [283,6 (M + 1-18) 7 %, 265,5 (M + 1-2x18) 100 %].

35 Ejemplo de referencia 39: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)etil)hexanoico



45 Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)etil)hexanoico monohidrato se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la 4-(trifluorometil)piperidina se usa como la amina en la Etapa 6, ¹H NMR (D₂O, 500 MHz) δ 3,63 (t, J = 12,0 Hz, 2 H), 3,31 (ddd, J₁ = 12,0 Hz, J₂ = 10,0 Hz, J₃ = 6,0 Hz, 1 H), 3,11 (ddd, J₁ = 12,0 Hz, J₂ = 11,0 Hz, J₃ = 6,0 Hz, 1 H), 3,03 - 2,94 (m, 2 H), 2,59-2,49 (m, 1 H), 2,28 - 2,21 (m, 2 H), 2,16 - 2,13 (m, 2 H), 1,89 - 1,84 (m, 1 H), 1,78 - 1,69 (m, 3 H), 1,37 - 1,27 (m, 3 H), 1,19 - 1,10 (m, 1 H), 0,70 (t, J = 8,0 Hz, 2 H). ¹⁹F NMR -73,45 (s, 3F). ESI MS encontrado para C₁₄H₂₆BF₃N₂O₄ m/z [337,6 (M+1-18) 13 %, 319,5 (M+1-2x18) 100 %].

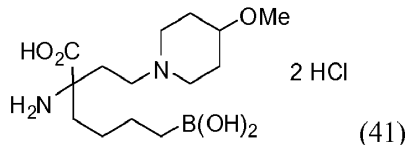
50 Ejemplo de referencia 40: Preparación de trihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-((S)-2-(pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)etil)hexanoico



65 Trihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-((S)-2-(pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)etil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la (S)-1,2'-metilendipirrolidina se usa como la amina en la Etapa 6. El compuesto final se aisló como la sal de trihidrocloruro y monohidrato. ¹H NMR (D₂O, 500 MHz) δ 3,89 - 3,81 (m, 1 H), 3,72 - 3,65 (m, 4 H), 3,53 (dd, J₁ = 12,0 Hz, J₂ = 4,0 Hz, 1 H), 3,43 (dd, J₁ = 12,0 Hz, J₂ = 6,0 Hz, 1 H), 2,28 - 2,17 (m, 2 H), 2,16 - 2,01 (m, 4 H), 1,94 - 1,83 (m, 4 H), 1,76 - 1,71 (m, 1 H), 1,37 - 1,32 (m, 3 H), 1,18 - 1,09 (m, 1H), 0,69

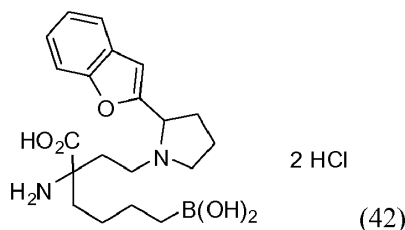
(t, J = 8,0 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $C_{17}H_{34}BN_3O_4$ m/z [338,7 (M + 1-18) 29 %, 320,6 (M + 1-2x18) 100 %, 336,7 (M-1-18) 100 %].

Ejemplo de referencia 41: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-metoxipiperidin-1-il)etil)hexanoico



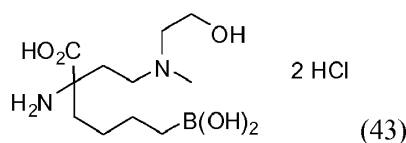
Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-metoxipiperidin-1-il)etil)hexanoico monohidrato se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la 4-metoxipiperidina se usa como la amina en la Etapa 6, 1H NMR (D_2O , 500 MHz) δ 3,60 - 3,49 (m, 2 H), [3,29 (s, 1^{er} conformero), 3,26 (s, 2nd conformero), 3 H], 3,33 - 3,24 (m, 2 H), 3,12 - 3,04 (m, 2 H), 3,02 - 2,93 (m, 1 H), 1,88 - 1,75 (m, 3 H), 1,57 - 1,48 (m, 1 H), 1,38 - 1,27 (m, 3 H), 1,19 - 1,09 (m, 1 H), 0,68 (t, J = 8,0 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $C_{14}H_{29}BN_2O_5$ m/z [299,6 (M+1-18) 15 %, 281,5 (M+1-2x18) 100 %, 297,6 (M-1-18) 75 %].

Ejemplo de referencia 42: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-2-(2-(2-(benzofuran-2-il)pirrolidin-1-il)etil)-6-borohexanoico



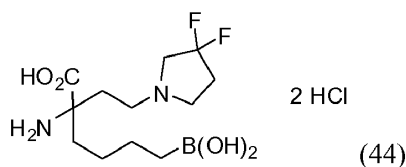
Dihidrocloruro del ácido 2-amino-2-(2-(2-(benzofuran-2-il)pirrolidin-1-il)etil)-6-borohexanoico monohidrato se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la 2-(benzofuran-2-il)pirrolidina se usa como la amina en la Etapa 6, 1H NMR (D_2O , 500 MHz) δ 7,62 (dd, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 8,0$ Hz, 1 H), 7,51 (dd, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 4,0$ Hz, 1 H), 7,31 - 7,37 (m, 1 H), 7,22 - 7,27 (m, 1 H), [7,12 (s, 1^{er} diastereoisómero), 7,09 (s, 2^{do} diastereoisómero), 1 H], 4,78 - 4,61 (m, 3 H), 3,82 - 3,75 (m, 1 H), 3,59 - 3,52 (m, 1 H), 3,40 - 3,31 (m, 1 H), 3,25 - 3,12 (m, 1 H), 2,52 - 2,40 (m, 2 H), 2,30 - 2,12 (m, 3 H), [1,97- 1,93 (m, 1st diastereoisómero), 2,05 - 2,00 (m, 2nd diastereoisómero), 1 H], 1,28-1,00 (m, 4 H), [0,55 - 0,43 (m, 1^{er} diastereoisómero), 0,81 - 0,62 (m, 2^{do} diastereoisómero), 2 H]. ESI MS encontrado para $C_{20}H_{29}BN_2O_5$ m/z [371,6 (M + 1-18) 16 %, 353,6 (M + 1-2x18) 100 %].

Ejemplo de referencia 43: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-((2-hidroxi)etil)(metil)amino)etil)hexanoico



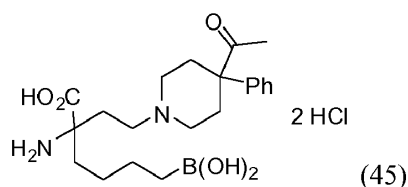
Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-((2-hidroxi)etil)(metil)amino)etil)hexanoico monohidrato se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la 2-(metilamino)etanol se usa como la amina en la Etapa 6, 1H NMR (D_2O , 500 MHz) δ 3,81 (brt, J = 5,0 Hz, 2 H), 3,55 - 3,42 (m, 1 H), 3,36 - 3,13 (m, 3 H), [2,84 (s, 1^{er} rotámero), 2,83 (s, 2^{do} rotámero), 3 H], 2,27 (brt, J = 7,0 Hz, 2 H), 1,92 - 1,87 (m, 1 H), 1,81 - 1,75 (m, 1 H), 1,37 - 1,29 (m, 3 H), 1,18 - 1,13 (m, 1 H), 0,70 (t, J = 7,0 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $C_{11}H_{25}BN_2O_5$ m/z [277,6 (M + 1) 5 %, 259,6 (M + 1-18) 25 %, 241,5 (M + 1-2 x 18) 100 %, 257,6 (M - 1-18) 100 %].

Ejemplo de referencia 44: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etil)hexanoico



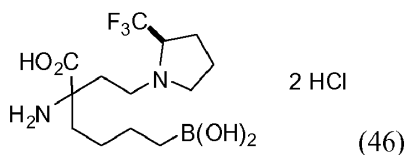
Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etil)hexanoico monohidrato se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la 3,3-difluoropirrolidina se usa como la amina en la Etapa 6, ¹H NMR (D₂O, 500 MHz) δ 3,95 - 3,85 (m, 2 H), 3,79 - 3,69 (m, 2 H), 3,54 (ddd, J₁ = 12,0 Hz, J₂ = 10,0 Hz, J₃ = 6,0 Hz, 1 H), 3,35 (ddd, J₁ = 12,0, J₂ = 10,0, J₃ = 5,0 Hz, 1 H), 2,68 - 2,63 (m, 2 H), 2,29 - 2,22 (m, 2 H), 1,79 (ddd, J₁ = 15,0, J₂ = 12,0, J₃ = 5,0 Hz, 1 H), 1,40 - 1,32 (m, 3 H), 1,22 - 1,15 (m, 1 H), 0,73 (t, J = 7,0 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para C₁₂H₂₃BF₂N₂O₄ m/z [291,5 (M + 1-18) 17 %, 273,5 (M + 1-2x18) 100 %, 307,6 (M - 1) 29 %, 289,5 (M-1 - 18) 100 %].

Ejemplo de referencia 45: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-(2-(4-acetil-4-fenilpiperidin-1-il)etil)-2-amino-6-borohexanoico



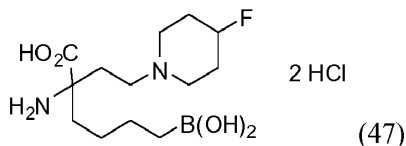
Dihidrocloruro del ácido 2-(2-(4-Acetil-4-fenilpiperidin-1-il)etil)-2-amino-6-borohexanoico monohidrato se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la 1-(4-fenilpiperidin-4-il)etanonona se usa como la amina en la Etapa 6, ¹H NMR (D₂O, 500 MHz) δ 7,27 - 7,44 (m, 5 H), 3,64 - 3,60 (m, 1 H), 3,56 - 3,52 (m, 1 H), 3,33 - 3,08 (m, 2 H), 3,04 - 2,89 (m, 2 H), 2,85 - 2,82 (m, 2 H), 2,29 - 2,25 (m, 1 H), 2,21 - 2,13 (m, 2 H), 2,11 - 2,03 (m, 1 H), [1,93 (s, 1^{er} conformero), 1,91 (s, 2^{do} conformero), 3 H], 1,88 - 1,69 (m, 2 H), 1,37 - 1,25 (m, 3 H), 1,16 - 1,09 (m, 1 H), [0,69 (t, J = 7,0 Hz, 1^{er} conformero), 0,67 (t, J = 7,0 Hz, 2^{do} conformero), 2H]. ESI MS encontrado para C₂₁H₃₃BN₂O₅m/z [387,7 (M + 1-18) 30 %, 369,6 (M + 1-2x18) 100 %].

Ejemplo de referencia 46:: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-((R)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)etil)hexanoico



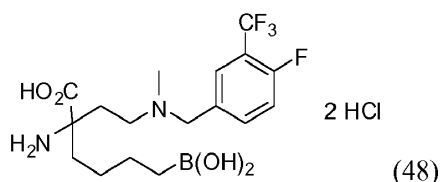
Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-((R)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)etil)hexanoico monohidrato se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la (R)-2-(trifluorometil)pirrolidina se usa como la amina en la Etapa 6, ¹H NMR (D₂O, 500 MHz) δ 4,44 - 4,34 (m, 1 H), 3,78 - 3,71 (m, 1 H), [3,54 - 3,47 (m, 1^{er}diastereoisómero), 3,69 - 3,65 (m, 2^{do} diastereoisómero), 1 H], [3,37 - 3,32 (m, 1^{er} diastereoisómero), 3,46 - 3,41 (m, 2^{do} diastereoisómero), 1 H], 3,29 - 3,19 (m, 1 H), 2,44 - 2,35 (m, 1 H), 2,33 - 2,27 (m, 1 H), 2,22 - 2,13 (m, 3 H), 2,05 - 1,96 (m, 1 H), 1,92 - 1,86 (m, 1 H), 1,80 - 1,73 (m, 1 H), 1,35 - 1,29 (m, 3 H), 1,20 - 1,11 (m, 1 H), 0,69 (t, J = 7,0 Hz, 2 H). ¹⁹F NMR [-71,29 (s, 1^{er} diastereoisómero), -71,06 (s, 2^{do} diastereoisómero), 3F]. ESI MS encontrado para C₁₃H₂₄BF₃N₂O₄ m/z [323,5 (M + 1-18) 10 %, 305,5 (M + 1 - 2 x 18) 100 %, 321,5 (M - 1 - 18) 100 %].

Ejemplo de referencia 47: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-fluoropiperidin-1-il)etil)hexanoico



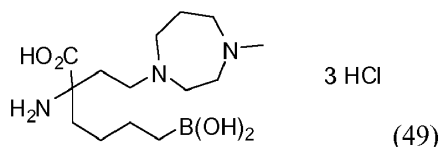
Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-fluoropiperidin-1-il)etil)hexanoico monohidrato se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la 4-fluoropiperidina se usa como la amina en la Etapa 6, ¹H NMR (D₂O, 500 MHz) δ 5,00 (brd, J = 47 Hz, 0,7 H), 4,85 (d sept. J = 47 Hz 0,08 H), 3,65 - 3,58 (m, 0,3 H), 3,48 - 3,44 (m, 1,5 H), 3,37 - 3,33 (m, 1 H), 3,27 - 3,20 (m, 1,5 H), 3,19 - 3,14 (m, 1 H), 3,12 - 3,06 (m, 0,3 H), 2,34 - 2,26 (m, 2 H), 2,24 - 2,20 (m, 2 H), 2,05 - 1,88 (m, 3 H), 1,81 (ddd, J = 14,0, 12,0, 4,0 Hz, 1 H), 1,40-1,32 (m, 3 H), 1,22 - 1,16 (m, 1 H), 0,73 (t, J = 7,0 Hz, 2 H). ¹⁹F NMR [-188,10 - 188,05 (m, 1st conformero), -177,96 - -177,87 (m, 2nd conformero), 1F].

Ejemplo de referencia 48: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-((4-fluoro-3-(trifluorometil)encil)(metil)amino)etil)hexanoico



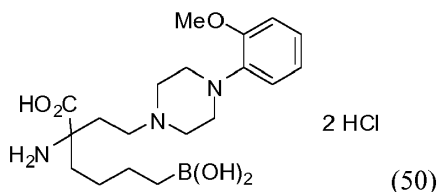
Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-((4-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)(metil)amino)etil)hexanoico monohidrato se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la 1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-N-metilmetanamina se usa como la amina en la Etapa 6, ¹H NMR (D₂O, 500 MHz) δ [7.80 (brs, 1^{er} rotámero), 7.79 (brs, 2^{do} rotámero), 1 H], 7.75 - 7.69 (m, 1 H), 7.36 (dd, J₁ = 10,0 Hz, J₂ = 8,0 Hz, 1 H), 4.45 - 4.36 (m, 1 H), 4.32 - 4.23 (m, 1 H), 3.43 - 3.37 (m, 1 H), 3.13 - 3.05 (m, 1 H), 2.79 (brs, 2^{do} rotámero), 3 H], [2.76 (brs, 1^{er} rotámero), 2.26 (dt, J₁ = 16,0 Hz, J₂ = 8,0 Hz, 1 H), 2.18 - 2.06 (m, 1H), 1.86 - 1.66 (m, 1 H), 1.46 - 0.98 (m, 5 H), 0.69 - 0.57 (m, 2H)]. ¹⁹F NMR -112,29 (q, J = 14,0 Hz, 1F), -60,85 (d, J = 14,0 Hz, 3 F). ESI MS encontrado para C₁₇H₂₅BF₄N₂O₄ m/z [391,5 (M + 1 - 18) 33 %, 373,6 (M + 1 - 2 x 18) 100 %].

10 Ejemplo de referencia 49: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etil)hexanoico



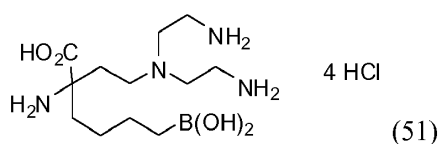
20 Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etil)hexanoico monohidrato se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que el 1-metil-1,4-diazepano se usa como la amina en la Etapa 6, ¹H NMR (D₂O, 500 MHz) δ 3,77 - 3,68 (m, 2 H), 3,55 - 3,51 (m, 3 H), 3,47 - 3,41 (m, 2 H), 3,28 - 3,23 (m, 1 H), 2,91 (s, 3 H), 2,29 - 2,23 (m, 3 H), 2,21 - 2,14 (m, 1 H), 1,88 - 1,83 (m, 1 H), 1,76 - 1,71 (m, 1 H), 1,37 - 1,27 (m, 3 H), 1,18 - 1,10 (m, 1 H), 0,70 (t, J = 8,0 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para C₁₄H₃₀BN₃O₄m/z [298,5 (M + 1 - 18) 6 %, 280,5 (M + 1 - 2 x 18) 100 %, 268,5 (M + 1 - 3 x 18) 5 %].

25 Ejemplo de referencia 50: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)etil)hexanoico



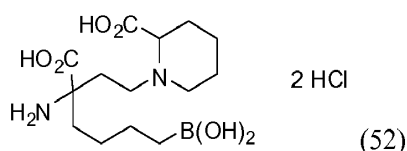
35 Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)etil)hexanoico monohidrato se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la 1-(2-metoxifenil)piperazina se usa como la amina en la Etapa 6, ¹H NMR (D₂O, 500 MHz) δ 7,15 (ddd, J₁ = 8,0 Hz, J₂ = 8,0 Hz, J₃ = 1,0 Hz, 1 H), 7,09 (dd, J₁ = 8,0 Hz, J₂ = 1,0 Hz, 1 H), 7,01 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,95 (dd, J₁ = 8,0 Hz, J₂ = 8,0 Hz, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,52 - 3,34 (m, 8 H), 2,34 - 2,24 (m, 2 H), 1,92 - 1,87 (m, 1 H), 1,81 - 1,75 (m, 1 H), 1,49 - 1,44 (m, 2 H), 1,37 - 1,29 (m, 3 H), 1,20 - 1,15 (m, 1 H), 0,70 (t, J = 8,0 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para C₁₉H₃₂BN₃O₅ m/z [376,6 (M + 1 - 18) 10 %, 358,7 (M + 1 - 2 x 18) 100 %].

Ejemplo de referencia 51: Preparación de tetrahidrocloruro del ácido 2-amino-2-(2-(bis(2-aminoetil)amino)etil)-6-borohexanoico



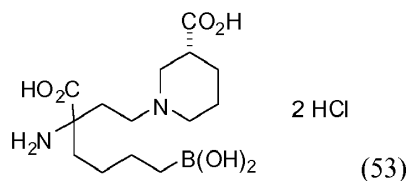
50 Tetrahidrocloruro del ácido 2-amino-2-(2-(bis(2-aminoetil)amino)etil)-6-borohexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la terc-butil 2,2'-azanodiilbis(etano-2,1-diil)dicarbamato se usa como la amina en la Etapa 6. El compuesto final se aisló como la sal de tetrahidrocloruro y monohidrato. ¹H NMR (D₂O, 500 MHz) δ 3,15 - 3,12 (m, 4 H), 3,00 - 2,92 (m, 5 H), 2,77 (ddd, J₁ = 14,0 Hz, J₂ = 7,0 Hz, J₃ = 6,0 Hz, 1 H), 2,07 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 1,86 (ddd, J₁ = 18,0 Hz, J₂ = 14,0 Hz, J₃ = 4,0 Hz, 1 H), 1,76 (ddd, J₁ = 18,0 Hz, J₂ = 14,0 Hz, J₃ = 4,0 Hz, 1 H), 1,37 - 1,32 (m, 3 H), 1,17 - 1,09 (m, 1 H), 0,69 (t, J = 7,0 Hz, 2H). ESI MS encontrado para C₁₂H₂₉BN₄O₄ m/z [287,6 (M + 1 - 18) 5 %, 269,5 (M + 1 - 2 x 18) 100 %, 303,6 (M - 1) 28 %, 285,6 (M - 1 - 18) 100 %].

60 Ejemplo de referencia 52: Preparación de dihidrocloruro del ácido 1-(3-amino-7-borono-3-carboxiheptil)piperidina-2-carboxílico



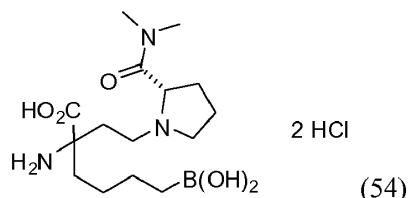
Dihidrocloruro del ácido 1-(3-amino-7-borono-3-carboxiheptil)piperidina-2-carboxílico monohidrato se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que el piperidina-2-carboxilato se usa como la amina en la Etapa 6, ¹H NMR (D₂O, 500 MHz) δ 3,98 - 3,88 (m, 1^{er} conformero), 1 H), 3,64 (brd, J = 13,0 Hz, 1H), 3,44 (dt, J₁ = 13,0 Hz, J₂ = 6,0 Hz, 2^{do} conformero), 3,32 - 3,25 (m, 2 H), 3,10 (dt, J₁ = 13,0 Hz, J₂ = 5,0 Hz, 2^{do} conformero), 1 H], [3,03 - 2,96 (m, 1^{er} conformero), 2,42 - 2,36 (m, 1 H), 2,35 - 2,30 (m, 1 H), 2,24 (brd, J = 14,0 Hz, 1 H), 1,94 - 1,88 (m, 2 H), 1,84 - 1,81 (m, 2 H), 1,78 - 1,72 (m, 1 H), 1,70 - 1,64 (m, 1 H), 1,55 - 1,50 (m, 1 H), 1,38 - 1,32 (m, 3 H), 1,21 - 1,16 (m, 1 H), 0,72 (t; J = 7,0 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para C₁₂H₂₉BN₄O₄ m/z [317,5 (M + Na⁺ - 2 x 18) 11 %, 313,6 (M + 1 - 18) 17 %, 295,6 (M + 1 - 2 x 18) 100 %, 329,5 (M - 1) 6 %, 311,6 (M - 1 - 18) 100 %].

10 Ejemplo de referencia 53: Preparación de dihidrocloruro del ácido 1-(3-amino-7-borono-3-carboxiheptil)piperidina-2-carboxílico



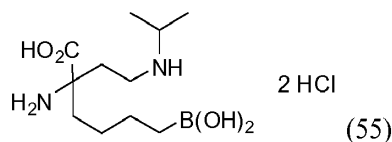
20 Dihidrocloruro del ácido 1-(3-amino-7-borono-3-carboxiheptil)piperidina-2-carboxílico monohidrato se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que el (R)-piperidina-3-carboxilato se usa como la amina en la Etapa 6, ¹H NMR (D₂O, 500 MHz) δ (dos diastereoisómeros + dos conformeros) 3,78 (brt, J = 12,0 Hz, 0,35 H), 3,73 (brt, J = 12,0 Hz, 0,65 H), 3,54 (brt, J = 14,0 Hz, 0,65 H), 3,43 (brt, J = 14,0 Hz, 0,35 H), 3,39 - 3,33 (m, 1 H), 3,19 - 3,13 (m, 1 H), 3,11 - 3,08 (m, 1 H), 3,05 - 2,80 (m, 2 H), 2,40 - 2,19 (m, 2 H), 2,17 - 2,11 (m, 1 H), 2,02 (brd, J = 15,0 Hz, 0,65 H), 1,94 - 1,67 (m, 3,70 H), 1,55 (ddd, J₁ = 16,0 Hz, J₂ = 13,0 Hz, J₃ = 4,0 Hz, 0,65 H), 1,39 - 1,33 (m, 3 H), 1,22 - 1,15 (m, 1 H), 0,74 (t, J = 7,0 Hz, 2H). ESI MS encontrado para C₁₂H₂₉BN₄O₄ m/z [317,4 (M + Na⁺ - 2 x 18) 5 %, 313,6 (M + 1 - 18) 10 %, 295,6 (M + 1 - 2x18) 100 %, 311,6 (M - 1 - 18) 100 %].

30 Ejemplo de referencia 54: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-((S)-2-(dimetilcarbamoil)pirrolidin-1-il)etil)hexanoico



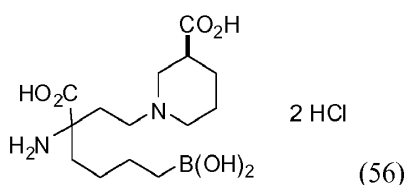
40 Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-((S)-2-(dimetilcarbamoil)pirrolidin-1-il)etil)hexanoico monohidrato se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la (S)-N,N-dimetilpirrolidina-2-carboxamida se usa como la amina en la Etapa 6. ESI MS encontrado para C₁₃H₂₆BN₃O₅ m/z [298,5 (M + 1 - 18) 15 %, 280,5 (M + 1-2 x18) 55 %, 235,5 (M + 1 - 2 x 18 - 45) 100 %].

45 Ejemplo de referencia 55: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(isopropilamino)etil)hexanoico



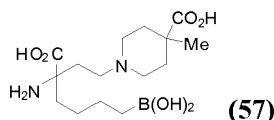
55 Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(isopropilamino)etil)hexanoico monohidrato se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la isopropilamina se usa como la amina en la Etapa 6, ¹H NMR (D₂O, 500 MHz) δ 3,26 (septeto, J = 6,0 Hz, 1 H), 3,10 - 3,0,5 (m, 1 H), 2,84 - 2,80 (m, 1 H), 2,12 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 1,80 - 1,71 (m, 2 H), 1,34 - 1,27 (m, 3 H), 1,19 (d, J = 6,0 Hz, 6 H), 1,11- 1,07, (m, 1 H), 0,58 (t, J = 7,0 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para C₁₁H₂₅BN₂O₄ m/z [261,6 (M + 1) 3 %, 243,5 (M + 1 - 18) 30 %, 225,5 (M + 1 - 2 x 18) 100 %, 207,5 (M + 1 - 3 x18) 62 %, 501,9 (2 M - 1 - 18) 13 %, 259,6 (M - 1) 23 %, 241,5 (M - 1 - 18) 100 %].

60 Ejemplo de referencia 56: Preparación de dihidrocloruro del ácido (3S)-1-(3-amino-7-borono-3-carboxiheptil)piperidina-3-carboxílico



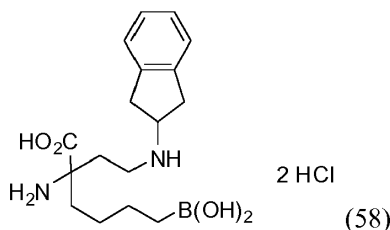
Dihidrocloruro del ácido (3S)-1-(3-amino-7-borono-3-carboxiheptil)piperidina-3-carboxílico monohidrato se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que el (S)-etilpiperidina-3-carboxilato se usa como la amina en la Etapa 6, $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 500 MHz) δ (dos diastereoisómeros + dos conformeros) 3,79 (brt, $J = 12,0$ Hz, 0,35 H), 3,74 (brt, $J = 12,0$ Hz, 0,65 H), 3,55 (brt, $J = 12,0$ Hz, 0,65 H), 3,44 (brt, $J = 12,0$ Hz, 0,35 H), 3,41 - 3,33 (m, 1 H), 3,21 - 3,15 (m, 1 H), 3,13 - 2,95 (m, 2 H), 2,92 - 2,81 (m, 1 H), 2,42 - 2,11 (m, 3 H), 2,03 (brd, $J = 14,0$ Hz, 0,65 H), 1,94 - 1,70 (m, 3,80 H), 1,57 (dq, $J = 13,0$, 4,0 Hz, 0,65 H), 1,40 - 1,32 (m, 3 H), 1,24 - 1,15 (m, 1 H), 0,74 (t, $J = 7,0$ Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{BN}_2\text{O}_6$ m/z [313,6 (M + 1 - 18) 10 %, 295,5 (M + 1-2 x18) 100 %, 277,5 (M+1-3x18) 15 %].

Ejemplo de referencia 57: Preparación de ácido 1-(3-amino-7-borono-3-carboxiheptil)-4-metilpiperidina-4-carboxílico



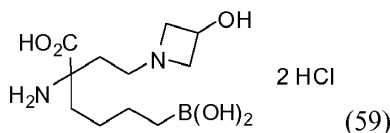
Dihidrocloruro del ácido (2-(2-(4-acetil-4-metilpiperidin-1-il)etil)-2-amino-6-borono)hexanoico monohidrato se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la 1-(4-metilpiperidin-4-il)etanona se usa como la amina en la Etapa 6, $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 500 MHz) δ (dos conformeros en relación 3/1) 3,48 - 3,40 (m, 2 H), 3,34 - 3,21 (m, 1 H), 3,15 - 3,11 (m, 0,5 H), 3,08 - 3,02 (m, 1 H), 2,96 - 2,87 (m, 1,5 H), 2,28 (d, $J = 14,0$ Hz, 1,5 H), 2,23 - 2,19 (m, 2 H), 2,06 - 2,01 (m, 0,5H), 1,88 - 1,82 (m, 1,5 H), 1,77 - 1,71 (m, 1 H), 1,61 (t, $J = 14,0$ Hz, 1,5 H), 1,34 - 1,27 (m, 3 H), [1,25 (s, 1^{er} conformero), 1,18 (s, 2^{do} conformero), 3 H], 1,16 - 1,10 (m, 1 H), 0,69 (t, $J = 8,0$ Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{BN}_2\text{O}_6$ m/z [327,6 (M + 1 - 18) 13 %, 309,6 (M + 1 - 2 x 18) 100 %, 291,6 (M + 1 - 3 x 18) 10 %, 325,6 (M - 1 - 1 8) 100 %, 307,6 (M - 1 - 2 x 1 8) 37 %].

Ejemplo de referencia 58: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)etil)hexanoico



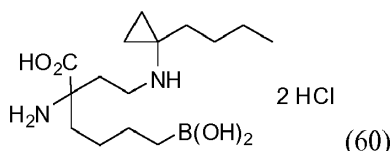
Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)etil)hexanoico monohidrato se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la 2,3-dihidro-1H-inden-2-amina se usa como la amina en la Etapa 6, $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 500 MHz) δ 7,26 - 7,24 (m, 2 H), 7,21 - 7,19 (m, 2 H), 4,09 - 4,04 (m, 1 H), 3,35 (dd, $J_1 = 17,0$ Hz, $J_2 = 7,0$ Hz, 2 H), 3,31 - 3,25 (m, 1 H), 3,12 - 3,07 (m, 1 H), 3,04 (dd, $J_1 = 17,0$ Hz, $J_2 = 4,0$ Hz, 2 H), 2,18 (t, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 1,91 - 1,86 (m, 1 H), 1,79 - 1,73 (m, 1 H), 1,38 - 1,27 (m, 3 H), 1,20 - 1,11 (m, 1 H), 0,71 (t, $J = 8,0$ Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{BFN}_2\text{O}_4$ m/z [317,5 (M + 1 - 18) 28 %, 299,6 (M + 1 - 2x18) 100 %, 281,5 (M + 1 - 3 x 18) 31 %, 333,5 (M - 1) 28 %, 315,5 (M - 1 - 18) 100 %].

Ejemplo de referencia 59: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(3-hidroxi)azetidín-1-il)etil)hexanoico



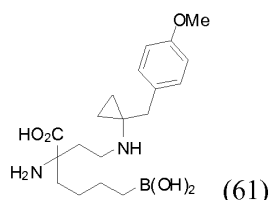
Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(3-hidroxi)azetidín-1-il)etil)hexanoico monohidrato se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que el azetidín-3-ol se usa como la amina en la Etapa 6, $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 500 MHz) δ 4,65 - 4,60 (m, 1 H), 4,50 - 4,46 (m, 1 H), 4,21 - 4,17 (m, 1 H), 4,10 - 4,08 (m, 1 H), 3,86 - 3,82 (m, 1 H), 3,48 - 3,37 (m, 1 H), 3,30 - 3,19 (m, 1 H), 2,09 - 2,04 (m, 2 H), 1,90 - 1,85 (m, 1 H), 1,78 - 1,73 (m, 1 H), 1,35 - 1,28 (m, 3 H), 1,19 - 1,10 (m, 1 H), 0,70 (t, $J = 7,0$ Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{BN}_2\text{O}_5$ m/z [275,5 (M + 1) 5 %, 257,5 (M + 1 - 18) 11 %, 239,4 (M + 1 - 2 x18) 100 %, 273,5 (M - 1) 10 %, 255,5 (M - 1 - 18) 100 %].

Ejemplo de referencia 60: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(1-butilciclopropilamino)etil)hexanoico



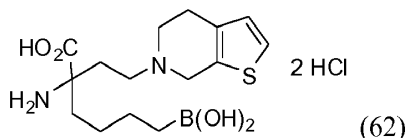
Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(1-butilciclopropilamino)etil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la 1-butilciclopropanamina se usa como la amina en la Etapa 6 y dihidrato. ¹H NMR (D₂O, 500 MHz) δ 3,33 - 3,27 (m, 1 H), 3,12 - 3,07 (m, 1 H), 2,15 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 1,91- 1,86 (m, 1 H), 1,79 - 1,73 (m, 1 H), 1,66 - 1,56 (m, 2 H), 1,36 - 1,30 (m, 3 H), 1,26 (brs, 4 H), 1,17 - 1,11 (m, 1 H), 0,89 (s, 2 H), 0,79 - 0,77 (m, 5 H), 0,70 (t, J = 7,0 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para C₁₅H₃₁BN₂O₄ m/z [297,6 (M + 1-18) 22 %, 279,5 (M + 1-2 x 18) 100 %, 261,6 (M + 1 - 3 x 18) 17 %, 313,6 (M - 1) 19 %, 295,6 (M - 1 - 18) 100 %]. Anal. Calcul. para C₁₅H₃₁BN₂O₄ x 2 HCl x 2 H₂O: C, 42,57; H, 8,81; N, 6,62. Encontrado C, 41,19; H, 8,24; N, 6,57.

Ejemplo de referencia 61: Preparación de ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(1-(4-metoxibencil)ciclopropilamino)etil)hexanoico



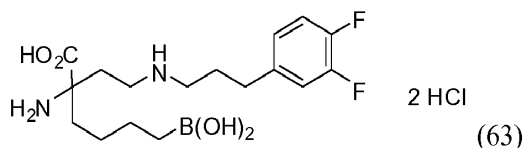
Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(1-(4-metoxifenil)ciclopropilamino)etil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la 1-(4-metoxifenil)ciclopropanamina se usa como la amina en la Etapa 6 y dihidrato. ¹H NMR (D₂O, 500 MHz) δ 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 6,92 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,29 - 3,249 (m, 1 H), 3,11 - 3,05 (m, 1 H), 2,97 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 2,93 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 2,07 - 2,00 (m, 2 H), 1,78-1,73 (m, 1 H), 1,67 - 1,62 (m, 1 H), 1,34 - 1,29 (m, 2 H), 1,27 - 1,21 (m, 1 H), 1,12 - 1,07 (m, 1 H), 1,00 (s, 2 H), 0,94 (s, 2 H), 0,69 (t, J = 8,0 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para C₁₉H₃₁BN₂O₅ m/z [361,6 (M + 1- 18) 16 %, 343,6 (M + 1 - 2 x 18) 100 %, 325,5 (M + 1 - 3 x 18) 16 %, 377,7 (M - 1) 17 %, 359,6 (M - 1 -18) 100 %]. Anal. Calcul. para C₁₉H₃₁BN₂O₅ x 2 HCl x 2 H₂O: C, 46,84; H, 7,65; N, 5,75. Encontrado C, 46,94; H, 7,58; N, 5,95.

Ejemplo de referencia 62: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4,5-dihidrotieno [2.3-c]piridin-6(7H)-il)etil)hexanoico



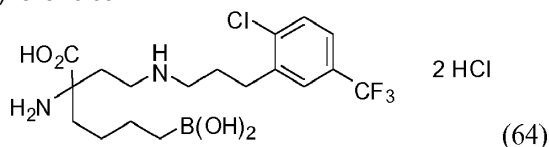
Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4,5-dihidrotieno[2.3-c]piridin-6(7H)-il)etil)hexanoico monohidrato se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2.3-c]piridina se usa como la amina en la Etapa 6, ¹H NMR (D₂O, 500 MHz) δ 7,23 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 6,86 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), [4.64 (d, J = 14,0 Hz), 4,34 (d, J = 14,0 Hz), 2 H, sistema AB], 3,77 - 3,73 (m, 1 H), 3,55 - 3,37 (m, 2 H), 3,34 - 3,26 (m, 1 H), 2,99 (brs, 2 H), 2,35 - 2,30 (m, 2 H), 1,88 - .93 (m, 1 H), 1,76 - 1,82 (m, 1 H), 1,29 - 1,39 (m, 3 H), 1,12 - 1,19 (m, 1 H), 0,70 (t, J = 7,0 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para C₁₅H₂₅BN₂O₄S m/z [341,5 (M + 1) 1 %, 323,5 (M + 1-18) 12 %, 305,5 (M + 1 - 2 x 18) 100 %, 661,9 (2 M - 1 - 18) 4 %, (339,5 (M - 1) 34 %, 321,5 (M - 1 - 18) 100 %].

Ejemplo de referencia 63: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(3-(3,4-difluorofenil)propilamino)etil)hexanoico



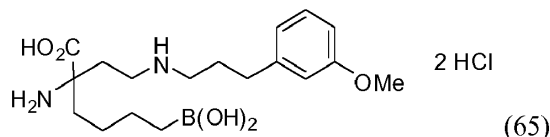
Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(3-(3,4-difluorofenil)propilamino)etil)hexanoico monohidrato se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la 3-(3,4-difluorofenil)propan-1-amina se usa como la amina en la Etapa 6, ¹H NMR (D₂O, 500 MHz) δ 7,13 - 7,00 (m, 2 H), 6,95 - 6,89 (m, 1 H), 3,20 - 3,05 (m, 1 H), 3,01 - 2,91 (m, 3 H), 2,60 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 2,15 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 1,96 - 1,73 (m, 4 H), 1,36 - 1 .25 (m, 3 H), 1,22 - 1,06 (m, 1 H), 0,68 (t, J = 7,0 Hz, 2 H). ¹⁹F NMR -142,00 (d, J = 22,0 Hz, 1 F), -138,58 (d, J = 22,0 Hz, 1 F). ESI MS encontrado para C₁₇H₂₇BF₂N₂O₄ m/z [355,6 (M + 1 - 18) 20 %, 337,6 (M + 1 - 2 x 18) 90 %, 319,5 (M + 1 - 3 x 18) 100 %, 371,6 (M - 1) 20 %, 353,6 (M - 1 - 18) 100 %].

Ejemplo de referencia 64: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(3-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)propilamino)etil)hexanoico



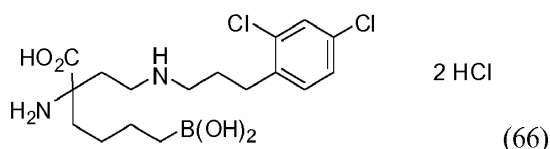
Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(3-(2-cloro-5 (trifluorometil)fenil)propilamino)etil) hexanoico monohidrato se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la 3-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)propan-1-amina se usa como la amina en la Etapa 6, ^1H NMR (D_2O , 500 MHz) δ 7,56 (s, 1 H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 3,19 - 3,13 (m, 1 H), 3,01 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 2,99 - 2,95 (m, 1 H), 2,79 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 2,13 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 1,91 (tt, J = 8,0, 8,0 Hz, 2 H), 1,87 - 1,81 (m, 1 H), 1,75 - 1,69 (m, 1 H), 1,33 - 1,25 (m, 3 H), 1,15 - 1,08 (m, 1 H), 0,66 (t, J = 7,0 Hz, 2 H). ^{19}F NMR -61,66 (s, 3 F). ESI MS encontrado para $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{BClF}_3\text{N}_2\text{O}_4$ m/z [421,6/423,6 (M + 1 - 18) 38 %, 403,6/405,6 (M + 1 - 2 x 18) 75 %, 367,6 (M + 1 - 2 x 18 - Cl $^-$) 100 %, 437,6/439,7 (M - 1) 30 %, 419,6/421,6 (M - 1 - 18) 100 %, 383,6 (M - 1 - 18 - Cl $^-$) 30 %].

10 Ejemplo de referencia 65: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(3-(3-metoxifenil)propilamino)etil)hexanoico



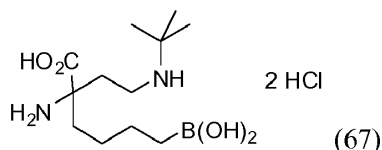
20 Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(3-(3-metoxifenil)propilamino)etil)hexanoico monohidrato se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la 3-(3-metoxifenil)propan-1-amina se usa como la amina en la Etapa 6, ^1H NMR (D_2O , 500 MHz) δ 7,16 - 7,13 (m, 1 H), 6,75 - 6,71 (m, 3 H), 3,64 (s, 3 H), 3,11 - 3,04 (m, 1 H), 2,93 - 2,83 (m, 3 H), 2,53 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 2,06 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 1,85 - 1,75 (m, 3 H), 1,68 - 1,60 (m, 1 H), 1,27 - 1,17 (m, 3 H), 1,10 - 1,00 (m, 1 H), 0,60 (t, J = 8,0 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{BN}_2\text{O}_5$ m/z [389,7 (M + Na $^+$) 5 %, 331,6 (M + 1 - 2 x 18) 70 %, 313,6 (M + 1 - 3 x 18) 100 %].

25 Ejemplo de referencia 66: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(3-(2,4-diclorofenil)propilamino)etil)hexanoico



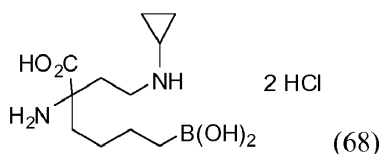
35 Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(3-(2,4-diclorofenil)propilamino)etil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la 3-(2,4-diclorofenil)propan-1-amina se usa como la amina en la Etapa 6, ^1H NMR (D_2O , 500 MHz) δ 7,24 (m, 1 H), 7,06 (m, 2 H), 3,12 - 3,06 (m, 1 H), 2,95 - 2,89 (m, 3 H), 2,58 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 2,11 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 1,84 - 1,74 (m, 3 H), 1,70 - 1,65 (m, 1 H), 1,25 - 1,15 (m, 3 H), 1,10 - 1,00 (m, 1 H), 0,56 (t, J = 7,0 Hz, 2 H). ^{13}C NMR (D_2O) δ 23,24, 25,07, 25,10, 29,00, 31,30, 35,05, 42,84, 47,52, 62,48, 125,78, 127,14, 128,84, 131,25, 132,65, 133,84, 136,37, 172,94. ESI MS encontrado para $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{BCl}_2\text{N}_2\text{O}_4$ m/z [387,5 (M + 1 - 18) 20 %, 369,5 (M + 1 - 2 x 18) 100 %, 385,5 (M - 1 - 18) 100 %]. Anal. calcul. para $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{BCl}_2\text{N}_2\text{O}_4$: C, 42,67; H, 6,06; N, 5,85. Encontrado: C, 42,53; H, 6,00; N, 5,68.

Ejemplo de referencia 67: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(terc-butilamino)etil)hexanoico



50 Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(terc-butilamino)etil)hexanoico monohidrato se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la terc-butilamina se usa como la amina en la Etapa 6, ^1H NMR (D_2O , 500 MHz) δ 3,11 - 3,05 (m, 1 H), 2,89 - 2,83 (m, 1 H), 2,13 - 2,06 (m, 2 H), 1,86 - 1,81 (m, 1 H), 1,75 - 1,69 (m, 1 H), 1,28 - 1,22 (m, 3 H), 1,17 (s, 9 H), 1,09 - 1,02 (m, 1 H), 0,61 (t, J = 8,0 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_{12}\text{H}_{27}\text{BN}_2\text{O}_4$ m/z [239,5 (M + 1 - 2 x 18) 100 %, 255,5 (M - 1 - 18) 90 %].

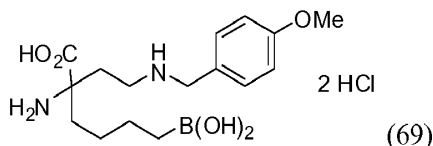
55 Ejemplo de referencia 68: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(ciclopropilamino)etil)hexanoico



65 Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(ciclopropilamino)etil)hexanoico monohidrato se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la ciclopropanamina se usa como la amina en la Etapa 6, ^1H NMR (D_2O , 500 MHz) δ 3,32 - 3,25 (m, 1 H), 3,14 - 3,10 (m, 1 H), 2,69 - 2,63 (m, 1 H), 2,25 - 2,16 (m, 2 H), 1,90 - 1,86 (m, 1 H),

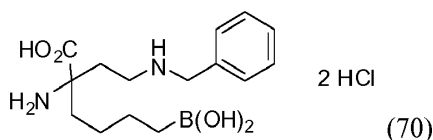
1,80 - 1,75 (m, 1 H), 1,39 - 1,24 (m, 3 H), 1,15 - 1,08 (m, 1 H), 0,81 - 0,76 (m, 4 H), 0,75 - 0,68 (m, 2 H). ESI MS encontrado para $C_{11}H_{23}BN_2O_4$ m/z [223,4 (M + 1 - 2 x 18) 30 %, 205,4 (M + 1 - 3 x 18), 60 %, 239,5 (M - 1 - 18) 100 %].

5 Ejemplo de referencia 69: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-metoxibencilamino)etil)hexanoico



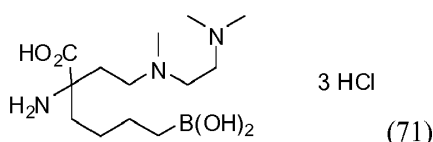
15 Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-metoxibencilamino)etil)hexanoico monohidrato se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la (4-metoxifenil)metanamina se usa como la amina en la Etapa 6, 1H NMR (D_2O , 500 MHz) δ 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 6,70 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 4,09 (d, J = 14,0 Hz, 1 H), 4,06 (d, J = 14,0 Hz, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 3,19 - 3,14 (m, 1 H), 3,02 - 2,96 (m, 1 H), 2,16 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 1,82 - 1,77 (m, 1 H), 1,72 - 1,67 (m, 1 H), 1,30 - 1,18 (m, 3 H), 1,10 - 1,02 (m, 1 H), 0,61 (t, J = 7,0 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $C_{16}H_{27}BN_2O_5$ m/z [319,6 (M - 1 - 18) 100 %, 321,5 (M + 1 - 18) 60 %, 303,6 (M + 1 - 2 x 18) 100 %].

20 Ejemplo de referencia 70: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-2-(2-(bencilamino)etil)-6-borono-hexanoico



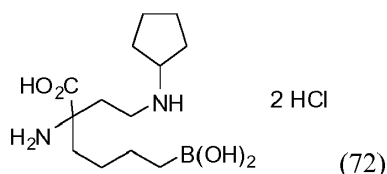
25 Dihidrocloruro del ácido 2-amino-2-(2-(bencilamino)etil)-6-borono-hexanoico monohidrato se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la bencilamina se usa como la amina en la Etapa 6, 1H NMR (D_2O , 500 MHz) δ 7,42 - 7,38 (m, 1 H), 7,36 - 7,32 (m, 4 H), 4,13 (s, 2 H), 3,23 - 3,17 (m, 1 H), 3,05 - 2,99 (m, 1 H), 2,18 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 1,88 - 1,78 (m, 1 H), 1,74 - 1,69 (m, 1 H), 1,30 - 1,18 (m, 3 H), 1,10 - 1,06 (m, 1 H), 0,63 (t, J = 7,0 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $C_{15}H_{25}BN_2O_4$ m/z [273,5 (M + 1 - 2 x 18) 80 %, 255,6 (M + 1 - 3 x 18) 100 %].

30 Ejemplo de referencia 71: Preparación de trihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)etil)hexanoico



40 Trihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)etil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la N1,N1,N2-trimetiletano-1,2-diamina se usa como la amina en la Etapa 6. El compuesto final se aisló como la sal de trihidrocloruro y monohidrato. 1H NMR (D_2O , 500 MHz) δ 3,58 - 3,52 (m, 4 H), 3,45 - 3,39 (m, 1 H), 3,27 - 3,22 (m, 1 H), 2,89 (s, 9 H), 2,33 - 2,23 (m, 2 H), 1,92 - 1,86 (m, 1 H), 1,81 - 1,75 (m, 1 H), 1,35 - 1,29 (m, 3 H), 1,18 - 1,13 (m, 1 H), 0,70 (t, J = 8,0 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $C_{13}H_{30}BN_3O_4$ m/z [268,5 (M + 1 - 2 x 18) 100 %, 286,6 (M + 1 - 18) 7 %].

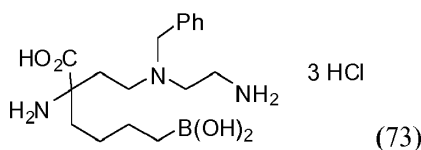
45 Ejemplo de referencia 72: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(ciclopentilamino)etil)hexanoico



50 Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(ciclopentilamino)etil)hexanoico monohidrato se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la ciclopentanamina se usa como la amina en la Etapa 6, 1H NMR (D_2O , 500 MHz) δ 3,55 - 3,43 (m, 1 H), 3,20 - 3,13 (m, 1 H), 3,03 - 2,92 (m, 1 H), 2,21 - 2,15 (m, 2 H), 2,01 - 1,92 (m, 2 H), 1,90 - 1,82 (m, 1 H), 1,81 - 1,71 (m, 1 H), 1,67 - 1,57 (m, 2 H), 1,55 - 1,45 (m, 4 H), 1,36 - 1,25 (m, 3 H), 1,18 - 1,08 (m, 1 H), 0,60 - 0,71 (m, 2 H). ESI MS encontrado para $C_{13}H_{27}BN_2O_4$ m/z [251,5 (M + 1 - 2 x 18) 100 %, 233,5 (M + 1 - 3 x 18) 70 %].

60 Ejemplo de referencia 73: Preparación de trihidrocloruro del ácido 2-amino-2-(2-((2-aminoetil)(bencil)amino)etil)-6-borono-hexanoico

65



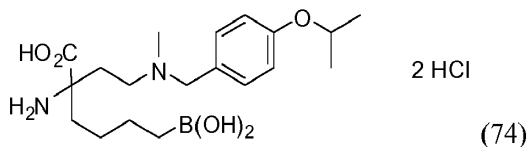
5

Trihidrocloruro del ácido 2-amino-2-(2-((2-aminoetil)(bencil)amino)etil)-6-borohexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que el terc-butil 2-(bencilamino)etilcarbamato se usa como la amina en la Etapa 6. El compuesto final se aisló como la sal de trihidrocloruro y monohidrato. $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 500 MHz) δ 7,50 - 7,43 (m, 5 H), [4.52 (d, $J = 13,0$ Hz, 1 H), 4,22 (d, $J = 13,0$ Hz, 1 H), AB-system], 3,56 - 3,50 (m, 1 H), 3,46 - 3,37 (m, 4 H), 3,24 - 3,19 (m, 1 H), 2,31 (dt, $J_1 = 16,0$ Hz, $J_2 = 8,0$ Hz, 1 H), 2,08 - 1,99 (m, 1 H), 1,39 - 1,22 (m, 2 H), 1,14 - 1,04 (m, 3 H), 1,01 - 0,91 (m, 1 H), 0,57 (t, $J = 6,0$ Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{BN}_3\text{O}_4$ m/z [316,5 ($M + 1 - 2 \times 18$) 100 %, 298,6 ($M + 1 - 3 \times 18$) 20 %, 332,6 ($M - 1 - 18$) 100 %].

10

Ejemplo de referencia 74: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-((4-isopropoxibencil)(metil)amino)etil)hexanoico

15



20

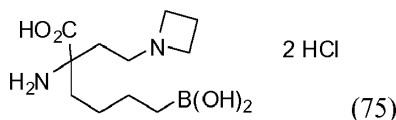
Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-((4-isopropoxibencil)(metil)amino)etil)hexanoico monohidrato se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la 1-(4-isopropoxifenil)-*N*-metilmetanamina se usa como la amina en la Etapa 6, $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 500 MHz) δ [7.36 (d, $J = 9,0$ Hz, 2^{do} rotámero), 2 H, 7,34 (d, $J = 9,0$ Hz, 1^{er} rotámero)], 6,99 (d, $J = 9,0$ Hz, 2 H), 4,67 - 4,61 (m, 1 H), [4.30 (d, $J = 13,0$ Hz, 1^{er} rotámero), 4,28 (d, $J = 13,0$ Hz, 2^{do} rotámero), 1 H], [4.16 (d, $J = 13,0$ Hz, 1^{er} conformero), 4,09 (d, $J = 13,0$ Hz, 2^{do} conformero), 1 H], 3,24 - 3,14 (m, 1 H), [3.05 - 3,11 (m, 2^{do} rotámero), 2,96 - 3,01 (m, 1^{er} rotámero), 1 H], [2.78 (s, 1^{er} rotámero), 2,73 (s, 2^{do} rotámero), 3 H], 2,31 - 2,21 (m, 1 H), [2.15-2,09 (m, 2^{do} rotámero), 2,04 - 1,96 (m, 1^{er} rotámero), 1 H], 1,32 - 1,27 (m, 2 H), 1,24 (d, $J = 6,0$ Hz, 6 H), 1,20 - 1,06 (m, 3 H), 1,01 - 0,93 (m, 1 H), [0.66 (t, $J = 8,0$ Hz, 1^{er} rotámero), 0,58 (t, $J = 8,0$ Hz, 2^{do} rotámero), 2 H]. ESI MS encontrado para $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{BN}_2\text{O}_5$ m/z [363,6 ($M + 1 - 18$) 70 %, 345,5 ($M + 1 - 2 \times 18$) 100 %].

25

30

Ejemplo de referencia 75: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-2-(2-(azetidín-1-il)etil)-6-borohexanoico

35

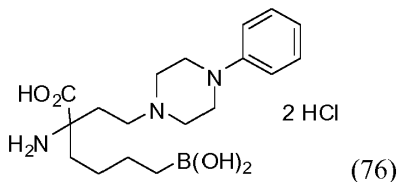


Dihidrocloruro del ácido 2-amino-2-(2-(azetidín-1-il)etil)-6-borohexanoico monohidrato se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la azetidina se usa como la amina en la Etapa 6, $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 500 MHz) δ 4,24 - 4,15 (m, 2 H), 4,05 - 3,93 (m, 2 H), 3,39 - 3,32 (m, 1 H), 3,22 - 3,13 (m, 1 H), 2,54 - 2,41 (m, 1 H), 2,39 - 2,29 (m, 1 H), 2,00 (t, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 1,88 - 1,80 (m, 1 H), 1,77 - 1,67 (m, 1 H), 1,36 - 1,23 (m, 3 H), 1,19 - 1,08 (m, 1 H), 0,69 (t, $J = 7,0$ Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{BN}_2\text{O}_4$ m/z [241,5 ($M + 1 - 18$) 7 %, 223,4 ($M + 1 - 2 \times 18$) 100 %].

40

Ejemplo de referencia 76: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-fenilpiperazin-1-il)etil)hexanoico

45



50

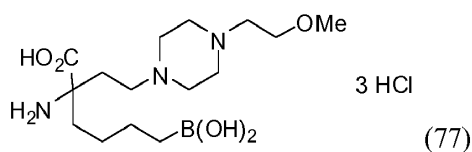
Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-fenilpiperazin-1-il)etil)hexanoico monohidrato se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la 1-fenilpiperazina se usa como la amina en la Etapa 6, $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 500 MHz) δ 7,31 (t, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,04 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,00 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 3,44 - 3,20 (m, 8 H), 3,13 - 3,03 (m, 2 H), 2,25 - 2,12 (m, 2 H), 1,88 - 1,79 (m, 1 H), 1,77 - 1,66 (m, 1 H), 1,39 - 1,27 (m, 3 H), 1,19 - 1,11 (m, 1 H), 0,71 (t, $J = 8,0$ Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{BN}_3\text{O}_4$ m/z [344,5 ($M - 1 - 18$) 100 %, 328,6 ($M + 1 - 2 \times 18$) 100 %].

55

60

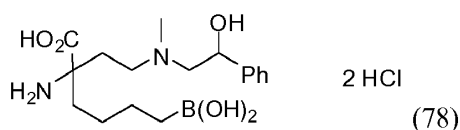
Ejemplo de referencia 77: Preparación de trihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etil)hexanoico

65



10 Trihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etil)hexanoico monohidrato se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la 1-(2-metoxietil)piperazina se usa como la amina en la Etapa 6. ESI MS encontrado para $C_{15}H_{32}BN_3O_5$ m/z [310,6 (M + 1 - 2 x 18) 89 %, 328,6 (M + 1 - 18) 3 %, 326,6 (M - 1 - 18) 13 %].

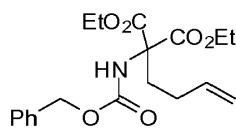
15 Ejemplo de referencia 78: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-((2-hidroxi-2-feniletil)(metil)amino)etil)hexanoico



25 Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-((2-hidroxi-2-feniletil)(metil)amino)etil)hexanoico monohidrato se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que el 2-(metilamino)-1-feniletanol se usa como la amina en la Etapa 6. ESI MS encontrado para $C_{17}H_{29}BN_2O_5$ m/z [317,5, (M + 1 - 2 x 18) 20 %, 299,5 (M + 1 - 3 x 18) 100 %].

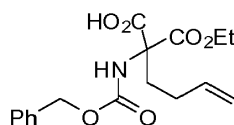
30 Ejemplo de referencia 79: Preparación de ácido 2-amino-6-borono-2-(piperidin-1-ilmetil)hexanoico

Etapa 1: dietil 2-(benciloxicarbonilamino)-2-(but-3-enil)malonato



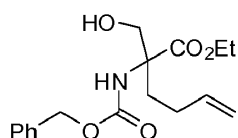
40 Una suspensión de hidruro de sodio (510 mg, 21,24 mmol, 60 % suspensión) en dimetilformamida (30 mL) se trató con aminomalonato protegido con dietil carbobenciloxi (6,0 g, 19,4 mmol) en dimetilformamida (30 mL) a 0 °C. Después de agitar por 30 minutos, bromobuteno (2,89 g, 21,43 mmol, 1,92 mL) se añadió y la solución resultante se calentó hasta 90 °C y se agitó unas 4 h adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó sucesivamente con agua (2 x 100 mL) y cloruro de sodio saturado acuoso (1 x 100 mL). Después de evaporar la capa orgánica hasta secarse el residuo resultante se purificó por combiflash (80 g columna de sílice, se eluyó con 15-50 % acetato de etilo en heptanos) para dar dietil 2-(benciloxicarbonilamino)-2-(but-3-enil)malonato (4,8g, 67 %). 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,36 (m, 5 H), 7,26 - 6,93 (m, 1 H), 6,20 (bs, 1 H), 5,75 (m, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 5,04 - 4,04 (m, 2 H), 4,24 (m, 4 H), 2,43 (m, 2 H), 1,96 - 1,93 (m, 2 H), 1,27 - 1,21 (m, 6 H). MS encontrado para $C_{19}H_{25}NO_6$ m/z [364 (M + 1)]

45 Etapa 2: ácido 2-(benciloxicarbonilamino)-2-(etoxicarbonil)hex-5-enoico



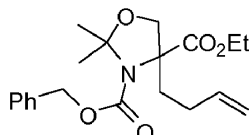
55 Una solución de dietil 2-(benciloxicarbonilamino)-2-(but-3-enil)malonato (4,8 g, 13,23 mmol) en etanol (45 mL) se enfrió hasta -30 °C y se trató con una solución acuosa de hidróxido de potasio (1,55 g, 27,76 mmol en 15 mL agua). Después que la adición se completó, la solución se calentó hasta 0 °C por 30 minutos seguido por temperatura ambiente por 1h. Con la reacción completa, la mezcla se acidificó con AcOH (1,8 g) y se extrajo con acetato de etilo (1 x 50 mL). La capa acuosa se acidificó hasta pH 3 con ácido clorhídrico 3 N y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado acuoso (1 x 50 mL), se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para dar ácido 2-(benciloxicarbonilamino)-2-(etoxicarbonil)hex-5-enoico (3,0g, 68 %). 1H NMR ($CDCl_3$) δ 10,00 (bs, 1 H), 7,37 (m, 5 H), 7,26 - 6,93 (m, 1 H), 6,21 (bs, 1 H), 5,76 (m, 1 H), 5,94 - 5,22 (m, 4 H), 4,27 (m, 2 H) 2,43 (m, 2 H), 1,96 - 1,93 (m, 2 H), 1,27 - 1,21 (m, 3 H). MS encontrado para $C_{17}H_{21}NO_6$ m/z [336 (M + 1)].

60 Etapa 3: etil 2-(benciloxicarbonilamino)-2-(hidroximetil)hex-5-enoato



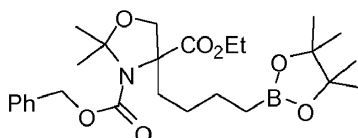
Una solución de ácido 2-(benciloxicarbonilamino)-2-(etoxicarbonil)hex-5-enoico (1,54g, 4,6 mmol) y trietilamina (557 mg, 5,52 mmol, 0,76 mL) en tetrahidrofurano (10 mL) se enfrió hasta -30 °C y se trató con cloroformiato de etilo (522 mg, 4,82 mmol, 0,46 mL) y se agitó por 30 minutos. Una solución de borohidruro de sodio (175 mg, 4,6 mmol) en agua (2 mL) se añadió y la mezcla se agitó por 30 minutos. Una vez que la reacción se completó, se añadió ácido clorhídrico 3 N (1 mL) y la mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con agua (1 x 50mL) y se extrajo con acetato de etilo (1 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron usando un sistema combiflash (2 x columna en gel de sílice de 12g, eluyendo con 10-50 % acetato de etilo en heptanos) para dar etil 2-(benciloxicarbonilamino)-2-(hidroximetil)hex-5-enoato (700mg, 48 %). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,29 (m, 5 H), 5,82 (bs, 1 H), 5,68 - 5,62 (m, 1 H), 5,03 (s, 1 H), 4,94 - 4,86 (m, 2 H), 4,17 (m, 2 H) 3,76 (dd, J = 11,4 Hz, 1 H), 1,97 (m, 2 H), 1,77 (m, 2 H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). MS encontrado para C₁₇H₂₃NO₅ m/z [322 (M + 1)].

Etapa 4: 3-bencil 4-etilo 4-(but-3-enil)-2,2-dimetiloxazolidina-3,4-dicarboxilato



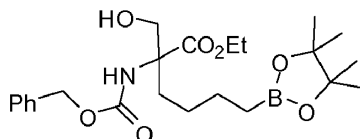
Una solución del etil 2-(benciloxicarbonilamino)-2-(hidroximetil)hex-5-enoato 4 (820 mg, 2,55 mmol) en tolueno (10 mL) se trató con 2,2-dimetoxi propano (2 mL) y ácido 4-toluenosulfónico (100 mg). La mezcla se calentó bajo reflujo por 1h, se enfrió, se concentró y se purificó usando un sistema combiflash (columna en gel de sílice de 12 g, eluyendo con 5-50 % de acetato de etilo en heptanos) para dar 3-bencil 4-etilo 4-(but-3-enil)-2,2-dimetiloxazolidina-3,4-dicarboxilato (530 mg, 57 %). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,36 (m, 5 H), 5,75 (m, 1 H), 4,51 (m, 4 H), 4,06 (m, 4 H) 2,08 (m, 4 H), 1,65 (2 s, 6 H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3 H). MS encontrado para C₂₀H₂₇NO₅ m/z [332 (M + 1)].

Etapa 5: 3-bencil 4-etilo 2,2-dimetil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)butil)oxazolidina-3,4-dicarboxilato



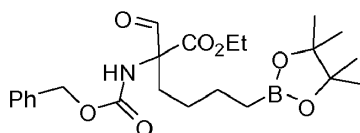
Mientras estaba bajo una atmósfera de argón, una solución de dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno) iridio(I) (15 mg, 0,022 mmol) y 1,2-bis(difenil-fosfino) etano (18 mg, 0,044 mmol) en diclorometano (5 mL) se trató con pinacol borano (225 mg, 1,76 mmol, 0,26 mL) y se agitó por 15 minutos. A esta mezcla se añadió una solución de 3-bencil 4-etilo 4-(but-3-enil)-2,2-dimetiloxazolidina-3,4-dicarboxilato (530 mg, 1,47 mmol) en diclorometano (5 mL). Después de agitar por 19 h a temperatura ambiente la solución se concentró y se purificó usando un sistema combiflash (columna de 24 g, eluyendo con 5-50 % (acetato de etilo en heptanos) para dar 3-bencil 4-etilo 2,2-dimetil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)butil)oxazolidina-3,4-dicarboxilato (470 mg, 65 %). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7,22 (m, 5 H), 5,01 (m, 2 H), 3,91 (m, 4 H), 2,20 - 2,01 (m, 1 H), 1,75 (m, 1 H), 1,51 (2s, 6 H), 1,29 (m, 4 H), 1,16 (s, 12 H), 1,02 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 0,69 (t, 2 H). MS encontrado para C₂₆H₄₀BNO₇m/z [490 (M + 1), 522 (M + Na)].

Etapa 6: etil 2-(benciloxicarbonilamino)-2-(hidroximetil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato



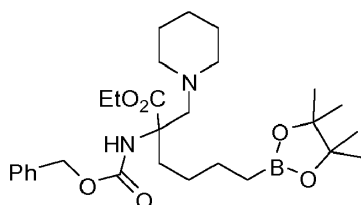
Mientras estaba bajo una atmósfera de argón, una solución de 3-bencil 4-etilo 2,2-dimetil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)butil)oxazolidina-3,4-dicarboxilato (350 mg, 0,72 mmol) en diclorometano (5 mL) se enfrió hasta -40 °C y se trató cuidadosamente con sulfonato de trimetilsililtrifluorometano (1,09 g, 4,29 mmol, 0,94 mL). Después de agitar por 30 minutos la solución se calentó hasta 0 °C y se agitó unas 2h adicionales, se concentró y se purificó usando un sistema combiflash (columna en gel de sílice de 12 g, eluyendo con 20-100 % acetato de etilo en heptanos) para dar etil 2-(benciloxicarbonilamino)-2-(hidroximetil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato (180 mg, 56 %). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,38 - 7,31 (m, 5 H), 5,81 (bs, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 4,25 - 4,23 (m, 3 H), 3,84 (d, 1 H), 2,84 (m, 1 H), 1,76 - 1,68 (m, 1 H), 1,41 - 1,35 (m, 2 H), 1,28 (t, 3 H), 1,23 (s, 12 H), 1,11 - 1,03 (m, 1 H), 1,29 (m, 4 H), 0,75 (t, 2 H). MS encontrado para C₂₃H₃₆BNO₇ m/z[450 (M + 1)].

Etapa 7: etil 2-(benciloxicarbonilamino)-2-formil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato



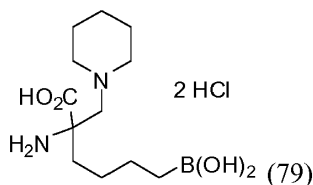
Mientras estaba bajo una atmósfera de argón, una solución de cloruro de oxalilo (1,56 g, 12,4 mmol, 0,98 mL) en diclorometano (15 mL) se enfrió hasta $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se trató con sulfóxido de dimetilo (1,94 g, 1,8 mL, 24,84 mmol) y se agitó por 10 minutos. A esta mezcla etil 2-(benciloxycarbonilamino)-2-(hidroximetil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato (2,79 g, 6,21 mmol) en diclorometano anhidro (15 mL) se añadió y la mezcla se agitó por 30 minutos. La mezcla de reacción se apagó mediante la adición de trietilamina (3,76 g, 5,2 mL, 37,26 mmol) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se calentó lentamente la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con diclorometano (25 mL) y se lavó sucesivamente con agua (2 x 25 mL) y cloruro de sodio saturado acuoso (25 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo resultante se purificó usando un sistema combiflash (columna de 40 g, se eluyó con 20-40 % acetato de etilo en heptanos) para dar etil 2-(benciloxycarbonilamino)-2-formil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato (2,4 g, 86 %). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 9,49 (s, 1 H), 7,28 (m, 5 H), 5,85 (bs, 1 H), 5,03 (s, 2 H), 4,17, 2,17 - 2,09 (m, 2 H), 1,38 - 1,28 (m, 4 H), 1,25 - 1,20 (m, 5 H), 1,19 (s, 12 H), 0,68 (t, J = 7,8 Hz, 2 H). MS encontrado para $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{BNO}_7$ m/z [471(M + Na)].

Etapa 8: etil 2-(benciloxycarbonilamino)-2-(piperidin-1-ilmetil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato



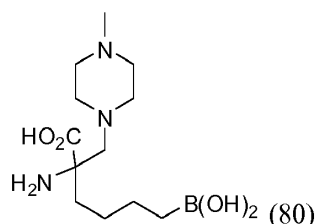
Una solución de etil 2-(benciloxycarbonilamino)-2-formil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato (0,503 g, 1,13 mmol), piperidina (0,39 mL, 4 mmol) y ácido acético (0,23 mL, 4 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 mL) se agitó por 15 minutos después se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (0,85 g, 4 mmol). Después de agitar por 2 h a $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ la solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo resultante se purificó usando un sistema combiflash (columna en gel de sílice de 12 g, 10-100 % acetato de etilo en heptanos) para dar etil 2-(benciloxycarbonilamino)-2-(piperidin-1-ilmetil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato (300 mg, 52 %). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,36 (m, 5 H), 6,05 (bs, 1 H), 5,14 (d, 1 H), 5,03 (d, J = 11,2 Hz, 1 H), 4,19 (m, 2 H), 3,06 (d, J = 13,8 Hz, 1 H), 2,59 (d, J = 13,8 Hz, 1 H), 2,34 (m, 4 H), 2,15 (m, 1 H), 1,78 - 1,70 (m, 1 H), 1,45 - 1,25 (m, 12 H), 1,22 (s, 12 H), 1,02 (m, 1 H), 0,73 (t, J = 7,8 Hz, 2 H). MS encontrado para $\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{BN}_2\text{O}_7$ m/z [517(M + 1)].

Etapa 9: dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(piperidin-1-ilmetil)hexanoico



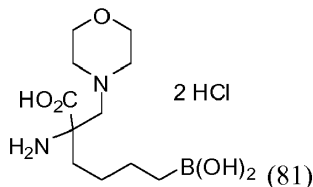
Una solución de etil 2-(benciloxycarbonilamino)-2-(piperidin-1-ilmetil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato (0,26 g, 0,51 mmol) en HCl 6 N (20 mL) se calentó hasta un reflujo suave por 48 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la solución se lavó con diclorometano (5 x 15 mL) y se concentró (capa acuosa). El residuo resultante se disolvió en agua (3 mL) y se pasó a través de resina de intercambio catiónico Dowex 50-200 eluída con amoníaco 2 N (4 g de resina se cargaron en una columna, se lavaron sucesivamente con agua, HCl 1 N, agua hasta pH neutro, solución de amoníaco 2 N y agua hasta pH neutro). Las fracciones que contenían el producto se concentraron, se diluyeron con poca agua, se acidificaron con HCl 6 N, se congelaron y se liofilizaron para dar dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(piperidin-1-ilmetil)hexanoico. (60 mg, 43 %). $^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ 3,64 - 3,53 (m, 1 H), 3,34 (d, J = 13,9 Hz, 1 H), 3,05 - 3,03 (m, 2 H), 2,93 - 2,91 (m, 3 H), 1,76 - 1,67 (m, 5 H), 1,53 - 1,46 (m, 3 H), 1,31 - 1,30 (m, 3 H), 1,09 - 1,07 (m, 1 H), 0,70 (t, J = 7,3 Hz, 2 H). MS encontrado para $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{BN}_2\text{O}_4$ m/z [254(M - 18 + 1)].

Ejemplo de referencia 80: Preparación de trihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)hexanoico



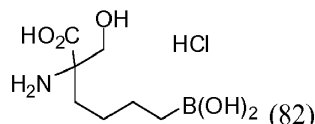
Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 79. Excepto que la 1-metilpiperazina se usa como la amina en la Etapa 8. El compuesto final se aisló como la sal de trihidrocloruro. $^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ 2,93 (d, $J = 14,2$ Hz, 1 H), 2,64 (bs 1 H), 2,50 (d, $J = 14,3$ Hz, 1 H), 2,33 (s, 3 H), 1,77 - 1,65 (m, 1 H), 1,50 - 1,43 (m, 1 H), 1,33 - 1,30 (m, 3 H), 1,15 - 1,05 (m, 1 H), 0,69 (t, $J = 8,2$ Hz, 2 H). MS encontrado para $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{BN}_3\text{O}_4$ m/z [270(M - 18 + 1)].

Ejemplo de referencia 81: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(morfolinometil)hexanoico



Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(morfolinometil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 79. Excepto que la morfolina se usa como la amina en la Etapa 8. El compuesto final se aisló como la sal de dihidrocloruro. $^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ 3,65 (m, 4 H), 2,95 (d, $J = 14,3$ Hz, 1 H), 2,62 - 2,56 (m, 2 H), 2,49 (d, $J = 14,4$ Hz, 1 H), 2,47 - 2,41 (m, 2 H), 1,80 - 1,70 (m, 1 H), 1,54 - 1,47 (m, 1 H), 1,34 - 1,32 (m, 3 H), 1,16 - 1,12 (m, 1 H), 0,72 (t, $J = 8,1$ Hz, 2 H). MS encontrado para $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{BN}_2\text{O}_5$ m/z [257,1 (M - 18 + 1)].

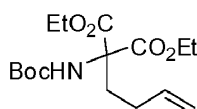
Ejemplo de referencia 82: Preparación de hidrocloreto del ácido 2-amino-6-borono-2-(hidroximetil)hexanoico



Hidrocloreto del ácido 2-amino-6-borono-2-(hidroximetil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 79. Excepto que la Etapa 8 el borohidruro de sodio se usa en lugar de triacetoxiborohidruro de sodio y no se usa en ninguna amina. El compuesto final se aisló como la sal de hidrocloreto. $^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ 3,81 (d, $J = 12,0$ Hz, 1 H), 3,55 (d, $J = 12,0$ Hz, 1 H), 1,73 - 1,52 (m, 2 H), 1,39 - 1,06 (m, 4 H), 0,67 (t, $J = 7,4$ Hz, 2 H). MS encontrado para $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{BNO}_5$ m/z [188,1 (M - 18 + 1)].

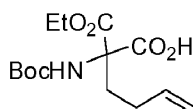
Ejemplo de referencia 83: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-((propilamino)metil)hexanoico

Etapa 1: dietil 2-(but-3-enil)-2-(terc-butoxicarbonilamino)malonato



A una suspensión de hidruro de sodio (8,7 g, 218 mmol, 60 % suspensión) en dimetilformamida (250 mL) a 0°C se añadió dietil 2-(terc-butoxicarbonilamino)malonato (50,0 g, 182 mmol) en dimetilformamida (250 mL). Después de agitar por 30 minutos, 4-bromobut-1h-eno (29,5 g, 218 mmol, 22,2 mL) se añadió y la mezcla se calentó hasta 90°C . Después de agitar unas 4 h adicionales, la solución se enfrió hasta temperatura ambiente y los solventes se eliminaron por evaporación. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo (1,0 L), se lavó sucesivamente con agua (2 x 250 mL), cloruro de sodio saturado acuoso (1 x 200 mL) y se concentró. La purificación usando un sistema combiflash (columna de sílice de 330 g, se eluyó con 15-50 % acetato de etilo en heptanos) dio dietil 2-(but-3-enil)-2-(terc-butoxicarbonilamino)malonato (54 g, 90 %). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 5,92 (bs, 1 H), 5,79 - 5,71 (m, 1 H), 5,03 - 4,93 (m, 2 H), 4,24 - 4,19 (m, 4 H), 2,36 (m, 2 H), 1,96 - 1,93 (m, 2 H), 1,42 (s, 9 H), 1,27-1,24 (m, 6 H).

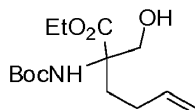
Etapa 2: ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(etoxicarbonil)hex-5-enoico



Una solución del dietil 2-(but-3-enil)-2-(terc-butoxicarbonilamino)malonato (10,0 g, 30,4 mmol) en etanol (100 mL) se enfrió hasta 0°C y se trató con hidróxido de sodio acuoso (1 N, 31 mL). Después de agitar por 30 minutos, el baño de enfriamiento se eliminó y la agitación se continuó por unas 19 h adicionales. El solvente se eliminó por evaporación y el residuo resultante se diluyó con agua (150 mL) y se lavó con acetato de etilo (2 x 100 mL). La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico concentrado hasta pH 2 y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado acuoso (1 x 100 mL), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se

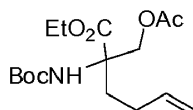
concentraron para dar ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(etoxicarbonil)hex-5-enoico (8,2g, 82 %). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 5,87 - 5,75 (m, 1 H), 5,06 - 5,02 (m, 2 H), 4,26 (m, 2 H), 2,34 (m, 2 H), 1,96 - 1,93 (m, 2 H), 1,43 (s, 9 H), 1,29 (m, 3 H).

Etapa 3: etil 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(hidroximetil)hex-5-enoato



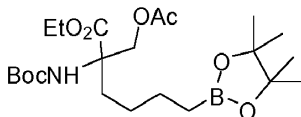
Una solución del ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(etoxicarbonil)hex-5-enoico (7,5 g, 24,9 mmol) y trietilamina (3,01 g, 29,9 mmol, 4,15 mL) en THF (10 mL) se enfrió hasta $-40\text{ }^\circ\text{C}$ y se trató con cloroformiato de etilo (2,97 g, 27,4 mmol, 2,65 mL). Después de agitar por 30 minutos, el precipitado (hidrocloruro de trietilamina) se eliminó por filtración y el filtrado se recogió y se enfrió hasta $-40\text{ }^\circ\text{C}$. Una solución de sodioborohidruro (950 mg, 24,9 mmol) en agua (10 mL) se añadió y la solución resultante se agitó por 30 minutos. Después de apagar la mezcla de reacción con ácido clorhídrico 3 N (5 mL), la mezcla se diluyó con acetato de etilo (150 mL), se lavó con agua (1 X 50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (1 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se purificaron usando un sistema combiflash (columna en gel de sílice de 80 g, eluyendo con 10-50 % acetato de etilo en heptanos) para dar etil 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(hidroximetil)hex-5-enoato (5,6 g, 78 %). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 5,71 - 5,62 (m, 1 H), 5,52 (bs, 1 H), 4,96 - 4,87 (m, 2 H), 4,20 - 4,12 (m, 2 H), 4,07 - 4,03 (m, 2 H), 3,73 (d, $J = 12,0\text{ Hz}$, 1 H), 2,22 - 1,62 (m, 4 H), 1,37 (m, 9 H), 1,22 (t, $J = 7,2\text{ Hz}$, 3 H).

Etapa 4: etil 2-(acetoximetil)-2-(terc-butoxicarbonilamino)hex-5-enoato



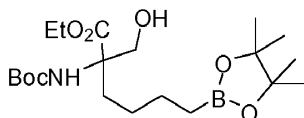
Una solución del etil 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(hidroximetil)hex-5-enoato (10,0 g, 35 mmol) y dimetilaminopiridina (4,48 g, 35 mmol) en diclorometano (100 mL) se trató con anhídrido acético y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se concentró y el residuo resultante se purificó usando un sistema combiflash (columna de 89 g, eluyendo con 20-50 % acetato de etilo en heptanos) para dar etil 2-(acetoximetil)-2-(terc-butoxicarbonilamino)hex-5-enoato (10g, 80 %). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 5,78 - 5,68 (m, 1 H), 5,55 (bs, 1 H), 5,03 - 4,93 (m, 2 H), 4,73 (d, $J = 11,0\text{ Hz}$, 1 H), 4,32 (d, $J = 11,0\text{ Hz}$, 1 H), 4,20 (q, $J = 7,2\text{ Hz}$, 2 H), 2,36 (m, 1 H), 2,07 - 2,05 (m, 1 H), 2,02 (s, 3 H), 1,89 - 1,75 (m, 2 H), 1,43 (m, 9 H), 1,27 (t, $J = 7,2\text{ Hz}$, 3 H). MS encontrado para $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_6$ m/z [330(M + 1)].

Etapa 5: etil 2-(acetoximetil)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato



Mientras estaba bajo una atmósfera de argón, una solución de dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)iridio(I) (160 mg, 0,23 mmol) y 1,2-bis(difenil-fosfino) etano (190 mg, 0,48 mmol) en diclorometano (50 mL) se trató con pinacol borano (7,78 g, 61 mmol, 8,8 mL) y se agitó por 15 minutos. A esta mezcla se añadió una solución de etil 2-(acetoximetil)-2-(terc-butoxicarbonilamino)hex-5-enoato (10 g, 30,4 mmol) en diclorometano (50 mL). Después de agitar por 19 h a temperatura ambiente la solución se concentró y se purificó usando un sistema combiflash (columna de 120 g, eluyendo con 5-50 % acetato de etilo en heptanos) para dar etil 2-(acetoximetil)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato (7,5g, 54 %). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 5,49 (bs, 1 H), 4,72 (d, 1 H), 4,33 (d, 1 H), 4,23 (q, 2 H), 2,18 (m, 1 H), 2,01 (s, 3 H), 1,69 (m, 2 H), 1,43 (s, 9 H), 1,29 (m, 4 H), 1,23 (s, 12 H), 0,88 (t, 3 H), 0,74 (t, 2 H). MS encontrado para $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{BNO}_8$ m/z [480(M+ Na)].

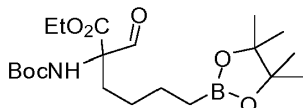
Etapa 6: etil 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(hidroximetil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato



Una solución de etil 2-(acetoximetil)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato (12,0 g, 26,3 mmol) en etanol (100 mL) se trató con potasio carbonato sólido (3,62 g, 26,3 mmol) y se agitó por 2 h. La solución se filtró y el filtrado se evaporó hasta secarse. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (150 mL) y se lavó sucesivamente con agua (50 mL) y cloruro de sodio saturado acuoso (50 mL). La capa orgánica se concentró y se purificó usando un sistema combiflash (columna de 120 g, eluyendo con 20-30 % acetato de etilo en heptanos) para dar

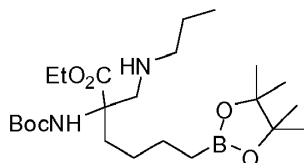
etil 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(hidroximetil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato (7,0 g, 78 %). ^1H NMR (CDCl_3) δ 5,25 (bs, 1 H), 4,00 (m, 2 H), 3,91 (d, $J = 11,3$ Hz, 1 H), 3,60 (d, $J = 11,3$ Hz, 1 H), 1,53 - 1,46 (m, 1H), 1,23 (s, 9 H), 1,21 - 1,15 (m, 1 H), 1,06 (m, 7 H), 1,03 (s, 12 H), 0,90 (m, 1 H), 0,54 (t, $J = 7,8$ Hz, 2 H). MS encontrado para $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{BNO}_7$ m/z [438(M + Na)]

Etapa 7: etil 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-formil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato



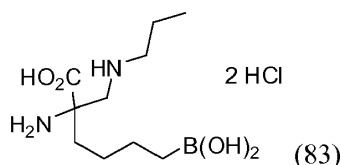
Mientras estaba bajo una atmósfera de argón, una solución de cloruro de oxalilo (1,46 g, 0,88 mL, 11,6 mmol) en diclorometano (15 mL) se enfrió hasta -78°C y se trató con sulfóxido de dimetilo (1,8 g, 1,64 mL, 23,2 mmol) y se agitó por 10 minutos. A esta mezcla etil 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(hidroximetil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato (2,4 g, 5,78 mmol) en diclorometano anhidro (15 mL) se añadió y la mezcla se agitó por 30 minutos. La mezcla de reacción se apagó mediante la adición de trietilamina (3,5 g, 4,8 mL, 34,7 mmol) a -78°C y se calentó lentamente la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con diclorometano (25 mL) y se lavó sucesivamente con agua (2 x 25 mL) y cloruro de sodio saturado acuoso (25 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo resultante se purificó usando un sistema combiflash (columna de 40 g, se eluyó con 20-40 % acetato de etilo en heptanos) para dar etil 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-formil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato (1,35 g, 57 %). ^1H NMR (CDCl_3) δ 9,58 (s, 1 H), 5,64 (bs, 1 H), 4,25 (m, 2 H), 2,13 (m, 2 H), 1,45 (m, 9 H), 1,28 (m, 4 H), 1,24 (s, 12 H), 0,88 (t, $J = 6,4$ Hz, 3 H), 0,77 (t, $J = 7,9$ Hz, 2 H). MS encontrado para $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{BNO}_7$ m/z [436(M + Na)].

Etapa 8: etil 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-((propilamino)metil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato



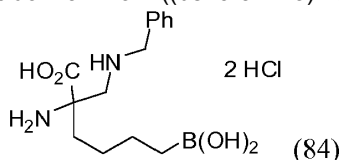
Una lechada de etil 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-formil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato (172 mg, 0,42 mmol) y propilamina (40 μL , 0,49 mmol, 1,3 equiv) en 1,2-dicloroetano (3 mL) se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (352 mg, 1,66 mmol, 4 equiv). Ácido acético (2 gotas, aprox. 3-5 equiv) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 17 horas después 60°C por 1 hora. Una vez que la reacción se completó, se añadió bicarbonato de sodio saturado acuoso y la solución se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se lavaron con NaCl saturado acuoso, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía rápida (0-60 % acetato de etilo en hexano) dio etil 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-((propilamino)metil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato como un aceite (66 mg, 34 %). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4,16 (m, 2 H), 3,5 - 3,3 (m, 2 H), 3,2 (br m, 2 H), 2,9 (m, 1 H), 1,8 - 1,6 (m, 4 H), 1,5 - 1,4 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,36-1,3 (m, 3H), 1,22 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,18 (s, 12H), 1,05 (m, 1 H), 0,75 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H), 0,68 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H). ESI $^+$ MS: observ. m/z 457 (M + H) $^+$.

Etapa 9: ácido 2-amino-6-borono-2-((propilamino)metil)hexanoico



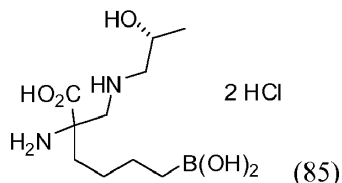
Una solución de etil 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-((propilamino)metil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato (66 mg, 0,14 mmol) en HCl 6 N (5 mL) y 1,4-dioxano (1 mL) se calentó a 100°C por 16 hrs. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación, se diluyó con agua desionizada (5 mL) y se lavó con diclorometano (6 x 25 mL). La capa acuosa se congeló (hielo seco/acetona) y se liofilizó para dar ácido 2-amino-6-borono-2-((propilamino)metil)hexanoico como una sal de dihidrocloruro (40 mg). ^1H NMR (D_2O , 400 MHz) δ 3,33 (d_{AB} , $J_{\text{AB}} = 13,7$ Hz, 1 H), 3,21 (d_{AB} , $J_{\text{AB}} = 13,7$ Hz, 1 H), 2,91 - 2,78 (m, 2 H), 1,88 - 1,75 (m, 1 H), 1,70-1,60 (m, 1 H), 1,54 - 1,38 (m, 2 H), 1,24 - 1,08 (m, 3 H), 1,05-0,92 (m, 1 H), 0,75 - 0,61 (m, 3 H), 0,55 - 0,45 (m, 2 H). ESI $^+$ MS: observ. m/z 229,1 (M - 18 H) $^+$, 211,1 (M - 36 + H) $^+$, ESI $^-$ MS: 227,1 (M - 18 - 1) $^-$.

Ejemplo de referencia 84: Preparación de ácido 2-amino-2-((bencilamino)metil)-6-borohexanoico



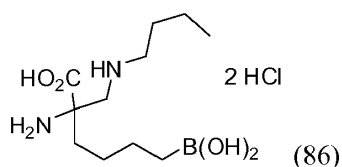
Dihidrocloruro del ácido 2-amino-2-((bencilamino)metil)-6-borohexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 83. Excepto que la bencilamina se usa como la amina en la Etapa 8. El compuesto final se aisló como la sal de dihidrocloruro. $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 400 MHz) δ 7,47 - 7,27 (m, 5 H), 3,85 (d_{AB} , $J_{\text{AB}} = 13,4$ Hz, 1 H), 3,80 (d_{AB} , $J_{\text{AB}} = 13,4$ Hz, 1 H), 3,05 (d_{AB} , $J_{\text{AB}} = 13,2$ Hz, 1 H), 2,69 (d_{AB} , $J_{\text{AB}} = 13,2$ Hz, 1 H), 1,76- 1,64 (m, 1 H), 1,58 - 1,46 (m, 1 H), 1,37 - 1,18 (m, 3 H), 1,17 - 1,02 (m, 1 H), 0,68 (t, $J = 7,8$ Hz, 2 H). ESI^+ MS: observ. m/z 277,1 (M - 18 + H) $^+$, 259,1 (M - 36 + H) $^+$, ESI^- MS: 275,1 (M - 18 - 1) $^-$.

Ejemplo de referencia 85: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(((R)-2-hidroxi-2-propilamino)metil)hexanoico



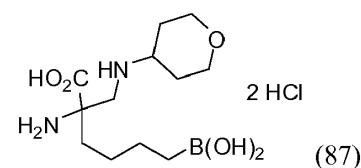
Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(((R)-2-hidroxi-2-propilamino)metil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 83. Excepto que el (R)-1-aminopropan-2-ol se usa como la amina en la Etapa 8. El compuesto final se aisló como la sal de dihidrocloruro. $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 400 MHz) δ 3,89 - 3,80 (m, 1 H), 3,70 - 3,40 (m, 4 H), 3,31 (d_{AB} , $J_{\text{AB}} = 12,7$ Hz, 1 H), 2,05 - 1,93 (m, 1 H), 1,87 - 1,74 (m, 1 H), 1,48 - 1,35 (m, 3 H), 1,33-1,18 (m, 3 H), 0,77 (t, $J = 7,8$ Hz, 2 H). ESI^+ MS: observ. m/z 227,1 (M - 36 + H) $^+$, 243,1 (M - 18 - 1) $^-$.

Ejemplo de referencia 86: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-((butilamino)metil)hexanoico



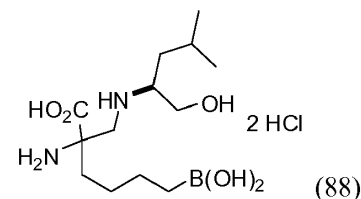
Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-((butilamino)metil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 83. Excepto que la butan-1-amina se usa como la amina en la Etapa 8. El compuesto final se aisló como la sal de dihidrocloruro. $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 400 MHz) δ 3,38 (d_{AB} , $J_{\text{AB}} = 13,8$ Hz, 1 H), 3,24 (d_{AB} , $J_{\text{AB}} = 13,8$ Hz, 1 H), 3,10 - 2,94 (m, 2 H), 1,92 - 1,82 (m, 1 H), 1,75 - 1,65 (m, 1 H), 1,65 - 1,53 (m, 2 H), 1,40 - 1,21 (m, 4 H), 1,22 - 1,1,08 (m, 1 H), 0,68 (t, $J = 7,2$ Hz, 2 H). ESI^+ MS: observ. m/z 243,1 (M - 18 + H) $^+$, 225,1 (M - 36 + H) $^+$, ESI^- MS: 241,1 (M - 18 - 1) $^-$.

Ejemplo de referencia 87: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-((tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)metil)hexanoico



Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-((tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)metil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 83. Excepto que la tetrahydro-2H-piran-4-amina se usa como la amina en la Etapa 8. El compuesto final se aisló como la sal de dihidrocloruro. $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 400 MHz) δ 4,02 - 3,92 (m, 2 H), 3,48 - 3,28 (m, 5 H), 2,03 - 1,82 (m, 3 H), 1,75 - 1,58 (m, 3 H), 1,38 - 1,26 (m, 3 H), 1,20 - 1,10 (m, 1 H), 0,68 (t, $J = 7,2$ Hz, 2 H). ESI^+ MS: observ. m/z 271,1 (M - 18 + H) $^+$, 253,1 (M - 36 + H) $^+$, ESI^- MS: 269,1 (M - 18 - 1) $^-$.

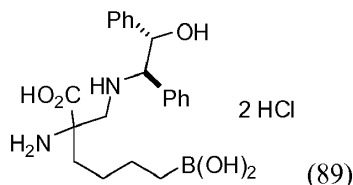
Ejemplo de referencia 88: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(((S)-1-hidroxi-4-metilpentan-2-ilamino)metil)hexanoico



Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(((S)-1-hidroxi-4-metilpentan-2-ilamino)metil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 83. Excepto que el (R)-2-amino-4-metilpentan-1-ol se usa como la amina en la Etapa 8. El compuesto final se aisló como la sal de dihidrocloruro. $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 400 MHz) δ 3,87 - 3,70 (m, 1 H), 3,65 - 3,48 (m, 1 H), 3,46 - 3,40 (m, 1 H), 3,39 - 3,33 (m, 1 H), 3,33 - 3,27 (m, 1 H), 3,24 (d_{AB} , $J_{\text{AB}} = 13,8$ Hz, 1 H), 1,95 - 1,85

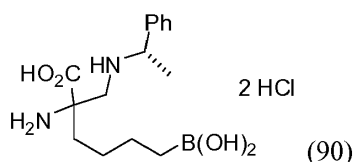
(m, 1 H), 1,77 - 1,65 (m, 1H), 1,62 - 1,52 (m, 1 H), 1,50 - 1,40 (m, 2 H), 1,39 - 1,27 (m, 3 H), 1,20 - 1,08 (m, 1 H), 0,86 - 0,78 (m, 6 H), 0,68 (t, J = 7,4 Hz, 2 H). ESI⁺ MS: observ. m/z 269,1 (M - 36 + H)⁺, 285,1 (M - 18-1)⁻.

Ejemplo de referencia 89: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(((1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletilamino)metil) hexanoico .



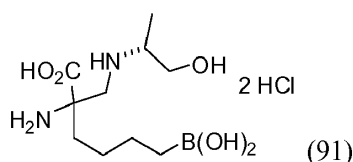
Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(((1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletilamino)metil) hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 83. Excepto que el (1S,2R)-2-amino-1,2-difeniletanol se usa como la amina en la Etapa 8. El compuesto final se aisló como la sal de dihidrocloruro. ¹H NMR (D₂O, 400 MHz) δ 7,46 - 7,00 (m, 10 H), 5,37 - 5,04 (m, 1H), 4,57-4,46 (m, 1H), 3,35 - 2,85 (m, 2 H), 1,96 - 1,82 (m, 1 H), 1,76 -1,60 (m, 1 H), 1,56 - 1,44 (m, 1 H), 1,39 - 1,26 (m, 2 H), 1,26 - 0,87 (m, 2 H), 0,74 - 0,56 (m, 2 H). ESI⁺MS: observ. m/z 383,1 (M - 18 + H)⁺, 365,1 (M - 36 + H)⁺, ESI⁻ MS: 381,1 (M - 18 - 1)⁻.

Ejemplo de referencia 90: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(((S)-1-feniletilamino)metil) hexanoico



Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(((S)-1-feniletilamino)metil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 83. Excepto que la (S)-1-feniletanamina se usa como la amina en la Etapa 8. El compuesto final se aisló como la sal de dihidrocloruro. ¹H NMR (D₂O, 400 MHz) δ 7,48 - 7,32 (m, 5 H), 4,50 - 4,37 (m, 1 H), 3,30 - 3,12 (m, 1 H), 3,08 - 2,98 (m, 1 H), 1,92 - 1,70 (m, 1 H), 1,68 - 1,54 (m, 4 H), 1,37 - 1,17 (m, 3 H), 1,18 - 0,96 (m, 1 H), 0,73 - 0,55 (m, 2 H). ESI⁺MS: observ. m/z 291,1 (M - 18 + H)⁺.

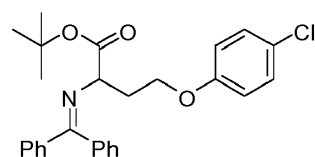
Ejemplo de referencia 91: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(((R)-1-hidroxiopropan-2-ilamino)metil)hexanoico



Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(((R)-1-hidroxiopropan-2-ilamino)metil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 83. Excepto que el (R)-2-aminopropan-1-ol se usa como la amina en la Etapa 8. El compuesto final se aisló como la sal de dihidrocloruro. ¹H NMR (D₂O, 400 MHz) δ 4,07 - 3,87 (m, 2 H), 3,80 - 3,71 (m, 1 H), 3,51 - 3,27 (m, 2 H), 3,17 - 3,02 (m, 1 H), 2,99 - 2,80 (m, 1 H), 1,95 - 1,81 (m, 1 H), 1,79 - 1,65 (m, 1 H), 1,45 - 1,35 (m, 1 H), 1,32 - 1,18 (m, 2 H), 1,15 - 0,90 (m, 3 H), 0,61 (t, J = 7,2 Hz, 2 H). ESI⁺ MS: observ. m/z 227,1 (M - 36 + H)⁺.

Ejemplo de referencia 92: Preparación de hidroclocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-clorofenoxi)etil)hexanoico

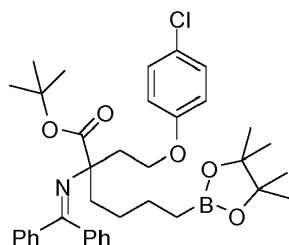
Etapa 1: terc-butil 4-(4-clorofenoxi)-2-(difenilmetilenoamino)butanoato



Mientras estaba bajo una atmósfera de nitrógeno, una solución de terc-butil éster del ácido (benzhdilideno-amino)-acético (400 mg, 1,35 mmol) en tetrahidrofurano (7 mL) se enfrió hasta -78 °C y se trató con sodio bis(trimetilsilil)amida (1,49 mL, 1,0 M en tetrahidrofurano, 1,49 mmol) en forma de gotas. Después que la adición se completó, la agitación se continuó por 30 minutos y 1-(2-bromoetoxi)-4-clorobenceno (398 mg, 1,69 mmol) se añadió lentamente a la mezcla de reacción. La agitación se continuó por 2 horas más, después se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente durante la noche. La solución resultante se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x). La fase orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado acuoso, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. La purificación por

cromatografía rápida de columna (gel de sílice, 0-20 % acetato de etilo en heptano) dio terc-butil 4-(4-clorofenoxi)-2-(difenilmetilenoamino)butanoato como un aceite incoloro (450 mg, 74 %); MS (+Cl): m/z para $C_{27}H_{28}ClNO_3$: esperado 449,2; encontrado 450,2 (M + H)⁺, 394,2 (M + H - isobuteno)⁺.

5 Etapa 2: terc-butil 2-(2-(4-clorofenoxi)etil)-2-(difenilmetilenoamino)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato



10

15

20

25

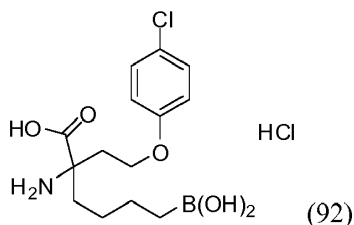
30

Mientras estaba bajo una atmósfera de nitrógeno, una solución de terc-butil 4-(4-clorofenoxi)-2-(difenilmetilenoamino)butanoato (450 mg, 1,0 mmol) en tetrahidrofurano (7 mL) se enfrió hasta -78 °C y se trató con sodio bis(trimetilsilil)amida (2,0 mL, 1,0 M en tetrahidrofurano, 2,0 mmol) en forma de gotas. Después que la adición se completó, la agitación se continuó por 30 minutos y 2-(4-yodobutil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (931 mg, 3,0 mmol) se añadió lentamente a la mezcla de reacción. La agitación se continuó por 2 horas más y después se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente durante la noche. La solución resultante se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x). La fase orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado acuoso, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía rápida de columna (gel de sílice, 0-15 % acetato de etilo en heptano) dio terc-butil 2-(2-(4-clorofenoxi)etil)-2-(difenilmetilenoamino)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato como un aceite incoloro (486 mg, 77 %); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ_H 7,54 (d, J = 7 Hz, 2 H), 7,36 (m, 4 H), 7,18 -7,32 (m, 6 H), 6,82 (d, J = 9 Hz, 2 H), 4,19 (m, 1 H), 4,04 (m, 1 H), 2,39 (ddd, J₁ = 14 Hz, J₂ = 9,5 Hz, J₃ = 5,0 Hz, 1 H), 2,22 (ddd, J₁ = 13,5 Hz, J₂ = 9,5 Hz, J₃ = 5,0 Hz, 1 H), 1,73 (m, 2 H), 1,14 -1,46 (m, 4 H), 1,34 (s, 9 H), 1,18 (s, 12 H) y 0,76 (t, J = 7 Hz, 2 H); MS (+ Cl): m/z para $C_{37}H_{47}BClNO_5$: esperado 631,3; encontrado 632,3 (M + H)⁺, 576,3 (M + H - isobuteno)⁺.

35

40

Etapa 3: ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-clorofenoxi)etil)hexanoico

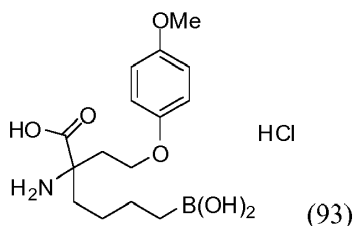


45

Una solución de terc-butil éster del ácido 2-(benzhidridileno-amino)-2-[2-(4-clorofenoxi)-etil]-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-hexanoico (486 mg) en HCl 6 N (6 ml) se calentó hasta 60 °C y se agitó durante la noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación, se diluyó con agua desionizada (6 ml) y se lavó con diclorometano (3 x). La capa acuosa se congeló en nitrógeno líquido y se liofilizó para dar hidrocloreto del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-clorofenoxi)etil)hexanoico, como una espuma incolora (125 mg, 85 %); ¹H NMR (D⁴-MeOH, 300 MHz) δ_H 7,24 (2H, d, J = 7 Hz, 2 H), 6,94 (d, J = 7 Hz, 2 H), 4,18 (m, 2 H), 2,52 (m, 1 H), 2,46 (m, 1 H), 1,92 (m, 2 H), 1,22-1,52 (m, 4 H) y 0,82 (t, J = 7 Hz, 2 H); MS (+ Cl): m/z para $C_{14}H_{21}BClNO_5$: esperado 329,1; encontrado 330,2 (M + H)⁺, 312,2 (M + H - H₂O)⁺, 659,4 (2 M + H)⁺, 641,4 (2 M + H - H₂O)⁺.

50

Ejemplo de referencia 93: Preparación de hidrocloreto del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-metoxifenoxi)etil)hexanoico



55

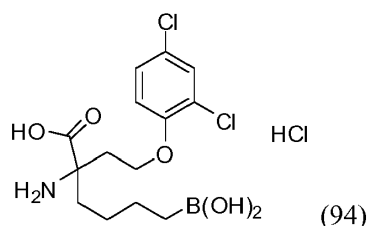
60

Hidrocloreto del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-metoxifenoxi)etil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 92. Excepto que el 1-(2-bromoetoxi)-4-metoxibenceno se usa como el agente alquilante en la Etapa 1, ¹H NMR (D⁴-MeOH, 300 MHz) δ 6,91 (d, J = 9 Hz, 2 H), 6,85 (d, J = 7 Hz, 2 H), 4,12 (m, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 2,46 (m, 1 H), 2,34 (m, 1 H), 1,96 (m, 2 H), 1,22 - 1,66 (m, 4 H) y 0,84 (t, J = 7 Hz, 2 H); MS (+ Cl): m/z para $C_{15}H_{24}BClNO_5$: esperado 325,2; encontrado 326,2 (M + H)⁺, 308,2 (M + H - H₂O)⁺.

65

Ejemplo de referencia 94: Preparación de hidrocloreto del ácido 2-amino-6-borono-2-[2-(2,4-diclorofenoxi)-etil]-hexanoico

5



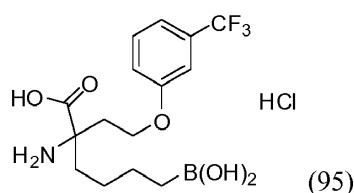
10

Ácido 2-amino-6-borono-2-[2-(2,4-diclorofenoxi)-etil]-hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 92. Excepto que el 1-(2-bromoetoxi)-2,4-diclorobenceno se usa como el agente alquilante en la Etapa 1, $^1\text{H NMR}$ ($\text{D}^4\text{-MeOH}$, 300 MHz) δ 7,43 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7,29 (dd, $J_1 = 9,0$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 1 H), 7,09 (d, $J = 9$ Hz, 1 H), 4,30 (m, 1 H), 4,21 (m, 1 H), 2,53 (ddd, $J_1 = 15,5$ Hz, $J_2 = 7,5$ Hz, $J_3 = 4,5$ Hz, 1 H), 2,44 (ddd, $J_1 = 15,5$ Hz, $J_2 = 7,0$ Hz, $J_3 = 4,5$ Hz, 1 H), 2,01 (m, 2 H), 1,46 (m, 3 H), 1,32 (m, 1 H) y 0,82 (t, $J = 7$ Hz, 2 H); MS (+ Cl): m/z para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{BCl}_2\text{NO}_5$: esperado 363,1; encontrado 364,2 (M + H) $^+$, 346,2 (M + H - H_2O) $^+$.

15

Ejemplo de referencia 95: Preparación de hidrocloreto del ácido 2-amino-6-borono-2-[2-(3-trifluorometilfenoxi)-etil]-hexanoico

20



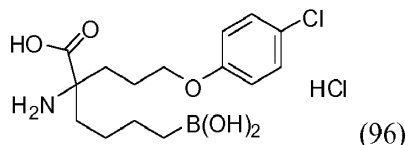
25

Hidrocloreto del ácido 2-amino-6-borono-2-[2-(3-trifluorometilfenoxi)-etil]-hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 92. Excepto que la 1-(2-bromoetoxi)-3-(trifluorometil)benceno se usa como el agente alquilante en la Etapa 1, $^1\text{H NMR}$ ($\text{D}^4\text{-MeOH}$, 300 MHz) δ 7,49 (t, $J = 8$ Hz, 1 H), 7,26 (m, 3 H), 4,24 (m, 2 H), 2,52 (m, 1 H), 1,96 (m, 2 H), 1,46 (m, 3 H), 1,32 (m, 1 H) y 0,83 (t, $J = 7$ Hz, 2 H); MS (+ Cl): m/z para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BF}_3\text{NO}_5$: esperado 363,21; encontrado 364,2 (M + H) $^+$, 346,2 (M + H - H_2O) $^+$, 727,4 (2 M + H) $^+$, 709,4 (2 M + H - H_2O) $^+$.

30

Ejemplo de referencia 96: Preparación de hidrocloreto del ácido 2-amino-6-borono-2-[3-(4-clorofenoxi)-propil]-hexanoico

35



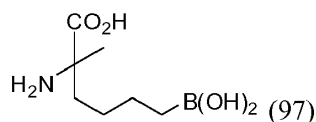
40

Hidrocloreto del ácido 2-amino-6-borono-2-[3-(4-clorofenoxi)-propil]-hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 92. Excepto que el 1-(4-bromopropoxi)-4-clorobenceno se usa como el agente alquilante en la Etapa 1, $^1\text{H NMR}$ ($\text{D}^4\text{-MeOH}$, 300 MHz) δ 7,24 (d, $J = 9$ Hz, 2 H), 6,90 (d, $J = 9$ Hz, 2 H), 3,98 (m, 2 H), 1,68 - 2,19 (m, 6 H), 1,44 (m, 3 H), 1,27 (m, 1 H) y 0,82 (t, $J = 7$ Hz, 2 H); MS (+Cl): m/z para $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{BClNO}_5$: esperado 343,1; encontrado 344,2 (M + H) $^+$, 326,2 (M + H - H_2O) $^+$.

45

Ejemplo de referencia 97: Preparación de hidrocloreto del ácido 2-amino-6-borono-2-metilhexanoico

50

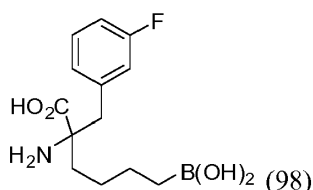


Hidrocloreto del ácido 2-amino-6-borono-2-metilhexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 92. Excepto que el metilioduro se usa como el agente alquilante en la Etapa 1, $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 1,89 - 1,82 (m, 1 H), 1,79 - 1,68 (m, 1 H), 1,48 (s, 3 H), 1,47 - 1,25 (m, 3 H), 1,22 - 1,13 (m, 1 H), 0,69 (t, $J = 6,6$ Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{BNO}_4$ m/z [190,1 (M + 1)].

55

Ejemplo de referencia 98: Preparación de hidrocloreto del ácido 2-amino-6-borono-2-(3-fluorobencil)hexanoico

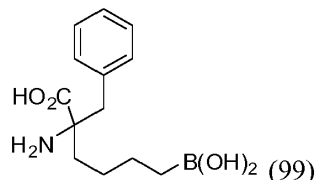
60



65

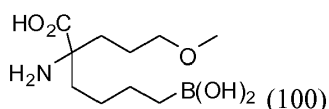
Hidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(3-fluorobencil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 92. Excepto que el 1-(bromometil)-3-fluorobenceno se usa como el agente alquilante en la Etapa 1, $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ 7,41 - 7,32 (m, 1 H), 7,14 - 7,02 (m, 3 H), 3,33 (d_{AB} , $J = 14,4$ Hz, 1 H), 3,14 (d_{AB} , $J = 14,4$ Hz, 1 H), 2,10 - 1,80 (m, 2 H), 1,48 - 1,25 (m, 4 H), 0,79 (t, $J = 6,9$ Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{BFNO}_4$ m/z [284,2 ($M + 1$)].

Ejemplo de referencia 99: Preparación de hidrocloruro del ácido 2-amino-2-bencil-6-borono-hexanoico



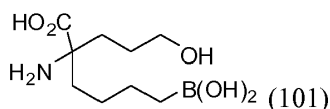
Hidrocloruro del ácido 2-amino-2-bencil-6-borono-hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 92. Excepto que el bromuro de bencilo se usa como el agente alquilante en la Etapa 1, $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 7,32 - 7,21 (m, 3 H), 7,24 - 7,24 (m, 2 H), 3,27 (d_{AB} , $J = 12,8$ Hz, 1 H), 3,04 (d_{AB} , $J = 12,8$ Hz, 1 H), 2,03 - 1,92 (m, 1 H), 1,84 - 1,75 (m, 1 H), 1,40 - 1,08 (m, 4 H), 0,68 (t, $J = 7,2$ Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{BNO}_4$ m/z [266,1 ($M + 1$)].

Ejemplo de referencia 100: Preparación de hidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(3-metoxipropil)hexanoico



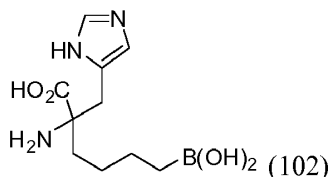
Hidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(3-metoxipropil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 92. Excepto que el 1-bromo-3-metoxipropano se usa como el agente alquilante en la Etapa 1, $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 3,29 (t, $J = 6,6$ Hz, 2 H), 3,13 (s, 3 H), 1,90 - 1,62 (m, 4 H), 1,58 - 1,42 (m, 1 H), 1,42 - 1,29 (m, 1 H), 1,28 - 1,14 (m, 3 H), 1,11 - 0,97 (m, 1 H), 0,58 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{BNO}_5$ m/z [248,1 ($M + 1$)].

Ejemplo de referencia 101: Preparación de hidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(3-hidroxipropil)hexanoico



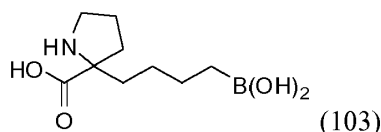
Hidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(3-hidroxipropil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 92. Excepto que el 2-(3-bromopropoxi)tetrahydro-2H-pirano se usa como el agente alquilante en la Etapa 1, $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 3,42 (t, $J = 6,3$ Hz, 2 H), 1,96 - 1,64 (m, 4 H), 1,55 - 1,41 (m, 1 H), 1,40 - 1,19 (m, 4 H), 1,11 - 0,96 (m, 1 H), 0,60 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{BNO}_5$ m/z [234,1 ($M + 1$)].

Ejemplo de referencia 102: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-((1H-imidazol-5-il)metil)-2-amino-6-borono-hexanoico



Una solución de (1-tritil) terc-butil éster de N-(difenilmileno)histidina (400 mg, 0,65 mmol) en THF recientemente destilado (4 mL) se enfrió hasta -78 °C (bajo una atmósfera de argón) y se trató con litio bis(trimetilsilil)amida (1,5 mmol, 1,5 mL, 1,0 M en THF). 2-(4-Yodobutil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (401 mg, 1,30 mmol) se añadió en una porción y la reacción se calentó hasta 50 °C y se calentó por 8 h. Después de completarse por TLC, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con NaHCO_3 saturado acuoso y NaCl saturado acuoso, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. La purificación por MPLC (50 % acetato de etilo en heptano) dio el producto crudo como un aceite el cual se volvió a disolver en HCl 6N (10 mL) y se calentó hasta 70 °C por 16 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación, se diluyó con agua desionizada (10 mL) y se lavó con diclorometano (5 x 10 mL). La capa acuosa se concentró para dar un producto sólido blancuzco (68 mg, 42 %) como la sal de diHCl. $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 8,51 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 7,25 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 3,30 (d_{AB} , $J = 15,9$ Hz, 1 H), 3,18 (d_{AB} , $J = 15,9$ Hz, 1 H), 1,92 - 1,78 (m, 1 H), 1,70 (ddd, $J = 14,7, 12,0, 4,2$ Hz, 1 H), 1,32 - 1,16 (m, 3 H), 1,16 - 0,99 (m, 1 H), 0,59 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{BN}_3\text{O}_4$ m/z [256,2 ($M + 1$)].

Ejemplo de referencia 103: Preparación de hidrocloruro del ácido 2-(4-boronobutil)pirrolidina-2-carboxílico

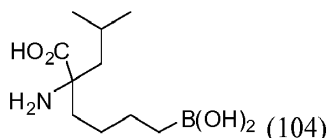


5

Hidrocloruro del ácido 2-(4-boronobutil)pirrolidina-2-carboxílico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 102. Excepto que el di-terc-butil pirrolidina-1,2-dicarboxilato se usa como el derivado del aminoácido de partida en la Etapa 1, $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 3,36 - 3,24 (m, 2 H), 2,41 - 2,33 (m, 1 H), 2,08 - 1,70 (m, 5 H), 1,39 - 1,12 (m, 4 H), 0,71 (t, $J = 7,2$ Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{BNO}_4$ m/z [216,0 ($M + 1$)].

10

Ejemplo de referencia 104: Preparación de hidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-isobutilhexanoico

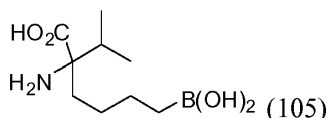


15

Hidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-isobutilhexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 102. Excepto que el terc-butil 2-(difenilmetilenoamino)-4-metilpentanoato se usa como el derivado del aminoácido de partida en la Etapa 1, $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 1,80 - 1,47 (m, 5 H), 1,29 - 1,15 (m, 3 H), 1,08 - 0,94 (m, 1 H), 0,75 (d, $J = 6,6$ Hz, 3 H), 0,70 (d, $J = 6,6$ Hz, 3 H), 0,58 (t, $J = 7,8$ Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{BNO}_4$ m/z [232,1 ($M + 1$)].

20

Ejemplo de referencia 105: Preparación de hidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-isopropilhexanoico

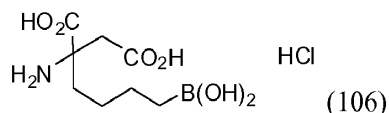


30

Hidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-isobutilhexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 102. Excepto que el terc-butil 2-(difenilmetilenoamino)-3-metilbutanoato se usa como el derivado del aminoácido de partida en la Etapa 1, $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 2,08 (hepteto, $J = 6,9$ Hz, 1 H), 1,78 - 1,70 (m, 2 H), 1,31 - 1,15 (m, 3 H), 1,10 - 0,97 (m, 1 H), 0,84 (d, $J = 6,9$ Hz, 3 H), 0,82 (d, $J = 6,9$ Hz, 3 H), 0,61 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{BNO}_4$ m/z [218,1 ($M + 1$)].

35

Ejemplo de referencia 106: Preparación de hidrocloruro del ácido 2-amino-2-(4-boronobutil)succínico

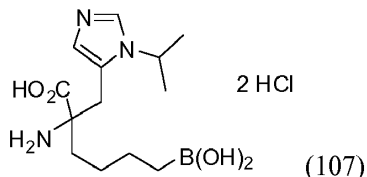


40

Hidrocloruro del ácido 2-amino-2-(4-boronobutil)succínico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 102. Excepto que el di-terc-butil 2-(difenilmetilenoamino)succinato se usa como el derivado del aminoácido de partida en la Etapa 1, $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 500 MHz) 8 3,10 (d, $J = 18,0$ Hz, 1 H), 2,85 (d, $J = 18,0$ Hz, 1 H [AB system], 1,85 - 1,78 (m, 2 H), 1,37 - 1,32 (m, 3 H), 1,23 - 1,19 (m, 1 H), 0,72 (t, $J = 7,0$ Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{BNO}_6$ m/z [216,4, ($M + 1 - 18$) 100 %, 198,3 ($M + 1 - 2 \times 18$) 35 %, 232,4 ($M - 1$) 50 %, 214,4 ($M - 1 - 18$) 100 %].

45

Ejemplo de referencia 107: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-((1-isopropil-1H-imidazol-5-il)metil)hexanoico



55

Una solución de terc-butil 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(2-oxoetil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato (preparado de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 16) 100mg (0,22 mmol) en metanol (1 mL) se trató con isocianuro de tosetilo (59 mg, 0,30 mmol) seguido por iso-propil amina (59 mg, 85 μL , 1,00 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 48 horas, después se evaporó y se purificó por cromatografía (cloroformo : metanol; gradiente 100:1 a 10:1) para dar 35 mg del producto alquilado (sólido blanco), el cual se volvió a disolver en HCl 6 N (10 mL) y se calentó hasta 70 $^\circ\text{C}$ por 16 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación, se diluyó con agua desionizada (10 mL) y se lavó con diclorometano (5 x 10 mL). La capa acuosa se concentró para dar dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-

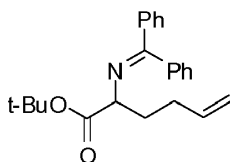
60

65

((1-isopropil-1H-imidazol-5-il)metil)hexanoico como un producto sólido blancuzco (20 mg, 26 % de rendimiento). ^1H NMR (D_2O , 300 MHz) δ 8,71 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 4,45 (heptet, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,35 (d_{AB} , $J = 16,2$ Hz, 1H), 3,21 (d_{AB} , $J = 16,2$ Hz, 1H), 1,98 - 1,86 (m, 1H), 1,82 - 1,68 (m, 1H), 1,38 - 1,20 (m, 3H), 1,37 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,32 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,17- 1,03 (m, 1H), 0,62 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H). ESI MS encontrado para $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{BN}_3\text{O}_4\text{m/z}$ [298,2 ($M + 1$)].

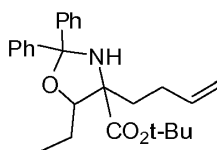
Ejemplo de referencia 108: Preparación de hidrocloreto del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-hidroxiopropil)hexanoico

Etapas 1: terc-butil 2-(difenilmetilenoamino)hex-5-enoato



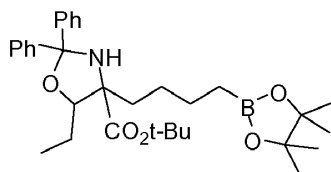
Mientras estaba bajo una atmósfera de nitrógeno una solución agitada de terc-butil éster del ácido(benzhidridileno-amino)-acético (5 g, 16,9 mmol) en THF (80 mL, 0,2 M) se trató cuidadosamente con sodio bis(trimetilsilil)amida (18,6 mL, 1,0 M, 1,1 equiv) a -78°C . Después de agitar por 30 min, 4-bromo-but-1-eno (2,1 mL, 20,3 mmol, 1,2 equiv) se añadió lentamente. El baño de enfriamiento se eliminó y la mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La solución se enfrió hasta 0°C y se apagó con agua. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y NaCl saturado acuoso, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. La purificación por MPLC (1-25 % acetato de etilo en heptano) dio terc-butil éster del ácido 2-(benzhidridileno-amino)-hex-5-enoico como un aceite incoloro (5,6 g, 15,9 mmol, 94 %).

Etapas 2: terc-butil 4-(but-3-enil)-5-etil-2,2-difeniloxazolidina-4-carboxilato



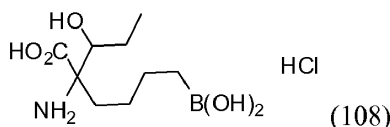
Mientras estaba bajo una atmósfera de nitrógeno, una solución agitada de terc-butil éster del ácido 2-(benzhidridileno-amino)-hex-5-enoico (350 mg, 1 mmol) en THF (5 mL, 0,2 M) se enfrió hasta -78°C y se trató cuidadosamente con sodio bis(trimetilsilil)amida (2 mL, 1 M, 2 equiv). Después de agitar 30 min, cloruro de dietil aluminio (2,4 mL, 1 M, 2,4 equiv) se añadió y la mezcla de reacción se agitó unos 30 min adicionales. Propionaldehído (94 μL , 1,25 mmol, 1,25 eq) se añadió a la solución y el baño de enfriamiento se eliminó. Después de agitar durante la noche la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se apagó con NH_4Cl saturado. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y tartrato de potasio sodio saturado, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. La purificación por MPLC (1-40 % acetato de etilo en heptano) dio terc-butil éster del ácido 4-but-3-enil-5-etil-2,2-difenil-oxazolidina-4-carboxílico (349 mg, 0,86 mmol, 86 %).

Etapas 3: terc-butil 5-etil-2,2-difenil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)butil)oxazolidina-4-carboxilato



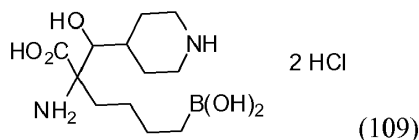
Una solución de terc-butil éster del ácido 4-but-3-enil-5-etil-2,2-difenil-oxazolidina-4-carboxílico (230mg, 0,56mmol) en diclorometano (2 mL, 0,3 M) se añadió clorotris (trifenilfosfina)rodio(I) (60mg, 0,065mmol, 10 % molar) a temperatura ambiente. Después de agitar por 30 min, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (200 μL , 1,3 mmol, 2 eq) se añadió a la mezcla de reacción y se agitó durante la noche. Después de apagar la reacción con agua (3 mL), la solución resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y NaCl saturado acuoso, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. La purificación por MPLC (1-40 % acetato de etilo en heptano) dio terc-butil éster del ácido 5-etil-2,2-difenil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-butil]-oxazolidina-4-carboxílico (152 mg, 0,28 mmol, 50 %).

Etapas 4: Hidrocloreto del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-hidroxiopropil)hexanoico



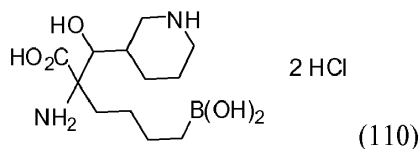
Una solución de terc-butil éster del ácido 5-etil-2,2-difenil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-butil]-oxazolidina-4-carboxílico (152mg, 0,28 mmol) en HCl 6 N (4 ml) se agitó a 65 °C por 1 día. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación, se diluyó con agua desionizada (3 ml) y se lavó con diclorometano (3 x 4 mL). La capa acuosa se congeló en nitrógeno líquido y se liofilizó para dar hidrocloreto del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-hidroxi-propil)-hexanoico como una espuma blanca (20 mg, 0,074 mmol, 27 %). $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 3,80 (dd, $J = 11,4$, 1,8 Hz, 1 H), 1,88 - 1,50 (m, 2 H), 1,48 - 0,92 (m, 5 H), 0,85 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H), 0,63 (t, $J = 7,6$ Hz, 2 H).

Ejemplo de referencia 109: Preparación de dihidrocloreto del ácido 2-amino-6-borono-2-(hidroxi(piperidin-4-il)metil)hexanoico



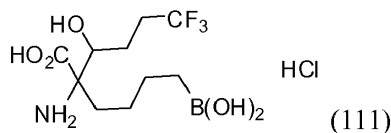
Dihidrocloreto del ácido 2-amino-6-borono-2-(hidroxi(piperidin-4-il)metil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 108. Excepto que el terc-butil 4-formilpiperidina-1-carboxilato se usa como el aldehído en la Etapa 2, $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 3,80 (d, $J = 2,9$ Hz, 1 H), 3,36 - 3,20 (m, 2 H), 2,94 - 2,75 (m, 2 H), 1,98 - 1,34 (m, 7 H), 1,34 - 0,97 (m, 4 H), 0,63 (t, $J = 7,6$ Hz, 2 H).

Ejemplo de referencia 110: Preparación de dihidrocloreto del ácido 2-amino-6-borono-2-(hidroxi(piperidin-3-il)metil)hexanoico



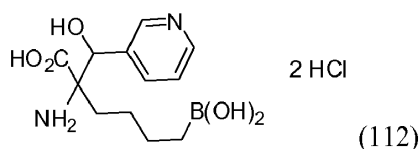
Dihidrocloreto del ácido 2-amino-6-borono-2-(hidroxi(piperidin-3-il)metil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 108. Excepto que el terc-butil 3-formilpiperidina-1-carboxilato se usa como el aldehído en la Etapa 2, $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 4,05 - 3,70 (m, 1 H), 3,60 - 3,40 (m, 1 H), 3,00 - 2,70 (m, 3 H), 2,70 - 1,60 (m, 7 H), 1,60 - 1,15 (m, 4 H), 0,85 (t, $J = 7,1$ Hz, 2 H).

Ejemplo de referencia 111: Preparación de hidrocloreto del ácido 2-amino-2-(4-boronobutil)-6,6,6-trifluoro-3-hidroxihexanoico



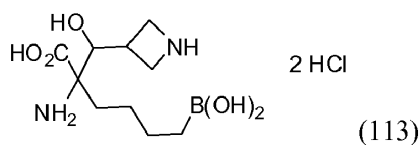
Hidrocloreto del ácido 2-amino-2-(4-boronobutil)-6,6,6-trifluoro-3-hidroxihexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 108. Excepto que el 4,4,4-trifluorobutanal se usa como el aldehído en la Etapa 2, $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 3,98 - 3,84 (m, 1 H), 2,50 - 2,12 (m, 2 H), 2,06 - 1,66 (m, 4 H), 1,47-1,12 (m, 4 H), 0,75 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H).

Ejemplo de referencia 112: Preparación de dihidrocloreto del ácido 2-amino-6-borono-2-(hidroxi(piridin-3-il)metil)hexanoico



Dihidrocloreto del ácido 2-amino-6-borono-2-(hidroxi(piridin-3-il)metil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 108. Excepto que el nicotinaldehído se usa como el aldehído en la Etapa 2, $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 8,84 (s, 1 H), 8,75 (d, $J = 5,9$ Hz, 1 H), 8,61 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 8,06 (dd, $J = 8,2$, 5,9 Hz, 1 H), 5,27 (s, 1 H), 2,06 - 1,86 (m, 1 H), 1,84 - 1,67 (m, 1 H), 1,54 - 1,28 (m, 3 H), 1,28 - 1,08 (m, 1 H), 0,74 (t, $J = 7,8$ Hz, 2 H).

Ejemplo de referencia 113: Preparación de dihidrocloreto del ácido 2-amino-2-(azetidina-3-il(hidroxi)metil)-6-boronohexanoico



5

10

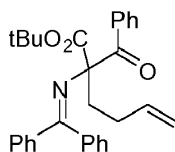
Dihidrocloruro del ácido 2-amino-2-(azetidin-3-il(hidroxi)metil)-6-boronohexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 108. Excepto que el terc-butil 3-formilazetidina-1-carboxilato se usa como el aldehído en la Etapa 2, $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 4,11 (d, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 4,07 - 3,78 (m, 4 H), 3,40 - 3,10 (m, 1 H), 1,85 - 1,36 (m, 7 H), 1,32 - 0,92 (m, 4 H), 0,60 (t, $J = 7,6$ Hz, 2 H).

Ejemplo de referencia 114: Preparación de hidrocloreto del ácido 5-amino-6-oxo-6-fenilhexilborónico

Etapa 1: terc-butil 2-benzoil-2-(difenilmetilenoamino)hex-5-enoato

15

20



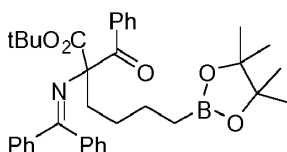
25

Una solución de terc-butil éster del ácido 2-(benzhidrilideno-amino)-hex-5-enoico (350 mg, 1 mmol) en THF (5 mL, 0,2 M) se enfrió hasta -78 °C y se trató con sodio bis(trimetilsilil)amida (2,2 mL, 1,0 M, 2,2 equiv) en forma de gotas durante 5 min y se agitó por 30 min. Después de añadir cloruro de benzoilo (140 μL , 1,2 mmol, 1,2 eq), la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó por unos 1,5 h adicional. La solución se enfrió hasta 0 °C y se apagó con agua (5 mL). La solución resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y NaCl saturado acuoso, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. La purificación por MPLC (1-40 % acetato de etilo en heptano) dio terc-butil éster del ácido 2-(benzhidrilideno-amino)-2-benzoil-hex-5-enoico (477 mg, 1 mmol, 100 %).

30

Etapa 2: terc-butil 2-benzoil-2-(difenilmetilenoamino)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato

35



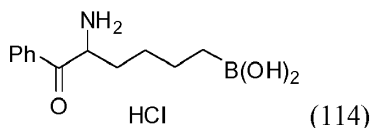
40

Una solución de terc-butil éster del ácido 2-(benzhidrilideno-amino)-hex-5-enoico (530 mg, 1,17 mmol) en diclorometano (3 mL, 0,4 M) se trató con dímero de cloro-1,5-ciclooctadieno iridio (I) (24 mg, 0,036 mmol, 3 % molar) y 1,2-bis(difenilo fosfino) etano (28 mg, 0,07 mmol, 6 % molar) a temperatura ambiente. Después de agitar por 30 min, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (204 μL , 1,4 mmol, 1,2 eq) se añadió a la mezcla de reacción y la agitación se continuó durante la noche. La solución se apagó con agua (3 mL). La solución resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y NaCl saturado acuoso, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. La purificación por MPLC (1-40 % acetato de etilo en heptano) dio terc-butil éster del ácido 2-(benzhidrilideno-amino)-2-benzoil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3,2]dioxaborolan-2-il)-hexanoico (370 mg, 0,64 mmol, 54 %).

45

Etapa 3: hidrocloreto del ácido 5-amino-6-oxo-6-fenilhexilborónico

50



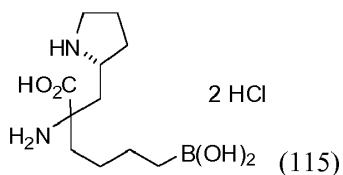
55

Una solución de terc-butil éster del ácido 2-(benzhidrilideno-amino)-2-benzoil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3,2]dioxaborolan-2-il)-hexanoico (186 mg, 0,32 mmol) en HCl 6 N (6 mL) se agitó a 65 °C por 1 día. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación, se diluyó con agua desionizada (5 mL) y se lavó con diclorometano (3 x 5 mL). La capa acuosa se congeló en nitrógeno líquido y se liofilizó para dar 2-amino-6-borono-1-fenil-hexan-1-ona (76,5 mg, 88 %). $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 8,04 - 7,60 (m, 2 H), 7,77 (tt, $J = 7,6$, 1,2 Hz, 1 H), 7,61 (d, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 5,18 (dd, $J = 7,5$, 4,7 Hz, 1 H), 2,15 - 1,82 (m, 2 H), 1,5 - 1,2 (m, 4 H), 0,69 (t, $J = 7,2$ Hz, 2 H).

60

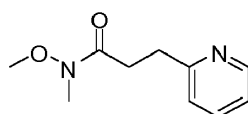
Ejemplo de referencia 115: Preparación de dihidrocloreto del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-((R)-pirrolidin-2-il)etil)hexanoico

65



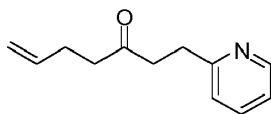
10 Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-((R)-pirrolidin-2-il)etil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 87-A más abajo, excepto que el ácido (R)-2-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)acético se usa como el ácido carboxílico en la Etapa 1, ¹H NMR (D₂O, 500 MHz) δ 3,52 - 3,48 (m, 1 H), 3,21 - 3,11 (m, 2 H), 2,35 (dd, J = 16,0, 6,0 Hz, 1 H), 2,19 - 2,12 (m, 2 H), 1,96 - 1,89 (m, 1 H), 1,85 - 1,79 (m, 2 H) 1,70 (dt, J = 14,0, 4,0 Hz, 1 H), 1,60 - 1,52 (m, 1 H), 1,29 - 1,21 (m, 3 H), 1,12 - 1,05 (m, 1 H), 0,62 (t, J = 7,0 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para C₁₁H₂₃BN₂O₄ m/z [481,9 (2M + 1 - 2 x 18) 2 %, 281,6 (M + Na⁺) 5 %, 263,6 (M + Na⁺-18) 4 %, 241,5 (M + 1 - 18) 23 %, 223,5 (M + 1 - 2 x 18) 100 %, 257,5 (M - 1) 8 %, 239,5 (M - 1 - 18) 100 %].

15 Ejemplo de referencia 116: preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(piridin-2-il)etil)hexanoico



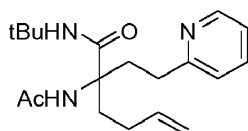
25 Etapa 1: N-metoxi-N-metil-3-(piridin-2-il)propanamida

Una solución de ácido 3-piridin-2-il-propiónico (1,0 g, 6,62 mmol), DMAP (10 mg) y hidrocloreuro de N,O-dimetilhidroxilamina (679 g, 7,0 mmol) y EDC (1,34 g, 7,0 mmol) en diclorometano (40 mL) se trató con trietilamina (2,8 mL, 20,0 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la solución se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo (3 x) y la fase orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado acuoso, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de columna (gel de sílice, 30-100 % acetato de etilo en heptano) dio N-metoxi-N-metil-3-(piridin-2-il)propanamida (1,02 g, 78 %) como un aceite incoloro. ESI MS encontrado para C₁₀H₁₄N₂O₂ m/z [195,1 (M + 1)].



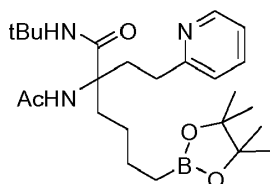
Etapa 2: 1-(piridin-2-il)hept-6-en-3-ona

35 Mientras estaba bajo una atmósfera de nitrógeno, una solución de N-metoxi-N-metil-3-(piridin-2-il)propanamida (1,00 g, 5,15 mmol), en tetrahidrofurano (10 mL) se enfrió hasta 0 °C y se trató con bromuro de 4-butenilmagnesio (0,5 M en THF, 16 mL, 8,0 mmol) en forma de gotas. La solución se agitó por 1 hora a 0 °C después se dejó calentar hasta la temperatura ambiente por 3 h. La solución resultante se vertió en cloruro de sodio saturado acuoso (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). La fase orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado acuoso, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía rápida de columna (gel de sílice, 0-25 % acetato de etilo en heptano) dio 1-(piridin-2-il)hept-6-en-3-ona como un aceite incoloro (828 mg, 85 %). ESI MS encontrado para C₁₂H₁₅NO m/z [190,1 (M + 1)].



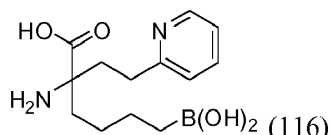
Etapa 3: 2-acetamido-N-terc-butil-2-(2-(piridin-2-il)etil)hex-5-enamida

55 Una solución de 1-(piridin-2-il)hept-6-en-3-ona (825 mg, 4,36 mmol) y acetato de amonio (1,01 g, 13,09 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (3 mL) se trató con terc-butil isocianuro (730 mg, 0,99 mL, 8,80 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 6 días, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía rápida de columna (la mezcla de reacción cruda se cargó en la parte superior de la columna; gel de sílice, 0-10 % metanol en diclorometano) para dar 2-acetamido-N-terc-butil-2-(2-(piridin-2-il)etil)hex-5-enamida como un sólido blanco (1,37 g, 95 %). ESI MS encontrado para C₁₉H₂₉N₃O₂ m/z [332,2 (M + 1)].



Etapa 6: 2-acetamido-N-terc-butil-2-(2-(piridin-2-il)etil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanamida

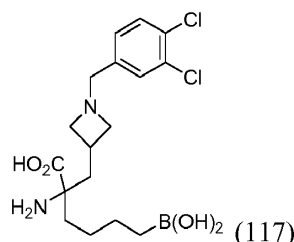
Una solución de 2-acetamido-N-terc-butil-2-(2-(piridin-2-il)etil)hex-5-enamida (810 mg, 2,45 mmol) en diclorometano (4 mL), se trató con dímero de cloro-1,5-ciclooctadieno iridio(I) (35 mg, 2 % molar) y 1,2-bis(difenilfosfino)etano (42 mg, 4 % molar). La solución se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos y después 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,76 mL, 5,20 mmol) se añadió en forma de gotas y la reacción se agitó después durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x). La fase orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado acuoso, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía rápida de columna (gel de sílice, 0-10 % metanol en diclorometano) dio 2-acetamido-N-terc-butil-2-(2-(piridin-2-il)etil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanamida como un aceite incoloro (787 mg, 70 %). ESI MS encontrado para $C_{25}H_{42}BN_3O_4$ m/z [460,3 (M + 1)].



Etapa 7: ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(piridin-2-il)etil)hexanoico

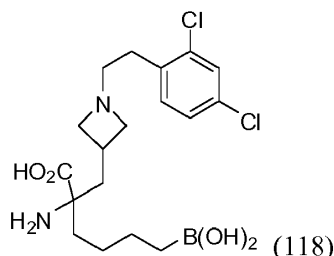
La hidrólisis de 2-acetamido-N-terc-butil-2-(2-(piridin-2-il)etil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanamida para formar ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(piridin-2-il)etil)hexanoico se realizó de una manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 1. Etapa 8, 1H NMR (D_2O , 300 MHz) δ 8,50 (ddd, $J_1 = 6,0$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, $J_3 = 0,6$ Hz, 1 H), 8,37 (ddd, $J_1 = 9,6$ Hz, $J_2 = 7,8$ Hz, $J_3 = 1,8$ Hz, 1 H), 7,81-7,74 (m, 2 H), 3,22 - 3,08 (m, 1 H), 3,03 - 2,91 (m, 1 H), 2,33 - 2,18 (m, 2 H), 1,97 - 1,72 (m, 2 H), 1,38 - 1,06 (m, 4 H), 0,64 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $C_{13}H_{21}BN_2O_4$ m/z [281,2 (M + 1)].

Ejemplo de referencia 117: preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-((1-(3,4-diclorobencil)azetidín-3-il)metil)hexanoico



Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-((1-(3,4-diclorobencil)azetidín-3-il)metil)hexanoico se preparó a partir de ácido 1-Cbz-3-azetidinaacético de una manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 139, 1H NMR (D_2O , 500 MHz) δ 7,55 - 7,45 (m, 2 H), 7,29-7,17 (m, 1 H), 4,17 (pseudo- t_{AB} , 2 H), 4,12 - 4,03 (m, 1 H), 3,91- 3,80 (m, 1 H), 3,14 - 2,90 (m, 2 H), 2,23 - 2,05 (m, 2 H), 2,01 - 1,55 (m, 3 H), 1,33 - 1,16 (m, 3 H), 1,09 - 1,01 (m, 1 H), 0,63 (t, $J = 7,2$ Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $C_{17}H_{25}BCl_2N_2O_4$ m/z [385,5 (M - 18 + 1)].

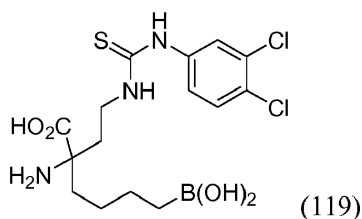
Ejemplo de referencia 118: preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-((1-(2,4-diclorofenil)azetidín-3-il)metil)hexanoico



Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-((1-(2,4-diclorofenil)azetidín-3-il)metil)hexanoico se preparó a partir de ácido 1-Cbz-3-azetidinaacético de una manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 116, 1H NMR (D_2O , 500 MHz) δ 7,55-7,30 (m, 3H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,31-3,20 (m, 1H), 3,18-2,90 (m, 4H), 2,77 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 2,12-2,05 (m, 1H), 2,02-1,61 (m, 5H), 1,32-1,17 (m, 3H), 1,13-1,00 (m, 1H), 0,65 (t, $J = 7,2$ Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $C_{18}H_{27}BCl_2N_2O_4$ m/z [397,5 (M - 18 + 1)].

Ejemplo de referencia 119: preparación de hidrocloreuro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(3-(3,4-diclorofenil)tioureido)etil)hexanoico

5



10

15

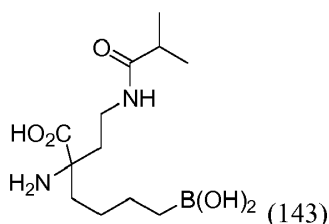
20

25

Hidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(3-(3,4-diclorofenil)tioureido)etil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la terc-butil 2-(difenilmetilenoamino)acetato se usa en la Etapa 1 y el siguiente procedimiento se usa para las Etapas 6 y 7: una solución de aldehído (5,92 mmol) y bencilamina (11,85 mmol) en dicloroetano se agitó a temperatura ambiente por 1 h, después se trató con $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (17,76 mmol). Después de 16 h, la reacción se apagó con 5 % solución de NaHCO_3 y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se lavaron sucesivamente con HCl 1 M, cloruro de sodio saturado acuoso, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida, se disolvió en piridina y se trató con 3,4 diclorofenilisotiocianato (1,5 equivalentes). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la reacción se concentró, se disolvió en diclorometano, se lavó con HCl 1 M, cloruro de sodio saturado acuoso, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. La purificación por cromatografía rápida dio la urea la cual se disolvió en etanol y se trató con $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ e hidrógeno usando un aparato de Parr. Cuando la reacción se completó el catalizador se filtró a través de una almohadilla de celita y el filtrado se concentró hasta secarse. El aceite resultante se trató con HCl 6 N y se calentó hasta 100 °C por 6 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. La purificación por HPLC dio hidrocloruro del ácido amino-6-borono-2-(2-(3-(3,4-diclorofenil)tioureido)etil)hexanoico. $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 500 MHz) δ 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,32 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 3,67-3,51 (m, 2H), 2,28-2,17 (m, 1H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,84-1,68 (m, 2H), 1,35-1,24 (m, 3H), 1,14-1,04 (m, 1H), 0,62 (t, J = 7,0 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{BCl}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ m/z [404,5 (M - 18 + 1)].

30

Ejemplo de referencia 120: preparación de hidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-isobutiramidoetil)hexanoico



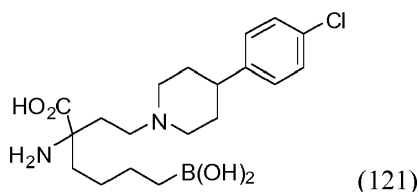
35

40

Hidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-isobutiramidoetil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 119. Excepto que el cloruro de isobutirilo se usa en lugar de 3,4 diclorofenilisotiocianato. $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 500 MHz) δ 3,22-3,15 (m, 2H), 2,32 (hept, J = 6,3 Hz, 1 H), 2,16-08 (m, 1H), 1,91-1,83 (m, 1H), 1,83-1,74 (m, 1H), 1,72-1,64 (m, 1H), 1,30-1,22 (m, 3H), 1,12-1,03 (m, 1H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 6 H), 0,65 (t, J = 7,5 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{BN}_2\text{O}_5$ m/z [271,5 (M - 18 + 1)].

45

Ejemplo de referencia 121: preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)etil)hexanoico



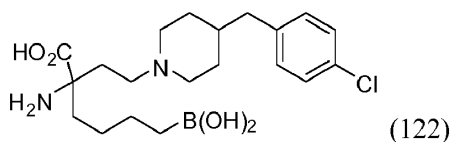
50

55

Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)etil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la 4-(4-clorofenil)piperidina se usa como la amina en la Etapa 6, $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 3,60-3,47 (m, 2H), 3,32-3,20 (m, 1H), 3,15-2,95 (m, 3H), 2,82-2,70 (m, 1H), 2,31-2,18 (m, 2H), 2,05-1,65 (m, 6H), 1,35-1,15 (m, 3H), 1,15-1,01 (m, 1H), 0,63 (t, J = 7,2 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{BClN}_2\text{O}_4$ m/z [397,3 (M + 1)].

60

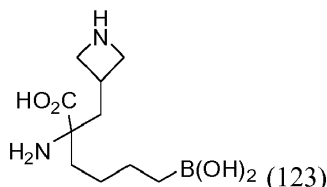
Ejemplo de referencia 122: preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-(4-clorobencil)piperidin-1-il)etil)hexanoico



65

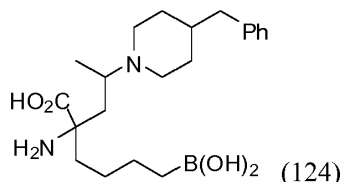
Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-(4-clorobencil)piperidin-1-il)etil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la 4-(4-clorobencil)piperidina se usa como la amina en la Etapa 6, $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 500 MHz) δ 7,20 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,05 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 3,45 - 3,38 (m, 2 H), 3,21-3,15 (m, 1 H), 3,04 - 2,96 (m, 1 H), 2,82 - 2,74 (m, 2 H), 2,45 - 2,41 (m, 2 H), 2,20 - 2,14 (m, 2 H), 1,85 - 1,68 (m, 5 H), 1,35 - 1,20 (m, 5 H), 1,13 - 1,04 (m, 1H), 0,64 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{BClN}_2\text{O}_4$ m/z [375,5 ($\text{M} - 2x18 + 1$)].

Ejemplo de referencia 123: preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-2-(azetidín-3-ilmetil)-6-borohexanoico



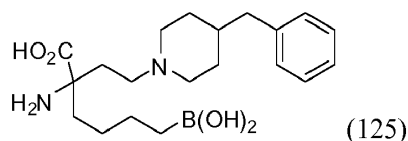
Dihidrocloruro del ácido 2-amino-2-(azetidín-3-ilmetil)-6-borohexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 116. Excepto que el ácido 2-(1-(terc-butoxicarbonil)azetidín-3-il)acético se usa como el ácido carboxílico en la Etapa 1, $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) 3,63 - 3,50 (m, 1 H), 3,08 - 2,90 (m, 3 H), 2,68 - 2,43 (m, 2 H), 2,12 - 1,94 (m, 1 H), 1,82 - 1,64 (m, 2 H), 1,32 - 1,00 (m, 4 H), 0,61 (t, $J = 7,3$ Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{BN}_2\text{O}_4$ m/z [245,3 ($\text{M} + 1$)].

Ejemplo de referencia 124: preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-2-(2-(4-bencilpiperidin-1-il)propil)-6-borohexanoico



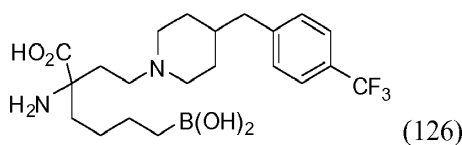
Dihidrocloruro del ácido 2-amino-2-(2-(4-bencilpiperidin-1-il)propil)-6-borohexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que el 3-bromo-2-metil-propeno se usa como haluro de alquilo en la Etapa 2 y la Etapa 6 se lleva a cabo usando 4-bencilpiperidina usando el siguiente procedimiento: Una mezcla de la cetona (235 mg, 0,5 mmol), amina (0,088 ml, 0,5 mmol) y isopropóxido de titanio(IV) (0,186 ml, 0,63 mmol) se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 1 h, la solución viscosa se diluyó con etanol absoluto (0,5 mL). Se añadió cianoborohidruro de sodio (21mg, 0,335 mL) y la solución se agitó por 1 día. Se añadió agua con agitación y el precipitado orgánico resultante se filtró y se lavó con etanol. El filtrado se concentró después al vacío. El producto crudo se disolvió en acetato de etilo, se filtró para eliminar los sólidos orgánicos restantes y se concentró al vacío. El producto se purificó después por cromatografía rápida. La capa acuosa se congeló en nitrógeno líquido y se liofilizó para dar el compuesto del título como una espuma incolora (97 mg); $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 7,28 - 7,18 (m, 2 H), 7,18 - 7,09 (m, 3 H), 3,37 - 3,08 (m, 3 H), 3,03 - 2,70 (m, 2 H), 2,51 - 2,26 (m, 4 H), 1,90 - 1,57 (m, 6 H), 1,44 - 1,02 (m, 8 H), 0,64 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H); MS (+ Cl): m/z para $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{BN}_2\text{O}_4$: esperado 390,32; encontrado 391,2 ($\text{M} + \text{H}^+$), 373,3 ($\text{M} + \text{H} - \text{H}_2\text{O}$) $^+$.

Ejemplo de referencia 125: preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-2-(2-(4-bencilpiperidin-1-il)etil)-6-borohexanoico



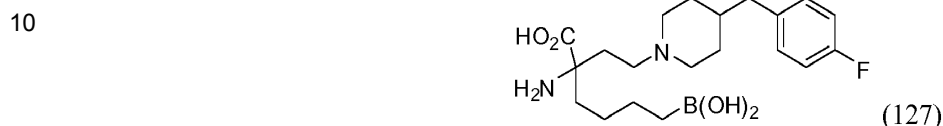
Ácido 2-amino-2-(2-(4-bencilpiperidin-1-il)etil)-6-borohexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la 4-bencilpiperidina se usa como la amina en la Etapa 6, $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 7,28 - 7,18 (m, 2 H), 7,18 - 7,08 (m, 3 H), 3,50 - 3,36 (m, 2 H), 3,24 - 3,12 (m, 1 H), 3,08 - 2,91 (m, 1 H), 2,89 - 2,71 (m, 2 H), 2,56 - 2,43 (m, 2 H), 2,23 - 2,10 (m, 2 H), 1,89 - 1,64 (m, 5 H), 1,43 - 1,22 (m, 5 H), 1,19 - 1,04 (m, 1 H), 0,66 (t, $J = 7,2$ Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{BN}_2\text{O}_4$ m/z [377,3 ($\text{M} + 1$)].

Ejemplo de referencia 126: preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-1-il)etil)hexanoico



Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-(4-(trifluorometil)encil)piperidina-1-il)etil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la 4-(4-(trifluorometil)encil)piperidina se usa como la amina en la Etapa 6, $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 7,53 (d, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 7,27 (d, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 3,50-3,36 (m, 2H), 3,27-3,12 (m, 1H), 3,07-2,91 (m, 1H), 2,90-2,71 (m, 2H), 2,61-2,51 (m, 2H), 2,22-2,09 (m, 2H), 1,90-1,62 (m, 5H), 1,45-1,19 (m, 5H), 1,17-1,04 (m, 1H), 0,67 (t, $J = 7,2$ Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{BF}_3\text{N}_2\text{O}_4$ m/z [445,3 (M + 1)].

Ejemplo de referencia 127: preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il)etil)hexanoico



15 Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il)etil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la 4-(4-fluorobencil)piperidina se usa como la amina en la Etapa 6, $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 500 MHz) δ 7,09 (m, 2 H), 6,92 (m, 2 H), 3,48 -3,39 (m, 2 H), 3,24 -3,12 (m, 1 H), 3,06 - 2,94 (m, 1 H), 2,83 - 2,74 (m, 2 H), 2,44 -2,37 (m, 2 H), 2,25 - 2,17 (m, 2 H), 1,88 -1,78 (m, 1 H), 1,76 -1,64 (m, 4 H), 1,33 -1,20 (m, 5 H), 1,15 -1,02 (m, 1 H), 0,64 (t, $J = 7,2$ Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{BF}_3\text{N}_2\text{O}_4$ m/z [395,4 (M + 1)].

20 Ejemplo de referencia 128: preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)etil)hexanoico



30 Ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)etil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la 4,4-dimetilpiperidina se usa como la amina en la Etapa 6, $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 500 MHz) δ 3,33-3,19 (m, 3H), 3,12-2,94 (m, 3H), 2,29-2,20 (m, 2H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,80-1,74 (m, 1H), 1,53-1,48 (m, 4H), 1,33-1,25 (m, 3H), 1,16-1,08 (m, 1H), 0,89 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,66 (t, $J = 7,2$ Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{BN}_2\text{O}_4$ m/z [315,7 (M + 1)].

35 Ejemplo de referencia 129: preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-propilpiperidin-1-il)etil)hexanoico



45 Ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-propilpiperidin-1-il)etil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la 4-propilpiperidina se usa como la amina en la Etapa 6, $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 500 MHz) δ 3,49-3,40 (m, 2H), 3,24-3,17 (m, 1H), 3,05-2,97 (m, 1H), 2,88-2,79 (m, 2H), 2,24-2,17 (m, 2H), 1,90-1,79 (m, 3H), 1,76-1,70 (m, 1H), 1,53-1,42 (m, 1H), 1,35-1,05 (m, 10H), 0,74 (t, $J = 6,9$ Hz, 2 H), 0,65 (t, $J = 7,2$ Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{BN}_2\text{O}_4$ m/z [329,7 (M + 1)].

50 Ejemplo de referencia 130: preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)etil)hexanoico

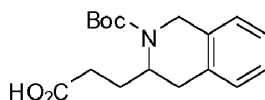


Etapa 1: Síntesis de (E)-terc-butil 3-(3-etoxi-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato

60 Una solución de terc-butil 3-formil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato (8,4 g, 32,2 mmol) en THF seco (200 mL, 0,16 M) se trató con (etoxicarbonilmetileno)trifenilfosforano (12,8 g, 37,0 mmol) en una porción. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se evaporó y el residuo resultante se disolvió en éter. Se añadió heptano y el precipitado óxido de trifenilfosfina se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía rápida (5-20 % acetato de etilo en hexano) proporcionando (E)-terc-butil 3-(3-etoxi-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato como un aceite amarillo (8,7g, 82 %). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,21 -7,14 (m, 2 H), 7,14 -7,07 (m, 2 H), 6,74 (dd, $J_1 = 15,8$ Hz, $J_2 = 4,8$ Hz, 1 H), 5,79 (dd, $J_1 = 15,8$ Hz, $J_2 = 1,3$ Hz, 1 H), 4,72 (d, $J = 16,5$ Hz, 1 H), 4,35 (d, $J =$

16,5 Hz, 1 H), 4,11 (qw, J = 14,4 Hz, 2 H), 3,18 (dd, J₁ = 15,8 Hz, J₂ = 6,2 Hz 1 H), 2,84 (d, J = 15,8 Hz, 1 H), 1,49 (s, 9 H), 1,23 (t, J=14,4 Hz, 3 H). ESI MS encontrado para C₁₉H₂₅NO₄ m/z [354,4 (M+23)].

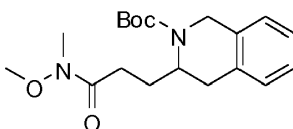
5



Etapa 2: Síntesis de ácido 3-(2-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)propanoico

10 Una solución de (E)-terc-butil 3-(3-etoxi-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato (8,7g, 26,3 mmol) y Pd/C (cat) en etanol (150 mL, 0,18 M) se evacuó para eliminar el aire, después se trató con hidrógeno por medio de un balón. Después de agitar por 4 h, hidróxido de sodio 3 M se añadió para ajustar la solución hasta pH 11 y la mezcla se agitó durante la noche. La solución resultante se filtró, se concentró, se acidificó hasta pH 2 y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar ácido 3-(2-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)propanoico como un aceite amarillo (7,7 g, 96 %). ESI MS encontrado para C₁₇H₂₃NO₄ m/z [328,4 (M+23)]. El producto crudo se usó sin purificación adicional.

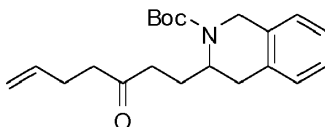
20



Etapa 3: Síntesis de terc-butil 3-(3-(metoxi(metil)amino)-3-oxopropil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato

25 Una solución de ácido 3-(2-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)propanoico (7,7 g, 25,2 mmol) en diclorometano (200 mL, 0,13 M) se trató con CDI (6,1g, 37,8 mmol) en tres porciones durante 10 min con agitación vigorosa. Después de la adición se completó, la mezcla se agitó por unos 40 min adicionales y se trató con hidrócloruro de N,O-dimetilhidroxilamina (3,7g, 37,2 mmol) y se agitó durante la noche. La solución resultante se lavó sucesivamente con agua, HCl 1 M, NaOH 1 M, sodio cloruro sat. ac., se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar terc-butil 3-(3-(metoxi(metil)amino)-3-oxopropil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato como un aceite amarillo (8,6 g, 98 %). LCMS, C₁₉H₂₈N₂O₄ m/z [371,4 (M+23)]. El producto crudo se usó sin purificación adicional.

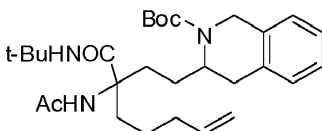
35



Etapa 4: Síntesis de terc-butil 3-(3-oxohept-6-enil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato

40 Mientras estaba bajo una atmósfera de argón, un matraz de fondo redondo secado con llama se cargó con magnesio (1,5 g, 62,9 mmol) un pequeño cristal de I₂ y solamente suficiente THF seco para cubrir el magnesio. La mezcla se calentó hasta reflujo hasta que el color se disipó (aproximadamente 10 min). Aproximadamente 10 % de una solución de 4-bromo-1-buteno (61,7 mmol) en THF (100 mL) se añadió todo de una vez. El resto de la solución se añadió en forma de gotas mientras se mantenía un reflujo suave. Después de la adición se completó, se continuó el calentamiento por 5 min (hasta que casi todo el Mg había reaccionado). El reactivo de Grignard recientemente formado se añadió después a una solución enfriada en hielo de terc-butil 3-(3-(metoxi(metil)amino)-3-oxopropil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato (8,6 g, 24,7 mmol) en THF seco (100 mL). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la solución se vertió en cloruro de amonio saturado acuoso y se extrajo con éter (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar terc-butil 3-(3-oxohept-6-enil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato (8,0 g, 95 %). ESI MS encontrado para C₂₁H₂₉NO₃ m/z [366,5 (M+23)]. El producto crudo se usó sin purificación adicional.

55

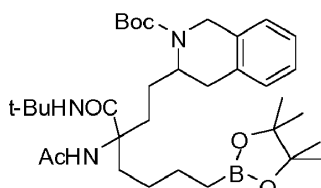


Etapa 5: Síntesis de terc-butil 3-(3-acetamido-3-(terc-butilcarbamoil)oct-7-enil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato

60 Una solución de terc-butil 3-(3-oxohept-6-enil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato (2,0 g, 5,8 mmol), isonitrilo de t-butilo (2,7 mL, 23,3 mmol) y acetato de amonio 2,7 g (34,8 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (3 mL, 1,9 M) se agitó a temperatura ambiente hasta que la cromatografía de capa fina (TLC) indicó la cetona de partida se había consumido. Una vez completada, la reacción se diluyó con acetato de etilo, se apagó con HCl 2 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con HCl 2 M y cloruro de sodio sat. ac., se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de columna (acetato de etilo en hexanos) dio terc-butilo 3-(3-acetamido-3-(terc-

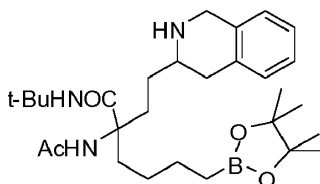
65

butilcarbamoil)oct-7-enil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato como un aceite amarillo (1,5 g, 53 %). ESI MS encontrado para $C_{28}H_{43}N_3O_4$ m/z [508,6 (M+23)].



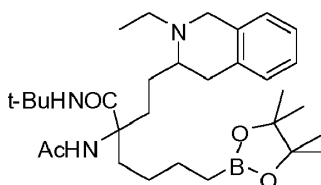
Etapa 6: Síntesis de terc-butil 3-(3-acetamido-3-(terc-butilcarbamoil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)heptil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato

Mientras estaba bajo una atmósfera de argón, una solución de dicloruro de bis(1,5-diciclooctadieno)diiridio(I) (54 mg, 3 % mol), difenilfosfinoetano (64 mg, 6 % mol) y 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,5 mL, 10,7 mmol) en diclorometano seco (20 mL) se enfrió hasta 0 °C. Una segunda solución de terc-butil 3-(3-acetamido-3-(terc-butilcarbamoil)oct-7-enil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato (1,5 g, 2,67 mmol) en diclorometano seco (20 mL) se añadió en una porción. Después de 4 h la LCMS indicó que toda la olefina de partida se había consumido y la reacción se lavó sucesivamente con agua, cloruro de sodio sat. ac., se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía rápida (20-35 % acetato de etilo en hexanos) dio terc-butil 3-(3-acetamido-3-(terc-butilcarbamoil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)heptil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato como un aceite amarillo (1,5 g, 93 %). ESI MS encontrado para $C_{34}H_{56}BN_3O_6$ m/z [614,7 (M+1), 633,7 (M+23)].



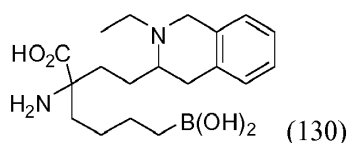
Etapa 7: Síntesis de 2-acetamido-N-terc-butil-2-(2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)etil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanamida

Una solución de terc-butil 3-(3-acetamido-3-(terc-butilcarbamoil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)heptil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato en acetato de etilo se trató con una solución de HCl (g) en acetato de etilo (aproximadamente 2 M). Después de agitar por 30 min la reacción se concentró hasta secarse y el producto de hidrocloreto crudo se usó sin purificación adicional.



Etapa 8: Síntesis de 2-acetamido-N-terc-butil-2-(2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)etil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanamida

Una solución de acetaldehído (0,06 mL, 1,1 mmol) y 2-acetamido-N-terc-butil-2-(2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)etil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanamida (0,51 g, 1,0 mmol) en diclorometano se agitó a temperatura ambiente por 1 h, después se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (0,63 g, 3 mmol). Después de agitar durante la noche, la reacción se apagó con 5 % $NaHCO_3$ ac. (p/v) y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó sucesivamente con HCl 1 M, cloruro de sodio sat. ac., se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía rápida (1 % metanol en cloroformo) dio 2-acetamido-N-terc-butil-2-(2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)etil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanamida como un aceite (0,45 g, 83 %). ESI MS encontrado para $C_{31}H_{52}BN_3O_4$ m/z [b.e.542,7 (M+1)].

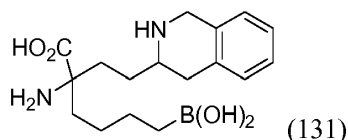


Etapa 9: Síntesis de ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)etil)hexanoico

Una solución de 2-acetamido-N-terc-butil-2-(2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)etil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanamida (0,108 g, 0,2 mmol) en HCl 6 N se calentó hasta reflujo por 16 h, se enfrió hasta la

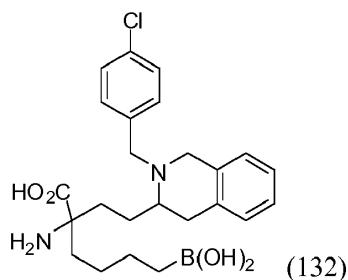
temperatura ambiente y se concentró hasta secarse. La purificación por HPLC preparativa (20 % acetonitrilo en agua con 0,1 % acético trifluoroácido) dio ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-il)etil)hexanoico como un sólido blanco (90 mg, 83 %). $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 500 MHz) δ 7,32 -7,10 (m, 4 H), 4,51 - 4,38 (m, 1 H), 4,29 - 4,20 (m, 1 H), 3,83 -3,78 (m, 0,5 H), 3,70 - 3,64 (m, 0,5 H), 3,33 - 3,08 (m, 3 H), 3,03 - 2,85 (m, 1 H), 2,02 -1,62 (m, 5,5 H), 1,50 -1,38 (m, 0,5 H), 1,35 -1,20 (m, 6 H), 1,17 -1,05 (m, 1 H), 0,70 -0,60 (m, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{BN}_2\text{O}_4$ m/z [345,4 (M + 1-18), 327,4 (M+1-2x18)].

Ejemplo de referencia 131: preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-il)etil)hexanoico



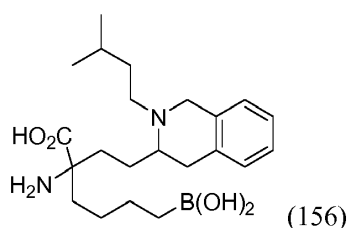
Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-il)etil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 130. Excepto que las Etapas 7 y 8 se omitieron. $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 500 MHz) δ 7,29 - 7,13 (m, 4 H), 4,33 (bs, 2 H), 3,59 - 3,50 (m, 1 H), 3,18 (dd, $J_1 = 17,6$ Hz, $J_2 = 5,3$ Hz, 1 H), 2,87 (dd, $J_1 = 17,6$ Hz, $J_2 = 10,6$ Hz, 1 H), 2,12 -1,74 (m, 6 H), 1,41-1,30 (m, 3 H), 1,22 - 1,13 (m, 1 H), 0,69 (t, $J = 7,2$ Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{BN}_2\text{O}_4$ m/z [335,4 (M + 1), 317,4 (M+1-18)].

Ejemplo 132: preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(2-(4-clorobencil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-il)etil)hexanoico



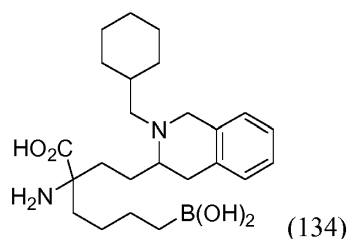
Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(2-(4-clorobencil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-il)etil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 130. Excepto que el 4-clorobenzaldehído se usó como el aldehído en la Etapa 8, $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 500 MHz) δ 7,47 -7,06 (m, 8 H), 4,45 - 4,11 (m, 4 H), 3,83 - 3,64 (m, 1 H), 3,32 -3,20 (m, 1 H), 3,07 -2,90 (m, 1 H), 2,05 -1,40 (m, 6 H), 1,39 -1,21 (m, 3 H), 1,22 -1,06 (m, 1H), 0,71 -0,60 (m, 2H). ESI MS encontrado para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{BClN}_2\text{O}_4$ m/z [441,4/443,5 (M+1-18)].

Ejemplo de referencia 133: preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(2-isopentil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-il)etil)hexanoico



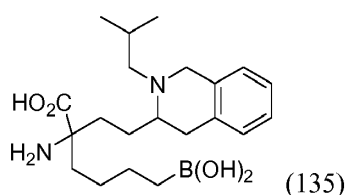
Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(2-isopentil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-il)etil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 130. Excepto que el isovaleraldehído se usó como el aldehído en la Etapa 8, $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 500 MHz) δ 7,34 -7,10 (m, 4 H), 4,50 -4,38 (m, 1 H), 4,31 - 4,18 (m, 1 H), 3,82 - 3,75 (m, 0,5 H), 3,70 -3,62 (m, 0,5 H), 3,28 - 2,85 (m, 4 H), 2,00 -1,41 (m, 9 H), 1,35-1,20 (m, 3 H), 1,18-1,06 (m, 1 H), 0,86 - 0,75 (m, 6 H), 0,70 - 0,60 (m, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{BN}_2\text{O}_4$ m/z [427,2 (M + 23), 387,5 (M+1-18)].

Ejemplo de referencia 134: preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(2-(ciclohexilmetil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-il)etil)hexanoico



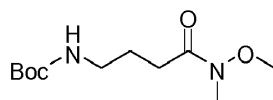
10 Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(2-(ciclohexilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)etil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 130. Excepto que el ciclohexanoaldehído se usó como el aldehído en la Etapa 8, ¹H NMR (D₂O, 500 MHz) δ 7,35 -7,07 (m, 4 H), 4,50 - 4,10 (m, 2 H), 3,85 -3,64 (m, 1 H), 3,30 -3,12 (m, 1 H), 3,08 -2,80 (m, 3 H), 2,05 -1,42 (m, 12 H), 1,37 -1,05 (m, 7 H), 1,05-0,88 (m, 2 H), 0,70 - 0,60 (m, 2 H). ESI MS encontrado para C₂₄H₃₉BN₂O₄ m/z [431,6 (M + 1), 413,6 (M+1-18)].

15 Ejemplo de referencia 135: preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(2-isobutil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)etil)hexanoico



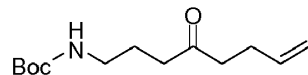
25 Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(2-isobutil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)etil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 130. Excepto que el isobutiraldehído se usó como el aldehído en la Etapa 8, ¹H NMR (D₂O, 500 MHz) δ 7,36 -7,05 (m, 4 H), 4,52 - 4,12 (m, 2 H), 3,83 - 3,65 (m, 1 H), 3,30-3,15 (m, 1 H), 3,08 -2,81 (m, 3 H), 2,15 -1,96 (m, 3,5 H), 1,90 -1,70 (m, 3 H), 1,53 -1,45 (m, 0,5 H), 1,35-1,27 (m, 3 H), 1,18-1,07 (m, 1 H), 1,01 - 0,85 (m, 6 H), 0,70 - 0,60 (m, 2 H). ESI MS encontrado para C₂₁H₃₅BN₂O₄ m/z [391,5 (M + 1), 373,5 (M+1-18)].

30 Ejemplo de referencia 136: preparación de dihidrocloruro del ácido 6-borono-2-(3-(3,4-diclorobencilamino)propil)-2-(metilamino)hexanoico



40 Etapa 1: Síntesis de terc-butil 4-(metoxi(metil)amino)-4-oxobutilcarbamato

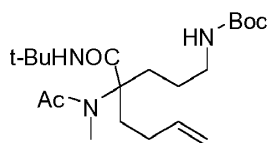
45 Mientras estaba bajo una atmósfera de argón, a temperatura ambiente solución de ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino)butanoico (20 g, 0,098 mol) en diclorometano (280 mL, 0,35 M) se trató con CDI (17,6 g, 0,108 mol). Después de 1,5 h, se añadió hidrocloreto de O,N-dimetilhidroxilamina (10,6 g; 0,108 mol) y la solución resultante se agitó durante la noche. La mezcla se añadió a un embudo de separación, se diluyó con diclorometano (220 mL) y se lavó sucesivamente con HCl 2 M (2 x), NaOH 1 M y cloruro de sodio sat. ac., se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar terc-butil 4-(metoxi(metil)amino)-4-oxobutilcarbamato (23,8 g, 98 %). ESI MS encontrado para C₁₁H₂₂N₂O₄ m/z [269,4 (M+Na⁺)].



55 Etapa 2: Síntesis de terc-butil 4-oxooct-7-enilcarbamato

Mientras estaba bajo una atmósfera de nitrógeno, un matraz de fondo redondo secado con llama se cargó con magnesio (3,95 g, 0,162 mol) un pequeño cristal de I₂ y solamente suficiente THF seco para cubrir el magnesio. La mezcla se calentó hasta reflujo hasta que el color se disipó (aproximadamente 10 min.). A continuación, una solución de 4-bromo-1-buteno (16,4 mL, 0,162 mmol) en THF seco (70 mL) se añadió y el calentamiento se continuó por 10 min. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el reactivo de Grignard formado recientemente se añadió después a una solución enhiada con hielo de terc-butil 4-(metoxi(metil)amino)-4-oxobutilcarbamato (10 g, 0,041 mol) en THF seco (100 mL). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la solución se vertió en cloruro de amonio saturado acuoso (70 mL) y se extrajo con éter (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron sucesivamente con HCl 1,0 M ac. y cloruro de sodio sat. ac., se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía rápida de columna (15-30 % acetato de etilo en hexanos) dio terc-butil 4-oxooct-7-enilcarbamato como un aceite incoloro (6,04 g, 62 %). ESI MS encontrado para C₁₃H₂₃NO₃ m/z [264,3 (M+Na⁺)].

65



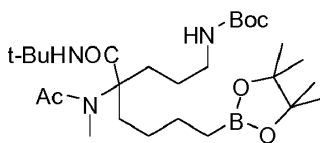
5

Etapa 3: Síntesis de terc-butil 4-(terc-butylcarbamoyl)-4-(N-metilacetamido)oct-7-enilcarbamato

Una solución de terc-butil 4-oxooct-7-enilcarbamato (300 mg; 1,24 mmol), acetato de metilamonio (680 mg, 7,46 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (2 mL) se trató con terc-butil isocianuro (0,56 mL, 5,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 5 días. Acetato de etilo (5 mL) y HCl 2 M ac. (2 mL) se añadieron y la solución se agitó vigorosamente por 3 h adicionales. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y cloruro de sodio sat. ac., se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo de aceite amarillo viscoso crudo se purificó por cromatografía rápida de columna (2 % metanol en diclorometano) para dar terc-butil 4-(terc-butylcarbamoyl)-4-(N-metilacetamido)oct-7-enilcarbamato (130 mg, 26 %). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 5,81-5,73 (m, 1 H), 5,40 (s, 1 H), 5,05 -4,96 (m, 2 H), 4,62 (bs, 1 H), 3,15 -3,09 (m, 2 H), 3,01 (s, 3 H) 2,17-2,12 (m, 2 H), 2,10 (s, 3 H) 2,04 -1,94 (m, 2 H), 1,77 - 1,71 (m, 2 H), 1,43 (s, 9 H), 1,38 -1,34 (m, 2 H), 1,32 (s, 9 H). ESI MS encontrado para C₂₇H₃₉N₃O₄ m/z [420,5 (M+Na⁺), 442,4 (M+HCOO⁻), 396,6 (M-1)].

15

20



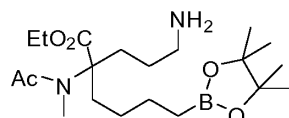
Etapa 4: Síntesis de terc-butil 4-(terc-butylcarbamoyl)-4-(N-metilacetamido)-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)octilcarbamato

25

Mientras estaba bajo una atmósfera de argón, una solución de dicloruro de bis(1,5-diciclooctadieno)diiridio(I) (6 mg; 0,009 mmol) y difenilfosfinoetano (7 mg, 0,018 mmol) en diclorometano (1 mL) se enfrió hasta 0 °C y se trató con 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,174 mL, 1,2 mmol). Después de agitar por 30 min, una solución de terc-butil 4-(terc-butylcarbamoyl)-4-(N-metilacetamido)oct-7-enilcarbamato (120 mg, 0,3 mmol) en diclorometano (4 mL) se añadió y la solución se agitó unas 16 h adicionales. Se añadió diclorometano (10 mL) y la solución se lavó sucesivamente con agua y cloruro de sodio sat. ac., se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de columna (3 % metanol en diclorometano) dio terc-butil 4-(terc-butylcarbamoyl)-4-(N-metilacetamido)-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)octilcarbamato (142 mg, 90 %). ESI MS encontrado para C₂₇H₅₂BN₃O₆ m/z [548,7 (M+Na⁺), 526,7 (M+1), 570,8 (M+HCOO⁻), 524,6 (M-1)].

30

35



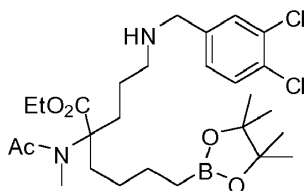
40

Etapa 5: Síntesis de hidroclicloro etil 2-(3-aminopropil)-2-(N-metilacetamido)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato.

Una solución de terc-butil 4-(terc-butylcarbamoyl)-4-(N-metilacetamido)-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)octilcarbamato (140 mg, 0,266 mmol) en acetato de etilo (2 mL) se trató con HCl anh. (2 N en acetato de etilo, 10 mL) y se agitó a temp. ambiente. Después de 30 min, la solución se concentró para dar hidroclicloro de etil 2-(3-aminopropil)-2-(N-metilacetamido)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato crudo como un sólido blanco (130 mg). ESI MS encontrado para C₂₀H₃₉BN₂O₅ m/z [399,5 (M+1)]. Este material se usó sin purificación adicional.

50

55



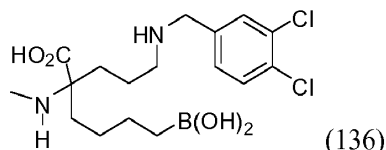
Etapa 6: Síntesis de hidroclicloro de etil 2-(3-(3,4-diclorobencilamino)propil)-2-(N-metilacetamido)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato.

60

Una solución de hidroclicloro de 3,4-diclorobenzaldehído (55 mg, 0,31 mmol) y etil 2-(3-aminopropil)-2-(N-metilacetamido)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato (120 mg, 0,26 mmol) en diclorometano (3 mL) se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 min, triacetoxiborohidruo de sodio (138 mg, 0,65 mmol) se añadió en una porción y la agitación se continuó durante la noche. Una vez completada, la solución se diluyó con diclorometano (10 mL), se apagó con 5 % NaHCO₃ ac. (p/v, 5 mL) y se agitó vigorosamente por 30 min. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y cloruro de sodio sat. ac., se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía

65

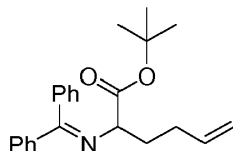
rápida de columna (2-20 % metanol en diclorometano) dio etil 2-(3-(3,4-diclorobencilamino)propil)-2-(N-metilacetamido)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato (78 mg). ESI MS encontrado para $C_{27}H_{43}BCl_2N_2O_5$ m/z[557,6/559,6 (M+1)].



Etapa 7: Síntesis de dihidrocloruro del ácido 6-borono-2-(3-(3,4-diclorobencilamino)propil)-2-(metilamino)hexanoico.

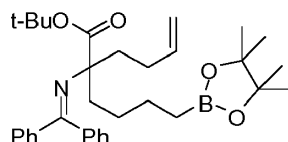
Una solución de etil 2-(3-(3,4-diclorobencilamino)propil)-2-(N-metilacetamido)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato (76 mg) en HCl 6 M ac. se calentó hasta reflujo por 16 h, se concentró hasta secarse y se purificó por HPLC preparativa. El residuo resultante se volvió a disolver en HCl 2 N y se evaporó para dar dihidrocloruro del ácido 6-borono-2-(3-(3,4-diclorobencilamino)propil)-2-(metilamino)hexanoico (19 mg, 12 % - 3 Etapas). 1H NMR (D_2O , 500 MHz) δ 7,55 (bs, 1 H), 7,51 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,28 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 4,12 (s, 2 H), 3,02 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 1,91-1,68 (m, 5 H), 1,60-1,49 (m, 1 H), 1,38-1,29 (m, 2 H), 1,28-1,19 (m, 1 H), 1,14-1,04 (m, 1 H), 0,70 (t, J = 7,2 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $C_{17}H_{27}BCl_2N_2O_4$ m/z [405,4/407,4 (M + 1)].

Ejemplo de referencia 137: preparación de dihidrocloruro del ácido 6-borono-2-(metilamino)-2-(3-(pirrolidin-1-il)propil)hexanoico



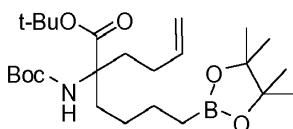
Etapa 1: Preparación de terc-butil 2-(difenilmetilenoamino)hex-5-enoato

Mientras estaba bajo una atmósfera de argón, una solución de terc-butil éster de N-(difenilmetileno)glicina (6,30 g, 21,33 mmol) y 4-bromo-buteno (3,45 g, 25,56 mmol) en THF recientemente destilado (50 mL) se enfrió hasta $-78^\circ C$ y se trató con sodio bis(trimetilsilil)amida (23,4 mL, 1,0 M en THF). Una vez que la adición se completó, la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó por 16 h, se enfrió hasta $0^\circ C$, se diluyó con éter de etilo y se lavó sucesivamente con $NaHCO_3$ saturado acuoso y NaCl saturado acuoso, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La purificación rápida por MPLC (1-25 % acetato de etilo en heptano durante 8 CV) dio el producto terc-butil 2-(difenilmetilenoamino)hex-5-enoato como un aceite incoloro (7,00 g, 94 %). R_f 0,50 (30 % acetato de etilo en heptano).



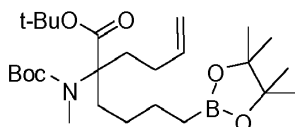
Etapa 2: preparación de terc-butil 2-(difenilmetilenoamino)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)butil)hex-5-enoato

Mientras estaba bajo una atmósfera de argón, una solución de terc-butil 2-(difenilmetilenoamino)hex-5-enoato (7,00 g, 20,06 mmol) en THF destilado recientemente (50 mL) se enfrió hasta $-78^\circ C$ y se trató con sodio bis(trimetilsilil)amida (60 mL, 1,0 M en THF). Después de agitar por 10 min 2-(4-yodobutil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (12,4 g, 40,0 mmol) se añadió y la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó por 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta $0^\circ C$, se diluyó con éter de etilo y se lavó sucesivamente con $NaHCO_3$ saturado acuoso y NaCl saturado acuoso, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La purificación por MPLC (1-20 % acetato de etilo en heptano con 0,5 % trietilamina durante 6 CV) dio terc-butil 2-(difenilmetilenoamino)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)butil)hex-5-enoato como un aceite incoloro (8,50 g, 80 %). R_f 0,55 (30 % acetato de etilo en heptano). ESI MS encontrado para $C_{33}H_{46}BNO_4$ m/z [532,5 (M + 1)].



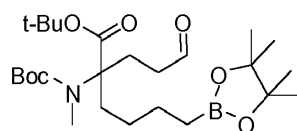
Etapa 3: preparación de terc-butil 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)butil)hex-5-enoato

Una solución de terc-butil 2-(difenilmetilenoamino)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)butil)hex-5-enoato (5,31 g, 10,0 mmol) en éter de dietilo (25 mL) se trató con HCl 1 N (25 mL). Después de agitar 4 h, bicarbonato de sodio (8,4g, 0,1 mol) y di-terc-butil carbonato (2,40 g, 11,0 mmol) se añadieron secuencialmente. Después de 16 h, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado acuoso, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación por MPLC (0-20 % acetato de etilo en heptano durante 8 CV) dio terc-butilo 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)butil)hex-5-enoato como un aceite incoloro (3,64 g, 78 %). R_f 0,55 (30 % acetato de etilo en heptano); ESI MS encontrado para C₂₅H₄₆BNO₆ m/z [468,3 (M + 1)].



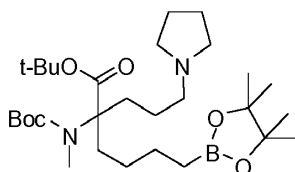
Etapa 5: preparación de terc-butil 2-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)butil)hex-5-enoato

Mientras estaba bajo una atmósfera de argón, una solución de terc-butil 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)butil)hex-5-enoato (1,35 g, 2,89 mmol) en THF destilado recientemente (5 mL) se enfrió hasta 0 °C y se trató con sodio bis(trimetilsilil)amida (6 mL, 1,0 M en THF) bajo argón. Después de agitar por 10 min, yodometano (2,04 g, 14,4 mmol) se añadió y la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó por 16 h. Después de completarse por TLC, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, se diluyó con éter de etilo y se lavó con NaCl saturado acuoso, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por MPLC (1-20 % acetato de etilo en heptano con 0,5 % trietilamina durante 8 CV) dio terc-butil 2-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)butil)hex-5-enoato como un aceite incoloro (1,27 g, 91 %). R_f 0,35 (20 % acetato de etilo en heptano). ESI MS encontrado para C₂₆H₄₈BNO₆ m/z[482,3 (M + 1)].



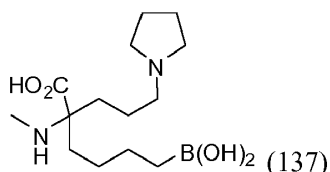
Etapa 6: preparación de terc-butil 2-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)-2-(3-oxopropil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato

Una solución de terc-butil 2-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)butil)hex-5-enoato (1,10 g, 2,29 mmol) en diclorometano (30 mL) se enfrió hasta -78 °C y se trató con ozono hasta que apareció un color azul-gris pálido. Después que la TLC indicó la ausencia del material de partida, el tubo de entrada de ozono se reemplazó con nitrógeno y nitrógeno se burbujeó a través de la solución por 20 min para eliminar cualquier exceso de ozono. Trifenilfosfina (1,50 g, 5,72 mmol, 2,5 equiv) se añadió en una porción, el baño de enfriamiento se eliminó y la mezcla se agitó por 4 h. La solución se concentró y se purificó por MPLC (0-40 % acetato de etilo en heptano) dando terc-butil 2-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)-2-(3-oxopropil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato como un aceite incoloro (780 mg, 70 %). R_f 0,40 (30 % acetato de etilo en heptano). ESI MS encontrado para C₂₅H₄₆BNO₇ m/z [484,3 (M + 1)].



Etapa 6: preparación de terc-butil 2-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)-2-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato

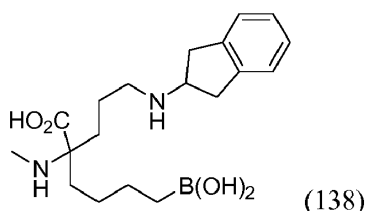
Una solución de terc-butil 2-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)-2-(3-oxopropil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato (193 mg, 0,40 mmol, 1,0 equiv) y pirrolidina (43 mg, 0,60 mmol, 1,5 equiv) en 1,2-dicloroetano (2 mL) se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (168 mg, 0,80 mmol) en una porción. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se apagó con NaHCO₃ saturado acuoso (1 mL) y se agitó por unos 5 min adicionales. La mezcla resultante se añadió a un embudo de separación, se diluyó con NaCl saturado acuoso (5 mL) y se extrajo con diclorometano (2 x 10 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía rápida de columna eluyendo con gradiente 1-10 % metanol en cloroformo dio terc-butil 2-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)-2-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato como un aceite (186 mg, 88 %). R_f 0,35 (10 % metanol en diclorometano). ESI MS encontrado para C₂₉H₅₅BN₂O₆ m/z [539,4 (M + 1)].



Etapa 7: preparación de dihidrocloruro del ácido 6-borono-2-(metilamino)-2-(3-(pirrolidin-1-il)propil)hexanoico

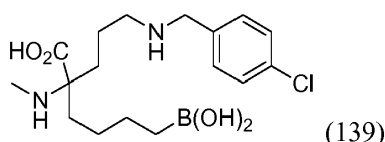
Una solución de terc-butil 2-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)-2-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato (183 mg, 0,33 mmol) en ácido clorhídrico 6 N (5 mL) se agitó a 95 °C durante la noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación, se diluyó con agua desionizada (5 mL) y se lavó con diclorometano (3 x). La capa acuosa se congeló en nitrógeno líquido y se liofilizó para dar dihidrocloruro del ácido 6-borono-2-(metilamino)-2-(3-(pirrolidin-1-il)propil)hexanoico, como una espuma incolora (81 mg, 80 %). ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 3,55 -3,45 (m, 2 H), 3,14 - 3,05 (m, 2 H), 2,98 - 2,87 (m, 2 H), 2,53 (s, 3 H), 2,03 -1,92 (m, 2 H), 1,92 -1,76 (m, 6 H), 1,76 -1,64 (m, 1 H), 1,62 -1,48 (m, 1 H), 1,36 - 1,14 (m, 3 H), 1,14 - 0,98 (m, 1 H), 0,64 (t, J = 7,2 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para C₁₄H₂₉BN₂O₄ m/z [301,2 (M + 1)].

Ejemplo de referencia 138: preparación de dihidrocloruro del ácido 6-borono-2-(3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)propil)-2-(metilamino)hexanoico



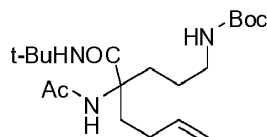
Dihidrocloruro del ácido 6-borono-2-(3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)propil)-2-(metilamino)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 137. Excepto que la 2,3-dihidro-1H-inden-2-amina se usó como la amina en la Etapa 6, ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 7,15 -7,04 (m, 4 H), 3,94 -3,82 (m, 1 H), 3,25 - 3,16 (m, 2 H), 3,11-2,80 (m, 4 H), 2,47 (s, 3 H), 1,89 -1,40 (m, 6 H), 1,27-1,07 (m, 3 H), 1,07 -0,92 (m, 1 H), 0,58 (t, J = 7,5 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para C₁₉H₃₁BN₂O₄ m/z[363,3 (M + 1)].

Ejemplo de referencia 139: preparación de dihidrocloruro del ácido 6-borono-2-(3-(4-clorobencilamino)propil)-2-(metilamino)hexanoico



Dihidrocloruro del ácido 6-borono-2-(3-(4-clorobencilamino)propil)-2-(metilamino)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 137. Excepto que la 4-clorobencilamina se usó como la amina en la Etapa 6, ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 7,32-7,18 (m, 4 H), 4,01 (s, 2 H), 2,90 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 1,84-1,38 (m, 6 H), 1,28-1,04 (m, 3 H), 1,04-0,92 (m, 1 H), 0,56 (t, J = 7,5 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para C₁₇H₂₈BClN₂O₄ m/z [371,2 (M + 1)].

Ejemplo de referencia 140: preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(3-(2,4-diclorofenilamino)propil)hexanoico

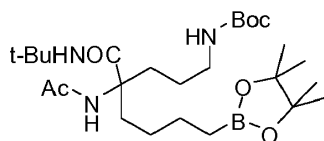


Etapa 1: Síntesis de terc-butil 4-acetamido-4-(terc-butilcarbamoil)oct-7-enilcarbamoato

Una solución de terc-butil 4-oxooct-7-enilcarbamoato (Ejemplo 159, 2,17 g, 8,99 mmol) y acetato de amonio (4,16 g, 53,9 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (7 mL) se trató con terc-butil isocianuro (4,1 mL, 35,9 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 3 días. Acetato de etilo (15 mL) y HCl 2 M ac. (10 mL) se añadieron y la solución se agitó vigorosamente por unas 3 h adicionales. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y cloruro de sodio sat. ac., se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo amarillo viscoso crudo se purificó por cromatografía rápida de columna (5-50 % acetato de etilo en hexanos) para dar terc-butil 4-acetamido-4-(terc-butilcarbamoil)oct-7-enilcarbamoato (2,27 g, 66 %). ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 6,97 (s, 1 H), 5,79-5,70 (m, 1 H), 5,56 (s, 1 H), 4,99 -4,92 (m, 2 H), 4,55 (bs, 1 H), 3,08 - 3,06 (m, 2 H), 2,78 - 2,67 (m, 2 H), 2,03 -1,93 (m, 1 H), 1,99 (s, 3 H), 1,84 -1,76 (m, 1 H), 1,42

(s, 9 H), 1,38 -1,34 (m, 2 H), 1,36 (s, 9 H), 1,29 -1,24 (m, 2 H), ESI MS encontrado para $C_{20}H_{37}N_3O_4$ m/z [406,5 (M+Na⁺), 384,6 (M+1), 382,5 (M-1)].

5



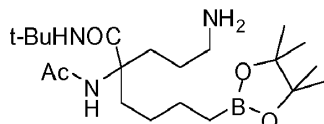
Etapa 2: Síntesis de terc-butil 4-acetamido-4-(terc-butilcarbamoyl)oct-7-enilcarbamato

10

Mientras estaba bajo una atmósfera de argón, una solución de dicloruro de bis(1,5-diciclooctadieno)diiridio(I) (26,2 mg; 0,039 mmol) y difenilfosfinoetano (31 mg, 0,078 mmol) en diclorometano (3 mL) se enfrió hasta 0 °C y se trató con 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,76 mL, 5,2 mmol). Después de agitar por 30 min, se añadió una solución de terc-butil 4-acetamido-4-(terc-butilcarbamoyl)oct-7-enilcarbamato (500 mg, 1,3 mmol) en diclorometano (15 mL) y la solución se agitó unas 16 h adicionales. Se añadió diclorometano (20 mL) y la solución se lavó sucesivamente con agua y cloruro de sodio sat. ac., se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de columna (3 % metanol en diclorometano) dio terc-butil 4-acetamido-4-(terc-butilcarbamoyl)oct-7-enilcarbamato (530 mg, 80 %). ESI MS encontrado para $C_{26}H_{50}BN_3O_6$ m/z [534,6 (M+Na⁺), 512,6 (M+1), 510,5 (M-1)].

15

20



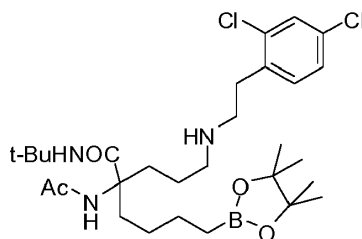
25

Etapa 3: Síntesis de 2-acetamido-2-(3-aminopropil)-N-terc-butil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanamida

Una solución de terc-butil 4-acetamido-4-(terc-butilcarbamoyl)oct-7-enilcarbamato (530 mg, 1,04 mmol) en acetato de etilo (5 mL) se trató con HCl anh. (2 N en acetato de etilo, 15 mL) y se agitó a temp. ambiente. Después de 30 min, la solución se concentró para dar hidrocloreto de 2-acetamido-2-(3-aminopropil)-N-terc-butil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanamida crudo como un sólido blanco (459 mg, 99 %). ESI MS encontrado para $C_{21}H_{42}BN_3O_4$ m/z [434,6 (M+Na⁺), 412,6 (M+1), 410,5 (M-1)]. Este material se usó sin purificación adicional.

30

35



40

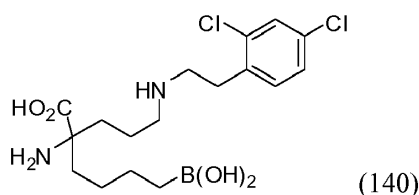
Etapa 4: Síntesis de 2-acetamido-N-terc-butil-2-(3-(2,4-diclorofenetilamino)propil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanamida

45

Una solución de (2,4-diclorofenil)acetaldehído (0,8 mmol) e hidrocloreto de 2-acetamido-2-(3-aminopropil)-N-terc-butil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanamida (260 mg, 0,58 mmol) en diclorometano (5 mL) se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 min, triacetoxiborohidruro de sodio (310 mg, 1,45 mmol) se añadió en una porción y la agitación se continuó durante la noche. Una vez completada, la solución se diluyó con diclorometano (10 mL), se apagó con 5 % $NaHCO_3$ ac. (p/v, 5 mL) y se agitó vigorosamente por 30 min. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y cloruro de sodio sat. ac., se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía rápida de columna (1-20 % metanol en diclorometano) dio 2-acetamido-N-terc-butil-2-(3-(2,4-diclorofenetilamino)propil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanamida (140 mg, 47 %). ESI MS encontrado para $C_{29}H_{48}BCl_2N_3O_4$ m/z [584,6/586,6 (M+1)].

50

55



60

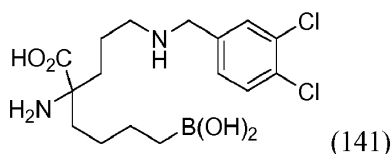
Etapa 5: Síntesis de ácido 2-amino-6-borono-2-(3-(2,4-diclorofenetilamino)propil)hexanoico

Una solución de 2-acetamido-N-terc-butil-2-(3-(2,4-diclorofenetilamino)propil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanamida (140 mg) en HCl 6 M ac. se calentó hasta reflujo por 16 h, se concentró hasta secarse y se purificó por HPLC preparativa. El residuo se volvió a disolver en HCl 2 N y se evaporó para dar dihidrocloreto del ácido 2-amino-6-borono-2-(3-(2,4-diclorofenetilamino)propil)hexanoico (110 mg, 98 %). ¹H NMR (D_2O , 500 MHz) δ 7,45 (bs, 1 H), 7,23 (bs,

65

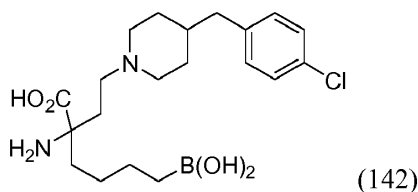
2 H), 3,19 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 3,06 -2,95 (m, 4 H), 1,91-1,71 (m, 5 H), 1,60 -1,49 (m, 1 H), 1,34 -1,25 (m, 3 H), 1,17 -1,08 (m, 1 H), 0,69 (t, J = 7,2 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $C_{17}H_{27}BCl_2N_2O_4$ m/z[387,5/389,4 (M + 1- 18)].

Ejemplo de referencia 141: preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(3-(3,4-diclorobencilamino)propil)hexanoico



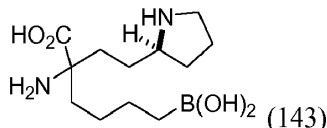
Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(3-(3,4-diclorobencilamino)propil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 140. Excepto que el 3,4-diclorobenzaldehído se usó como el aldehído en la Etapa 4, 1H NMR (D_2O , 500 MHz) δ 7,57 -7,48 (m, 2 H), 7,30 - 7,26 (m, 1 H), 4,11 (s, 2 H), 3,00 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 1,90-1,68 (m, 5 H), 1,63 -1,51 (m, 1 H), 1,35 -1,25 (m, 3 H), 1,17-1,09 (m, 1 H), 0,69 (t, J = 7,2 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $C_{16}H_{25}BCl_2N_2O_4$ m/z [391,4/393,4 (M + 1)].

Ejemplo de referencia 142: preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-(4-clorobencil)piperidin-1-il)etil)hexanoico



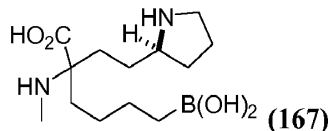
Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-(4-(4-clorobencil)piperidin-1-il)etil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 16. Excepto que la 4-(4-clorobencil)piperidina se usó como el aldehído en la Etapa 6, 1H NMR (D_2O , 500 MHz) δ 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,05 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 3,45 -3,38 (m, 2 H), 3,21 - 3,15 (m, 1 H), 3,04 - 2,96 (m, 1 H), 2,82 - 2,74 (m, 2 H), 2,45 - 2,41 (m, 2 H), 2,20 - 2,14 (m, 2 H), 1,85 - 1,68 (m, 5 H), 1,35 -1,20 (m, 5 H), 1,13-1,04 (m, 1 H), 0,64 (t, J = 7,5 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $C_{20}H_{32}BClN_2O_4$ m/z [375,5 (M -2x18 + 1)].

Ejemplo de referencia 143: preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-((S)-pirrolidin-2-il)etil)hexanoico



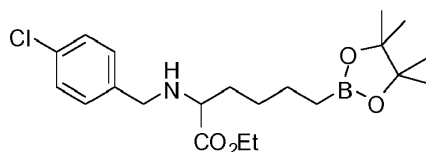
Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(2-((S)-pirrolidin-2-il)etil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 130. Excepto que el ácido 1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico se usó como el ácido carboxílico en la Etapa 1, 1H NMR (D_2O , 300 MHz) δ 3,48-3,36 (m, 1 H), 3,23 -3,10 (m, 2 H), 2,19 -2,04 (m, 1 H), 2,00-1,45 (m, 9 H), 1,37-1,21 (m, 3 H), 1,19-1,03 (m, 1 H), 0,64 (t, J = 7,5 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $C_{12}H_{25}BN_2O_4$ m/z [273,2 (M + 1), 255,2 (M+1-18)].

Ejemplo de referencia 144: preparación de dihidrocloruro del ácido 6-borono-2-(metilamino)- 2-(2-((S)-pirrolidin-2-il)etil)hexanoico



Dihidrocloruro del ácido 6-borono-2-(metilamino)-2-(2-((S)-pirrolidin-2-il)etil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 130. Excepto que el ácido 1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico se usó como el ácido carboxílico en la Etapa 1 y el acetato de metilamonio se usó en lugar de acetato de amonio en la Etapa 5, 1H NMR (D_2O , 300 MHz) δ 3,48 -3,34 (m, 1 H), 3,23 -3,10 (m, 2 H), 2,52 (bs, 3 H), 2,18 - 2,04 (m, 1 H), 2,00 -1,70 (m, 6 H), 1,70 -1,40 (m, 3 H), 1,37 -1,16 (m, 3 H), 1,14 -0,97 (m, 1 H), 0,63 (t, J = 7,2 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $C_{13}H_{27}BN_2O_4$ m/z [287,3 (M + 1), 269,3 (M+1-18)].

Ejemplo de referencia 145: preparación de hidrocloreto del ácido 6-borono-2-(4-clorobencilamino)hexanoico

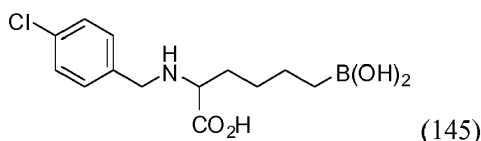


5

Etapa 1: preparación de etil 2-(4-clorobencilamino)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato

10 Una solución de etil 2-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato (119 mg, 0,42 mmol) en 1,2-dicloroetano (1 mL) se trató con 4-clorobenzaldehído (89 mg, 0,63 mmol). Después de agitar por 10 minutos, triacetoxiborohidruro de sodio (230 mg, 1,05 mmol) se añadió y la agitación se continuó por 18 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado ac. y cloruro de sodio sat. ac., se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. La purificación por cromatografía de columna (4-32 % acetato de etilo en heptano) afford etil 2-(4-clorobencilamino)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato (59 mg, 34 %). Rf 0,28 (20 % acetato de etilo en heptano). 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,29-7,25 (m, 4 H), 4,21 (q, J = 7,7 Hz, 2 H), 3,78, 3,58 (ABq, J_{AB} = 13,2 Hz, 2 H), 3,20 (t, J = 7,0 Hz, 1 H), 1,80-1,57 (m, 2 H), 1,42-1,34 (m, 4 H), 1,30-1,21 (m, 15 H), 0,77 (t, J = 7,0 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $C_{21}H_{33}B_1Cl_1N_1O_4$ m/z [410,1 (M+1)].

15



20

Etapa 2: preparación de hidrocloreto del ácido 6-borono-2-(4-clorobencilamino)hexanoico

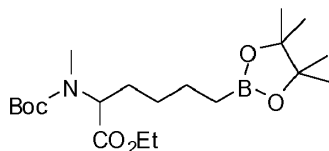
25

Una solución de etil 2-(4-clorobencilamino)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato (59 mg) en HCl 6 M ac. se calentó hasta reflujo por 16 h, se concentró hasta secarse y se purificó por HPLC preparativa. El residuo se volvió a disolver en HCl 2 N y se evaporó para dar hidrocloreto del ácido 6-borono-2-(4-clorobencilamino)hexanoico (36 mg, 83 %). 1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 7,56-7,46 (m, 4 H), 4,23 (s, 2 H), 4,09-3,98 (m, 1 H), 2,02-1,91 (m, 2 H), 1,52-1,37 (m, 4 H), 0,81 (t, J = 7,0 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $C_{13}H_{19}B_1Cl_1N_1O_4$ m/z [300,2 (M+1)].

30

Ejemplo de referencia 146: preparación de hidrocloreto del ácido 6-borono-2-(metilamino)hexanoico

35

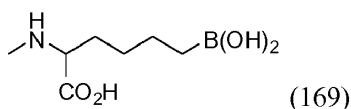


40

Etapa 1: preparación de etil 2-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato

45 Una solución de etil 2-(terc-butoxicarbonilamino)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato (104 mg, 0,27 mmol) en THF (2,7 mL) se enfrió hasta 0 °C y se trató con yoduro de metilo (0,084 mL, 1,35 mmol) y NaHMDS (0,41 mL, solución 1 M en THF, 0,41 mmol). Después de agitar por 16 h a temperatura ambiente, se añadió yoduro de metilo adicional (0,042 mL, 0,77 mmol) y la mezcla se calentó hasta 35 °C por 6 horas. La reacción se apagó con solución de NH_4Cl saturado (2 mL), se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado acuoso, cloruro de sodio sat. ac., se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. La purificación por cromatografía de columna (5-40 % acetato de etilo en heptano) dio etil 2-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato (59 mg, 55 %). Rf 0,34 (20 % acetato de etilo en heptano). 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 4,72-4,68, 4,43-4,38 (m, 1 H, rotámeros), 4,15 (q, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,81, 2,77 (s, 3 H, rotámeros), 1,87-1,61 (m, 2 H), 1,53-1,23 (m, 28 H), 0,78 (t, J = 7,3 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $C_{20}H_{38}B_1N_1O_6$ m/z [400,5 (M+1)].

50



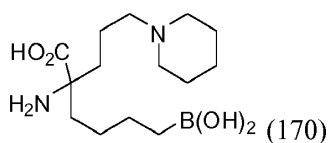
55

Etapa 2: preparación de ácido 6-borono-2-(metilamino)hexanoico

60 Una solución de etil 2-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoato (59 mg) en HCl 6 M ac. se calentó hasta reflujo por 16 h, se concentró hasta secarse y se purificó por HPLC preparativa. El residuo se volvió a disolver en HCl 2 N y se evaporó para dar ácido 6-borono-2-(metilamino)hexanoico como un sólido blanco (24 mg, 72 %). 1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 3,94 (t, J = 5,9 Hz), 2,72 (s, 3 H), 1,45-1,34 (m, 4 H), 0,81 (t, J = 7,0 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $C_7H_{16}B_1N_1O_4$ m/z [190,0 (M+1)].

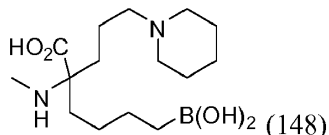
60

65 Ejemplo de referencia 147: preparación de dihidrocloreto del ácido 2-amino-6-borono-2-(3-(piperidin-1-il)propil)hexanoico



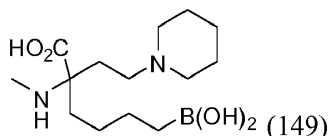
Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(3-(piperidin-1-il)propil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 137. Excepto que la Etapa 5 se omitió y piperidina se usó como la amina en la Etapa 6, $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ 3,60-3,49 (m, 2 H), 3,24-2,93 (m, 4 H), 1,99-1,79 (m, 10 H), 1,45-1,29 (m, 6 H), 0,83 (t, $J = 6,6$ Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{B}_1\text{N}_2\text{O}_4$ m/z [301,10 (M+1)].

Ejemplo de referencia 148: preparación de dihidrocloruro del ácido 6-borono-2-(metilamino)-2-(3-(piperidin-1-il)propil)hexanoico



Dihidrocloruro del ácido 6-borono-2-(metilamino)-2-(3-(piperidin-1-il)propil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 137. Excepto que la piperidina se usó como la amina en la Etapa 6, $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 3,37 (d, $J = 13,2$ Hz, 2 H), 2,98 (t, $J = 6,6$ Hz, 2 H), 2,79 (t, $J = 12,5$ Hz, 2 H), 2,49 (s, 3 H), 1,83-1,39 (m, 10 H), 1,35-1,01 (m, 6 H), 0,67 (t, $J = 7,7$ Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{B}_1\text{N}_2\text{O}_4$ m/z [315,4 (M+1)].

Ejemplo de referencia 149: preparación de dihidrocloruro del ácido 6-borono-2-(metilamino)-2-(2-(piperidin-1-il)etil)hexanoico

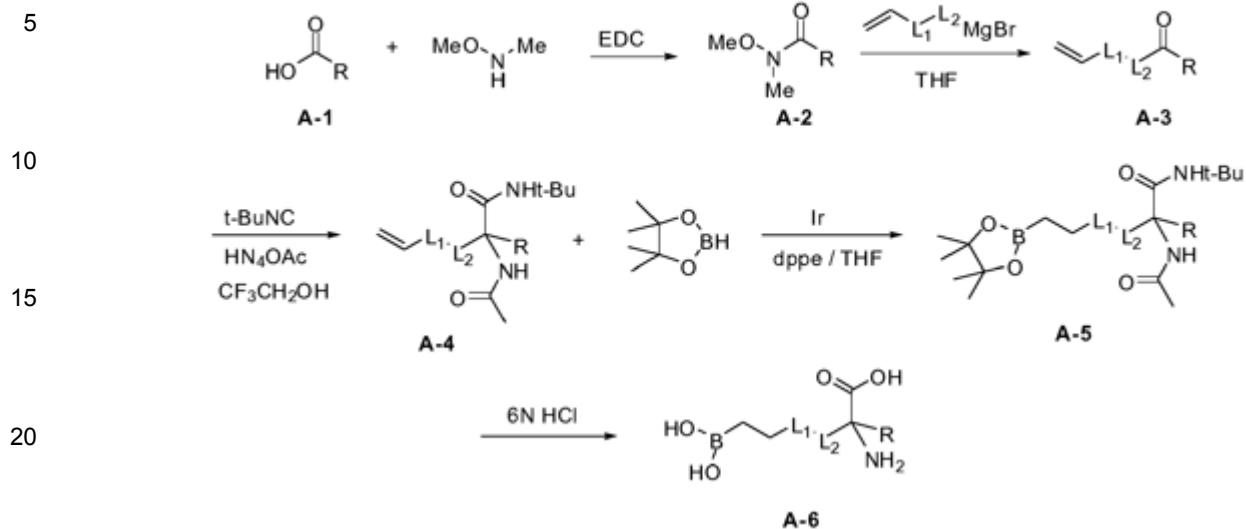


Dihidrocloruro del ácido 6-borono-2-(metilamino)-2-(2-(piperidin-1-il)etil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 137. Excepto que el yoduro de alilo se usó como el agente de alquilación en la Etapa 1 y piperidina se usó como la amina en la Etapa 6, $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 3,48 (br t, $J = 12,1$ Hz), 3,22-3,11 (m, 1 H), 3,03-2,76 (m, 3 H), 2,52 (s, 3 H), 2,23-2,03 (m, 2 H), 1,85-1,51 (m, 8 H), 1,40-1,03 (m, 6 H), 0,67 (t, $J = 7,7$ Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{B}_1\text{N}_2\text{O}_4$ m/z [301,4 (M+1)].

II. SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS DE FÓRMULA II

Además de las metodologías anteriores que son generalmente aplicables a todos los compuestos descritos en la presente descripción, la presente invención también proporciona metodologías que son más específicas para los compuestos de Fórmula II. Así, en una modalidad, una síntesis de compuesto de Fórmula II se lleva a cabo usando la reacción de Ugi (Doemling, A., Chem. Rev. 2006, 106, 17-89. Este método se ilustra en el Esquema A-I. Por lo tanto, tratar una cetona o un aldehído (A-3) con un isocianato como el isocianato de terc-butilo y una fuente de amina como el acetato de amonio proporciona un derivado de aminoácido en el que el ácido carboxílico está protegido como una tert-butilamida y el α El grupo amino está protegido como una acetamida. Al usar diferentes isocianatos y aminas como materiales de partida, por lo tanto, se obtienen una serie de precursores de aminoácidos en los que los grupos amina y ácido carboxílico están protegidos ortogonalmente. Si se desean productos ópticamente activos, se pueden usar isocianatos ópticamente puros quirales y fuentes de amina. Las reacciones que usan estos reactivos pueden ser enantioselectivas o, al menos, proporcionar mezclas diastereoméricas de productos que pueden resolverse utilizando técnicas de separación analítica conocidas en la técnica química.

Esquema A-1



La síntesis del intermedio A-3 clave que se muestra en el Esquema A-1 puede lograrse mediante varios métodos. Uno de estos métodos utiliza un ácido carboxílico activado A-1 y metoximetilamina para formar una amida de Weinreb A-2. Alternativamente, el ácido carboxílico se acopla a la amina usando una variedad de agentes de acoplamiento tales como EDC, DCC or PyBOP, o directamente usando el cloruro ácido de A-1. La amida de Weinreb se convierte luego en la cetona deseada haciéndola reaccionar con un reactivo de Grignard apropiado para obtener el intermedio A-3 deseado que se hace reaccionar con un isocianato apropiado en presencia de una amina, como el acetato de amonio, para obtener A-4.

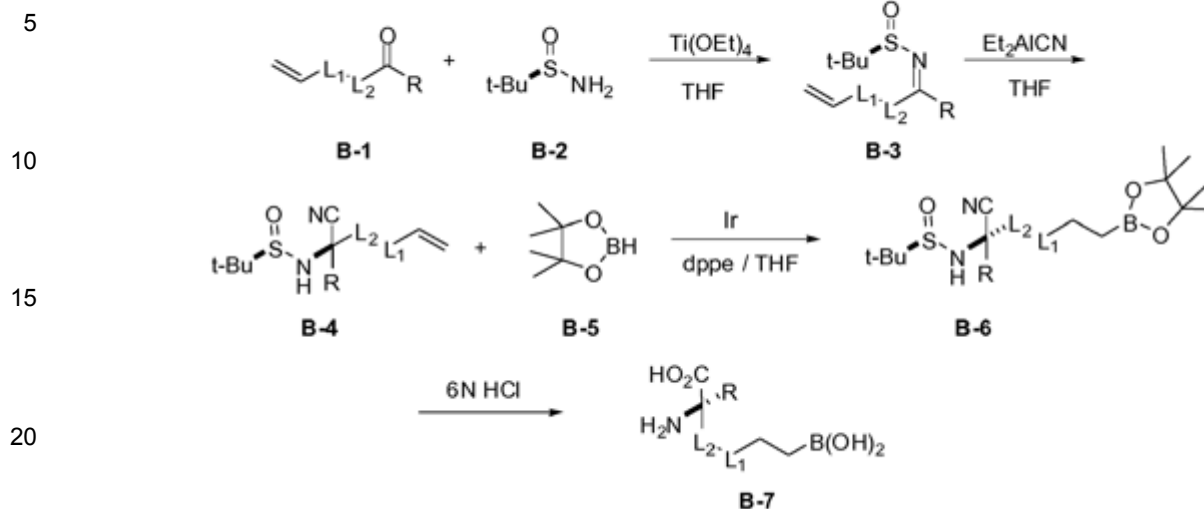
La reacción de la olefina terminal de A-4 con una fuente de borano, como el pinacolborano, da el derivado de ácido borónico protegido (A-5) que, al desprotegerse, proporciona el compuesto objetivo, un α -borono aminoácido A-6.

Los expertos en la técnica de la síntesis orgánica reconocerán que existen varios métodos para la síntesis asimétrica de aminoácidos sustituidos. Ver, por ejemplo, Vogt, H. and Brase, S. *Organic & Biomolecular Chemistry* 2007, 5, 406-430.

En otra modalidad, los compuestos de Fórmula II se sintetizan usando el protocolo general ilustrado en el Esquema B-1. Por lo tanto, la reacción del intermedio de cetona B-1 (preparado usando métodos descritos en el Esquema A-1), con un auxiliar quiral tal como (R) o (S)-N-terc-butanosulfonamida (B-2) en la presencia de un ácido de Lewis como $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ resulta en la formación de la terc-butanosulfinil imina B-3 correspondiente. Ver Ellman, J. A.; Owens, T. D. and Tang, T. *P. Acc. Chem. Res.* 2002, 35, 984-995.

La introducción estereoselectiva de cianuro se logra haciendo reaccionar terc-butanosulfinil imina B-3 con Et_2AlCN . Si el producto de aminonitrilo B-4 correspondiente se obtiene como una mezcla de dos isómeros, entonces la mezcla isomérica se resuelve mediante cromatografía. La hidroborcación posterior del doble enlace terminal usando una amplia variedad de reactivos de borano, como el pinacol borano en presencia de un catalizador de iridio, da el intermedio de pinacol borano B-6 correspondiente. La hidrólisis del intermedio B-6 usando un ácido fuerte como HCl 6 N convierte el grupo ciano en un grupo ácido carboxílico y desprotege el resto dioxaborano para dar el compuesto objetivo B-7,

Esquema B-I



Los expertos en la técnica reconocerán que los materiales de partida y las condiciones de reacción pueden variar, la secuencia de las reacciones se puede alterar y se pueden emplear etapas adicionales para sintetizar los compuestos de acuerdo con la Fórmula II, como se demuestra en los siguientes ejemplos. Como se indicó anteriormente, en algunos casos, la protección de ciertas funcionalidades reactivas puede ser necesaria para lograr algunas de las transformaciones anteriores. En general, la necesidad de tales grupos protectores, así como las condiciones necesarias para unir y eliminar tales grupos, resultará evidente a aquellos con experiencia en la técnica de la síntesis orgánica.

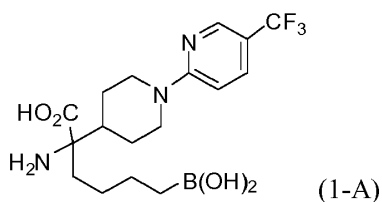
La preparación de los compuestos de la presente invención se ilustra con más detalle con los siguientes ejemplos.

Compuestos ilustrativos de Fórmula II

35

Ejemplo 1-A: Hidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2 H-[1.2']bipiridinil-4-il)-hexanoico

40



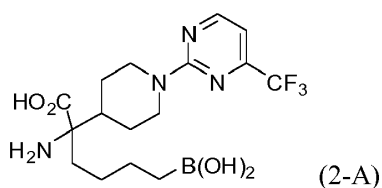
45

Ácido 2-amino-6-borono-2-(5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2 H-[1.2']bipiridinil-4-il)-hexanoico se preparó de una manera análoga al Ejemplo 116. Excepto que el ácido 5-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2 H-[1.2']bipiridinil-4-carboxílico se usó en la Etapa 1. El producto se aisló como un sólido blanco. $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 8,12, (s, 1 H), 7,98 (d, $J = 9,5$ Hz, 1 H), 7,28 (dd, $J_1 = 9,5$ Hz, $J_2 = 1$ Hz, H), 4,15 (m, 2 H), 3,20 (m, 2 H), 2,22 (m, 1 H), 1,99 (d, $J = 12,5$ Hz, 1 H), 1,72-1,88 (m, 3 H), 1,61 (qd, $J_1 = 12,5$ Hz, $J_2 = 3,5$ Hz, 1 H), 1,22-1,39 (m, 4 H), 1,09 (m, 1 H) y 0,65 (t, $J = 7$ Hz, 2 H); MS (+Cl): m/z para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{BF}_3\text{N}_3\text{O}_4$: esperado 403,2; encontrado 404,2 (M+H) $^+$, 386,3 (M+H-H $_2\text{O}$) $^+$, 367,9 (M+H-2 H $_2\text{O}$) $^+$.

50

Ejemplo 2-A: Hidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-[(4-Trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-hexanoico

55



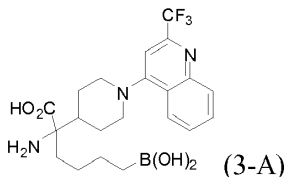
60

Ácido 2-amino-6-borono-2-[(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-hexanoico se preparó de una manera análoga al Ejemplo 116. Excepto que el ácido 1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperidina-4-carboxílico se usó en la Etapa 1. El producto se aisló como su sal de hidrocloruro como un sólido blanco. $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 8,38, (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 6,97 (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 4,53 (m, 2 H), 2,97 (m, 2 H), 2,18 (m, 1 H), 1,79-1,92 (m, 3 H), 1,66, (m, 1 H), 1,47 (qd, $J_1 =$

65

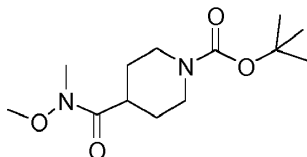
13 Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1 H), 1,17-1,34 (m, 4 H), 1,09 (m, 1 H) y 0,65 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H); MS (+Cl): m/z para $C_{16}H_{24}BF_3N_4O_4$: esperado 404,2; encontrado 405,2 (M+H)⁺, 387,2 (M+H-H₂O)⁺, 369,1 (M+H-2 H₂O)⁺.

Ejemplo 3-A: Hidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-[(2-Trifluorometil-quinolin-4-il)-piperidin-4-il]-hexanoico



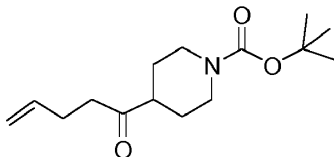
Ácido 2-amino-6-borono-2-[(2-trifluorometil-quinolin-4-il)-piperidin-4-il]-hexanoico se preparó de una manera análoga al Ejemplo 116. Excepto que el ácido 1-(2-trifluorometil-quinolin-4-il)-piperidina-4-carboxílico en la Etapa 1. El producto se aisló como su sal de hidrocloruro como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 7,99 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,74-7,85 (m, 2 H), 7,55 (ddd, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 6,5$ Hz, $J_3 = 2,5$ Hz, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 4,35 (m, 2 H), 3,46 (m, 2 H), 2,29 (m, 1 H), 2,01 (m, 1 H), 1,75-1,89 (m, 3 H), 1,49 (m, 1 H), 1,22-1,36 (m, 4 H), 1,12 (m, 1 H) y 0,67 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H); MS (+Cl): m/z para $C_{21}H_{27}BF_3N_3O_4$: esperado 453,2; encontrado 454,4 (M+H)⁺, 436,4 (M+H-H₂O)⁺, 418,0 (M+H-2 H₂O)⁺.

Ejemplo 4-A: hidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-[(6-clorobenzoxazol-2-il)-piperidin-4-il]-hexanoico.



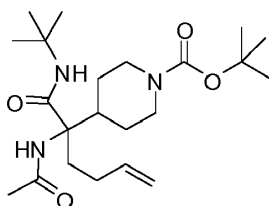
Etapa 1: terc-Butil-4-[metoxi(metil)carbamoil]piperidina-1-carboxilato

EDC (6,29 g, 32,8 mmol) se añadió en varias porciones a una solución agitada de ácido piperidina-1,4-dicarboxílico, mono terc-butil éster(5,0 g, 21,8 mmol), DMAP (10 mg), e hidrocloruro de N,O-dimetilhidroxilamina (3,21 g, 32,8 mmol) en diclorometano (100 mL). A la solución resultante se añadió en forma de gotas trietilamina (9,4 mL, 65,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El día siguiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y la capa acuosa se extrajo usando acetato de etilo (3x). La fase orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado acuoso, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite incoloro. La purificación por cromatografía de columna (gel de sílice, 0-40 % acetato de etilo en heptano) dio terc-butil-4-[metoxi(metil)carbamoil]piperidina-1-carboxilato (5,04 g, 85 %) como un aceite incoloro; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 4,16 (m, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 3,17 (s, 3 H), 2,72 - 2,86 (m, 3 H), 1,62 - 1,75 (m, 4 H) y 1,44 (s, 9 H).



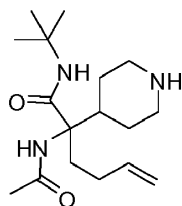
Etapa 2: terc-Butil-4-pent-4-enoilpiperidina-1-carboxilato

Una solución de terc-butil-4-[metoxi(metil)carbamoil]piperidina-1-carboxilato (5,04 g, 18,53 mmol), en tetrahidrofurano (50 mL) mantenida bajo una atmósfera de nitrógeno se enfrió hasta 0 °C. A esta solución fría se añadió una solución de THF de bromuro de 4-butenilmagnesio (0,5 M en THF, 45 mL, 22,5 mmol) en forma de gotas. La solución se agitó por 1 hora a 0 °C después se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante la noche. La solución resultante se vertió en agua, se acidificó hasta pH 3-4 con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x). La fase orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado acuoso, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía rápida de columna (gel de sílice, 0-25 % acetato de etilo en heptano) dio terc-butil-4-pent-4-enoilpiperidina-1-carboxilato como un aceite incoloro (4,37 g, 88 %); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 5,79 (m, 1 H), 4,98 (m, 2 H), 4,10 (m, 2 H), 2,76 (t, $J = 11,5$ Hz, 2 H), 2,54 (m, 2 H), 2,46 (tt, $J_1 = 11,5$ Hz, $J_2 = 3,5$ Hz, 1 H), 2,32 (m, 2 H), 1,78 (m, 2 H), 1,48-1,58 (m, 2 H) y 1,45 (s, 9 H).



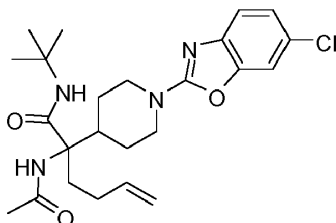
Etapa 3: terc-butil 4-(1-acetilamino)-1-terc-butilcarbamoil-pent-4-enil)-piperidina-1-carboxilato.

Una solución de terc-butil-4-pent-4-enoilpiperidina-1-carboxilato (4,37 g, 16,36 mmol) y acetato de amonio (5,11 g, 65,5 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (4 mL) se trató con terc-butil isocianuro (2,72 g, 3,70 mL, 32,75 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 8 días, la mezcla de reacción se añadió a un embudo de separación, se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio saturado acuoso, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía rápida de columna (gel de sílice, 10-60 % acetato de etilo en heptano) dio terc-butil 4-(1-acetilamino)-1-terc-butilcarbamoil-pent-4-enil)piperidina-1-carboxilato como un sólido blanco (5,4 g, 81 %). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6,99 (s, NH, 1 H), 5,78 (m, 1 H), 5,49 (s, NH, 1 H), 4,97 (m, 2 H), 4,12 (m, 2 H), 2,96 (ddd, J₁ = 16,5 Hz, J₂ = 11,5 Hz, J₃ = 5,5 Hz, 1 H), 2,62 (m, 2 H), 2,35 (tt, J₁ = 12,5 Hz, J₂ = 3 Hz, 1 H), 2,10 - 1,96 (m, 1 H), 2,00 (s, 3 H), 1,64 - 1,86 (m, 3 H), 1,48 (m, 1 H), 1,43 (s, 9 H), 1,36 (s, 9 H), 1,20 - 1,28 (m, 1 H), 1,10 (m, 1 H).



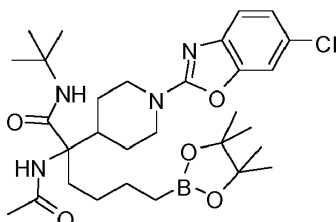
Etapa 4: terc-butilamida hidrocloreuro del ácido 2-acetilamino-2-piperidin-4-il-hex-5-enoico.

Cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano (13,2 ml, 52,7 mmol) se añadió a una solución agitada de dioxano (30 mL) de terc-butil 4-(1-acetilamino)-1-terc-butilcarbamoil-pent-4-enil)piperidina-1-carboxilato (5,4 g, 13,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente y después se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco, el cual se usó sin purificación adicional (4,5 g, 99 %). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9,51 (br s, 2 x NH, 2 H), 7,26 (s, NH, 1 H), 5,74 (m, vinilo CH + NH, 2 H), 4,97 (m, 2 H), 3,50 (m, 2 H), 2,86 (m, 3 H), 2,62 (m, 1 H), 2,05 (s, 3 H), 1,62 - 2,02 (m, 6 H), 1,51 (m, 1 H), 1,41 (s, 9 H), 1,21-1,36 (m, 1 H).



Etapa 5: 2-acetamido-N-terc-butil-2-(1-(6-clorobenzo[d]oxazol-2-il)piperidin-4-il)hex-5-enamida.

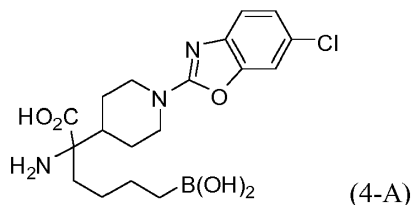
Base de Hunigs (2,5 mL) se añadió a una suspensión agitada de terc-butilamida hidrocloreuro del ácido 2-acetilamino-2-piperidin-4-il-hex-5-enoico (250 mg, 0,73 mmol) y 2,6-diclorobenzoxazol (172 mg, 0,91 mmol) en dimetilacetamida anhidro (5 mL). La reacción se agitó a 95 °C durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de calentar durante la noche, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y después se diluyó con éter de dietilo. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio saturado acuoso (3x), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida de columna (gel de sílice, 20-80 % acetato de etilo en heptano) para dar 2-acetamido-N-terc-butil-2-(1-(6-clorobenzo[d]oxazol-2-il)piperidin-4-il)hex-5-enamida como un sólido blancuzco (240 mg, 72 %). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,24 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,12 (dd, J₁ = 8,5 Hz, J₂ = 2 Hz, 1 H), 7,02 (s, NH, 1 H), 5,79 (m, 1 H), 5,50 (s, NH, 1 H), 4,98 (m, 2 H), 4,34 (m, 2 H), 3,00 (m, 3 H), 2,49 (tt, J₁ = 12,5 Hz, J₂ = 3 Hz, 1 H), 2,10 - 1,96 (m, 1 H), 2,03 (s, 3 H), 1,74 - 1,93 (m, 3 H), 1,49 (m, 1 H), 1,33 (s, 9 H), 1,18 - 1,28 (m, 2 H).



Etapa 6: 2-acetamido-N-terc-butil-2-(1-(6-clorobenzo[d]oxazol-2-il)piperidin-4-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanamida.

Una solución de 2-acetamido-N-terc-butil-2-(1-(6-clorobenzo[d]oxazol-2-il)piperidin-4-il)hex-5-enamida (240 mg, 0,52 mmol) en diclorometano (4 mL), se trató con dímero de cloro-1,5-ciclooctadieno iridio(I) (10,4 mg, 3 % molar) y 1,2-bis(difenilfosfino)etano (12,2 mg, 6 % molar). La solución se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos y después 4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (0,152 mL, 1,04 mmol) se añadió en forma de gotas y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El día siguiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de

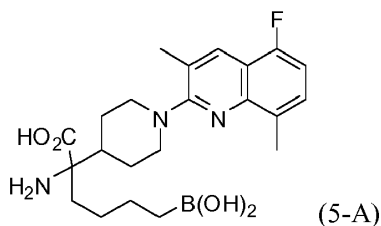
etilo (3x). La fase orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado acuoso, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación del producto crudo por cromatografía rápida de columna (gel de sílice, 30-100 % acetato de etilo en heptano) dio 2-acetamido-N-terc-butil-2-(1-(6-clorobenzo[d]oxazol-2-il)piperidin-4-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanamida como un aceite incoloro (212 mg, 69 %). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,24 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,12 (dd, J₁ = 8,5 Hz, J₂ = 2 Hz, 1 H), 6,97 (s, NH, 1 H), 5,48 (s, NH, 1 H), 4,32 (m, 2 H), 3,02 (m, 2 H), 2,84 (m, 1 H), 2,47 (tt, J₁ = 12,5 Hz, J₂ = 3 Hz, 1 H), 2,01 (s, 3 H), 1,86 (m, 2 H), 1,30-1,55 (m, 6 H), 1,34 (s, 9 H), 1,24 (s, 12 H), 1,02-1,22 (m, 1 H), 0,75 (t, J = 7,5 Hz, 2 H).



Etapa 7: ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(6-clorobenzo[d]oxazol-2-il)piperidin-4-il)hexanoico.

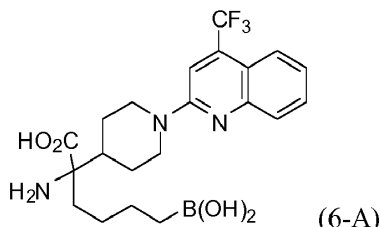
Una solución de 2-acetamido-N-terc-butil-2-(1-(6-clorobenzo[d]oxazol-2-il)piperidin-4-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanamida (212 mg) en HCl 6 N (15 mL) se agitó a 90 °C por 1 día. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación, se diluyó con agua desionizada (10 mL) y se lavó con diclorometano (3x). La solución acuosa se concentró y se purificó por RP-HPLC (10-100 % acetonitrilo en agua) para dar el producto, ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(6-clorobenzo[d]oxazol-2-il)piperidin-4-il)hexanoico como su sal de dihidrocloruro y como un sólido blanco (55 mg). ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 7,40 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7,24 (dd, J₁ = 8,5 Hz, J₂ = 2 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 4,14 (m, 2 H), 3,30 (t, J = 13 Hz, 2 H), 2,21 (m, 1 H), 1,98 (m, 1 H), 1,80 (m, 3 H), 1,64 (m, 1 H), 1,38 (m, 1 H), 1,20-1,32 (m, 3 H), 1,06 (m, 1 H), 0,61 (t, J = 7,5 Hz, 2 H); MS (+Cl): m/z para C₁₈H₂₅BClN₃O₅: esperado 409,2; encontrado 431,7 (M+Na)⁺, 410,3 (M+H)⁺, 392,0 (M+H-H₂O)⁺, 374,4 (M+H-2 H₂O)⁺.

Ejemplo 5-A: dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(5-fluoro-3,8-dimetilquinolin-2-il)piperidin-4-il)hexanoico



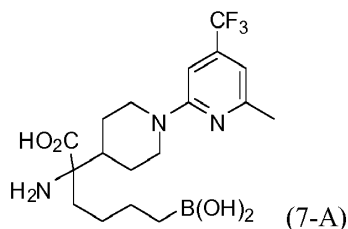
Ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(5-fluoro-3,8-dimetilquinolin-2-il)piperidin-4-il)hexanoico se preparó de una manera análoga al Ejemplo 4-A, excepto que la 2-cloro-5-fluoro-3,8-dimetilquinolina se usó como el par de acoplamiento de heteroarilo en la Etapa 5. El compuesto del título se aisló como su sal de dihidrocloruro, como un sólido blanco (54 mg). ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 8,27 (s, 1 H), 7,44 (dd, J₁ = 9 Hz, J₂ = 5,5 Hz, 1 H), 7,05 (t, J = 9 Hz, 1 H), 4,10 (m, 2 H), 3,36 (m, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 2,36-2,51 (m, 1 H), 2,03 (m, 1 H), 1,74-1,93 (m, 4 H), 1,49 (m, 1 H), 1,20-1,38 (m, 3 H), 1,11 (m, 1 H) y 0,68 (t, J = 7 Hz, 2 H); MS (+Cl): m/z para C₂₂H₃₁BFN₃O₄: esperado 431,2; encontrado 432,4 (M+H)⁺, 414,4 (M+H-H₂O)⁺, 396,0 (M+H-2 H₂O)⁺.

Ejemplo 6-A: Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-[2-(4-trifluorometil-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-hexanoico



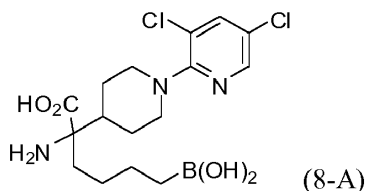
Ácido 2-amino-6-borono-2-[2-(4-trifluorometil-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-hexanoico se preparó de una manera análoga al Ejemplo 4-A, excepto que la 2-cloro-4-trifluorometil-quinolina se usó como el par de acoplamiento de heteroarilo en la Etapa 5. El compuesto del título se aisló como su sal de dihidrocloruro, como un sólido blanco (90 mg). ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 7,90 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,73 (m, 2 H), 7,64 (s, 1 H), 7,47 (ddd, J₁ = 8,5 Hz, J₂ = 6,5 Hz, J₃ = 2 Hz, 1 H), 4,44 (m, 2 H), 3,34 (m, 2 H), 2,27 (m, 1 H), 2,05 (m, 1 H), 1,83 (m, 3 H), 1,66 (m, 1 H), 1,24-1,43 (m, 4 H), 1,11 (m, 1 H) y 0,67 (t, J = 7 Hz, 2 H); MS (+Cl): m/z para C₂₁H₂₇BF₃N₃O₄: esperado 453,2; encontrado 454,5 (M+H)⁺, 436,5 (M+H-H₂O)⁺, 418,0 (M+H-2 H₂O)⁺.

Ejemplo 7-A: ácido 2-amino-6-borono-2-[2-(6-metil-4-trifluorometil-piridin-2-il)-piperidin-4-il]-hexanoico.



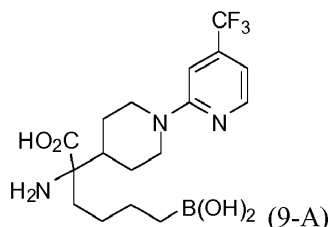
Ácido 2-amino-6-borono-2-[2-(6-metil-4-trifluorometil-piridin-2-il)-piperidin-4-il]-hexanoico se preparó de una manera análoga al Ejemplo 4-A, excepto que la 2-cloro-6-metil-4-trifluorometil-piridina se usó como el par de acoplamiento de heteroarilo en la Etapa 5. El compuesto del título se aisló como su sal de dihidrocloruro, como un sólido blanco (118 mg). $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 7,30 (s, 1 H), 6,82 (s, 1 H), 4,18 (m, 2 H), 3,18 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 2,23 (m, 1 H), 1,96 (m, 1 H), 1,83 (m, 3 H), 1,72 (m, 1 H), 1,59 (td, $J_1 = 13$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1 H), 1,23-1,38 (m, 3 H), 1,10 (m, 1 H) y 0,66 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H); MS (+Cl): m/z para $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{BF}_3\text{N}_3\text{O}_4$: esperado 417,2; encontrado 418,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 400,1 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$, 382,2 ($\text{M}+\text{H}-2$ H_2O) $^+$.

Ejemplo 8-A: dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-[2-(3,5-dicloro-piridin-2-il)-piperidin-4-il]-hexanoico



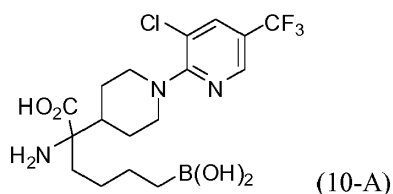
Ácido 2-amino-6-borono-2-[2-(3,5-dicloro-piridin-2-il)-piperidin-4-il]-hexanoico se preparó de una manera análoga al Ejemplo 4-A, excepto que la 2,3,5-tricloro-piridina se usó como el par de acoplamiento de heteroarilo en la Etapa 5. El compuesto del título se aisló como su sal de dihidrocloruro, como un sólido blanco (63 mg). $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 8,04 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 8,01 (dd, $J_1 = 3$ Hz, $J_2 = 2,5$ Hz, 1 H), 3,85 (m, 2 H), 3,04 (m, 2 H), 2,14 (m, 1 H), 1,92 (m, 1 H), 1,82 (m, 2 H), 1,70 (m, 2 H), 1,46 (m, 1 H), 1,28 (m, 3 H), 1,08 (m, 1 H) y 0,64 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H); MS (+Cl): m/z para $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{BCl}_2\text{N}_3\text{O}_4$: esperado 403,1; encontrado 404,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 386,3 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$, 368,1 ($\text{M}+\text{H}-2$ H_2O) $^+$.

Ejemplo 9-A: dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-[2-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-piperidin-4-il]-hexanoico



Ácido 2-amino-6-borono-2-[2-(4-trifluorometilpiridin-2-il)-piperidin-4-il]-hexanoico se preparó de una manera análoga al Ejemplo 4-A, excepto que la 2-cloro-4-trifluorometilpiridina se usó como el par de acoplamiento de heteroarilo en la Etapa 5. El compuesto del título se aisló como su sal de dihidrocloruro, como un sólido blanco (58 mg). $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 7,87 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 6,97 (dd, $J_1 = 7$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, 1 H), 4,17 (m, 2 H), 3,22 (m, 2 H), 2,21 (m, 1 H), 1,98 (m, 1 H), 1,72-1,86 (m, 3 H), 1,59 (m, 1 H), 1,25-1,40 (m, 4 H), 1,10 (m, 1 H) y 0,68 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H); MS (+Cl): m/z para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{BF}_3\text{N}_3\text{O}_4$: esperado 403,2; encontrado 404,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 386,2 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$, 368,3 ($\text{M}+\text{H}-2$ H_2O) $^+$.

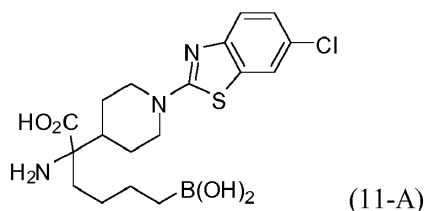
Ejemplo 10-A: dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-il)hexanoico



Ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-il)hexanoico se preparó de una manera análoga al Ejemplo 4-A, excepto que la 2,3-dicloro-5-trifluorometilpiridina se usó como el par de acoplamiento de heteroarilo en la Etapa 5. El compuesto del título se aisló como su sal de dihidrocloruro, como un sólido blanco (93 mg). $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 8,27 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 1$ Hz, 1 H), 8,06 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 3,94 (m, 2 H), 2,87 (m, 2 H), 2,09

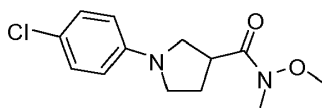
(m, 1 H), 1,78-1,93 (m, 3 H), 1,57-1,69 (m, 2 H), 1,25-1,42 (m, 4 H), 1,10 (m, 1 H) y 0,66 (t, J = 7 Hz, 2 H); MS (+Cl): m/z para C₁₇H₂₄BClF₃N₃O₄: esperado 437,15; encontrado 438,5 (M+H)⁺, 420,1 (M+H-H₂O)⁺, 402,1 (M+H-2 H₂O)⁺.

Ejemplo 11-A: dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-[(6-clorobenzotiazol-2-il)-piperidin-4-il]-hexanoico



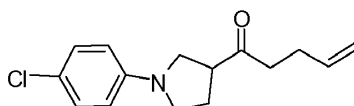
Ácido 2-amino-6-borono-2-[(6-clorobenzotiazol-2-il)-piperidin-4-il]-hexanoico se preparó de una manera análoga al Ejemplo 4-A, excepto que la 2,6-diclorobenzotiazol se usó como el par de acoplamiento de heteroarilo en la Etapa 5. El compuesto del título se aisló como su sal de dihidrocloruro, como un sólido blanco (117 mg). ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 7,62 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7,35 (dd, J₁ = 8,5 Hz, J₂ = 2 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 3,96 (m, 2 H), 3,40 (t, J = 13 Hz, 2 H), 2,20 (m, 1 H), 2,02 (m, 1 H), 1,80 (m, 3 H), 1,68 (m, 1 H), 1,42 (m, 1 H), 1,24-1,32 (m, 3 H), 1,09 (m, 1 H), 0,66 (t, J = 7,5 Hz, 2 H); MS (+Cl): m/z para C₁₈H₂₅BClN₃O₄S: esperado 425,1; encontrado 426,0 (M+H)⁺, 408,2 (M+H-H₂O)⁺, 390,1 (M+H-2 H₂O)⁺.

Ejemplo 12-A: hidrocloreto del ácido (R)-2-amino-6-borono-2-((S)-1-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il)hexanoico



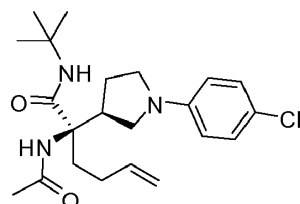
Etapa 1: ácido 1-(4-clorofenil)-pirrolidina-3-carboxílico, metoxi-metil amida

EDC (1,70 g, 8,86 mmol) se añadió en forma de porciones a una solución agitada de ácido 1-(4-clorofenil)-pirrolidina-3-carboxílico (1,0 g, 4,43 mmol), DMAP (5 mg) e hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (865 mg, 8,86 mmol) en diclorometano (20 mL). A esta solución se añadió trietilamina en forma de gotas (1,79 g, 2,47 mL, 17,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Al final de la agitación, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). La fase orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado acuoso, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1,10 g, 98 %); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,14 (d, J = 8 Hz, 2 H), 6,46 (d, J = 8 Hz, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,50-3,56 (m, 2 H), 3,40-3,47 (m, 2 H), 3,33 (m, 1 H), 3,23 (s, 3 H), 2,20-2,36 (m, 2 H).



Etapa 2: 1-[1-(4-clorofenil)-pirrolidin-3-il]-pent-4-en-1-ona

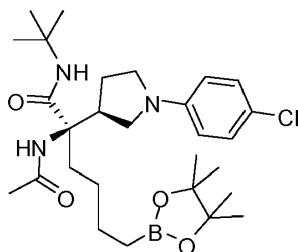
Una solución de ácido 1-(4-clorofenil)-pirrolidina-3-carboxílico y metoxi-metil amida (1,1 g, 4,1 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se enfrió hasta 0 °C mientras se mantenía la solución bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución fría se añadió una solución de THF de bromuro de 4-butenilmagnesio (0,5M en THF, 16,4 mL, 8,2 mmol) en forma de gotas. Después de agitar por 1 hora el baño se eliminó y la agitación se continuó durante la noche. La solución resultante se vertió en agua, se acidificó hasta pH 3-4 con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x). La fase orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado acuoso, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. La purificación del producto crudo por cromatografía rápida de columna (gel de sílice, 0-25 % acetato de etilo en heptano) dio el compuesto del título como un aceite incoloro (940 mg, 87 %); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,15 (d, J = 9 Hz, 2 H), 6,46 (d, J = 9 Hz, 2 H), 5,81 (m, 1 H), 5,12 (m, 2 H), 3,54 (m, 2 H), 3,26-3,39 (m, 3 H), 2,62 (m, 2 H), 2,36 (m, 2 H) y 2,12-2,26 (m, 2 H).



Etapa 3: ácido (2S, 3'S)-2-Acetilamino-2-[1-(4-clorofenil)-pirrolidin-3-il]-hex-5-enoico, terc-butilamida.

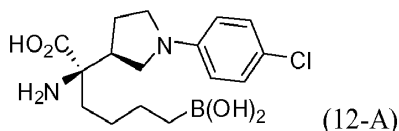
Una solución de 1-[1-(4-clorofenil)-pirrolidin-3-il]-pent-4-en-1-ona (940 mg, 3,57 mmol) y acetato de amonio (1,381 g, 17,85 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (2 mL) se trató con terc-butil isocianuro (594 mg, 810 μL, 7,15 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 8 días, la mezcla de reacción se añadió a un embudo de separación, se diluyó con agua (20

mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 mL). La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio saturado acuoso, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. La purificación del producto crudo por cromatografía rápida de columna (gel de sílice, 20-70 % acetato de etilo en heptano) dio ácido (2S, 3'S)-2-acetilamino-2-[1-(4-clorofenil)-pirrolidin-3-il]-hex-5-enoico, terc-butilamida como un aceite incoloro (602 mg, 42 %) y ácido (2R, 3'S)-2-acetilamino-2-[1-(4-clorofenil)-pirrolidin-3-il]-hex-5-enoico, terc-butilamida como un aceite incoloro (500 mg, 35 %). Las frecuencias de ^1H NMR para ácido (2S, 3'S)-2-acetilamino-2-[1-(4-clorofenil)-pirrolidin-3-il]-hex-5-enoico, terc-butilamida son como sigue: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,12 (d, J = 9 Hz, 2 H), 6,98 (s, NH, 1 H), 6,44 (d, J = 9 Hz, 2 H), 5,73-5,86 (m, NH, 1 H), 5,79 (s, 1 H), 5,00 (m, 2 H), 3,02-3,38 (m, 6 H), 1,80-2,10 (m, 4 H), 2,01 (s, 3 H), 1,55 (m, 1 H), 1,37 (s, 9 H).



Etapa 4: Ácido (2S, 3'S)-2-acetilamino-2-[1-(4-clorofenil)-pirrolidin-3-il]-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3,2]-dioxaborolan-2-il)hexanoico, terc-butilamida

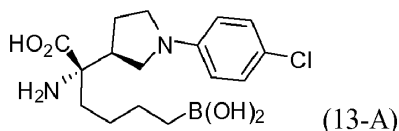
Una solución de ácido (2S, 3'S)-2-acetilamino-2-[1-(4-clorofenil)-pirrolidin-3-il]-hex-5-enoico, terc-butilamida (600 mg, 1,48 mmol) en diclorometano (10 mL), se trató con dímero de cloro-1,5-ciclooctadieno iridio(I) (30 mg, 3 % molar) y 1,2-bis(difenilfosfino)etano (36 mg, 6 % molar). La solución se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos y después 4,4,5,5-tetrametil-[1.3,2]dioxaborolano (0,43 mL, 2,96 mmol) se añadió en forma de gotas y la reacción se agitó después durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x). La fase orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado acuoso, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación del producto crudo por cromatografía rápida de columna (gel de sílice, 30-100 % acetato de etilo en heptano) dio ácido (2S, 3'S)-2-acetilamino-2-[1-(4-clorofenil)-pirrolidin-3-il]-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3,2]-dioxaborolan-2-il)hexanoico, terc-butilamida como un aceite incoloro (568 mg, 72 %). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,93 (s, NH, 1 H), 6,43 (d, J = 9 Hz, 2 H), 5,77 (s, NH, 1 H), 3,16-3,38 (m, 4 H), 2,94-3,06 (m, 2 H), 1,92-2,06 (m, 2 H), 1,99 (s, 3 H), 1,84 (m, 1 H), 1,16-1,52 (m, 4 H), 1,35 (s, 9 H), 1,23 (s, 12 H) y 0,76 (t, J = 7,5 Hz, 2 H).



Etapa 5: Ácido (2S, 3S)-2-amino-6-borono-2-[1-(4-clorofenil)-pirrolidin-3-il]-hexanoico

Una solución de ácido (2S, 3'S)-2-acetilamino-2-[1-(4-clorofenil)-pirrolidin-3-il]-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3,2]-dioxaborolan-2-il)hexanoico, terc-butilamida (560 mg) en HCl 6 N (15 mL) se agitó a 90 °C por 1 día. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación, se diluyó con agua desionizada (10 mL) y se lavó con diclorometano (3 x). La solución acuosa se concentró al vacío. La purificación por RP-HPLC (10-100 % acetonitrilo en agua) dio el producto deseado, ácido (2S, 3'S)-2-amino-6-borono-2-[1-(4-clorofenil)-pirrolidin-3-il]-hexanoico como su sal de dihidrocloruro, como un sólido blanco (92 mg). ^1H NMR (D_2O , 300 MHz) δ 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,12 (d, J = 9 Hz, 2 H), 3,74 (dd, $J_1 = 11$ Hz, $J_2 = 9$ Hz, 1 H), 3,42-3,62 (m, 3 H), 3,01 (quint. J = 9 Hz, 1 H), 2,20 (m, 2 H), 1,96 (m, 1 H), 1,79 (m, 1 H), 1,26-1,40 (m, 3 H), 1,12 (m, 1 H), 0,67 (t, J = 7,5 Hz, 2 H); MS (+Cl): m/z para $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{BClN}_2\text{O}_4$: esperado 354,15; encontrado 355,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 319,4 ($\text{M}+\text{H}-2$ H_2O) $^+$.

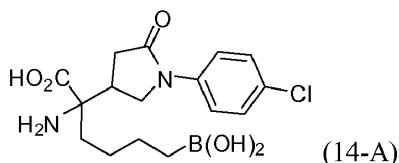
Ejemplo 13-A: Dihidrocloruro del ácido (2R, 3'S)-2-amino-6-borono-2-[1-(4-clorofenil)-pirrolidin-3-il]-hexanoico



Ácido (2R, 3'S)-2-amino-6-borono-2-[1-(4-clorofenil)-pirrolidin-3-il]-hexanoico se preparó de una manera análoga al Ejemplo 12-A, excepto que el segundo isómero se usó de la Etapa 3. Después de la purificación por RP-HPLC (10-100 % acetonitrilo en agua) este se aisló como un sólido blanco (92 mg). ^1H NMR (D_2O , 300 MHz) δ 7,35 (2 H, d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,14 (d, J = 8 Hz, 2 H), 3,82 (dd, $J_1 = 11$ Hz, $J_2 = 9,5$ Hz, 1 H), 3,67 (dd, $J_1 = 11$ Hz, $J_2 = 8,5$ Hz, 1 H), 3,58 (dd, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 6$ Hz, 2 H), 2,94 (quint. J = 9 Hz, 1 H), 2,31 (m, 1 H), 1,70-1,91 (m, 3 H), 1,24-1,36 (m, 3 H), 1,12 (m, 1 H), 0,63 (t, J = 7,5 Hz, 2 H-); MS (+Cl): m/z para $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{BClN}_2\text{O}_4$: esperado 354,15; encontrado 355,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 337,5 ($\text{M}+\text{H}-2$ H_2O) $^+$, 319,2 ($\text{M}+\text{H}-2$ H_2O) $^+$.

Ejemplo 14-A: hidrocloreto del ácido 2-amino-6-borono-2-[1-(4-clorofenil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]-hexanoico

5



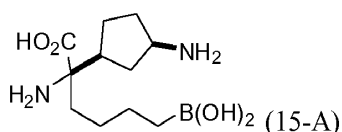
10

15

Ácido 2-amino-6-borono-2-[1-(4-clorofenil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]-hexanoico se preparó de una manera análoga al Ejemplo 12-A, excepto que el ácido 1-(4-clorofenil)-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico se usó como el ácido carboxílico en la Etapa 1. Después de la purificación por RP-HPLC (10-100 % acetonitrilo en agua), el compuesto del título se aisló como un sólido blanco (19 mg). $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 7,29 (d, $J = 9$ Hz, 2 H), 7,26 (d, $J = 9$ Hz, 2 H), 3,84-3,98 (m, 2 H), 3,05 (quint. $J = 8,5$ Hz, 1 H), 2,74 (dd, $J_1 = 17,5$ Hz, $J_2 = 9$ Hz, 1 H), 2,46 (dd, $J_1 = 17,5$ Hz, $J_2 = 9$ Hz, 1 H), 1,70-1,96 (m, 2 H), 1,24-1,46 (m, 3 H), 1,15 (m, 1 H), 0,65 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H); MS (+Cl): m/z para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BClN}_2\text{O}_5$: esperado 368,1; encontrado 369,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 351,0 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$, 331,1 ($\text{M}+\text{H}-2$ H_2O) $^+$.

Ejemplo 15-A: dihidrocloreto del ácido (R)-2-amino-2-((1S,3R)-3-aminociclopentil)-6-borono-hexanoico

20



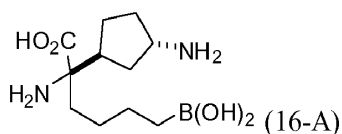
25

Dihidrocloreto del ácido (R)-2-amino-2-((1S,3R)-3-aminociclopentil)-6-borono-hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 116. Excepto que el ácido (1S,3R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)ciclopentanecarboxílico se usa como el ácido en la Etapa 1, $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 3,7 - 3,5 (m, 1 H), 2,63 - 1,38 (m, 9 H), 1,38 - 1,20 (m, 3 H), 1,15 - 1,0 (m, 1 H), 0,67 (t, $J = 7,6$ Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{BN}_2\text{O}_4$ m/z [259,4 ($\text{M} + 1$)].

30

Ejemplo 16-A: dihidrocloreto del ácido (R)-2-amino-2-((1S,3S)-3-aminociclopentil)-6-borono-hexanoico

35

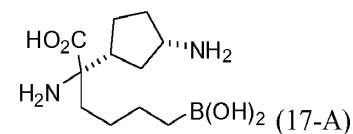


40

Dihidrocloreto del ácido (R)-2-amino-2-((1S,3S)-3-aminociclopentil)-6-borono-hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 116. Excepto que el ácido (1S,3S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)ciclopentanecarboxílico se usa como el ácido en la Etapa 1, $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 3,63 - 3,49 (m, 1 H), 2,60 - 1,34 (m, 9 H), 1,34 - 1,14 (m, 3 H), 1,13 - 0,96 (m, 1 H), 0,64 (t, $J = 7,6$ Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{BN}_2\text{O}_4$ m/z [241,7 ($\text{M} + 1 - \text{H}_2\text{O}$)].

Ejemplo 17-A: dihidrocloreto del ácido (S)-2-amino-2-((1R,3S)-3-aminociclopentil)-6-borono-hexanoico

45

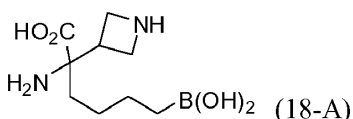


50

Dihidrocloreto del ácido (S)-2-amino-2-((1R,3S)-3-aminociclopentil)-6-borono-hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 116. Excepto que el ácido (1R,3S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)ciclopentanecarboxílico se usa como el ácido en la Etapa 1, $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 3,65 - 3,47 (m, 1 H), 2,62 - 1,36 (m, 9 H), 1,34 - 1,14 (m, 3 H), 1,13 - 0,96 (m, 1 H), 0,63 (t, $J = 7,6$ Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{BN}_2\text{O}_4$ m/z [259,1 ($\text{M} + 1$)].

Ejemplo 18-A: dihidrocloreto del ácido 2-amino-2-(azetidín-3-il)-6-borono-hexanoico

55

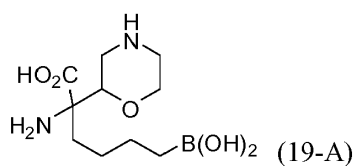


60

Dihidrocloreto del ácido 2-amino-2-(azetidín-3-il)-6-borono-hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 116. Excepto que el ácido 1-(terc-butoxicarbonil)azetidina-3-carboxílico se usa como el ácido en la Etapa 1, $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 4,74 - 4,57 (m, 1 H), 4,45 - 4,2 (m, 1H), 3,47 - 2,99 (m, 3 H), 1,98 - 1,67 (m, 2 H), 1,42-1,20 (m, 4 H), 0,73-0,62 (m, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{BN}_2\text{O}_4$ m/z [253,4 ($\text{M} + \text{Na}$)].

65

Ejemplo 19-A: preparación de dihidrocloreto del ácido 2-amino-6-borono-2-(morfolín-2-il)hexanoico



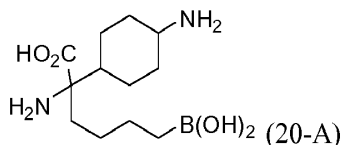
5

10

Dihidrocloreto del ácido 2-amino-6-borono-2-(morfolin-2-il)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 116. Excepto que el ácido 4-(terc-butoxicarbonil)morfolina-2-carboxílico se usa como el ácido en la Etapa 1, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 4,26-4,13 (m, 2 H), 3,96 (td, J = 12,3, 2,7 Hz, 1 H), 3,60 - 3,40 (m, 2 H), 3,40 - 3,28 (m, 1 H), 3,17 (td, J = 12,6, 4,2 Hz, 1 H), 2,02 - 1,86 (m, 2 H), 1,5 - 1,36 (m, 3 H), 1,34 - 1,18 (m, 1 H), 0,83 (t, J = 7,5 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para C₁₀H₂₁BN₂O₅ m/z [243,1 (M + 1-H₂O)].

Ejemplo 20-A: preparación de dihidrocloreto del ácido 2-amino-2-(4-aminociclohexil)-6-borono-hexanoico

15



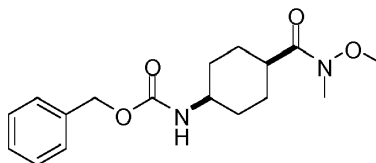
20

Dihidrocloreto del ácido 2-amino-2-(4-aminociclohexil)-6-borono-hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 116. Excepto que el ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino)ciclohexanocarboxílico se usa como el ácido en la Etapa 1, ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 3,15 - 2,92 (m, 1 H), 2,05 - 1,42 (m, 3 H), 1,40 - 0,92 (m, 7 H), 0,62 (t, J = 7,4 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para C₁₂H₂₅BN₂O₄ m/z [273,2 (M + 1)].

25

Ejemplo 21-A: preparación de dihidrocloreto del ácido 2-amino-6-borono -2-[cis-4-(4-cloro-bencilamino)-ciclohexil]hexanoico

30



35

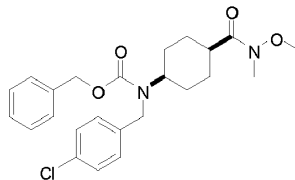
Etapa 1: bencil cis-4-(metoxi(metil)carbamoil)ciclohexilcarbamato

40

EDC (6,9 g, 36 mmol) se añadió en varias porciones a una solución agitada de ácido cis-4-benciloxycarbonilamino-ciclohexanocarboxílico (5,0 g, 18 mmol), DMAP (10 mg), HOBt (10 mg) e hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (3,5 g, 36 mmol) en diclorometano (100 mL). A esta solución se añadió trietilamina en forma de gotas (10 mL, 72,0 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. Después del completamiento de la agitación, la mezcla de reacción se vertió en agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). La fase orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado acuoso, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar bencil cis-4-(metoxi(metil)carbamoil)ciclohexilcarbamato como un aceite incoloro (5,48 g, 17,1 mmol, 95 %). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,38 - 7,28 (m, 5 H), 5,09 (bs, 2 H), 5,02 (m, 1 H), 3,92 - 3,82 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 3,17 (s, 3 H), 2,81 - 2,68 (m, 1 H), 1,91 - 1,78 (m, 2 H), 1,74 - 1,6 (m, 6 H).

45

50



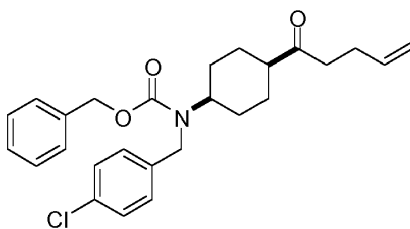
55

Etapa 2: bencil 4-clorobencil(cis-4-(metoxi(metil)carbamoil)ciclohexil)carbamato

60

Una solución de bencil cis-4-(metoxi(metil)carbamoil)ciclohexilcarbamato en DMF (12 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se enfrió hasta 0 °C, seguido por tratamiento con hidruro de sodio (150 mg de 60 % en peso NaH en aceite, 3,75 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 30 min, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se cargó con 4-clorobromuro de bencil (793 g, 3,75 mmol). La solución resultante se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó por otras 16 h antes de la partición de la solución entre NaHCO₃ saturado acuoso y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo posteriormente con acetato de etilo adicional. Después de separar la capa orgánica, la capa orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado acuoso, se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró para dar bencil 4-clorobencil(cis-4-(metoxi(metil)carbamoil)ciclohexil)carbamato como un aceite incoloro (1,19 g, 2,67 mmol, 86,0 %). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,45 - 7,05 (m, 9 H), 5,09 (bs, 2 H), 4,41 (bs, 2 H), 4,30 - 4,04 (m, 1 H), 3,65 (s, 3 H), 3,14 (s, 3 H), 2,91 (m, 1 H), 2,02 - 1,84 (m, 4 H), 1,70 - 1,47 (m, 4 H).

65



5

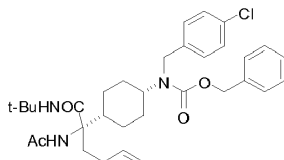
10 Etapa 3: 1-bencil 4-clorobencil(cis-4-pent-4-enoilciclohexil)carbamato

Una solución de bencil 4-clorobencil(cis-4-(metoxi(metil)carbamoil)ciclohexil) carbamato (1,19 g, 2,69 mmol), en tetrahidrofurano (15 mL), mantenida bajo una atmósfera inerte de nitrógeno se enfrió hasta 0 °C antes de la reacción con bromuro de 4-butenilmagnesio (0,5 M en THF, 13,4 mL, 6,7 mmol) lo cual se añadió como una solución de THF en forma de gotas. Después de agitar por 1 hora a 0 °C la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente durante la noche, se vertió en agua, se acidificó hasta pH 3-4 con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3x). La fase orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado acuoso, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía rápida de columna dio 1-bencil 4-clorobencil(cis-4-pent-4-enoilciclohexil)carbamato como un aceite incoloro (0,98 g, 2,22 mmol, 83 %). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,44 - 7,02 (m, 9 H), 5,84 - 5,68 (m, 1 H), 5,13 (bs, 2 H), 5,05 - 4,92 (m, 2 H), 4,34 (bs, 2 H), 4,20 - 4,00 (m, 1 H), 2,58 (m, 3 H), 2,33 - 2,24 (m, 2 H), 1,9 - 2,07 (m, 2 H), 1,7 - 1,4 (m, 6 H).

15

20

25



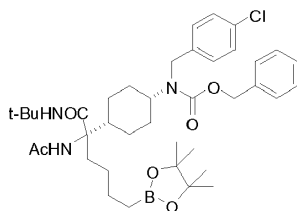
30 Etapa 4: bencil (1R,4s)-4-((S)-2-acetamido-1-(terc-butilamino)-1-oxohex-5-en-2-il)ciclohexil(4-clorobencil)carbamato

terc-Butil isocianuro (0,627 mL, 5,55 mmol) se añadió a una lechada agitada de 1-bencil 4-clorobencil(cis-4-pent-4-enoilciclohexil)carbamato (978 mg, 2,22 mmol) y acetato de amonio (856mg, 11,1 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (2 mL). Después de agitar a temperatura ambiente por 8 días, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x). La fase orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado acuoso, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación de la reacción cruda por cromatografía rápida de columna dio bencil (1R,4s)-4-((S)-2-acetamido-1-(terc-butilamino)-1-oxohex-5-en-2-il)ciclohexil(4-clorobencil)carbamato como un aceite incoloro (850 mg, 1,5mmol, 68 %); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,39 - 6,9 (m, 9 H), 5,84 - 5,68 (m, 1 H), 5,54 (bs, 1 H), 5,24 - 5,04 (m, 2 H), 5,02 - 4,91 (m, 2 H), 4,44 - 4,28 (bs, 2 H), 4,1-3,9 (m, 1 H), 2,97 - 2,82 (m, 1 H), 2,23 - 1,93 (m, 5 H), 1,90 - 1,65 (m, 5 H), 1,51 - 0,96 (m, 14 H).

35

40

45



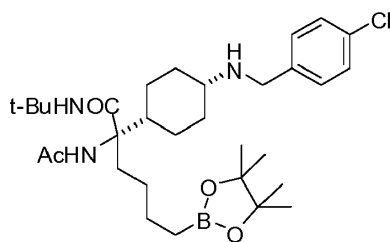
50 Etapa 5: bencil (1R,4s)-4-((S)-2-acetamido-1-(terc-butilamino)-1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexan-2-il)ciclohexil(4-clorobencil)carbamato

Una solución de bencil (1R,4s)-4-((S)-2-acetamido-1-(terc-butilamino)-1-oxohex-5-en-2-il)ciclohexil(4-clorobencil)carbamato (850 mg, 1,5 mmol) en diclorometano (4 mL) se trató con dímero de cloro-1,5-ciclooctadieno iridio(I) (30 mg, 3 % molar) y 1,2-bis(difenilfosfino)etano (36 mg, 6 % molar). Después de agitar por 30 minutos, 4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (0,44 mL, 3 mmol) se añadió en forma de gotas y la agitación se continuó durante la noche. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x). La fase orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado acuoso, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía rápida de columna dio bencil (1R,4s)-4-((S)-2-acetamido-1-(terc-butilamino)-1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexan-2-il)ciclohexil(4-clorobencil)carbamato como un aceite incoloro (770 mg, 1,10mmol, 74 %); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,4 - 6,85 (m, 9 H), 5,43 (br s, 1 H), 5,25 - 5,0 (m, 2 H), 4,44 - 4,28(m, 2 H), 4,08 - 3,72 (m, 2 H), 2,80 - 2,64 (m, 1 H), 2,22 - 2,04 (m, 1 H), 1,98 - 1,90 (m, 4 H), 1,90 - 1,62 (m, 4 H), 1,46 - 0,93 (m, 29 H), 0,725 (t, J = 7,6 Hz, 2 H).

55

60

65



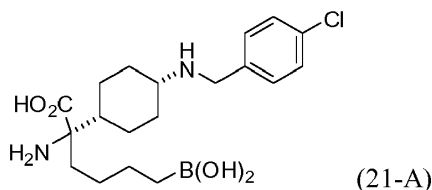
5

10 Etapa 6: (S)-2-acetamido-N-terc-butil-2-((1s,4R)-4-(4-clorobencilamino)ciclohexil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanamida

Una solución metanólica de bencil (1R,4s)-4-((S)-2-acetamido-1-(terc-butilamino)-1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexan-2-il)ciclohexil(4-clorobencil)carbamato (770mg, 1,1 mmol, 10 mL metanol), se desgasificó usando argón en un matraz de fondo redondo de 100 mL el cual se ha saturado con una atmósfera de argón. A esta solución se añadió paladio (25 mg, 10 % en peso sobre carbón activado, húmedo, Degussa tipo E101 NE/W). Después de burbujear argón a través de esta solución por 10 minutos, el gas argón se reemplazó con una corriente lenta de hidrógeno. Después de 1,5 h la reacción se completó y la solución se purgó con argón, se filtró a través de Celita 545 y la torta del filtro se lavó con metanol. La solución de metanol se concentró para dar y recoger los solventes evaporados para dar (S)-2-acetamido-N-terc-butil-2-((1s,4R)-4-(4-clorobencilamino)ciclohexil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanamida cruda (660m g 100 %) la cual se usó sin purificación adicional.

15

20



25

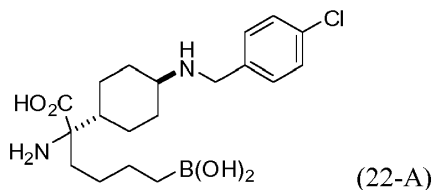
30 Etapa 7: dihidrocloruro del ácido (S)-2-amino-6-borono-2-((1s,4R)-4-(4-clorobencilamino)ciclohexil)hexanoico

Una solución de (S)-2-acetamido-N-terc-butil-2-((1s,4R)-4-(4-clorobencilamino)ciclohexil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanamida (195mg) en HCl 6 N (6 mL) se agitó a 95 °C por 24 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación, se diluyó con agua desionizada (10 mL) y se lavó con diclorometano (3 x). La capa acuosa se congeló en nitrógeno líquido y se liofilizó para dar dihidrocloruro del ácido (S)-2-amino-6-borono-2-((1s,4R)-4-(4-clorobencilamino)ciclohexil)hexanoico (105 mg). ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 7,40 - 7,24 (m, 4), 4,10 (s, 2 H), 3,50 - 2,94 (m, 1 H), 2,22 - 2,06 (m, 2 H), 1,98 - 1,84 (m, 1 H), 1,78 - 1,52 (m, 4 H), 1,44 - 1,10 (m, 6 H), 1,10 - 0,88 (m, 2 H), 0,63 (t, J = 7,6 Hz, 2 H); MS (+ Cl): m/z para C₁₉H₃₀BClN₂O₄: encontrado 379,6 (M + 1 - H₂O)⁺.

35

40

Ejemplo 22-A: preparación de dihidrocloruro del ácido (S)-2-amino-6-borono-2-((1r,4S)-4-(4-clorobencilamino)ciclohexil)hexanoico



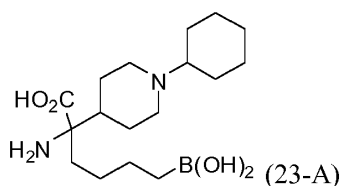
45

50

Dihidrocloruro del ácido (S)-2-amino-6-borono-2-((1r,4S)-4-(4-clorobencilamino)ciclohexil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 21-A, excepto que el ácido trans-4-terc-butoxicarbonilamino-ciclohexanocarboxílico se usa como el ácido en la Etapa 1, ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 4,09 (s, 2H), 3,08 - 2,96 (m, 1 H), 2,20 - 2,07 (m, 2 H), 1,98 - 1,85 (m, 1 H), 1,78 - 1,56 (m, 4 H), 1,43-1,10 (m, 6 H), 1,10 - 0,90 (m, 2 H), 0,63 (t, J = 7,6 Hz, 2 H); MS (+ Cl): m/z para C₁₉H₃₀BClN₂O₄: encontrado 397,4 (M + 1)⁺.

55

Ejemplo 23-A: preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-ciclohexilpiperidin-4-il)hexanoico

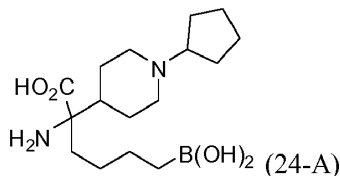


60

65

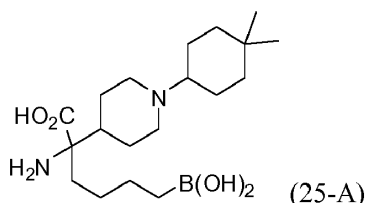
Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-ciclohexilpiperidin-4-il)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 118. Excepto que la ciclohexanona se usa en lugar de benzaldehído en la Etapa 6 con un tiempo de reacción de 18 h. $^1\text{H NMR}$ (MeOH- d_6 , 400 MHz) δ 3,61 (m, 2 H), 3,16 (m, 3 H), 2,32 - 2,05 (m, 5 H), 1,97 (m, 5 H), 1,78 (m, 2 H), 1,55 - 1,35 (m, 7 H), 1,33 (m, 2 H), 0,86 (bt, $J = 7,2$ Hz, 2 H). ESI $^+$ MS encontrado para $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{BN}_2\text{O}_4$ m/z 323,4 (M - 18 + H); ESI $^-$ MS m/z 339,5 (M - H), 321,4 (M - 18 - H).

Ejemplo 24-A: preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-ciclopentilpiperidin-4-il)hexanoico



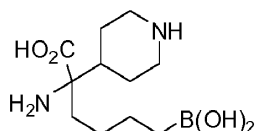
Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-ciclopentilpiperidin-4-il)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 118. Excepto que la ciclopentanona se usa en lugar de benzaldehído en la Etapa 6 con un tiempo de reacción de >18 h. $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 400 MHz) δ 3,61 (m, 2 H), 3,39 (m, 1 H), 2,90 (m, 2 H), 2,04 (m, 3 H), 1,88 - 1,20 (m, 15 H), 1,10 (m, 1 H), 0,69 (bt, $J = 7,6$ Hz, 2 H). ESI $^+$ MS encontrado para $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{BN}_2\text{O}_4$ m/z 309,4 (M - 18 + H); ESI $^-$ MS m/z 325,4 (M - H), 307,4 (M - 18 - H).

Ejemplo 25-A: preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-[1-(4,4-dimetilciclohexil)piperidin-4-il]hexanoico



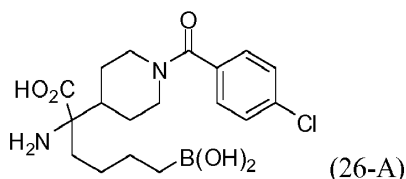
Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-[1-(4,4-dimetilciclohexil)piperidin-4-il]hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 118. Excepto que la 4,4-dimetilciclohexanona se usa en lugar de benzaldehído en la Etapa 6 con un tiempo de reacción de 24 h. $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 400 MHz) δ 3,53 (m, 2 H), 3,00 (m, 3 H), 2,10 (m, 2 H), 1,90 - 1,70 (m, 6 H), 1,65 - 1,40 (m, 5 H), 1,35 - 1,05 (m, 6 H), 0,80 (s, 6 H), 0,69 (bt, $J = 7,6$ Hz, 2 H). ESI $^+$ MS encontrado para $\text{C}_{19}\text{H}_{37}\text{BN}_2\text{O}_4$ m/z 351,5 (M - 18 + H); ESI $^-$ MS m/z 367,5 (M - H), 349,5 (M - 18 - H).

Ejemplo 26-A: preparación de hidrocloreto del ácido 2-amino-6-borono-2-[1-(4-clorobenzoil)piperidin-4-il]hexanoico



Etapa 1: Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(piperidin-4-il)hexanoico

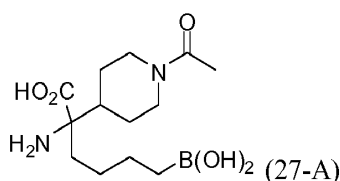
Una solución de bencil 4-[1-(terc-butilamino)-1-oxo-2-acetamido-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexan-2-il]piperidina-1-carboxilato (Ejemplo 118. Etapa 4, 9,00 g, 15,7 mmol) en HCl 6 N (157 mL) se calentó a reflujo por 18 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lavó con diclorometano (2 x 50 mL). La capa acuosa se concentró a presión reducida y el residuo gomoso se azeotropizó dos veces a partir de tolueno y se secó bajo alto vacío para dar dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(piperidin-4-il)hexanoico (6,84 g, >99 % de rendimiento, contaminado con aprox. 1 equivalente de terc-butilamina hidrocloreto formado en la reacción) como una espuma blancuzca la cual se usó sin purificación adicional. ESI $^+$ MS encontrado para $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{BN}_2\text{O}_4$ m/z 241,3 (M - 18 + H); ESI $^-$ MS m/z 357,3 (M - H), 239,3 (M - 18 - H).



Etapa 2: Hidrocloreto del ácido 2-amino-6-borono-2-[1-(4-clorobenzoil)piperidin-4-il]hexanoico

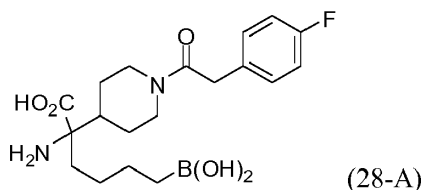
A una solución agitada de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(piperidin-4-il)hexanoico crudo (150 mg, 0,371 mmol) en DMF seco (7,4 mL) bajo nitrógeno se añadió trietilamina (0,31 mL, 2,23 mmol) para dar una lechada blanca. Cloruro de 4-clorobenzoilo (0,106 mL, 0,835 mmol) se añadió en forma de gotas a la lechada y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL) y la fase orgánica se extrajo hacia atrás con HCl 1 N (15 mL). La capa orgánica se desechó y todas las capas acuosas se combinaron y se lavaron con acetato de etilo (2 x 15 mL). La capa acuosa se concentró a presión reducida para dar el producto crudo el cual se purificó por HPLC de fase inversa [fenomenex Luna 250 x 30,00 mm, columna de 10 micras. tasa de flujo 40 mL/min. Gradiente: solvente A es 0,07 % TFA en acetonitrilo; solvente B es 0,10 % TFA en agua; 5 % a 50 % A durante 24 min, después 50 % a 100 % A durante 1 min]. Las fracciones del producto se recogieron y se concentraron y el residuo se tomó en HCl 0,5 N (3 mL) / acetonitrilo (6 mL) y se concentró. El residuo se trató nuevamente con HCl 0,5 N (3 mL) / acetonitrilo (6 mL) y se concentró y se secó bajo alto vacío durante la noche para dar hidrocloreto del ácido 2-amino-6-borono-2-[1-(4-clorobenzoil)piperidin-4-il]hexanoico (75 mg, 47 %) como un sólido amarillo borroso. ¹H NMR (MeOH-d₆, 400 MHz) δ 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 4,77 (m, 1 H), 3,82 (m, 1 H), 3,19 (m, 1 H), 2,85 (m, 1 H), 2,25 (m, 1 H), 2,10-1,40 (m, 8 H), 1,28 (m, 2 H), 0,85 (bt, J = 7,2 Hz, 2 H). ESI⁺ MS encontrado para C₁₈H₂₆BClN₂O₅ m/z 379,3 (M - 18 + H); ESI⁻ MS m/z 395,4 (M - H), 377,4 (M - 18 - H).

Ejemplo 27-A: preparación de hidrocloreto del ácido 2-amino-6-borono-2-[1-acetilpiperidin-4-il]hexanoico



A una solución agitada de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(piperidin-4-il)hexanoico crudo (Ejemplo 26-A, Etapa 1, 250 mg, 0,618 mmol) en DMF seco (13 mL) bajo nitrógeno se añadió trietilamina (0,69 mL, 4,95 mmol) para dar una lechada blanca. La lechada resultante se trató con anhídrido acético (0,131 mL, 1,39 mmol), añadido en forma de gotas y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2,5 h. La mezcla se diluyó después con agua helada (10 mL) y HCl 3 N (5 mL) antes de la extracción con acetato de etilo (2 x 25 mL). La capa acuosa se concentró a presión reducida para dar el producto crudo el cual se purificó por HPLC de fase inversa [fenomenex Luna 250 x 30,00 mm, columna de 10 micras. tasa de flujo 40 mL/min. Gradiente: solvente A es 0,07 % TFA en acetonitrilo; solvente B es 0,10 % TFA en agua; 2 % A por 2 min, 2 % a 20 % A durante 23 min, después 20 % a 100 % A durante 1 min.] Las fracciones del producto se recogieron y se concentraron y el residuo se tomó en HCl 0,25 N (3 mL) / acetonitrilo (8 mL) y se concentró. El residuo se trató nuevamente con HCl 0,25 N (3 mL) / acetonitrilo (8 mL) y se concentró y se secó bajo alto vacío durante la noche para dar hidrocloreto del ácido 2-amino-6-borono-2-[1-acetilpiperidin-4-il]hexanoico (110 mg, 53 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (D₂O, 400 MHz) δ 4,38 (bt, J = 12 Hz, 1 H), 3,92 (bt, J = 12 Hz, 1 H), 3,03 (m, 1 H), 2,55 (m, 1 H), 2,11 (m, 1 H), 2,00 (s, 3 H), 1,87-1,78 (m, 3 H), 1,55 (m, 1 H), 1,50-1,00 (m, 6 H), 0,68 (t, J = 7,2 Hz, 2 H). ESI⁺ MS encontrado para C₁₃H₂₅BN₂O₅ m/z 583,3 (2M - 18 + H), 565,6 (2M - 2x18 + H), 283,4 (M - 18 + H), 265,3 (M - 2x18 + H); ESI⁻ MS m/z 581,6 (2M - 18 - H), 299,4 (M - H), 281,4 (M - 18 - H).

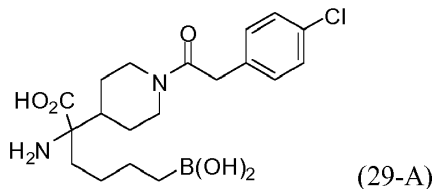
Ejemplo 28-A: preparación de hidrocloreto del ácido 2-amino-6-borono-2-[1-[(4-fluorofenil)acetil]-piperidin-4-il]hexanoico



Una solución de ácido 4-fluorobencenoacético (126 mg, 0,816 mmol), hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (156 mg, 0,816 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol hidratado (125 mg, 0,816 mmol) en DMF seco (4 mL) se agitó por 30 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución agitada de se añadió una solución de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(piperidin-4-il)hexanoico crudo (Ejemplo 26-A, Etapa 1, 150 mg, 0,371 mmol) en DMF seco (4 mL) en una porción. Se añadió trietilamina (0,31 mL, 2,23 mmol) y la mezcla opaca resultante se agitó a temperatura ambiente por 1,75 horas. Al final de la reacción la solución se diluyó con HCl 1 N y se lavó con acetato de etilo (2x), antes de la concentración de las capas orgánicas combinadas. El producto crudo se purificó por HPLC de fase inversa [fenomenex Luna 250 x 30,00 mm, columna de 10 micras. tasa de flujo 40 mL/min. Gradiente: solvente A es 0,07 % TFA en acetonitrilo; solvente B es 0,10 % TFA en agua. Run 1--5 % a 50 % A durante 24 min, después 50 % a 100 % A durante 1 min. Run 2--5 % a 40 % A durante 24 min, después 40 % a 100 % A durante 1 min. Run 3--5 % a 30 % A durante 24 min, después 30 % a 100 % A durante 1 min.] Las fracciones del producto se recogieron y se concentraron y el residuo se tomó en HCl 0,5 N (4 mL)/acetonitrilo (6 mL) y se concentró. El residuo se trató nuevamente con HCl 0,5 N (4 mL)/acetonitrilo (6 mL) y se concentró y se secó bajo alto vacío durante la noche para dar hidrocloreto del ácido 2-amino-6-borono-2-[1-[(4-fluorofenil)acetil]piperidin-4-il]hexanoico (56 mg, 35 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (MeOH-d₆, 400 MHz) δ 7,28 (m, 2 H), 7,07 (m, 2 H), 4,69 (m, 1 H), 4,15 (m, 1 H), 3,78 (m, 2 H), 3,08 (m, 1 H), 2,63 (m, 1 H), 2,14 (m, 1

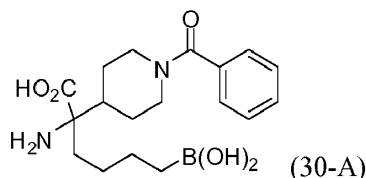
H), 1,89 (m, 3 H), 1,64 (m, 1 H), 1,45 (m, 4 H), 1,30-0,95 (m, 2 H), 0,84 (bt, J = 6,8 Hz, 2 H). ESI⁺ MS encontrado para C₁₉H₂₈BFN₂O₅ m/z 377,3 (M - 18 + H), 359,4 (M - 2x18 + H); ESI⁻ MS m/z 393,4 (M - H), 375,4 (M - 18 - H).

Ejemplo 29-A: preparación de hidrocloreto del ácido 2-amino-6-borono-2-{1-[(4-clorofenil)acetil]-piperidin-4-il}hexanoico



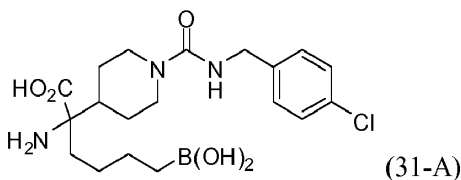
Hidrocloreto del ácido 2-amino-6-borono-2-{1-[(4-clorofenil)acetil]-piperidin-4-il}hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 28-A, excepto que el ácido 4-clorofenilacético se usa en lugar de ácido 4-fluorobencenoacético. ¹H NMR (MeOH-d₆, 400 MHz) δ 7,34 (m, 2 H), 7,25 (m, 2 H), 4,70 (bd, J = 13,2 Hz, 1 H), 4,14 (bd, J = 12,8 Hz, 1 H), 3,79 (m, 2 H), 3,08 (m, 1 H), 2,63 (m, 1 H), 2,14 (m, 1 H), 1,89 (m, 3 H), 1,64 (m, 1 H), 1,45 (m, 4 H), 1,30-0,95 (m, 2 H), 0,84 (bt, J = 6,8 Hz, 2 H). ESI⁺ MS encontrado para C₁₉H₂₈BCIN₂O₅ m/z 393,3 (M - 18 + H), 375,3 (M - 2x18 + H); ESI⁻ MS m/z 409,4 (M - H), 391,4 (M-18-H).

Ejemplo 30-A: preparación de hidrocloreto del ácido 2-amino-6-borono-2-[1-benzoilpiperidin-4-il]hexanoico



Hidrocloreto del ácido 2-amino-6-borono-2-[1-benzoilpiperidin-4-il]hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 28-A, excepto que el ácido benzoico se usa en lugar de ácido 4-fluorobencenoacético. ¹H NMR (D₂O, 400 MHz) δ 7,41 (m, 3 H), 7,30 (m, 2 H), 4,53 (bt, J = 12 Hz, 1 H), 3,72 (bt, J = 12 Hz, 1 H), 3,05 (m, 1 H), 2,80 (m, 1 H), 2,16 (bt, J = 13 Hz, 1 H), 1,95 (m, 1 H), 1,83 (m, 2 H), 1,71 (m, 1 H), 1,55-1,05 (m, 6 H), 0,68 (bt, J = 7,2 Hz, 2 H). ESI⁺ MS encontrado para C₁₈H₂₇BN₂O₅ m/z 345,4 (M - 18 + H), 327,4 (M - 2x18 + H); ESI⁻ MS m/z 361,4 (M - H), 343,4 (M - 18 - H).

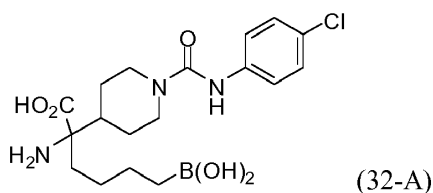
Ejemplo 31-A: preparación de hidrocloreto del ácido 2-amino-6-borono-2-{1-[(4-clorobencil)carbamoil]-piperidin-4-il}hexanoico



Una solución agitada de dihidrocloreto del ácido 2-amino-6-borono-2-(piperidin-4-il)hexanoico crudo (Ejemplo 26-A, Etapa 1, 0,240 g, 0,594 mmol) en DMF seco (12 mL) bajo nitrógeno se trató con trietilamina (0,662 mL, 4,75 mmol) para dar una lechada blanca. 1-cloro-4-(isocianatometil)benceno (0,177 mL, 1,34 mmol) se añadió en forma de gotas y la mezcla opaca resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla se diluyó con HCl 1 N (15 mL) y se lavó con acetato de etilo (2 x 20 mL) y la capa acuosa se concentró a presión reducida para dar el producto crudo el cual se purificó por HPLC de fase inversa [fenomenex Luna 250 x 30,00 mm, columna de 10 micras. tasa de flujo 40 mL/min. Gradiente: solvente A es 0,07 % TFA en acetonitrilo; solvente B es 0,10 % TFA en agua; 5 % a 50 % A durante 24 min, después 50 % a 100 % A durante 1 min]. Las fracciones del producto se recogieron y se concentraron y el residuo se tomó en HCl 0,5 N (5 mL) / acetonitrilo (8 mL) y se concentró. El residuo se trató nuevamente con HCl 0,5 N (5 mL) / acetonitrilo (8 mL) y se concentró y se secó bajo alto vacío durante la noche para dar hidrocloreto del ácido 2-amino-6-borono-2-{1-[(4-clorobencil)carbamoil]-piperidin-4-il}hexanoico (92 mg, 34 %) como un sólido blancuzco. ¹H NMR (D₂O, 400 MHz) δ 7,26 (m, 2 H), 7,15 (m, 2 H), 4,19 (s, 2 H), 3,95 (bt, J = 14,6 Hz, 2 H), 2,75 (bt, J = 12,8 Hz, 2 H), 2,06 (bt, J = 12,4 Hz, 1 H), 1,81 (m, 3 H), 1,53 (bd, J = 12,8 Hz, 1 H), 1,32 (m, 4 H), 1,11 (m, 2 H), 0,69 (t, J = 7,6 Hz, 2 H). ESI⁺ MS encontrado para C₁₉H₂₉BCIN₃O₅ m/z 408,4 (M - 18 + H); ESI⁻ MS m/z 424,4 (M - H), 406,4 (M - 18 - H).

Ejemplo 32-A: preparación de hidrocloreto del ácido 2-amino-6-borono-2-{1-[(4-clorofenil)-carbamoil]piperidin-4-il}hexanoico

5



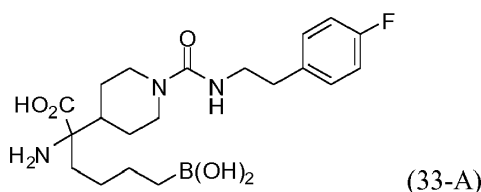
10

Hidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2- {1-[(4-clorofenil)carbamoyl]piperidin-4-il}hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 31-A, excepto que el 1-cloro-4-isocianatobenceno se usa en lugar de 1-cloro-4-(isocianatometil)benceno. $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 400 MHz) δ 7,25 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7,09 (d, J = 8 Hz, 2 H), 4,07 (bt, J = 14,4 Hz, 2 H), 2,83 (bt, J = 12,6 Hz, 2 H), 2,08 (bt, J = 12 Hz, 1 H), 1,82 (m, 3 H), 1,56 (bd, J = 12,4 Hz, 1 H), 1,50-1,05 (m, 6 H), 0,69 (t, J = 7,6 Hz, 2 H). ESI⁺ MS encontrado para $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{BClN}_3\text{O}_5$ m/z 394,3 (M - 18 + H), 376,3 (M - 2x18 + H); ESI⁻ MS m/z 410,4 (M - H), 392,4 (M - 18 - H).

15

Ejemplo 33-A: preparación de hidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-[[2-(4-fluorofenil)etil]carbamoyl]piperidin-4-il)hexanoico

20



25

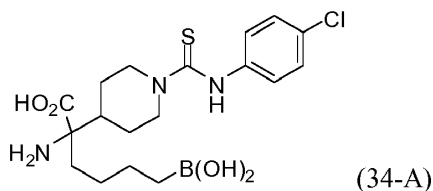
Hidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-[[2-(4-fluorofenil)etil]carbamoyl]piperidin-4-il)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 31-A, excepto que el 4-fluorofenilo isocianato se usa en lugar de 1-cloro-4-(isocianatometil)-benceno. $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 400 MHz) δ 7,12 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 5,6$ Hz, 2 H), 6,97 (t, J = 8,8 Hz, 2 H), 3,80 (bt, J = 12,8 Hz, 2 H), 3,27 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 2,65 (m, 4 H), 1,99 (bt, J = 12,8 Hz, 1 H), 1,81 (m, 2 H), 1,73 (bd, J = 12,8 Hz, 1 H), 1,49 (bd, J = 12,4 Hz, 1 H), 1,40-1,23 (m, 4 H), 1,20-0,95 (m, 2 H), 0,70 (t, J = 7,6 Hz, 2 H). ESI⁺ MS encontrado para $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{BFN}_3\text{O}_5$ m/z 406,4 (M - 18 + H), 388,3 (M - 2x18 + H); ESI⁻ MS m/z 422,5 (M - H), 404,5 (M - 18 - H).

30

35

Ejemplo 34-A: preparación de hidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-[[4-clorofenil]amino]carbonotioil]piperidin-4-il)hexanoico

40



45

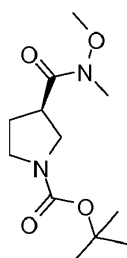
Hidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-[[4-clorofenil]amino]carbonotioil]piperidin-4-il)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 31-A, excepto que el 4-clorofenilo isotiocianato se usa en lugar de 1-cloro-4-(isocianatometil)-benceno y las fracciones del producto limpias aisladas a partir de purificación por HPLC se manejan de la siguiente manera. Las fracciones agrupadas se concentran a presión reducida a 35 °C para eliminar acetonitrilo y se congelaron antes de la liofilización para eliminar agua. El residuo se toma en ~HCl 1 N (10 mL) y se congela y se liofiliza. Una vez más, el residuo se toma en ~HCl 1 N (10 mL) y se congela y se liofiliza para dar el compuesto del título. $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 400 MHz) δ 7,31 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 4,70 (m, 2 H), 3,08 (bt, J = 13,2 Hz, 2 H), 2,20 (bt, J = 12,4 Hz, 1 H), 1,87 (m, 3 H), 1,65 (bd, J = 13,2 Hz, 1 H), 1,53 (qd, $J_1 = 12,8$ Hz, $J_2 = 3,6$ Hz, 1 H), 1,33 (m, 4 H), 1,14 (m, 1 H), 0,70 (t, J = 7,6 Hz, 2 H). ESI⁺ MS encontrado para $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{BClN}_3\text{O}_4\text{S}$ m/z 410,4 (M - 18 + H); ESI⁻ MS m/z 426,5 (M - H), 408,4 (M - 18 - H).

50

55

Ejemplo 35-A: preparación de hidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-((S)-1-(4-clorofenilcarbamotioil) -pírrolidin-3-il)hexanoico

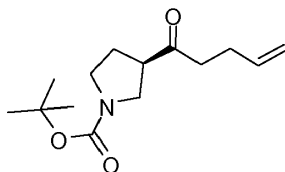
60



65

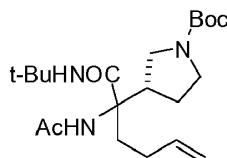
Etapa 1: terc-Butil (3R)-3-[metoxi(metil)carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato

En un matraz de fondo redondo de 500 ml bajo una presión positiva de nitrógeno, se añadió una solución de cloruro de metileno (125 mL) de ácido (R)-N-Boc-pirrolidina-3-carboxílico (7,00 g, 0,0325 mol). Esta solución se enfrió hasta 0 °C usando un baño de hielo/agua y se trató secuencialmente con, N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida hidrocloreto (7,48 g, 0,0390 mol) y 1-hidroxibenzotriazol (5,29 g, 0,0391 mol) en porciones individuales. Después de la adición de los agentes de acoplamiento, la mezcla de reacción se volvió turbia, pero al agitar aún más se obtuvo una solución clara. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 20 min se cargó después con hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (4,78 g, 0,0490 mol) y trietilamina (13,5 mL, 0,0968 mol). El baño de enfriamiento se eliminó y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente con agitación durante un periodo de 1 h. La solución resultante se diluyó con diclorometano (600 mL) y HCl 1 N (1000 mL), se mezcló bien y se separó. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (300 mL) y cloruro de sodio saturado acuoso (300 mL), después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar terc-butil (3R)-3-[metoxi(metil)carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato como un aceite incoloro (7,00 g; 83 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,73 (s, 3 H), 3,60 - 3,37 (m, 4 H), 3,21 (s, 3 H), 2,35 - 2,09 (m, 3 H), 1,47 (s, 9 H); ESI MS encontrado para C₁₂H₂₂N₂O₄ m/z [159,1 (M + 1-Boc)]



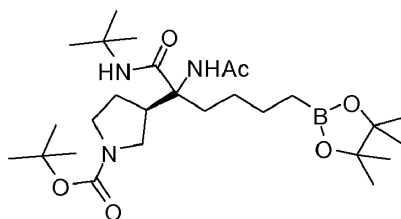
Etapa 2: terc-butil (3R)-3-hex-5-enoilpirrolidina-1-carboxilato

En un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 500 ml, una solución de terc-butil (3R)-3-[metoxi(metil)carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato (7,00 g, 27,1 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) se enfrió hasta 0 °C y se trató con 0,5 M solución de THF de bromuro de 3-butenilmagnesio (130 mL, 65 mmol) a través de un embudo de adición de compensación de presión durante un periodo de 20 minutos. Una vez que la adición se completó, el baño de enfriamiento se eliminó y la mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó por unas 4 h adicionales. La mezcla de reacción se apagó cuidadosamente con HCl 1 N (300 mL) y se agitó por unos 20 min adicionales. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta un aceite amarillo. La purificación del producto crudo por cromatografía rápida de columna (gel de sílice, 10 % acetato de etilo en hexanos) proporcionó terc-butil (3R)-3-hex-5-enoilpirrolidina-1-carboxilato (6,62 g; 96 %) como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,73 - 5,69 (m, 1 H), 4,99 - 4,91 (m, 2 H), 3,61 - 3,42 (m, 2 H), 3,13 - 3,05 (m, 1 H), 2,50 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,26 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,11 - 1,90 (m, 3 H), 1,38 (s, 9 H); ESI MS encontrado para C₁₄H₂₃NO₃ m/z [154,1 (M+1-Boc)].



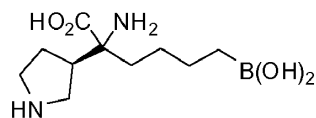
Etapa 3: 2-acetamido-N-terc-butil-2-[(3R)-1-terc-butylcarboxilpirrolidin-3-il]hex-5-enamida

Una solución de terc-butil (3R)-3-hex-5-enoilpirrolidina-1-carboxilato (1,00 g, 3,95 mmol), acetato de amonio (761 mg, 9,87 mmol) y terc-butil isocianuro (2 mL, 30 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (2 mL) se selló en un vial de microondas de 10 ml. La mezcla de reacción se irradió en un microondas CEM a 85 °C por 1,5 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la solución se diluyó con acetato de etilo (75 mL) y se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (30 mL), agua (30 ml) y cloruro de sodio saturado acuoso (30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía rápida de columna (gel de sílice, eluyendo con 20 % acetato de etilo en hexanos) proporcionó material de partida recuperado (0,265 g, 27 %) y 2-acetamido-N-terc-butil-2-[(3R)-1-terc-butylcarboxilpirrolidin-3-il]hex-5-enamida como una mezcla de diastereómeros (1,06 g, 68 %); ESI MS encontrado para C₂₁H₃₇N₃O₄ m/z.



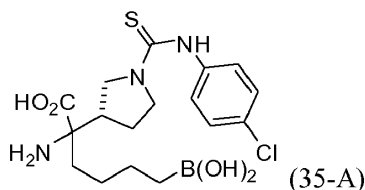
Etapa 4: terc-butil (3R)-3-[1-acetamido-1-(terc-butylcarbamoil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)]pentil]pirrolidina-1-carboxilato

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, una solución de bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio(I) dicloruro (92 mg, 0,14 mmol) y 1,2-bis(difenilfosfino)etano (117 mg, 0,294 mmol) en tetrahidrofurano (12 mL) se agitó por 5 min antes del enfriamiento hasta 0 °C usando un baño de hielo/agua. Después de 15 min, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (600 µL, 4 mmol) se añadió en una sola porción a través de una jeringa. Después de unos 5 min adicionales a 0 °C la solución se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó por unos 15 min adicionales. La reacción se enfrió después una vez más en un baño de hielo/agua y se agitó por 10 min. A partir de un matraz separado, una solución de THF (4 mL) de 2-acetamido-N-terc-butil-2-[(3R)-1-terc-butylcarboxilpirrolidin-3-il]hex-5-enamida (1,06 g, 2,68 mmol) en tetrahidrofurano (4 mL) se transfirió a través de una jeringa en la mezcla de reacción mientras seguía agitándose a 0 °C por 10 minutos. Después, la mezcla de reacción fría se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó por unas 4 horas adicionales, antes de apagar la reacción vertiéndola en una solución de bicarbonato de sodio saturado acuoso (20 mL) y acetato de etilo (20 mL). Después de la extracción, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo otra vez usando acetato de etilo (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar terc-butil (3R)-3-[1-acetamido-1-(terc-butylcarbamoyl)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pentil]pirrolidina-1-carboxilato (1,46 g) como un aceite, el cual se usó sin purificación adicional. ESI MS encontrado para C₂₇H₅₀BN₃O₆ m/z 524,5 (M+H)⁺; 522,7 (M-H)⁻.



Etapa 5: ácido (R)-2-amino-6-borono-2-((R)-pirrolidin-3-il)hexanoico

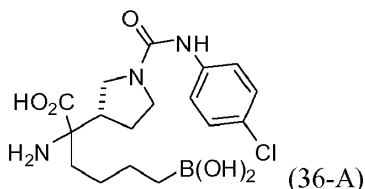
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, terc-butyl (3R)-3-[1-acetamido-1-(terc-butylcarbamoyl)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pentil]pirrolidina-1-carboxilato (1,41 g, 2,69 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (10 mL). A esta solución se añadió una solución de cloruro de hidrógeno acuosa 6M (10 mL) en una sola porción y la reacción se calentó bajo condiciones de reflujo por 18 h. Al final de 18 horas la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente antes de la dilución con agua (10 mL). La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (20 mL) y se concentró al vacío antes de la liofilización para proporcionar dihidrocloruro del ácido (R)-2-amino-6-borono-2-((R)-pirrolidin-3-il)hexanoico (0,657 g) como una mezcla de diastereómeros. La espuma cruda se usó sin purificación en la siguiente etapa. ESI MS encontrado para C₁₀H₂₁BN₂O₄ m/z 227,2 (M+H-agua)⁺.



Etapa 6: hidrocloreuro del ácido 2-amino-6-borono-2-((S)-1-(4-clorofenilcarbamotioil)pirrolidin-3-il)hexanoico

Una solución de ácido (R)-2-amino-6-borono-2-((R)-pirrolidin-3-il)hexanoico (200 mg, 0,8 mmol) y trietilamina (700 mg, 6 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 mL, 50 mmol) se trató con 4-clorofenilo isotiocianato (300 mg, 1,8 mmol) en una sola porción. Después de agitar a temperatura ambiente por 30 min, la reacción se diluyó con HCl 1 N (20 mL) y se lavó con acetato de etilo (20 mL). La solución acuosa se concentró y se purificó por HPLC para dar hidrocloreuro del ácido 2-amino-6-borono-2-((S)-1-(4-clorofenilcarbamotioil)pirrolidin-3-il)hexanoico (81 mg, 20 %). ¹H NMR (400 MHz, D₂O, Mezcla de diastereoisómeros) δ 7,40-7,23 (m, 4 H), 4,29 - 3,46 (m, 4 H), 2,95-2,81 (m, 1 H), 2,41 - 1,76 (m, 4 H), 1,58-1,40 (br. m, 2 H), 1,36-1,20 (br. m, 1 H), 0,90 - 0,80 (br. m, 2 H); MS ESI encontrado para C₁₇H₂₅BClN₃O₄S m/z (M-agua+H)⁺ 396,2; MS (ESI-) m/z (M-H)⁻ 412,3, (M-agua-H)⁻ 394,3

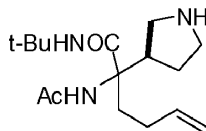
Ejemplo 36-A: preparación de hidrocloreuro del ácido 2-amino-6-borono-2-((S)-1-(4-clorofenilcarbamoyl)pirrolidin-3-il)hexanoico



Una solución de ácido (R)-2-amino-6-borono-2-((R)-pirrolidin-3-il)hexanoico (Ejemplo 35-A, Etapa 5, 200 mg, 0,8 mmol) y trietilamina (900 µL, 6 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 mL, 50 mmol) se trató con 4-clorobenceno isocianato- (280 mg, 1,8 mmol) en una sola porción. Después de agitar a temperatura ambiente por 30 min, la reacción se diluyó con HCl 1 N (20 mL) y se lavó con acetato de etilo (20 mL). La solución acuosa se concentró y se purificó por HPLC para dar ácido 2-amino-6-borono-2-((S)-1-(4-clorofenilcarbamoyl)pirrolidin-3-il)hexanoico (0,021 g, 6 %). ¹H NMR (400 MHz, D₂O, Mezcla de diastereoisómeros) δ 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,14 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 3,70 - 3,48 (br. m, 2 H), 3,99 - 3,08 (br. m, 2

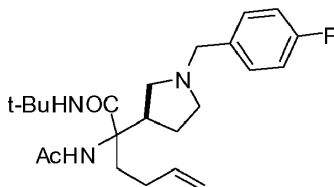
H), 2,79 - 2,65 (br, m, 1 H), 2,30 - 1,75 (br. m, 4 H), 1,54 - 1,44 (br. m, 2 H), 1,35 - 1,27 (br. m, 1 H), 0,87 (t, J = 6,5 Hz, 2H),; MS (ESI+) encontrado para $C_{17}H_{25}ClBN_3O_5$ m/z (M-agua+H)⁺380,2; MS; (M-agua+Na)⁺ 403,3

Ejemplo 37-A: preparacion de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-((S)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-3-il)hexanoico



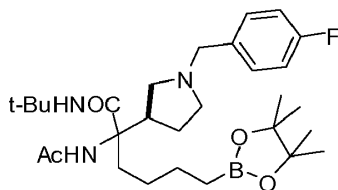
Etapa 1: 2-acetamido-N-terc-butil-2-((R)-pirrolidin-3-il)hex-5-enamida

A un matraz de fondo redondo de 100 mL que contiene una solución de 2-acetamido-N-terc-butil-2-[(3R)-1-terc-butilcarboxilpirrolidin-3-il]hex-5-enamida (Ejemplo 35-A, Etapa 3, 1,42 g, 3,59 mmol) en cloruro de metileno (20 mL, 300 mmol) se añadió ácido trifluoroacético (2,4 mL, 31 mmol) en una sola porción a través de una jeringa. Después de agitar por 4 h, la solución se vertió en bicarbonato de sodio saturado acuoso (100 mL) y la capa acuosa se extrajo con 10 % TFE en DCM (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar 2-acetamido-N-terc-butil-2-[(3R)-pirrolidin-3-il]hex-5-enamida (0,95 g, 90 %) como un aceite amarillo claro. Usado sin purificación adicional en la etapa posterior. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, mezcla de diastereoisómeros) δ 7,80 (br. s, 0,5 H), 7,60 (br. s, 0,5 H), 7,45 (br. s, 0,5 H), 1,96 - 1,65 (br. s, 0,5 H), 1,80-1,55 (m, 4 H), 1,36-1,34 (2x s, 9 H),; ESI MS encontrado para $C_{16}H_{29}N_3O_2$ m/z 296,3 (M+H)⁺.



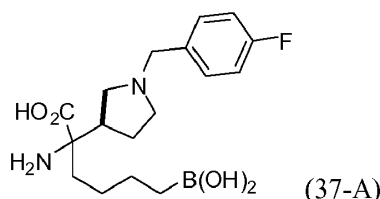
Etapa 2: 2-acetamido-N-terc-butil-2-((R)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-3-il)hex-5-enamida

Una solución de 2-acetamido-N-terc-butil-2-[(3R)-pirrolidin-3-il]hex-5-enamida (315 mg, 1,07 mmol), 4-fluorobenzaldehído (140 μ L, 1,3 mmol) y ácido acético (60 μ L, 1 mmol) en cloruro de metileno (10 mL, 200 mmol) se agitó por 10 minutos antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (377 mg, 1,78 mmol) en una sola porción. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la reacción se apagó con NaOH 1 N (10 mL). La capa orgánica así obtenida se separó y la capa acuosa se extrajo otra vez con DCM (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar 2-acetamido-N-terc-butil-2-((R)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-3-il)hex-5-enamida (0,387 g, 89,9 %) como un aceite. El aceite se usó en la siguiente etapa sin purificación. ESI MS encontrado para $C_{23}H_{34}FN_3O_2$ m/z 404,3 (M+H)⁺.



Etapa 3: 2-acetamido-N-terc-butil-2-((R)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-3-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanamida

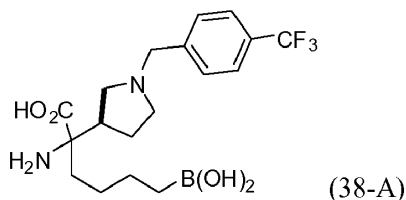
Una solución de bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio(I) dicloruro (35,0 mg, 0,0520 mmol) y 1,2-bis(difenilfosfino)-etano (44 mg, 0,11 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL, 60 mmol) se enfrió hasta 0 °C. Después de agitar por 10 min 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (120 μ L, 0,83 mmol) se añadió en una sola porción a través de una jeringa y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 5 min antes de calentar hasta la temperatura ambiente y agitar unos 15 min adicionales. La mezcla de reacción se volvió a enfriar hasta 0 °C y se trató con 2-acetamido-N-terc-butil-2-[(3R)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-3-il]hex-5-enamida (210 mg, 0,52 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL, 40 mmol) en una sola porción. Después de agitar por 10 min a 0 °C, la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó un adicional 4 h. La mezcla se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso, se extrajo con DCM (3 x 50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar 2-acetamido-N-terc-butil-2-((R)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-3-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanamida como un aceite naranja claro que se usó sin purificación adicional. ESI MS encontrado para $C_{29}H_{47}BFN_3O_4$ m/z 532,3 (M+H)⁺



Etapa 4: dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-((R)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-3-il)hexanoico

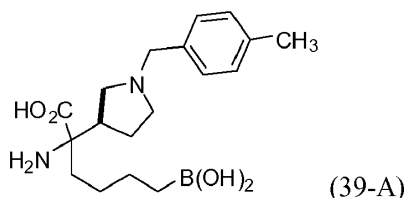
Una solución acuosa de 2-acetamido-N-terc-butil-2-((R)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-3-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanamida (0,280 g, 0,527 mmol) en cloruro de hidrógeno 6M (10 mL, 60 mmol) se calentó bajo reflujo durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con 20 mL de agua y se lavó con acetato de etilo (20 mL). La capa acuosa se purificó por HPLC (3 inyecciones) usando a 5-20 % acetonitrilo en agua. Las fracciones correspondientes al producto deseado se concentraron y se liofilizaron para dar dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-((R)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-3-il)hexanoico como un polvo blanco, que se volvió aceitoso al exponerse al aire (hidroscópico). (0,003 g, 2 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, mezcla de diastereoisómeros) δ 7,41 (dd, J₁ = 8,1 Hz, J₂ = 6,5 Hz, 2 H), 7,12 (t, J = 8,1 Hz, 2 H), 4,35 - 4,25 (br. m, 2 H), 3,77-3,09 (br. m, 3 H), 2,99-2,60 (br. m, 1 H), 2,39 - 1,57 (br. m, 4 H), 1,34-1,18 (br. m, 2 H), 1,15-1,03 (br. m, 1 H), 0,70-0,61 (m, 2 H); ESI MS encontrado para C₁₇H₂₆BFN₂O₄ m/z 335,3 (M+H-agua)⁺; 351,4 (M-H)⁻; 333,4 (M-H-agua)⁻.

Ejemplo 38-A: preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-((R)-1-(4-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-3-il)hexanoico



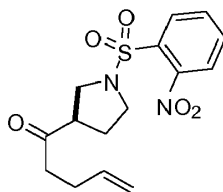
Ácido 2-amino-6-borono-2-((R)-1-(4-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-3-il)hexanoico se preparó de una manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 37-A excepto que 4-trifluorometilbenzaldehído se usó en la Etapa 2, ¹H NMR (400 MHz, D₂O, Mezcla de diastereoisómeros) δ 7,73 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,58 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 4,41 (s, 2 H), 2,82-3,63 (m, 4 H), 2,42 - 1,58 (m, 4 H), 1,38-1,20 (m, 2 H), 1,18-1,03 (m, 1 H), 0,72-0,63 (m, 2 H); ESI MS encontrado para C₁₈H₂₆BF₃N₂O₄ m/z 385,3 (M+H-agua)⁺; 401,4 (M-H)⁻; 383,4 (M-H-agua)⁻.

Ejemplo 39-A: preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-((R)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-3-il)hexanoico.



Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-((R)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-3-il)hexanoico se preparó de una manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 37-A excepto que 4-metilbenzaldehído se usó en la Etapa 2 ¹H NMR (400 MHz, D₂O, Mezcla de diastereoisómeros) δ 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 4,30 - 4,11 (m, 2 H), 3,69 - 3,28 (m, 3 H), 3,24 - 2,66 (m, 2 H), 2,33 - 2,02 (m, 4 H), 1,92 - 1,55 (m, 3H), 1,34 - 1,17 (m, 2 H), 1,15 - 1,00 (m, 1 H), 0,67 - 0,57 (m, 2 H); ESI MS encontrado para C₁₈H₂₉BN₂O₄ m/z 349,5 (M+H)⁺; 331,4 (M+H-agua)⁺; 347,5 (M-H)⁻; 329,4 (M-H-agua)⁻.

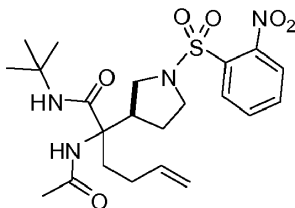
Ejemplo 40-A: preparación de ácido 2-amino-6-borono-2-((R)-1-(2-nitrofenilsulfonyl)pirrolidin-3-il)hexanoico



Etapa 1: (R)-1-(1-(2-nitrofenilsulfonyl)pirrolidin-3-il)pent-4-en-1-ona

A una solución de (R)-terc-butil 3-pent-4-enoilpirrolidina-1-carboxilato (300 mg, 1 mmol) en cloruro de metileno (5 mL, 80 mmol) se añadió ácido trifluoroacético (2 mL, 20 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla de reacción cruda se concentró después para obtener un aceite crudo que se redisolvió en cloruro de metileno (5 mL, 80 mmol) antes de la adición de trietilamina (1 mL, 7 mmol). Esta solución se enfrió a 0 °C antes de agregar cloruro

de 2-nitrobenzenosulfonilo (450 mg, 2,0 mmol) en una sola porción. La mezcla de reacción, que inmediatamente se volvió de color azul, se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Al final de la reacción, la solución se diluyó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (50 mL) para dar dos capas que se separaron. La capa acuosa se extrajo posteriormente con cloruro de metileno (2 x 20 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. Se filtraron y se concentraron para dar un aceite azul, el cual se purificó por cromatografía rápida de columna (gel de sílice, eluyendo con 0-100 % acetato de etilo en hexanos) para dar (R)-1-(1-(2-nitrofenilsulfonil)pirrolidin-3-il)pent-4-en-1-ona (305 mg, 80 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07 - 8,03 (m, 1 H), 7,76 - 7,70 (m, 2 H), 7,66 - 7,62 (m, 1 H), 5,78 (ddt, J₁ = 17,0 Hz, J₂ = 10,4 Hz, J₃ = 6,5 Hz, 1 H), 5,07 - 4,97 (m, 2 H), 3,70 (dd, J₁ = 12,0 Hz, J₂ = 8,0 Hz, 1 H) 3,61 (dd, J₁ = 12,0 Hz, J₂ = 8,1 Hz, 1 H), 3,52 (t, J = 8,1 Hz, 2 H), 3,24 (p, J = 8,0 Hz, 1H), 2,59 (td, J₁ = 7,3 Hz, J₂ = 3,6 Hz, 2 H), 2,32 (q, J = 6,8 Hz, 2 H), 2,24 - 2,16 (m, 1 H), 2,14 - 2,05 (m, 1 H), 1,28 (ddd, J₁ = 17,8 Hz, J₂ = 10,6 Hz, J₃ = 7,3 Hz, 1 H); ESI MS encontrado para C₁₅H₁₈N₂O₅S m/z 339,3 (M+H)⁺.



15

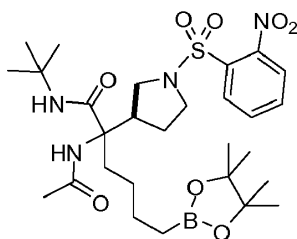
20

Etapa 2: 2-acetamido-N-terc-butil-2-((R)-1-(2-nitrofenilsulfonil)pirrolidin-3-il)hex-5-enamida

Una solución de (R)-1-(1-(2-nitrofenilsulfonil)pirrolidin-3-il)pent-4-en-1-ona (1,03 g, 3,04 mmol) y acetato de amonio (0,548 g, 7,11 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (1,5 mL, 2,0 mmol) se trató con terc-butil isocianuro (1,5 mL, 24 mmol) seguido por agitación a temperatura ambiente. Después de 8 horas, unos 0,5 mL adicionales de isocianato se añadió y la temperatura de la reacción se incrementó a 40 °C. Después de agitar durante la noche a 40 °C, la reacción cruda se particionó entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio saturado acuoso. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró antes de la purificación del aceite crudo por cromatografía rápida de columna (gel de sílice, usando 0-100 % acetato de etilo en hexanos) para dar 2-acetamido-N-terc-butil-2-((R)-1-(2-nitrofenilsulfonil)pirrolidin-3-il)hex-5-enamida (1,00 g, 68,4 %) como una espuma de color marrón. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, mezcla de diastereoisómeros) δ 8,07-8,02 (m, 1 H), 7,81-7,71 (m, 2 H), 7,64 - 7,59 (m, 1 H), 6,85 (2x s, 1 H), 5,98 - 5,63 (br, m, 2 H), 5,06 - 4,95 (m, 2 H), 3,61 - 2,90 (m, 6 H), 2,02-2,00 (2x s, 3 H), 1,95-1,41 (m, 5 H), 1,38 - 1,36 (2x s, 9 H); ESI MS encontrado para C₂₂H₃₂N₄O₆S m/z 481,2 (M+H)⁺; 479,3 (M-H)⁻.

35

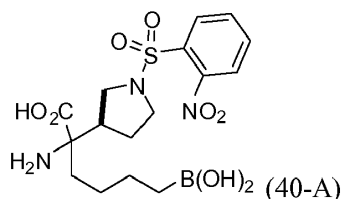
40



Etapa 3: 2-acetamido-N-terc-butil-2-((R)-1-(2-nitrofenilsulfonil)pirrolidin-3-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanamida

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, una solución de bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio(II) dicloruro (72 mg, 0,11 mmol) y 1,2-bis(difenilfosfino)-etano (84 mg, 0,21 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL, 100 mmol) se enfrió hasta 0 °C, se agitó por 15 min y se trató con 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (450 µL, 3,1 mmol). Después de agitación adicional por 5 min el baño de enfriamiento se eliminó y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente con agitación un periodo de 15 min. La mezcla de reacción se volvió a enfriar hasta 0 °C y se trató con una solución de 2-acetamido-N-terc-butil-2-((R)-1-(2-nitrofenilsulfonil)pirrolidin-3-il)hex-5-enamida (1,00 g, 2,08 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL, 20 mmol) añadida en forma de gotas a través de una jeringa. Después de agitar por 5 min a 0 °C la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó hasta que el producto deseado se obtuvo con un buen rendimiento. La mezcla de reacción se apagó vertiendo el crudo en una solución saturada de carbonato de sodio acuoso (50 mL). La capa acuosa se extrajo usando acetato de etilo (3 x 30 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado acuoso (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar 2-acetamido-N-terc-butil-2-((R)-1-(2-nitrofenilsulfonil)pirrolidin-3-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanamida (1,20 g, 94,8 %) como una espuma. El compuesto del título se usó sin purificación adicional. ESI MS encontrado para C₂₈H₄₅N₄O₈BS m/z 609,5 (M+H)⁺; 607,5 (M-H)⁻.

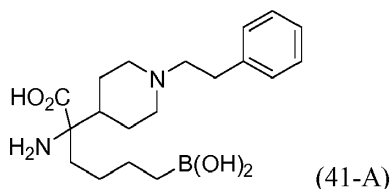
65



Etapa 4: ácido 2-amino-6-borono-2-((R)-1-(2-nitrofenilsulfonyl)pirrolidin-3-il)hexanoico

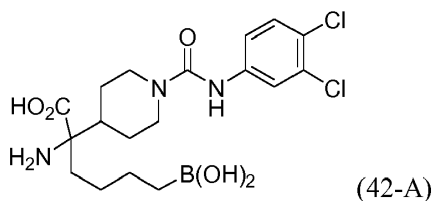
Una solución de 2-acetamido-N-terc-butil-2-((R)-1-(2-nitrofenilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanamida (500 mg, 0,8 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL, 40 mmol) se trató con una solución acuosa 6M de cloruro de hidrógeno (6 mL, 40 mmol) seguido por calentamiento hasta 100 °C por 24 h. Al final del período de 24 horas, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se filtró. El filtrado que se obtuvo se purificó por HPLC usando 5 % - 50 % acetonitrilo en agua durante 30 min. Las fracciones que contenían el producto se concentraron, después se disolvieron en HCl 1N y se congelaron antes de la liofilización para proporcionar ácido 2-amino-6-borono-2-((R)-1-(2-nitrofenilsulfonyl)pirrolidin-3-il)hexanoico (79 mg, 20 %) como una espuma blanca. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, mezcla de diastereoisómeros) δ 8,55 - 8,35 (2 H), 8,05 - 7,98 (m, 2 H), 7,96 - 7,85 (m, 2 H), 5,83 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,70 - 3,14 (m, 4 H), 2,78 - 2,65 (m, 1 H), 2,19 - 1,60 (m, 4 H), 1,47 - 1,23 (m, 3 H), 1,14 - 1,00 (m, 1 H); ESI MS encontrado para C₁₆H₂₄BN₃O₈S m/z 412,1 [M-OH]⁺; 410,2 (M-H₂O)⁻.

Ejemplo 41-A: preparación de ácido 2-amino-6-borono-2-(1-fenilpiperidin-4-il)hexanoico



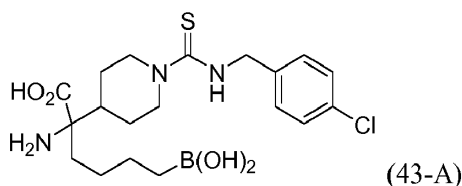
Ácido 2-amino-6-borono-2-(1-fenilpiperidin-4-il)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 118. Excepto que el 3-feniletanal se usa como el aldehído en la Etapa 6, ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 7,35-7,28 (m, 2 H), 7,30-7,20 (m, 3 H), 3,71-3,62 (m, 2H), 3,35-3,25 (m, 2H), 3,04-2,90 (m, 4H), 2,2-2,05 (m, 2H), 1,93-1,75 (m, 4H), 1,55-1,45 (m, 1H), 1,38-1,22 (m, 3H), 1,18-1,05 (m, 1H), 0,69 (t, J = 7,2 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para C₁₉H₃₁BN₂O₄ m/z [363,2 (M + 1)].

Ejemplo 42-A: preparación de ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(3,4-diclorofenilcarbamoil) piperidin-4-il)hexanoico



Ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(3,4-diclorofenilcarbamoil)piperidin-4-il)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 31-A, excepto que el 1,2-dicloro-4-isocianatobenceno se usa como el isocianato. ¹H NMR (D₂O, 500 MHz) δ 7,33-7,25 (m, 2 H), 7,01-6,96 (m, 1H), 4,01 (t, J = 11,4 Hz, 2 H), 2,80 (t, J = 11,1 Hz, 2 H), 2,08-2,01 (m, 1 H), 1,83-1,77 (m, 3H), 1,58-1,51 (m, 1H), 1,47-1,32 (m, 1H), 1,33-1,18 (m, 3H), 1,18-1,04 (m, 2H), 0,65 (t, J = 7,2 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para C₁₈H₂₇BCl₂N₃O₅ m/z [428,5 (M - 18 + 1)].

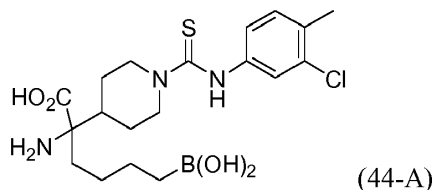
Ejemplo 43-A: preparación de ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(4-clorobencilcarbamoil) piperidin-4-il)hexanoico



Ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(4-clorobencilcarbamoil)piperidin-4-il)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 31-A, excepto que el 1-cloro-4-(isotiocianatometil)benceno se usa como el isocianato. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 4,62 (bs, 2H), 4,59 (m, 2 H), 2,95 (bt, J = 11,4 Hz, 2 H), 2,14 (bt, J = 11,4 Hz, 1 H), 1,85-1,70 (m, 3H), 1,62-1,51 (m, 1H), 1,48-1,00 (m, 6H), 0,63 (t, J = 7,5 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para C₁₉H₂₉BCIN₃O₄S m/z [442,6 (M + 1)].

Ejemplo 44-A: preparación de ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(3-cloro-4-metilfenilcarbamoil)piperidin-4-il)hexanoico

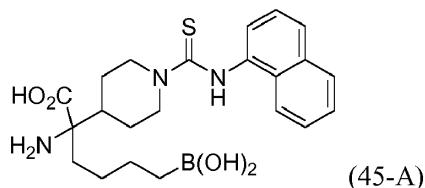
5



10 Ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(3-cloro-4-metilfenilcarbamoil)piperidin-4-il)hexanoico se preparó de una manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 32-A, excepto que el 2-cloro-4-isotiocianato-1-metilbenceno se usa como el isocianato.

Ejemplo 45-A: preparación de ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(naftalen-1-ilcarbamoil)piperidin-4-il)hexanoico

15



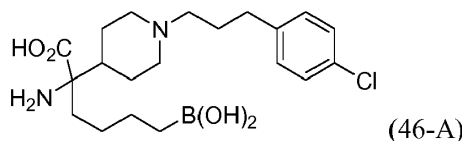
20

25 Ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(naftalen-1-ilcarbamoil)piperidin-4-il)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 32-A, excepto que el 1-isotiocianatonaftaleno se usa como el isocianato. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 7,87-7,78 (m, 2 H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,46-7,37 (m, 3H), 7,22-7,17 (m, 1H), 4,60-4,55 (m, 2H), 3,06 (bt, J = 11,4 Hz, 2 H), 2,20 (bt, J = 11,4 Hz, 1 H), 1,92-1,76 (m, 3H), 1,70-1,50 (m, 2H), 1,40-1,20 (m, 4H), 1,18-1,03 (m, 1H), 0,67 (t, J = 7,2 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para C₂₂H₃₀BN₃O₄S m/z [444,6 (M + 1)].

25

Ejemplo 46-A: preparación de ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(3-(4-clorofenil)propil)piperidin-4-il)hexanoico

30



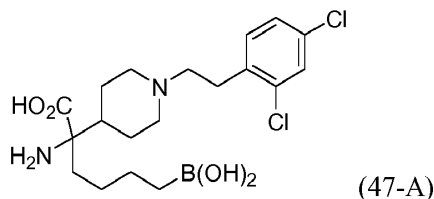
35

40 Ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(3-(4-clorofenil)propil)piperidin-4-il)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 118. Excepto que el 3-(4-clorofenil)propanal se usa como el aldehído en la Etapa 6, ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 3,54-3,45 (m, 2H), 2,97-2,88 (m, 2H), 2,87-2,72 (m, 2H), 2,58-2,50 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 1H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,88-1,62 (m, 6H), 1,48-1,32 (m, 1H), 1,30-1,15 (m, 3H), 1,09-0,98 (m, 1H), 0,60 (t, J = 7,2 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para C₂₀H₃₂BClN₂O₄ m/z [393,6 (M - 18 + 1)].

40

Ejemplo 47-A: preparación de ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(2,4-diclorofenil)propil)piperidin-4-il)hexanoico

45



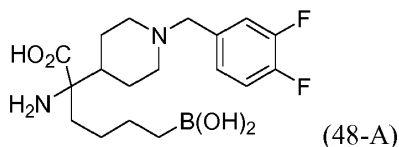
50

55 Ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(2,4-diclorofenil)propil)piperidin-4-il)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 118. Excepto que el 2-(2,4-diclorofenil)acetaldehído se usa como el aldehído en la Etapa 6, ¹H NMR (D₂O, 500 MHz) δ 7,41 (s, 1 H), 7,20 (bs, 2 H), 3,26-3,17 (m, 2H), 3,09-3,01 (m, 2H), 3,00-2,89 (m, 2H), 2,11-2,02 (m, 2H), 1,88-1,70 (m, 4H), 1,51-1,42 (m, 1H), 1,34-1,20 (m, 3H), 1,12-1,02 (m, 1H), 0,67 (t, J = 7,2 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para C₁₉H₂₉BCl₂N₂O₄ m/z [413,6 (M - 18 + 1)].

55

Ejemplo 48-A: preparación de ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(3,4-difluorobencil)propil)piperidin-4-il)hexanoico

60

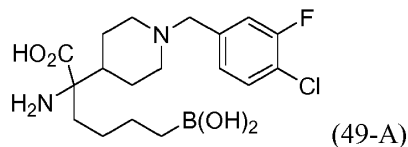


65

65 Ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(3,4-difluorobencil)propil)piperidin-4-il)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 118. Excepto que el 3,4-difluorobenzaldehído se usa como el aldehído en la Etapa 6, ¹H NMR (D₂O, 300 MHz)

δ 7,35-7,05 (m, 3 H), 4,14 (s, 2H), 3,50-3,36 (m, 2H), 2,94-2,84 (m, 2H), 2,16-1,95 (m, 2H), 1,86-1,54 (m, 4H), 1,50-1,35 (m, 1H), 1,36-1,14 (m, 3H), 1,14-0,97 (m, 1H), 0,65 (t, J = 7,2 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $C_{18}H_{27}BF_2N_2O_4$ m/z [385,1 (M + 1)].

5 Ejemplo 49-A: preparación de ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(4-cloro-3-fluorobencil)piperidin-4-il)hexanoico

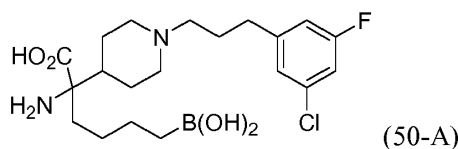


10

Ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(4-cloro-3-fluorobencil)piperidin-4-il)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 118. Excepto que el 4-cloro-3-fluoro benzaldehído se usa como el aldehído en la Etapa 6, 1H NMR (D_2O , 300 MHz) δ 7,51-7,43 (m, 1 H), 7,32-7,23 (m, 1H), 7,22-7,10 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,51-3,38 (m, 2H), 2,98-2,82 (m, 2H), 2,18-1,94 (m, 2H), 1,88-1,61 (m, 4H), 1,50-1,32 (m, 1H), 1,33-1,14 (m, 3H), 1,13-0,96 (m, 1H), 0,61 (t, J = 7,2 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $C_{18}H_{27}BClFN_2O_4$ m/z [401,2 (M + 1)].

15

Ejemplo 50-A: preparación de ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(3-(3-cloro-5-fluorofenil)propil)piperidin-4-il)hexanoico



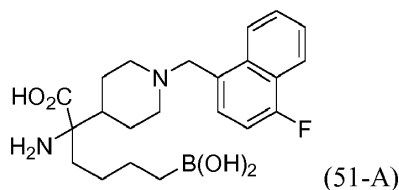
20

Ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(3-(3-cloro-5-fluorofenil)propil)piperidin-4-il)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 118. Excepto que el 3-(3-cloro-5-fluorofenil)propanal se usa como el aldehído en la Etapa 6, 1H NMR (D_2O , 300 MHz) δ 7,01-6,91 (m, 2H), 6,86-6,78 (m, 1H), 3,55-3,45 (m, 2H), 2,97-2,85 (m, 2H), 2,86-2,74 (m, 2H), 2,60-2,49 (m, 2H), 2,09-1,60 (m, 8H), 1,48-1,35 (m, 1H), 1,35-1,15 (m, 3H), 1,10-0,97 (m, 1H), 0,62 (t, J = 7,5 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $C_{20}H_{31}BClFN_2O_4$ m/z [429,5 (M + 1)].

25

30

Ejemplo 51-A: preparación de ácido 2-amino-6-borono-2-(1-((4-fluoronaftalen-1-il)metil)piperidin-4-il)hexanoico



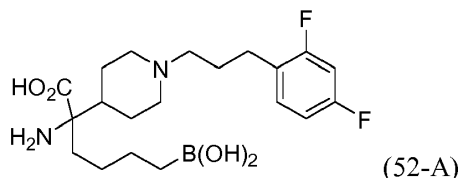
35

Ácido 2-amino-6-borono-2-(1-((4-fluoronaftalen-1-il)metil)piperidin-4-il)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 118. Excepto que el 4-fluoro-1-naftaldehído se usa como el aldehído en la Etapa 6, 1H NMR (D_2O , 300 MHz) δ 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,64-7,44 (m, 3H), 7,10 (t, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,60 (bs, 2H), 3,51-3,40 (m, 2H), 3,11-2,97 (m, 2H), 2,20-2,04 (m, 1H), 2,00-1,85 (m, 1H), 1,80-1,60 (m, 4H), 1,46-1,31 (m, 1H), 1,30-1,10 (m, 3H), 1,10-0,95 (m, 1H), 0,59 (t, J = 7,2 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $C_{22}H_{30}BFN_2O_4$ m/z [417,1 (M + 1)].

40

45

Ejemplo 52-A: preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(3-(2,4-difluorofenil)propil) piperidin-4-il)hexanoico



50

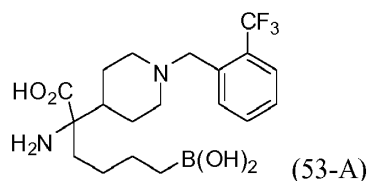
Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(3-(2,4-difluorofenil)propil) piperidin-4-il)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 118. Excepto que el 3-(2,4-difluorofenil)propanal se usa como el aldehído en la Etapa 6, 1H NMR (D_2O , 500 MHz) δ 7,22-7,15 (m, 1), 6,88-6,70 (m, 2H), 3,60-3,49 (m, 2H), 3,05-3,94 (m, 2H), 2,93-2,83 (m, 2H), 2,66-2,58 (m, 2H), 2,15-2,02 (m, 2H), 1,98-1,70 (m, 6H), 1,50-1,41 (m, 1H), 1,39-1,25 (m, 3H), 1,15-1,05 (m, 1H), 0,70 (t, J = 7,2 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $C_{20}H_{31}BF_2N_2O_4$ m/z [395,7 (M + 1-18)].

55

60

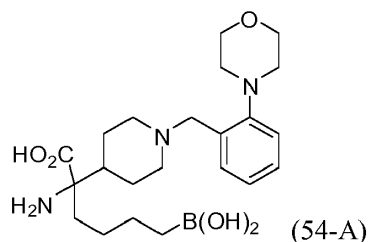
Ejemplo 53-A: preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(2-(trifluorometil)bencil) piperidin-4-il)hexanoico

65



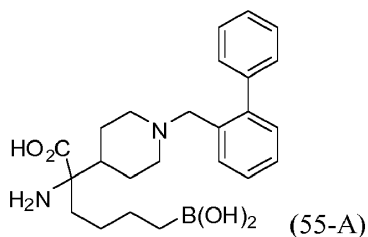
10 Ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(2-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 118. Excepto que el 2-(trifluorometil)benzaldehído se usa como el aldehído en la Etapa 6, ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 7,79-7,74 (m, 1H), 7,67-7,52 (m, 3H), 4,39 (s, 2H), 3,62-3,48 (m, 2H), 3,14-3,00 (m, 2H), 2,15-1,95 (m, 2H), 1,87-1,65 (m, 4H), 1,55-1,38 (m, 1H), 1,35-1,20 (m, 3H), 1,15-0,96 (m, 1H), 0,65 (t, J = 7,5 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para C₁₉H₂₈BF₃N₂O₄ m/z [417,2 (M + 1)].

15 Ejemplo 54-A: preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(2-morfolinobencil)piperidin-4-il)hexanoico



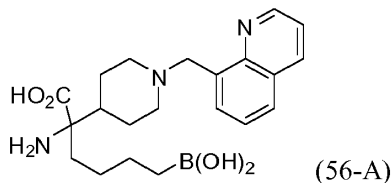
25 Ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(2-morfolinobencil)piperidin-4-il)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 118. Excepto que el 2-morfolinobenzaldehído se usa como el aldehído en la Etapa 6, ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 7,43 (dd, J₁ = 8,7 Hz, J₂ = 1,5 Hz, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,18 (dd, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 1,2 Hz, 1 H), 4,32 (s, 2H), 3,82-3,75 (m, 4H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,10-2,95 (m, 2H), 3,90-3,82 (m, 4H), 2,18-1,98 (m, 2H), 1,89-1,70 (m, 4H), 1,50-1,35 (m, 1H), 1,35-1,20 (m, 3H), 1,15-0,99 (m, 1H), 0,64 (t, J = 7,2 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para C₂₂H₃₆BN₃O₅ m/z [434,1 (M + 1)].

30 Ejemplo 55-A: preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-2-(1-(bifenil-2-ilmetil)piperidin-4-il)-6-borono-hexanoico



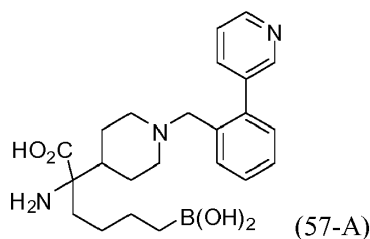
40 Ácido 2-amino-2-(1-(bifenil-2-ilmetil)piperidin-4-il)-6-borono-hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 118. Excepto que el bifenil-2-carbaldehído se usa como el aldehído en la Etapa 6, ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 7,53-7,24 (m, 9H), 4,29 (s, 2H), 3,32-3,18 (m, 2H), 2,58-2,42 (m, 2H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,73-1,52 (m, 4H), 1,52-1,48 (m, 1H), 1,35-1,10 (m, 3H), 1,10-0,95 (m, 1H), 0,62 (t, J = 7,2 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para C₂₄H₃₃BN₂O₄ m/z [425,2 (M + 1)].

45 Ejemplo 56-A: preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(quinolin-8-ilmetil)piperidin-4-il)hexanoico



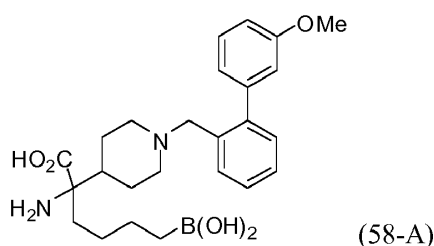
55 Ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(quinolin-8-ilmetil)piperidin-4-il)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 118. Excepto que el quinolina-8-carbaldehído se usa como el aldehído en la Etapa 6, ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 8,98 (bd, J = 4,3 Hz, 1 H), 8,82 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 8,21 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,89-7,75 (m, 4H), 4,85 (s, 2H), 3,65-3,50 (m, 2H), 3,20-3,03 (m, 2H), 2,22-2,08 (m, 1H), 2,10-1,96 (m, 1H), 1,88-1,65 (m, 4H), 1,54-1,38 (m, 1H), 1,38-1,17 (m, 3H), 1,15-0,99 (m, 1H), 0,67 (t, J = 7,5 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para C₂₁H₃₀BN₃O₄ m/z [400,5 (M + 1)].

60 Ejemplo 57-A: preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(2-(piridin-3-il)bencil)piperidin-4-il)hexanoico



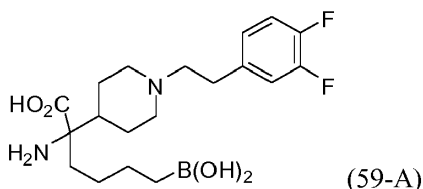
10 Ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(2-(piridin-3-il)bencil)piperidin-4-il)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 118. Excepto que el 2-(piridin-3-il)benzaldehído se usa como el aldehído en la Etapa 6, ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 8,82-8,75 (m, 2 H), 8,56-8,50 (m, 1 H), 8,12-8,05 (m, 1 H), 7,65-7,53 (m, 3H), 7,38-7,34 (m, 1 H), 4,25 (s, 2 H), 3,44-3,35 (m, 2 H), 2,68-2,51 (m, 2 H), 1,96-1,80 (m, 2H), 1,70-1,52 (m, 4 H), 1,52-1,48 (m, 1H), 1,35-1,10 (m, 3 H), 1,10-0,95 (m, 1H), 0,66 (t, J = 7,5 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para C₂₃H₃₂BN₃O₄m/z [426,3 (M + 1)].

15 Ejemplo 58-A: preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-((3'-metoxibifenil-2-il)metil)piperidin-4-il)hexanoico



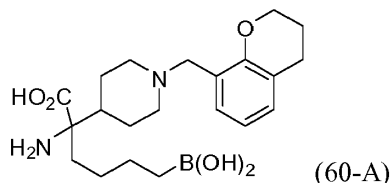
25 Ácido 2-amino-6-borono-2-(1-((3'-metoxibifenil-2-il)metil)piperidin-4-il)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 118. Excepto que el 3'-metoxibifenil-2-carbaldehído se usa como el aldehído en la Etapa 6, ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 7,52-7,28 (m, 5H), 7,00-6,83 (m, 3H), 4,28 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,32-3,22 (m, 2H), 2,60-2,45 (m, 2H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,70-1,50 (m, 4H), 1,38-1,10 (m, 4H), 1,10-0,94 (m, 1H), 0,62 (t, J = 7,5 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para C₂₅H₃₅BN₂O₅ m/z [455,4 (M + 1)].

35 Ejemplo 59-A: preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(3,4-difluorofenil)metil)piperidin-4-il)hexanoico



45 Ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(3,4-difluorofenil)metil)piperidin-4-il)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 118. Excepto que el 2-(3,4-difluorofenil)acetaldehído se usa como el aldehído en la Etapa 6, ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 7,15-7,03 (m, 2H), 6,97-6,90 (m, 1H), 3,63-3,51 (m, 2H), 3,28-3,15 (m, 2H), 2,99-2,80 (m, 4H), 2,10-1,97 (m, 2H), 1,87-1,63 (m, 4H), 1,52-1,35 (m, 1H), 1,35-1,15 (m, 3H), 1,14-0,98 (m, 1H), 0,65 (t, J = 7,2 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para C₁₉H₂₉BF₂N₂O₄ m/z [399,2 (M + 1)].

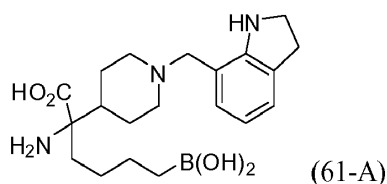
50 Ejemplo 60-A: preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(croman-8-ilmetil)piperidin-4-il)hexanoico



60 Ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(croman-8-ilmetil)piperidin-4-il)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 118. Excepto que el croman-8-carbaldehído se usa como el aldehído en la Etapa 6, ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 7,12 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,06 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,80 (dd, J₁ = 8,2 Hz, J₂ = 8,2 Hz, 1H), 4,17-4,09 (m, 4 H), 3,52-3,42 (m, 2 H), 3,00-2,86 (m, 2 H), 2,71-2,64 (m, 2 H), 2,09-1,95 (m, 2 H), 1,91-1,64 (m, 6 H), 1,49-1,34 (m, 1 H), 1,35-1,18 (m, 3 H), 1,16-0,99 (m, 1 H), 0,64 (t, J = 7,5 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para C₂₁H₃₃BN₂O₅ m/z [405,3 (M + 1)].

65 Ejemplo 61-A: preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(indolin-7-ilmetil)piperidin-4-il)hexanoico

5



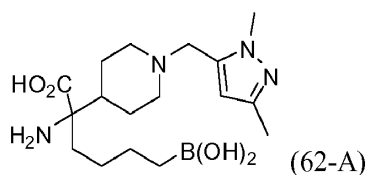
10

Ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(indolin-7-ilmetil)piperidin-4-il)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 118. Excepto que el indolina-7-carbaldehído se usa como el aldehído en la Etapa 6, $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 7,54 -7,36 (m, 3 H), 4,30 (s, 2 H), 3,80 (t, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 3,60 -3,45 (m, 2H), 3,25 (t, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 3,11-2,95 (m, 2 H), 2,13-1,98 (m, 2 H), 1,90 -1,65 (m, 4 H), 1,50-1,35 (m, 1 H), 1,38-1,14 (m, 3 H), 1,16-0,99 (m, 1 H), 0,66 (t, $J = 7,2$ Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{BN}_3\text{O}_4$ m/z [390,3 (M + 1)].

15

Ejemplo 62-A: preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil)piperidin-4-il)hexanoico

20



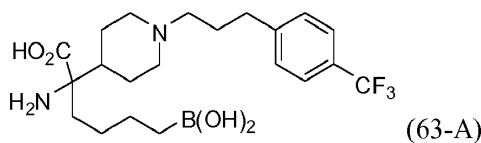
25

Ácido 2-amino-6-borono-2-(1-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil)piperidin-4-il)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 118. Excepto que el 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carbaldehído se usa como el aldehído en la Etapa 6, $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 6,30 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,58-3,47 (m, 2H), 3,07-2,94 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,11-2,00 (m, 2H), 1,90-1,68 (m, 4H), 1,51-1,4 (m, 1H), 1,36-1,22 (m, 3H), 1,18-1,04 (m, 1H), 0,66 (t, $J = 7,2$ Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{BN}_4\text{O}_4$ m/z [367,4 (M + 1)].

30

Ejemplo 63-A: preparación de dihidrocloruro de ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)piperidin-4-il)hexanoico

35



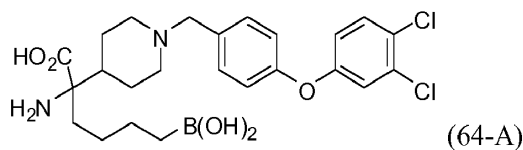
40

Ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)piperidin-4-il)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 118. Excepto que el 3-(4-(trifluorometil)fenil)propanal se usa como el aldehído en la Etapa 6, $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 7,56 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,32 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 3,60-3,47 (m, 2 H), 3,03-2,92 (m, 2 H), 2,92 -2,75 (m, 2 H), 2,72 -2,61 (m, 2 H), 2,11 -1,88 (m, 4 H), 1,90 -1,64 (m, 4 H), 1,52-1,35 (m, 1 H), 1,35-1,15 (m, 3 H), 1,16-0,99 (m, 1 H), 0,65 (t, $J = 7,2$ Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{BF}_3\text{N}_2\text{O}_4$ m/z [445,2 (M + 1)].

45

Ejemplo 64-A: preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(4-(3,4-diclorofenoxi)encil)piperidin-4-il)hexanoico

50

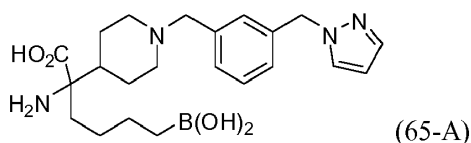


55

Ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(4-(3,4-diclorofenoxi)encil)piperidin-4-il)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 118. Excepto que el 4-(3,4-diclorofenoxi)benzaldehído se usa como el aldehído en la Etapa 6, $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 7,44 -7,36 (m, 2 H), 7,20 -7,03 (m, 4 H), 6,89 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 3,0$ Hz, 1 H), 4,14 (s, 2 H), 3,54 -3,48 (m, 2 H), 2,98 -2,84 (m, 2 H), 2,10 -1,95 (m, 2 H), 1,85-1,64 (m, 4 H), 1,50-1,32 (m, 1 H), 1,35-1,18 (m, 3 H), 1,16-1,01 (m, 1 H), 0,66 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{BCl}_2\text{N}_2\text{O}_5$ m/z [509,3 (M + 1), 511,3 (M + 1)].

60

Ejemplo 65-A: preparación de dihidrocloruro del ácido 2-(1-(3-((1H-pirazol-1-il)metil)encil)piperidin-4-il)-2-amino-6-borohexanoico

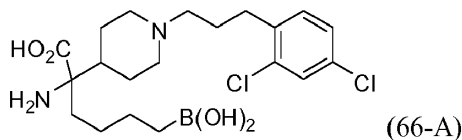


65

Ácido 2-(1-(3-((1H-pirazol-1-il)metil)encil)piperidin-4-il)-2-amino-6-borohexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 118. Excepto que el 3-((1H-pirazol-1-il)metil)benzaldehído se usa como el aldehído en la Etapa 6,

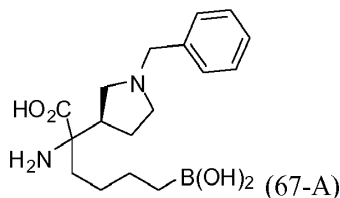
$^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 7,82 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), δ 7,66 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 7,41-7,18 (m, 4 H), 6,41 (dd, $J_1 = 2,6$ Hz, $J_2 = 2,6$ Hz, 1 H), 5,39 (s, 2H), 4,15 (s, 2 H), 3,50 -3,38 (m, 2 H), 2,97-2,82 (m, 2 H), 2,15-1,92 (m, 2 H), 1,87-1,62 (m, 4 H), 1,49-1,32 (m, 1 H), 1,35-1,18 (m, 3 H), 1,16-0,99 (m, 1 H), 0,64 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{BN}_2\text{O}_4$ m/z [429,3 ($M + 1$)].

Ejemplo 66-A: preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(3-(2,4-diclorofenil)propil) piperidin-4-il)hexanoico



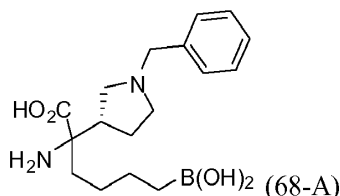
Ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(3-(2,4-diclorofenil)propil)piperidin-4-il)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 118. Excepto que el 3-(2,4-diclorofenil)propanal se usa como el aldehído en la Etapa 6, $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 500 MHz) δ 7,42 (s, 1 H), 7,22 (bs, 2 H), 3,65 -3,55 (m, 2 H), 3,14 -3,05 (m, 2 H), 3,00 -2,97 (m, 2 H), 2,75 - 2,67 (m, 2 H), 2,29-2,19 (m, 1 H), 2,17- 2,08 (m, 1 H), 2,02 -1,79 (m, 6 H), 1,62 -1,50 (m, 1 H), 1,45-1,29 (m, 3 H), 1,21-1,10 (m, 1 H), 0,63 (t, $J = 7,2$ Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{BCl}_2\text{N}_2\text{O}_4$ m/z [427,7 ($M + 1 - 18$)].

Ejemplo 67-A: preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-2-((R)-1-bencilpirrolidin-3-il)-6-borono-hexanoico



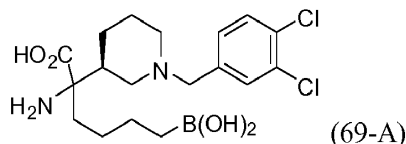
Dihidrocloruro del ácido 2-amino-2-((R)-1-bencilpirrolidin-3-il)-6-borono-hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 118. Excepto que el ácido (R)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidina-3-carboxílico se usa como el ácido carboxílico en la Etapa 1. ESI MS encontrado para $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{BN}_2\text{O}_4$ m/z [335,2 ($M + 1$)].

Ejemplo 68-A: preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-2-((S)-1-bencilpirrolidin-3-il)-6-borono-hexanoico



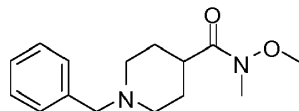
Dihidrocloruro del ácido 2-amino-2-((S)-1-bencilpirrolidin-3-il)-6-borono-hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 118. Excepto que el ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidina-3-carboxílico se usa como el ácido carboxílico en la Etapa 1. ESI MS encontrado para $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{BN}_2\text{O}_4$ m/z [335,1 ($M + 1$)].

Ejemplo 69-A: preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-((S)-1-(3,4-diclorobencil)piperidin-3-il)hexanoico



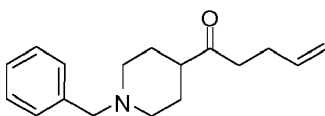
Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-((S)-1-(3,4-diclorobencil)piperidin-3-il)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 118. Excepto que el ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidina-3-carboxílico se usa como el ácido carboxílico en la Etapa 1 y 3,4-diclorobenzaldehído se usa como el aldehído en la Etapa 6. ESI MS encontrado para $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{BCl}_2\text{N}_2\text{O}_4$ m/z [417,4 ($M + 1$)].

Ejemplo 71-A: preparación de ácido (R)-2-amino-2-(1-bencilpiperidin-4-il)-6-borono-hexanoico



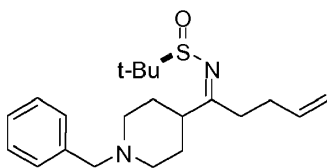
Etapa 1: 1-bencil-N-metoxi-N-metilpiperidina-4-carboxamida

Una solución de etil 1-bencilpiperidina-4-carboxilato (10,0 g, 40,4 mmol) e hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (6,12 g, 62,6 mmol) en THF (80 mL) se enfrió hasta 0 °C antes de la adición de i-PrMgCl (121,2 mmol, 60,6 mL, 2 M en THF) en forma de gotas. La reacción se agitó por 1 h, después se apagó mediante la adición de cloruro de amonio saturado acuoso (90 mL). Las capas acuosa y orgánica se separaron. La fase acuosa separada se extrajo posteriormente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado acuoso, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (2-18 % metanol en diclorometano) para proporcionar el producto deseado (8,88 g, 84 %). R_f 0,45 (10 % MeOH/CH₂Cl₂). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,40-7,20 (m, 5 H), 3,69 (s, 3 H), 3,51 (s, 2 H), 3,17 (s, 3 H), 2,94 (d, 2 H, J = 11,4 Hz), 2,63-2,66 (m, 1 H), 2,01 (td, J = 11,7, 2,9 Hz, 2 H), 1,83 (qd, J = 12,8, 3,7 Hz, 2 H), 1,72-1,67 (m, 2 H). ESI MS encontrado para C₁₅H₂₂N₂O₂ m/z [263,3 (M+1)].



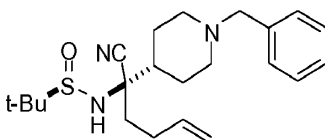
15 Etapa 2: 1-(1-bencilpiperidin-4-yl)pent-4-en-1-ona

Una solución de 1-bencil-N-metoxi-N-metilpiperidina-4-carboxamida (8,88 g, 33,0 mmol) en THF (40 mL, 0,8 M) se enfrió hasta 0 °C y se trató con una solución 0,5 M de bromuro de 3-butenilmagnesio (51 mmol, 102 mL) en forma de gotas. Después de agitar por 4 h la reacción se apagó con HCl 1 N (24 mL), se neutralizó con 5 % bicarbonato de sodio acuoso y se diluyó con acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado acuoso, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en sílice (2-20 % metanol en diclorometano) para proporcionar el producto deseado (4,95 g, 57 %). R_f 0,22 (10 % MeOH/CH₂Cl₂). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,38-7,21 (m, 5 H), 5,82-5,76 (m, 1 H), 5,15-4,95 (m, 2 H), 3,50 (s, 2 H), 2,91 (d, J = 11,2 Hz, 2 H), 2,54 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,39-2,23 (m, 3 H), 2,06-1,97 (m, 2 H), 1,82-1,61 (m, 4 H). ESI MS encontrado para C₁₇H₂₃NO m/z [258,2 (M+1)].



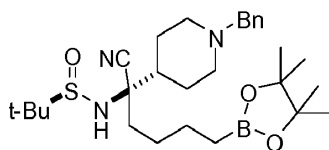
30 Etapa 3: (R,Z)-N-(1-(1-bencilpiperidin-4-yl)pent-4-enilideno)-2-metilpropano-2-sulfonamida

Una solución de 1-(1-bencilpiperidin-4-yl)pent-4-en-1-ona (6,11 g, 21,3 mmol) y (R)-2-metilpropano-2-sulfonamida (3,62 g, 27,6 mmol) en THF (71 mL, 0,3 M) se trató con etóxido de titanio (IV) (12,6 g, 55,3 mmol) y se calentó hasta 70 °C durante la noche. Debido a que la reacción estaba incompleta, porciones adicionales de (R)-2-metilpropano-2-sulfonamida (1,81 g, 13,8 mmol) y etóxido de titanio (IV) (6,3 g, 27,7 mmol) se añadieron y la mezcla se calentó hasta 75 °C por 6 horas más. La reacción se detuvo vertiéndola lentamente en cloruro de sodio acuoso saturado rápidamente agitado (100 ml) y filtrando a través de Celita. La almohadilla de Celita se lavó con acetato de etilo (3 x) y los productos orgánicos combinados se lavaron con cloruro de sodio saturado acuoso, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (60 % acetato de etilo en heptano) para proporcionar el producto deseado (3,24 g, 42 %). R_f 0,44 (EtOAc). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,34-7,19 (m, 5 H), 5,88-5,75 (m, 1 H), 5,09-4,94 (m, 2 H), 3,50 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 2,97-2,83 (m, 2 H), 2,74-2,70 (m, 1 H), 2,55-2,23 (m, 4 H), 2,00 (t, J = 8,8 Hz, 2 H), 1,77-1,63 (m, 4 H), 1,23 (s, 9 H). ESI MS encontrado para C₂₁H₃₂N₂OS m/z [361,4 (M+1)].



50 Etapa 4: (R)-N-((R)-1-(1-bencilpiperidin-4-yl)-1-cianopent-4-enil)-2-metilpropano-2-sulfonamida

Una solución de (R,Z)-N-(1-(1-bencilpiperidin-4-yl)pent-4-enilideno)-2-metilpropano-2-sulfonamida (2,74 g, 7,6 mmol) en THF (130 mL, 0,06 M) se enfrió hasta -78 °C. Por separado, una solución 1 M de Et₂AlCN (11,4 mmol, 11,4 mL) se disolvió en THF (20 mL) y se enfrió hasta -78 °C. iPrOH (0,64 mL, 8,26 mmol) se añadió en forma de gotas y la solución se calentó hasta la temperatura ambiente durante 20 min, después se añadió en forma de gotas a la solución de sulfonamida. La reacción se dejó calentar gradualmente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se apagó con cloruro de amonio saturado acuoso (50 mL) y se filtró a través de Celita. La almohadilla de Celita se lavó con acetato de etilo (3 x) y los productos orgánicos combinados se lavaron con cloruro de sodio saturado acuoso, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (1-9 % metanol en diclorometano y otra vez con 2-5 % metanol en acetato de etilo) para proporcionar el producto deseado (1,99 g, 67 %) junto con su diastereoisómero no deseado (0,46 g, 15 %). R_f 0,26 (10 % MeOH/CH₂Cl₂). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,31-7,25 (m, 5 H), 5,83-5,78 (m, 1 H), 5,13-5,03 (m, 2 H), 3,51 (d, J = 1,5 Hz, 2 H), 3,41 (s, 1 H), 3,00 (d, J = 11,0 Hz, 2 H), 2,34-2,29 (m, 2 H), 2,05-1,83 (m, 6 H), 1,60-1,44 (m, 3 H), 1,25 (s, 9 H). ESI MS encontrado para C₂₂H₃₃N₃OS m/z [388,4 (M+1)].

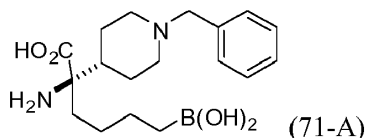


5

Etapa 5: (R)-N-((R)-1-(1-bencilpiperidin-4-il)-1-ciano-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pentil)-2-metilpropano-2-sulfonamida

10 Una solución de (R)-N-((R)-1-(1-bencilpiperidin-4-il)-1-cianopent-4-enil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (364 mg, 0,94 mmol), [Ir(COD)Cl]₂ (31 mg, 0,047 mmol) y dppe (37 mg, 0,094 mmol) en diclorometano (9,4 mL) se agitó por 20 min y después se trató con pinacolborano (180 mg, 1,41 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con cloruro de sodio saturado acuoso, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía rápida de columna (gel de sílice, eluyendo con 1-10 % metanol en diclorometano) para proporcionar el producto deseado (170 mg, 35 %). R_f 0,43 (10 % MeOH/CH₂Cl₂). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,34 - 7,24 (m, 5 H), 3,50 (s, 2 H), 3,34 (s, 1 H), 2,98 (d, J = 11,4 Hz, 2 H), 2,03-1,94 (m, 2 H), 1,87-1,71 (m, 3 H), 1,60 -1,40 (m, 8 H), 1,26 (s, 9 H), 1,24 (s, 12 H), 0,81 (t, J = 7,3 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para C₂₈H₄₆BN₃O₃S m/z [515,9 (M+1)].

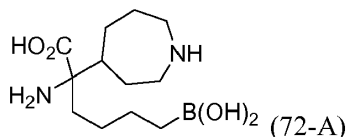
20



25 Etapa 6: ácido (R)-2-amino-2-(1-bencilpiperidin-4-il)-6-borohexanoico

(R)-N-((R)-1-(1-bencilpiperidin-4-il)-1-ciano-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pentil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (170 mg, 0,33 mmol) se trató con HCl 6 N (3,3 mL) y se calentó hasta 105 °C. Después de agitar durante la noche, la reacción se diluyó con agua, se lavó diclorometano y se concentró. El residuo resultante se azeotropizó con tolueno, se secó bajo alto vacío y se purificó por HPLC (10-100 % acetonitrilo/H₂O) para producir el producto deseado (39 mg, 34 %). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,56 - 7,43 (m, 5 H), 4,29 (s, 2 H), 3,47 (br, 2 H), 3,06 (br, 2 H), 2,76 (br, 1 H), 2,54 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 2,11 (d, J = 13,9 Hz, 2 H), 1,77 (br, 2 H), 1,59 - 1,44 (m, 2 H), 1,40 - 1,29 (m, 2 H), 0,78 (t, J = 8,1 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para C₁₈H₂₉BN₂O₄ m/z [331,2 (M+1)-H₂O].

35 Ejemplo 72-A: preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-2-(azepan-4-il)-6-borohexanoico



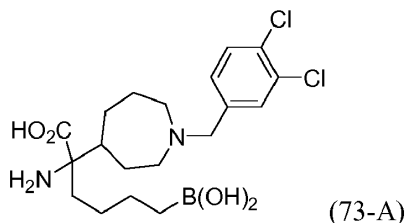
40

Dihidrocloruro del ácido 2-amino-2-(azepan-4-il)-6-borohexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 118. Excepto que el ácido 1-(benciloxicarbonil)azepano-4-carboxílico se usó como el ácido en la Etapa 1 y las Etapas 5 y 6 se omitieron. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 3,39-3,26 (m, 1 H), 3,26-3,15 (m, 1 H), 3,12 -2,97 (m, 2 H), 2,20 - 1,40 (m, 9 H), 1,35 -1,13 (m, 3 H), 1,13 - 0,99 (m, 1 H), 0,65 (t, J = 7,2 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para C₁₂H₂₅BN₂O₄ m/z [272,2 (M + 1), 255,0 (M+1-18)].

45

Ejemplo 73-A: preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(3,4-diclorobencil)azepan-4-il)hexanoico

50

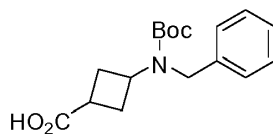


55

Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(3,4-diclorobencil)azepan-4-il)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 118. Excepto que el ácido 1-(benciloxicarbonil)azepano-4-carboxílico se usó como el ácido en la Etapa 1 y 3,4-diclorobenzaldehído se usó como el aldehído en la Etapa 6, ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 7,54 (bs, 1 H), 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,26 (bd, J = 7,8 Hz, 1 H), 4,20 (bs, 2 H), 3,52-2,90 (m, 4 H), 2,31-2,10 (m, 1H), 2,11-1,44 (m, 8 H), 1,35-1,14 (m, 3 H), 1,16-0,98 (m, 1 H), 0,64 (t, J = 7,5 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para C₁₉H₂₉BCl₂N₂O₄ m/z [431,2&433,2 (M + 1), 413,1&315,1 (M+1-18)].

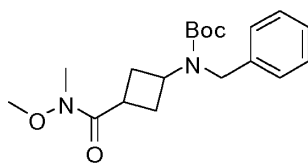
60

65 Ejemplo 74-A: preparación de dihidrocloruro del ácido cis-2-amino-2-(3-(bencilamino)ciclobutil)-6-borohexanoico



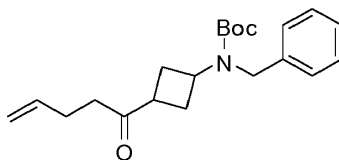
5
Etapa 1: Síntesis de ácido 3-(benzil(terc-butoxicarbonil)amino)ciclobutanocarboxílico

10 Una solución de ácido 3-oxo-1 ciclobutano carboxílico (4 g, 35 mmol, 1eq), bencilo amina (19 ml, 175 mmol, 5 eq) y ácido acético (2,1 mL, 35 mmol, 1 eq) en 1,2-dicloroetano se agitó a temperatura ambiente por 1 h. Triacetoxiborohidruro de sodio (11,1 g, 52,5 mmol, 1,5 eq) se añadió y la agitación se continuó por 2 días, la solución se basificó hasta pH 13 con NaOH ac. (1 N) y se lavó con diclorometano. La capa acuosa se cargó con di-terc-butil dicarbonato (45 g, 210 mmol, 6 eq) y se agitó durante la noche. Después de acidificar hasta pH 5. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se lavó con cloruro de sodio sat. ac., se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía rápida (1-20 % metanol en diclorometano) dio ácido 3-(benzil(terc-butoxicarbonil)amino)ciclobutanocarboxílico como un sólido blanco (7,96 g, 24,3 mmol, 69 %). ESI MS encontrado para C₁₇H₂₃NO₄ m/z [304 (M-1)].



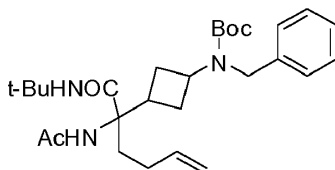
20
Etapa 2: Síntesis de terc-butil benzil(3-(metoxi(metil)carbamoi)ciclobutil) carbamato

25 Una solución de ácido 3-(benzil(terc-butoxicarbonil)amino)ciclobutanocarboxílico (4,96 g, 15,2 mmol) en diclorometano (80 mL, 0,19 M) se trató con EDC (5,8 g, 30,3 mmol, 2 eq), hidrocloreuro de N,O-dimetilhidroxilamina (3,0 g, 30,3 mmol, 2 eq) y trietil amina (8,5 mL, 60,7 mmol, 4 eq) y se agitó por 16 h. La solución resultante se lavó sucesivamente con agua, HCl 1 M, cloruro de sodio sat. ac., se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía rápida (1-20 % metanol en diclorometano) dio terc-butil benzil(3-(metoxi(metil)carbamoi)ciclobutil) carbamato como un sólido blancuzco (4,04 g, 72 %). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,40 - 7,16 (m, 5 H), 4,60 - 4,20 (m, 1 H), 4,52 (brs, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 3,22 - 3,00 (brs, 4 H), 2,60 - 2,20 (m, 4 H), 1,58 - 1,08 (brs, 9 H), LCMS, C₁₉H₂₈N₂O₄ m/z [349 (M+1), 371,3 (M+23)].



35
Etapa 3: Síntesis de terc-butil benzil(3-pent-4-enoilciclobutil)carbamato

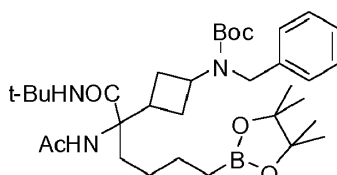
40 Mientras estaba bajo una atmósfera de nitrógeno, una solución de terc-butil benzil(3-(metoxi(metil)carbamoi)ciclobutil) carbamato (8,68 g, 23,5 mmol, 1 eq), en tetrahidrofurano (100 mL) se enfrió hasta 0 °C y se trató con bromuro de 4-butenilmagnesio (0,5 M en THF, 70,4 mL, 35,2 mmol, 1,5 eq) en forma de gotas. Después de agitar por 0,5 hora a 0 °C, la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente por unas 3 h adicionales. Una vez completada, la mezcla de reacción se vertió en agua, se acidificó hasta pH 3-4 con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado acuoso, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía rápida de columna (gel de sílice, 0-40 % acetato de etilo en heptano) dio terc-butil benzil(3-pent-4-enoilciclobutil)carbamato como un aceite incoloro (7,7 g, 21,1 mmol, 90 %). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,33 - 7,11 (m, 5 H), 5,84 - 5,67 (m, 1 H), 5,04 - 4,92 (m, 2 H), 4,45 (brs, 3 H), 2,89 - 2,70 (m, 1 H), 2,48 - 2,15 (m, 8 H), 1,5 - 1,08 (brs, 9 H), ESI MS encontrado para C₂₁H₂₉NO₃ m/z [366,2 (M+23)].



55
Etapa 4: Síntesis de terc-butil 3-(2-acetamido-1-(terc-butilamino)-1-oxohex-5-en-2-il)ciclobutil(bencil)carbamato

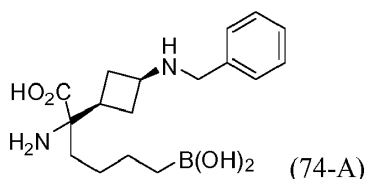
60 Una solución de terc-butil benzil(3-pent-4-enoilciclobutil)carbamato (7,7 g, 21,1 mmol, 5 eq), isonitrilo de t-butilo (12 mL, 106 mmol, 10 eq) y acetato de amonio (16,3 g, 212 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (24 mL, 0,9 M) se agitó a temperatura ambiente por 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se apagó con HCl 2 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con HCl 2 M y cloruro de sodio sat. ac., se secó sobre MgSO₄, se filtró

y se concentró. La purificación por cromatografía de columna (acetato de etilo en hexanos) dio *cis*-terc-butil 3-(2-acetamido-1-(terc-butilamino)-1-oxohex-5-en-2-il)ciclobutil(bencil)carbamato como un sólido amarillo (8,9 g, 17,5 mmol, 83 %). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,32 - 7,10 (m, 6 H), 6,08 (brs, 1 H), 5,80 - 5,64 (m, 1 H), 5,01 - 4,87(m, 2 H), 4,42 (brs, 2 H), 4,41 - 4,08 (m, 1 H), 2,79 - 2,58 (m, 1 H), 2,40 - 1,99 (m, 8 H), 1,98 - 1,80 (m, 3 H), 1,56 -1,08 (m, 18 H), ESI MS encontrado para C₂₈H₄₃N₃O₄ m/z [508,2 (M+23)] and *trans*-terc-butil 3-(2-acetamido-1-(terc-butilamino)-1-oxohex-5-en-2-il)ciclobutil(bencil)carbamato como una espuma blanca (1,1g, 2,2 mmol, 10 %). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,32 - 7,11 (m, 5 H), 6,79 (brs, 1 H), 5,83 - 5,68 (m, 1 H), 5,56 (brs, 1 H), 5,02 - 4,88(m, 2 H), 4,54 -4,37 (m, 2 H), 4,35-4,16 (m, 1 H), 2,94 - 2,75 (m, 2 H), 2,51 -2,39 (m, 1 H), 2,38 - 2,19 (m, 2 H), 2,18 -1,90 (m, 5 H), 1,86 - 1,70 (m, 1 H), 1,67 - 1,58 (m, 1 H), 1,47 -1,22 (m, 18 H), ESI MS encontrado para C₂₈H₄₃N₃O₄ m/z [486,5 (M+1), 508,0 (M+23)].



Etapa 5: Síntesis de *cis*-terc-butil 3-(2-acetamido-1-(terc-butilamino)-1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexan-2-il)ciclobutil(bencil)carbamato

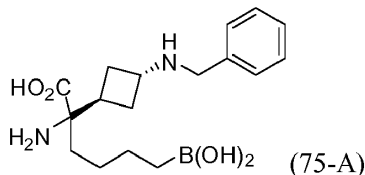
Después de agitar por 30 min, una solución de *cis*-terc-butil 3-(2-acetamido-1-(terc-butilamino)-1-oxohex-5-en-2-il)ciclobutil(bencil)carbamato (5,34 g, 10,5 mmol), dímero de cloro-1,5-ciclooctadieno iridio(I) (212 mg, 0,32 mmol, 3 % molar) y 1,2-bis(difenilfosfino)etano (252 mg, 0,63 mmol, 6 % molar) en diclorometano (50 mL) se enfrió hasta 0 °C y se trató cuidadosamente con 4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolano (3,1 mL, 21,1 mmol, 2 eq) durante 5 min. Después de calentar lentamente hasta la temperatura ambiente y agitar durante la noche, la reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x). La fase orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado acuoso, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía rápida de columna (gel de sílice, 10-40 % acetato de etilo en heptano) dio *cis*-terc-butil 3-(2-acetamido-1-(terc-butilamino)-1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexan-2-il)ciclobutil(bencil)carbamato (4,8 g, 7,83 mmol, 74 %). ESI MS encontrado para C₃₄H₅₆BN₃O₆ m/z [614,2 (M+1), 636,2 (M+23)].



Etapa 6: dihidrocloruro del ácido *cis*-2-amino-2-(3-(bencilamino)ciclobutil)-6-borohexanoico

Una solución de *cis*-terc-butil 3-(2-acetamido-1-(terc-butilamino)-1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexan-2-il)ciclobutil(bencil)carbamato (200 mg, 0,33 mmol) en HCl 6 N se calentó hasta reflujo por 16 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró hasta secarse. La purificación por HPLC preparativa (20 % acetonitrilo en agua con 0,1 % ácido trifluoroacético) seguido por tratamiento con HCl ac. y evaporación dio dihidrocloruro del ácido *cis*-2-amino-6-borono-2-(3-bencilamino-ciclobutil)-hexanoico como un sólido blanco (73,6 mg, 0,23 mmol, 70 %). ¹H NMR (D₂O) δ 7,42 - 7,29 (m, 5 H), 4,03 (s, 2 H), 3,63 - 3,50 (m, 1 H), 2,58 -2,43 (m, 1 H), 2,43-2,12 (m, 3 H), 1,97 - 1,72 (m, 2 H), 1,68 - 1,52 (m, 1 H), 1,36 - 0,96 (m, 4 H), 0,65 (t, J = 7,5 Hz, 2 H). MS encontrado para C₁₇H₂₇BN₂O₄ m/z[317(M - 18 + 1)].

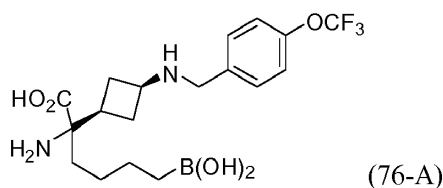
Ejemplo 75-A: preparación de dihidrocloruro del ácido *trans*-2-amino-2-(3-(bencilamino)ciclobutil)-6-borohexanoico



Dihidrocloruro del ácido *trans*-2-amino-2-(3-(bencilamino)ciclobutil)-6-borohexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 74-A, excepto que el *trans*-terc-butil 3-(2-acetamido-1-(terc-butilamino)-1-oxohex-5-en-2-il)ciclobutil(bencil)carbamato se usa como el alqueno en la Etapa 4, ¹H NMR (D₂O) δ 7,42 - 7,27 (m, 5 H), 4,02(s, 2 H), 3,72 - 3,57 (m, 1 H), 3,01 - 2,84 (m, 1 H), 2,64 -2,48 (m, 1 H), 2,40-2,20(m, 3 H), 1,93 - 1,76 (m, 1 H), 1,68 - 1,55 (m, 1 H), 1,35 - 0,96 (m, 4 H), 0,64 (t, J = 7,5 Hz, 2 H). MS encontrado para C₁₇H₂₇BN₂O₄ m/z[317(M - 18 + 1)].

Ejemplo 76-A: preparación de dihidrocloruro del ácido *cis*-2-amino-6-borono-2-(3-(4-(trifluorometoxi)bencilamino)ciclobutil)hexanoico

5



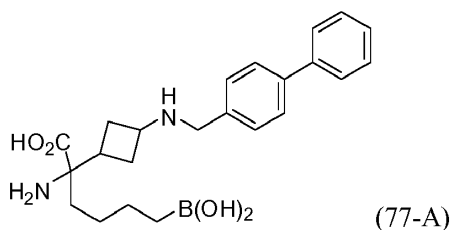
10

Dihidrocloruro del ácido cis-2-amino-6-borono-2-(3-(4-(trifluorometoxi)bencilamino)ciclobutil) hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 74-A, excepto que la 4'-trifluorometoxibencilamina se usa como la amina en la Etapa 1, ^1H NMR (CD_3OD) δ 7,66 (dt, $J = 8,7, 2,4$ Hz, 2 H), 7,37 (dd, $J = 8,7, 0,9$ Hz, 2 H), 4,18 (s, 2 H), 3,81 - 3,67 (m, 1 H), 2,75 - 2,58 (m, 1 H), 2,57 - 2,34 (m, 3 H), 2,33 - 2,19 (m, 1 H), 2,06 - 1,90 (m, 1 H), 1,86 - 1,72 (m, 1 H), 1,54 - 1,36 (m, 3 H), 1,34 - 1,13 (m, 1 H), 0,83 (t, $J = 7,4$ Hz, 2 H). MS encontrado para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{BF}_3\text{N}_2\text{O}_5$ m/z [419(M + 1)].

15

Ejemplo 77-A: preparación de dihidrocloruro del ácido cis- 2-amino-2-(3-(bifenil-4-ilmetilamino)ciclobutil)-6-borono-hexanoico

20



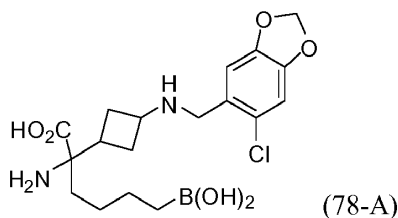
25

Dihidrocloruro del ácido cis-2-amino-2-(3-(bifenil-4-ilmetilamino)ciclobutil)-6-borono-hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 74-A, excepto que la bifenil-4-ilmetanamina se usa como la amina en la Etapa 1, ^1H NMR (CD_3OD) δ 7,75 - 7,69 (m, 2 H), 7,67 - 7,57 (m, 4 H), 7,49 - 7,42 (m, 2 H), 7,41 - 7,13 (m, 1 H), 4,19 (s, 2 H), 3,82 - 3,65 (m, 1 H), 2,75 - 2,60 (m, 1 H), 2,58 - 2,34 (m, 3 H), 2,32 - 2,18 (m, 1 H), 2,06 - 1,92 (m, 1 H), 1,86 - 1,72 (m, 1 H), 1,54 - 1,36 (m, 3 H), 1,32 - 1,15 (m, 1 H), 0,83 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H). MS encontrado para $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{BN}_2\text{O}_4$ m/z [411(M + 1)].

30

Ejemplo 78-A: preparación de dihidrocloruro del ácido cis- 2-amino-6-borono-2-(3-((6-clorobenzo[d][1.3]dioxol-5-il)metilamino)ciclobutil)hexanoico

35



40

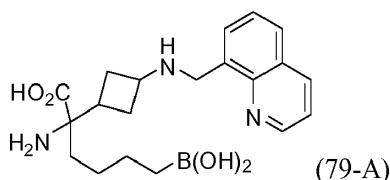
Dihidrocloruro del ácido cis-2-amino-6-borono-2-(3-((6-clorobenzo[d][1.3]dioxol-5-il)metilamino)ciclobutil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 74-A, excepto que la (6-clorobenzo[d][1.3]dioxol-5-il)metanamina se usa como la amina en la Etapa 1, ^1H NMR (CD_3OD) δ 7,13 (s, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 6,06 (s, 2 H), 4,20 (s, 2 H), 3,82 - 3,70 (m, 1 H), 2,76 - 2,61 (m, 1 H), 2,60 - 2,36 (m, 3 H), 2,32 - 2,18 (m, 1 H), 2,06 - 1,90 (m, 1 H), 1,88 - 1,72 (m, 1 H), 1,54 - 1,34 (m, 3 H), 1,32 - 1,14 (m, 1 H), 0,83 (t, $J = 7,2$ Hz, 2 H). MS encontrado para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{BClN}_2\text{O}_6$ m/z [413,0 (M + 1)].

45

50

Ejemplo 79-A: preparación de dihidrocloruro del ácido cis- 2-amino-6-borono-2-(3-(quinolin-8-ilmetilamino)ciclobutil)hexanoico

55

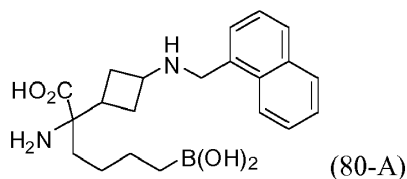


60

Dihidrocloruro del ácido cis- 2-amino-6-borono-2-(3-(quinolin-8-ilmetilamino)ciclobutil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 74-A, excepto que la quinolin-8-ilmetanamina se usa como la amina en la Etapa 1, ^1H NMR (CD_3OD) δ 9,20 (dd, $J = 5,1, 1,5$ Hz, 1 H), 9,00 (dd, $J = 8,7, 1,5$ Hz, 1 H), 8,33 (dd, $J = 8,4, 1,2$ Hz, 1 H), 8,29 (dd, $J = 7,2, 1,2$ Hz, 1 H), 8,01 (dd, $J = 8,4, 5,1$ Hz, 1 H), 7,92 (dd, $J = 8,4, 7,2$ Hz, 1 H), 4,84 (s, 2 H), 4,08 - 3,92 (m, 1 H), 2,80 - 2,32 (m, 5 H), 2,08 - 1,92 (m, 1 H), 1,89 - 1,74 (m, 1 H), 1,54 - 1,36 (m, 3 H), 1,34 - 1,15 (m, 1 H), 0,83 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H). MS encontrado para $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{BN}_3\text{O}_4$ m/z [386(M + 1)].

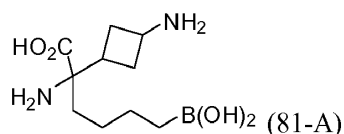
65

Ejemplo 80-A: preparación de dihidrocloruro del ácido cis-2-amino-6-borono-2-(3-(naftalen-1-ilmetilamino)ciclobutil)hexanoico



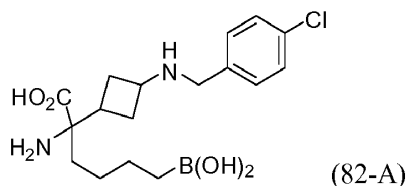
Dihidrocloruro del ácido cis-2-amino-6-borono-2-(3-(naftalen-1-ilmetilamino)ciclobutil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 74-A, excepto que la naftalen-1-ilmetanamina se usa como la amina en la Etapa 1, ¹H NMR (CD₃OD) δ 8,20 - 8,14 (m, 1 H), 8,03 - 7,96 (m, 2 H), 7,76 - 7,66 (m, 2 H), 7,64 - 7,53 (m, 2 H), 4,66 (s, 2 H), 3,96 - 3,77 (m, 1 H), 2,76 - 2,62 (m, 1 H), 2,60 - 2,36 (m, .3 H), 2,35 - 2,21 (m, 1 H), 2,05 - 1,89 (m, 1 H), 1,88 - 1,72 (m, 1 H), 1,53 - 1,35 (m, 3 H), 1,34 - 1,13 (m, 1 H), 0,82 (t, J = 7,5 Hz, 2 H). MS encontrado para C₂₁H₂₉BN₂O₄ m/z [385(M + 1)].

Ejemplo 81-A: preparación de dihidrocloruro del ácido cis-2-amino-2-(3-aminociclobutil)-6-borono-hexanoico



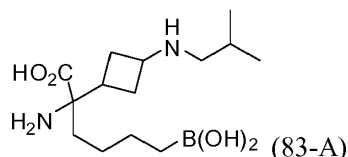
Dihidrocloruro del ácido 2-amino-2-(3-aminociclobutil)-6-borono-hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 118. Excepto que el ácido (1s,3s)-3-(terc-butoxicarbonilamino)ciclobutano carboxílico se usó como el ácido en la Etapa 1 y las Etapas 5 y 6 se omitieron. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 3,62-3,52 (m, 1 H), 2,58-2,31 (m, 3 H), 2,21 (q, J = 10,3 Hz, 1 H), 1,92-1,78 (m, 2 H), 1,65-1,55 (m, 1 H), 1,36-1,20 (m, 3 H), 1,18-1,01 (m, 1 H), 0,66 (t, J = 7,7 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para C₁₀H₂₁B₁N₂O₄ m/z [245,1 (M+1)].

Ejemplo 82-A: preparación de dihidrocloruro del ácido cis-2-amino-6-borono-2-(3-(4-clorobencilamino)ciclobutil)hexanoico



Dihidrocloruro del ácido cis-2-amino-6-borono-2-(3-(4-clorobencilamino) ciclobutil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 118. Excepto que el ácido (1s,3s)-3-(terc-butoxicarbonilamino)ciclobutano carboxílico se usó como el ácido en la Etapa 1 y 4-clorobenzaldehído se usa como el aldehído en la Etapa 6, ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 3,61-3,53 (m, 1 H), 2,45-2,20 (m, 4 H), 1,94-1,69 (m, 2 H), 1,56-1,45 (m, 1 H), 1,32-1,03 (m, 4 H), 0,66 (t, J = 7,7 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para C₁₇H₂₆B₁Cl₁N₂O₄ m/z [369,3 (M+1)].

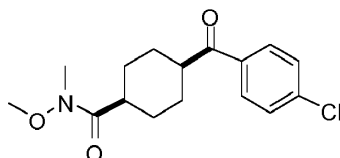
Ejemplo 83-A: preparación de dihidrocloruro del ácido cis-2-amino-6-borono-2-(3-(isobutilamino)ciclobutil)hexanoico



Dihidrocloruro del ácido cis-2-amino-6-borono-2-(3-(isobutilamino)ciclobutil)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 118. Excepto que el ácido (1s,3s)-3-(terc-butoxicarbonilamino)ciclobutano carboxílico se usó como el ácido en la Etapa 1 e isobutiraldehído se usa como el aldehído en la Etapa 6. ESI MS encontrado para C₁₄H₂₉B₁N₂O₄ m/z [301,1 (M+1)].

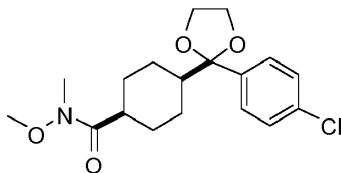
Ejemplo 84-A: Preparación de hidroclocloruro del ácido cis-2-Amino-6-borono-2-[4-(4-clorobenzoil)-ciclohexil]hexanoico

Etapa 1: ácido cis-4-(4-clorobenzoil)-ciclohexanocarboxílico, metoxi-metil amida



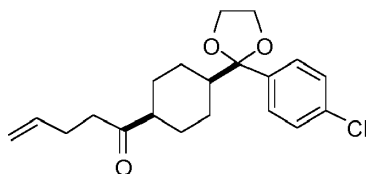
EDC (2,87 g, 15,0 mmol) se añadió en forma de porciones a una solución agitada de ácido cis-4-(4-clorobenzoil)-ciclohexanocarboxílico (2,0 g, 7,5 mmol), DMAP (5 mg), HOBt (5 mg) e hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (1,46 g, 15 mmol) en diclorometano (40 mL). Trietilamina (2,28 g, 3,14 mL, 22,5 mmol) se añadió en forma de gotas y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución resultante se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x). La fase orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado acuoso, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar ácido cis-4-(4-clorobenzoil)-ciclohexanocarboxílico, metoxi-metil amida como un aceite incoloro (1,6 g, 69 %); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,41 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 3,35 (quin, J = 5 Hz, 1 H), 3,16 (s, 3 H), 2,80 (sept, J = 4 Hz, 1 H), 2,15 (m, 2 H), 1,89 (m, 2 H), 1,72 (m, 4 H).

Etapa 2: ácido cis-4-[2-(4-Clorofenil)-[1.3]-dioxolan-2-il]-ciclohexanocarboxílico, metoxi-metil amida



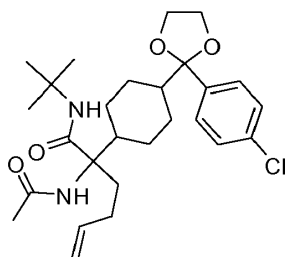
Una solución de ácido cis-4-(4-clorobenzoil)-ciclohexanocarboxílico, metoxi-metil amida (1,6 g, 5,17 mmol), trietilortoformiato (843 mg, 0,95 mL, 5,7 mmol), etilenglicol (1,6 g, 1,45 mL, 25,9 mmol) y ácido toluensulfónico monohidrato (50 mg) en tolueno (50 mL) se agitó durante la noche a 60 °C y después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró hasta secarse al vacío. La mezcla de reacción se volvió a disolver en acetato de etilo, se lavó con cloruro de sodio saturado acuoso, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía rápida de columna (gel de sílice, 0-30 % acetato de etilo en heptano) dio ácido cis-4-[2-(4-clorofenil)-[1.3]-dioxolan-2-il]-ciclohexanocarboxílico, metoxi-metil amida como un aceite incoloro (1,36 g, 74 %); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,33 (d, J = 8,5 Hz), 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 3,96 (m, 2 H), 3,68 (m, 2 H), 3,64 (s, 3 H), 3,14 (s, 3 H), 2,83 (m, 1 H), 1,96 (m, 2 H), 1,76 (m, 1 H), 1,67 (m, 3 H) y 1,47 (m, 4 H); MS (+ Cl): m/z para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{ClNO}_4$: esperado 353,1; encontrado 354,2 (M + H) $^+$.

Etapa 3: cis-1-[4-[2-(4-clorofenil)-[1.3]-dioxolan-2-il]-ciclohexil]pent-4-en-1-ona



Mientras estaba bajo una atmósfera de nitrógeno, una solución de ácido cis-4-[2-(4-clorofenil)-[1.3]-dioxolan-2-il]-ciclohexanocarboxílico, metoxi-metil amida (1,36 g, 3,85 mmol), en tetrahydrofurano (10 mL) se enfrió hasta 0 °C y se trató con bromuro de 4-butenilmagnesio (0,5 M en THF, 19,24 mL, 9,62 mmol) en forma de gotas. La solución se agitó por 1 hora a 0 °C después se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante la noche. La solución resultante se vertió en agua, se acidificó hasta pH 3-4 con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x). La fase orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado acuoso, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía rápida de columna (gel de sílice, 0-25 % acetato de etilo en heptano) dio cis-1-[4-[2-(4-clorofenil)-[1.3]-dioxolan-2-il]-ciclohexil]pent-4-en-1-ona como un aceite incoloro (1,13 g, 84 %); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,31 (d, J = 7,5 Hz, 2 H), 7,27 (d, J = 7,5 Hz, 2 H), 5,78 (m, 1 H), 4,96 (m, 2 H), 3,94 (m, 2 H), 3,68 (m, 2 H), 2,50 (m, 3 H), 2,30 (m, 2 H), 2,15 (dd, J = 13, 3 Hz, 2 H), 1,76 (tt, J = 11, 3 Hz, 1 H), 1,36-1,56 (m, 4 H) y 1,25 (td, J = 13, 3 Hz, 2 H); MS (+ Cl): m/z para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClO}_3$: esperado 348,2; encontrado 349,2 (M + H) $^+$.

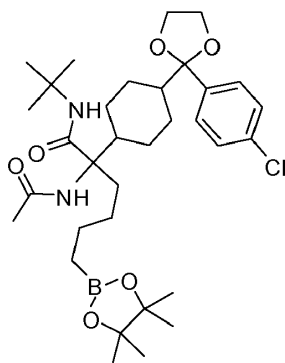
Etapa 4: ácido cis-2-Acetilamino-2-[4-[2-(4-clorofenil)-[1.3]-dioxolan-2-il]-ciclohexil]hex-5-enoico, terc-butilamida



terc-Butil isocianuro (404 mg, 0,55 mL, 4,86 mmol) se añadió a una lechada agitada de cis-1-[4-[2-(4-clorofenil)-[1.3]-dioxolan-2-il]-ciclohexil]pent-4-en-1-ona (1,13 g, 3,24 mmol) y acetato de amonio (999 mg, 12,96 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (0,5 mL) y la lechada resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 8 días la reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x). La fase orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado acuoso, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía rápida de

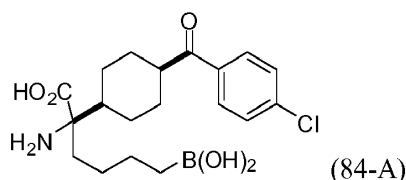
columna (gel de sílice, 10-50 % acetato de etilo en heptano) dio ácido cis-2-acetilamino-2-{4-[2-(4-clorofenil)-[1.3]-dioxolan-2-il]-ciclohexil}hex-5-enoico, terc-butilamida como un aceite incoloro (1,16 g, 71 %); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,29 (m, 4 H), 6,96 (br s, 1 H NH), 5,76 (m, 1 H), 5,44 (br s, NH, 1 H), 4,94 (m, 2 H), 3,94 (m, 2 H), 3,68 (m, 2 H), 2,93 (ddd, $J_1 = 16,5$ hz, $J_2 = 11,5$ Hz, $J_3 = 5,0$ Hz, 1 H), 1,90 - 2,08 (m, 2 H), 1,96 (s, 3 H), 1,60 - 1,86 (m, (6 H), 1,42 (m, 1H), 1,34 (s, 9 H), 1,06 (m, 3 H) y 0,86 (m, 1 H).

Etapa 5: ácido cis-2-acetilamino-2-{4-[2-(4-clorofenil)-[1.3]-dioxolan-2-il]-ciclohexil}-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3,2]-dioxaboron-2-il)-hex-5-enoico, terc-butilamida



Una solución de ácido cis-2-acetilamino-2-{4-[2-(4-clorofenil)-[1.3]-dioxolan-2-il]-ciclo-hexil}-hex-5-enoico, terc-butilamida (1,13 g, 2,3 mmol) en diclorometano (10 mL), se trató con dímero de cloro-1,5-ciclooctadieno iridio(I) (46 mg, 3 % molar) y 1,2-bis(difenilfosfino)etano (55 mg, 6 % molar). La solución se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos y después 4,4,5,5-tetrametil-[1.3,2]dioxaborolano (588 mg, 0,67 mL, 4,6 mmol) se añadió en forma de gotas y la reacción se agitó después durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x). La fase orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado acuoso, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía rápida de columna (gel de sílice, 10-40 % acetato de etilo en heptano) dio ácido cis-2-acetilamino-2-{4-[2-(4-clorofenil)-[1.3]-dioxolan-2-il]-ciclohexil}-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3,2]-dioxaboron-2-il)-hex-5-enoico, terc-butilamida como un aceite incoloro (970 mg, 68 %); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,28 (m, 4 H), 6,92 (br s, NH, 1 H), 5,41 (br s, NH, 1 H), 3,94 (m, 2 H), 3,67 (m, 2 H), 2,76 (m, 1 H), 1,90 - 2,08 (m, 2 H), 1,94 (s, 3 H), 1,60 - 1,86 (m, 4 H), 1,18 - 1,42 (m, 5 H), 1,32 (s, 9 H), 1,23 (s, 12 H), 0,90 - 1,10 (m, 4 H) y 0,72 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H); MS (+ Cl): m/z para $\text{C}_{33}\text{H}_{52}\text{BClN}_2\text{O}_6$: esperado 618,4; encontrado 619,3 (M + H) $^+$, 641,4 (M + Na) $^+$.

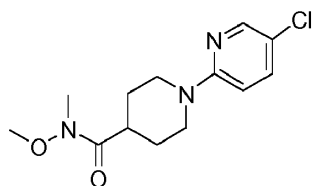
Etapa 6: ácido (R)-2-amino-6-borono-2-((1s,4S)-4-(4-clorobenzoil)ciclohexil)hexanoico



Una solución de ácido cis-2-acetilamino-2-{4-[2-(4-clorofenil)-[1.3]-dioxolan-2-il]-ciclohexil}-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3,2]-dioxaboron-2-il)-hex-5-enoico, terc-butilamida (970 mg) en HCl 6 N (15 mL) se agitó a 90 °C por 1 día. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación, se diluyó con agua desionizada (10 mL) y se lavó con diclorometano (3 x). La capa acuosa se congeló en nitrógeno líquido y se liofilizó para dar el compuesto del título (545 mg, 88 %). $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 7,77 (d, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 7,38 (dd, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 3,24 (m, 1 H), 1,76 (m, 6 H), 1,54 (m, 1 H), 1,24 (m, 6 H), 1,06 (m, 2 H) y 0,64 (t, $J = 6,5$ Hz, 2 H); MS (+ Cl): m/z para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{BClNO}_5$: esperado 395,2; encontrado 396,2 (M + H) $^+$, 378,2 (M + H - H_2O) $^+$.

Ejemplo 85-A: Preparación de hidrocloreto del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(5-cloropiridin-2-il)piperidin-4-il)hexanoico

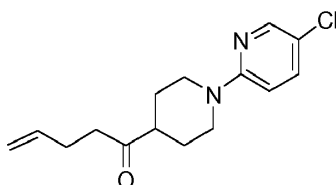
Etapa 1: Ácido 5'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1.2']bipiridinil-4-carboxílico, metoxi-metil-amida



EDC (1,61 g, 8,4 mmol) se añadió en forma de porciones a una solución agitada de hidrocloreto del ácido 5'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1.2']bipiridinil-4-carboxílico (1,16 g, 4,19 mmol), DMAP (5 mg), HOBT (5 mg) e hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (818 mg, 8,4 mmol) en diclorometano (20 mL). Trietilamina (1,69 g, 2,33 mL, 16,8 mmol) se añadió

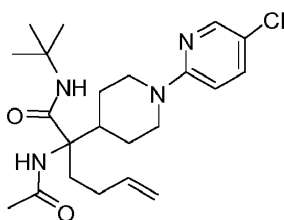
en forma de gotas y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución resultante se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x). La fase orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado acuoso, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar ácido 5'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1.2']bipiridinil-4-carboxílico, metoxi-metil-amida como un sólido blanco (1,05 g, 86 %); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,05 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 7,36 (dd, $J_1 = 9,0$ Hz, $J_2 = 2,5$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,25 (dt, $J_1 = 13,0$ Hz, $J_2 = 3,0$ Hz, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 3,16 (s, 3 H), 2,88 (m, 3 H) y 1,78 (m, 4 H); MS (+ Cl): m/z para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2$: esperado 283,1; encontrado 284,2 (M + H) $^+$.

Etapa 2: 1-(5'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1.2']bipiridinil-4-il)-pent-4-en-1-ona



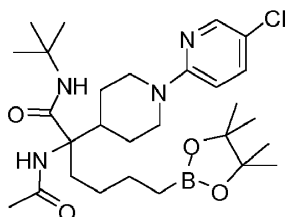
Mientras estaba bajo una atmósfera de nitrógeno, una solución de ácido 5'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1.2']bipiridinil-4-carboxílico, metoxi-metil-amida (1,0 g, 3,5 mmol), en tetrahidrofurano (10 mL) se enfrió hasta 0 °C y se trató con bromuro de 4-butenilmagnesio (0,5 M en THF, 17,6 mL, 8,8 mmol) en forma de gotas. Después de agitar por 1 hora a 0 °C y temperatura ambiente durante la noche la mezcla de reacción se vertió en agua, se acidificó hasta pH 3-4 con ácido clorhídrico 1N y se extrajo con acetato de etilo (3 x). La fase orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado acuoso, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía rápida de columna (gel de sílice, 0-25 % acetato de etilo en heptano) dio 1-(5'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1.2']bipiridinil-4-il)-pent-4-en-1-ona como un aceite incoloro (904 mg, 93 %); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,05 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 7,42 (dd, $J_1 = 9,0$ Hz, $J_2 = 2,5$ Hz, 1 H), 6,62 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 5,80 (m, 1 H), 5,04 (m, 2 H), 4,23 (m, 2 H), 2,92 (m, 2 H), 2,59 (m, 3 H), 2,36 (m, 2 H), 1,98 (m, 2 H) y 1,70 (m, 2 H); MS (+ Cl): m/z para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}$: esperado 278,1; encontrado 279,2 (M + H) $^+$.

Etapa 3: ácido 2-acetilamino-2-(5'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1.2']bipiridinil-4-il)-hex-5-enoico, terc-butilamida



terc-Butil isocianuro (538 mg, 0,73 mL, 6,48 mmol) se añadió a una lechada agitada de 1-(5'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1.2']bipiridinil-4-il)-pent-4-en-1-ona (900 mg, 3,24 mmol) y acetato de amonio (1,0 g, 12,96 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (0,5 mL). Después de agitar a temperatura ambiente por 5 días, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x). La fase orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado acuoso, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía rápida de columna (gel de sílice, 10-40 % acetato de etilo en heptano) dio el compuesto del título como un sólido blanco (1,02 g, 74 %); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,06 (dd, $J_1 = 2,5$ Hz, $J_2 = 0,5$ Hz, 1 H), 7,37 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2,5$ Hz, 1 H), 7,01 (br s, NH, 1 H), 6,55 (dd, $J_1 = 9,0$ Hz, $J_2 = 0,5$ Hz, 1 H), 5,78 (m, 1 H), 5,50 (br s, NH, 1 H), 4,97 (m, 2 H), 4,38 (m, 1 H), 4,14 (m, 1 H), 3,00 (ddd, $J_1 = 14,5$ Hz, $J_2 = 11,5$ Hz, $J_3 = 5,0$ Hz, 1 H), 2,72 (td, $J_1 = 13$ Hz, $J_2 = 2,5$ Hz, 2 H), 2,44 (tt, $J_1 = 2,5$ Hz, $J_2 = 3$ Hz, 1 H), 1,97 - 2,08 (m, 1 H), 2,00 (s, 3 H), 1,80 (m, 3 H), 1,20 - 1,52 (m, 3 H) y 1,30 (s, 9 H).

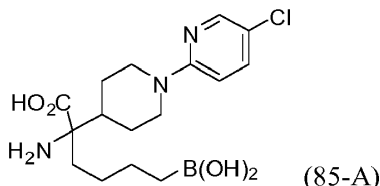
Etapa 4: ácido 2-acetilamino-2-(5'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1.2']bipiridinil-4-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3,2]-dioxaborolan-2-il)hexanoico, terc-butilamida



Una solución de ácido 2-acetilamino-2-(5'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1.2']bipiridinil-4-il)-hex-5-enoico, terc-butilamida (1,0 g, 2,38 mmol) en diclorometano (10 mL) se trató con dímero de cloro-1,5-ciclooctadieno iridio(I) (48 mg, 3 % molar) y 1,2-bis(difenilfosfino)etano (57 mg, 6 % molar) bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos y después se añadió 4,4,5,5-tetrametil-[1.3,2]dioxaborolano (609 mg, 0,69 mL, 4,76 mmol) en forma de gotas y la reacción se agitó después durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua y

se extrajo con acetato de etilo (3 x). La fase orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado acuoso, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía rápida de columna (gel de sílice, 10-40 % acetato de etilo en heptano) dio el compuesto del título como un sólido blanco (1,07 g, 82 %); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,05 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7,35 (dd, J₁ = 9,0 Hz, J₂ = 2,5 Hz, 1 H), 6,96 (br s, NH, 1 H), 6,53 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 5,78 (m, 1 H), 5,46 (br s, NH, 1 H), 4,36 (d, J = 13 Hz, 1 H), 4,12 (d, J = 13 Hz, 1 H), 2,83 (td, J₁ = 13,5 Hz, J₂ = 5 Hz, 1 H), 2,72 (td, J₁ = 12,5 Hz, J₂ = 2 Hz, 2 H), 2,42 (tt, J₁ = 12 Hz, J₂ = 3 Hz, 1 H), 1,97 (s, 3 H), 1,77 (m, 2 H), 1,32-1,48 (m, 4 H), 1,28 (s, 9 H), 1,20 (s, 12 H), 1,03-1,25 (m, 2 H) y 0,72 (t, J = 7,5 Hz, 2 H); MS (+ Cl): m/z para C₂₈H₄₆BClN₄O₄: esperado 548,3; encontrado 549,3 (M + H)⁺, 571,3 (M + Na)⁺.

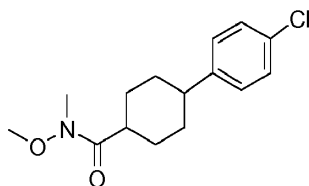
Etapa 5: ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(5-cloropiridin-2-il)piperidin-4-il)hexanoico



Una solución de ácido 2-acetilamino-2-(5'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)hexanoico, terc-butilamida (1,07 g) en HCl 6 N (20 mL) se agitó a 90 °C por 1 día. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación, se diluyó con agua desionizada (10 mL) y se lavó con diclorometano (3 x). La capa acuosa se congeló en nitrógeno líquido y se liofilizó para dar compuesto del título como un sólido blanco (590 mg, 82 %); ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 8,00 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,47 (dd, J₁ = 9,0 Hz, J₂ = 2,5 Hz, 1 H), 6,79 (d, J = 9 Hz, 1 H), 4,42 (d, J = 13,5 Hz, 1 H), 4,32 (d, J = 13 Hz, 1 H), 2,79 (t, J = 12 Hz, 2 H), 2,06 (m, 1 H), 1,78- 1,94 (m, 3 H), 1,55 - 1,70 (m, 2 H), 1,43 (m, 4 H), 1,30 (m, 1 H) y 0,82 (t, J = 7 Hz, 2 H); MS (+ Cl): m/z para C₁₆H₂₅BClN₃O₄: esperado 369,2; encontrado 370,2 (M + H)⁺, 352,23 (M + H - H₂O)⁺.

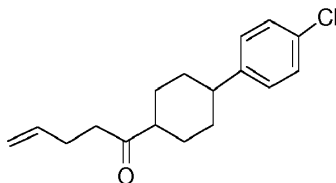
Ejemplo 86-A: Preparación de hidrocloreto del ácido 2-amino-6-borono-2-(4-(4-clorofenil)ciclohexil) hexanoico

Etapa 1: Ácido 4-(4-clorofenil)-ciclohexanocarboxílico, metoxi-metil amida



EDC (3,21 g, 16,8 mmol) se añadió en forma de porciones a una solución agitada de ácido 4-(4-clorofenil)-ciclohexanocarboxílico (2,0 g, 8,4 mmol), DMAP (5 mg), HOBT (5 mg) e hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (1,63 g, 16,8 mmol) en diclorometano (40 mL). Trietilamina (3,4 g, 4,7 mL, 33,5 mmol) se añadió en forma de gotas y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x). La fase orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado acuoso, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar ácido 4-(4-clorofenil)-ciclohexanocarboxílico, metoxi-metil amida como un aceite incoloro (1,85 g, 78 %); MS (+ Cl): m/z para C₁₅H₂₀ClNO₂: esperado 281,1; encontrado 282,2 (M + H)⁺.

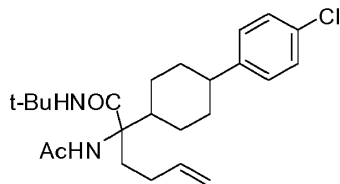
Etapa 2: 1-[4-(4-Clorofenil)-ciclohexil]pent-4-en-1-ona



Mientras estaba bajo una atmósfera de nitrógeno, una solución de ácido 4-(4-clorofenil)-ciclohexanocarboxílico, metoxi-metil amida (1,8 g, 6,39 mmol), en tetrahidrofurano (10 mL) se enfrió hasta 0 °C y se trató con bromuro de 4-butenilmagnesio (0,5 M en THF, 31,95 mL, 15,98 mmol) en forma de gotas. Después de agitar por 1 hora a 0 °C la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente durante la noche, se vertió en agua, se acidificó hasta pH 3-4 con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x). La fase orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado acuoso, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía rápida de columna (gel de sílice, 0-20 % acetato de etilo en heptano) dio 1-[4-(4-clorofenil)-ciclohexil]pent-4-en-1-ona como un aceite incoloro (1,62 g, 92 %); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,26 (m, 2 H), 7,12 (d, J = 8 Hz, 2 H), 5,81 (m, 1 H), 5,02 (m, 2 H), 2,58 (t, J = 7 Hz, 2 H), 2,44 (m, 2 H), 2,34 (m, 2 H), 1,99 (m, 4 H) y 1,47 (m, 4 H).

Etapa 3: 2-acetamido-N-terc-butil-2-(4-(4-clorofenil)ciclohexil)hex-5-enamida

5

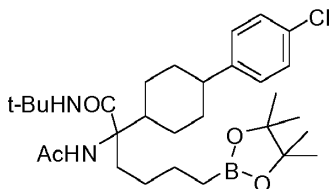


10 terc-Butil isocianuro (301 mg, 0,41 mL, 3,6 mmol) se añadió a una lechada agitada de 1-[4-(4-clorofenil)-ciclohexil]pent-4-en-1-ona (800 mg, 2,9 mmol) y acetato de amonio (671 mg, 8,7 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (0,4 mL). Después de agitar a temperatura ambiente por 8 días, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x). La fase orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado acuoso, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía rápida de columna (gel de sílice, 10-50 % acetato de etilo en heptano) dio 2-acetamido-N-terc-butil-2-(4-(4-clorofenil)ciclohexil)hex-5-enamida como un aceite incoloro (940 mg, 77 %); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,24 (m, 2 H), 7,15 (m, 2 H), 7,04 (br s, NH, 1 H), 5,80 (m, 1 H), 5,544 (br s, NH, 1 H), 4,97 (m, 2 H), 3,04 (ddd, J₁ = 14 Hz, J₂ = 11,5 Hz, J₃ = 5,0 Hz, 1 H), 2,38 (tt, J₁ = 12 Hz, J₂ = 2 Hz, 1 H), 2,28 (tt, J₁ = 12 Hz, J₂ = 2 Hz, 1 H), 2,03 (s, 3 H), 1,68 - 1,95 (m, 5 H), 1,42 - 1,61 (m, 4 H), 1,41 (s, 9 H), 1,26 (m, 1 H) y 1,12 (m, 1 H); MS (+ Cl): m/z para C₂₄H₃₅CN₂O₂: esperado 418,2; encontrado 419,2 (M + H)⁺.

20

Etapa 4, 2-acetamido-N-terc-butil-2-(4-(4-clorofenil)ciclohexil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanamida

25

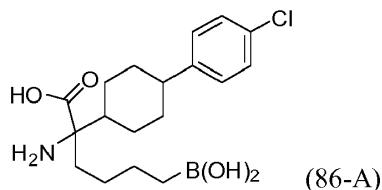


30 Una solución de terc-butilamida del ácido 2-acetilamino-2-[4-(4-clorofenil)-ciclohexil]hex-5-enoico (940 mg, 2,25 mmol) en diclorometano (9 mL) se trató con dímero de cloro-1,5-ciclooctadieno iridio(I) (45 mg, 3 % molar) y 1,2-bis(difenilfosfino)etano (54 mg, 6 % molar). Después de agitar por 30 minutos, 4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolano (576 mg, 0,65 mL, 4,5 mmol) se añadió en forma de gotas y la agitación se continuó durante la noche. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x). La fase orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado acuoso, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía rápida de columna (gel de sílice, 10-40 % acetato de etilo en heptano) dio 2-acetamido-N-terc-butil-2-(4-(4-clorofenil)ciclohexil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanamida como un aceite incoloro (985 mg, 80 %); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,25 (d, J = 7,5 Hz, 2 H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 2 H), 6,99 (br s, NH, 1 H), 5,52 (br s, NH, 1 H), 2,84 (td, J₁ = 13 Hz, J₂ = 3,0 Hz, 1 H), 2,37 (t, J = 12 Hz, 1 H), 2,24 (t, J = 12 Hz, 1 H), 2,00 (s, 3 H), 1,90 (m, 4 H), 1,20-1,48 (m, 7 H), 1,38 (s, 9 H), 1,22 (s, 12 H), 1,06 (m, 2 H) y 0,75 (t, J = 7,5 Hz, 2 H); MS (+ Cl): m/z para C₃₀H₄₈BClN₂O₄: esperado 546,3; encontrado 547,3 (M + H)⁺, 569,3 (M + Na)⁺.

40

Etapa 5: ácido 2-amino-6-borono-2-(4-(4-clorofenil)ciclohexil)hexanoico

45



50

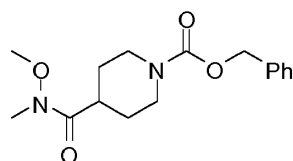
Una solución de terc-butilamida del ácido 2-acetilamino-2-[4-(4-clorofenil)-ciclohexil]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoico (980 mg) en HCl 6 N (15 mL) se agitó a 90 °C por 1 día. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación, se diluyó con agua desionizada (10 mL) y se lavó con diclorometano (3 x). La capa acuosa se congeló en nitrógeno líquido y se liofilizó para dar ácido 2-amino-6-borono-2-(4-(4-clorofenil)ciclohexil)hexanoico (535 mg, 81 %). ¹H NMR (D⁴-MeOH, 300 MHz) δ 7,24 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,19 (td, J = 8,5 Hz, 2 H), 2,50 (m, 1 H), 1,78 - 2,06 (m, 7 H), 1,38 - 1,56 (m, 7 H), 1,21 (m, 1 H) y 0,82 (t, J = 6,5 Hz, 2 H); MS (+ Cl): m/z para C₁₈H₂₇BClNO₄: esperado 367,2; encontrado 368,2 (M + H)⁺, 350,2 (M + H - H₂O)⁺.

55

60 Ejemplo 87-A: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-2-(1-bencilpiperidin-4-il)-6-borono-hexanoico

Etapa 1: bencil 4-(metoxi(metil)carbamoi)l)piperidina-1-carboxilato

65



5

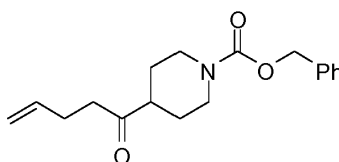
10

15

En un matraz de fondo redondo de 1 L, una solución de ácido 1-(benciloxicarbonil)piperidina-4-carboxílico (21,0 g, 80 mmol) en diclorometano anhidro (250 mL) se agitó a temperatura ambiente hasta que se disolvió completamente. Después de aclarar, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se trató secuencialmente con hidrocloreuro de N,O-dimetilhidroxilamina (9,74 g, 100 mmol), EDC (19,2g, 100 mmol) y trietilamina (30,4 g, 41,81 mL, 300 mmol). Después de que las adiciones se completaron, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió HCl 1 N (250 mL) y después de 5 min de agitación adicional, la fase orgánica se separó, se lavó con HCl 1 N (100 mL), NaHCO₃ saturado acuoso (150 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por MPLC (100g columna, 50-100 % acetato de etilo en heptano) dio bencil 4-(metoxi(metil)carbamoil)piperidina-1-carboxilato (22,23 g, 91 %) como un aceite incoloro. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,42 - 7,29 (m, 5 H), 5,21 (s, 2 H), 4,32 - 4,16 (m, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 3,18 (s, 3 H), 2,96 - 2,78 (m, 3 H), 1,80 - 1,64 (m, 4 H). ESI MS encontrado para C₁₆H₂₂N₂O₄ m/z [307,1 (M + 1), 329,2 (M + 23)].

20

Etapa 2: bencil 4-pent-4-enoilpiperidina-1-carboxilato



25

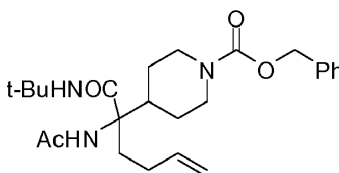
30

35

Mientras estaba bajo una atmósfera de argón, una solución de bencil 4-(metoxi(metil) carbamoil)piperidina-1-carboxilato (15,0 g, 49,0 mmol) en THF (100 mL) se enfrió hasta -78 °C (baño hielo seco/acetona) y se trató con bromuro de 3-butenilmagnesio (250 mL, 0,5 M sol. en THF, 125 mmol, Aldrich) a través de una cánula. Después que la adición se completó, el baño de enfriamiento se eliminó dejando que la solución se calentara lentamente hasta la temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche (16 h), la mezcla de reacción se apagó con HCl 0,1 N (200 mL) y se diluyó con acetato de etilo (300 mL). Después de agitar unos 5 min adicionales, la fase orgánica se separó, se lavó con bicarbonato de sodio saturado (200 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por MPLC (100g columna, 20-50 % acetato de etilo en heptano) dio bencil 4-pent-4-enoilpiperidina-1-carboxilato (14,5, 98 %) como un aceite incoloro. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,38 - 7,32 (m, 5 H), 5,79 (dddd, J₁ = 17,1 Hz, J₂ = 10,2 Hz, J₃ = 6,9 Hz, J₄ = 6,6 Hz, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 5,02 (dd, J₁ = 17,1 Hz, J₂ = 1,5 Hz, 1 H), 4,97 (dd, J₁ = 10,2 Hz, J₂ = 1,5 Hz, 1 H), 4,28 - 4,10 (m, 2 H), 2,86 (br t, J = 12 Hz, 2 H), 2,58 - 2,43 (m, 3 H), 2,35 - 2,28 (m, 2 H), 1,9 - 1,74 (m, 2 H), 1,62 - 1,48 (m, 2 H). ESI MS encontrado para C₁₈H₂₃NO₃ m/z [302,3 (M + 1), 324,1 (M + 23)].

40

Etapa 3 bencil 4-(2-acetamido-1-(terc-butilamino)-1-oxohex-5-en-2-il)piperidina-1-carboxilato



45

50

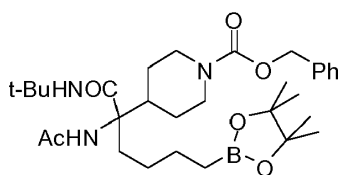
55

Una solución de bencil 4-pent-4-enoilpiperidina-1-carboxilato (10,0g, 33,2 mmol) y acetato de amonio (6,16 g, 80 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (10 mL) se trató con terc-butil isocianuro (2,57 g, 3,50 mL, 31 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 14 días, la mezcla de reacción se añadió a un embudo de separación, se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio saturado acuoso, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por MPLC (100g columna, 50-100 % acetato de etilo en heptano) dio bencil 4-(2-acetamido-1-(terc-butilamino)-1-oxohex-5-en-2-il)piperidina-1-carboxilato como un aceite incoloro (8,2 g, 56 %). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,36 - 7,31 (m, 5 H), 6,98 (bs, 1 H), 5,85 - 5,71 (m, 1 H), 5,49 (bs, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 5,00 (dd, J₁ = 16,8 Hz, J₂ = 1,5 Hz, 1 H), 4,95 (dd, J₁ = 9,9 Hz, J₂ = 1,5 Hz, 1 H), 4,36 - 4,12 (m, 2 H), 2,96 (ddd, J₁ = 14,1 Hz, J₂ = 11,7 Hz, J₃ = 5,4 Hz, 1 H), 2,78 - 2,61 (m, 2 H), 2,37 (ddd, J₁ = 12,0 Hz, J₂ = 11,7 Hz, J₃ = 0,9 Hz, 1 H), 2,10 - 1,96 (m, 1 H), 2,00 (s, 3 H), 1,84 - 1,64 (m, 3 H), 1,56 - 1,39 (m, 1 H), 1,39 - 1,21 (m, 1 H), 1,34 (s, 9 H), 1,20-1,03 (m, 1 H). ESI MS encontrado para C₂₅H₃₇N₃O₄ m/z [444,3 (M + 1), 466,1 (M + 23)].

60

Etapa 4: bencil 4-(2-acetamido-1-(terc-butilamino)-1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexan-2-il)piperidina-1-carboxilato

65



5

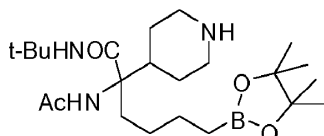
10

15

20

Mientras estaba bajo una atmósfera de argón, una solución de 1,2-bis(difenilfosfino)etano (306 mg, 0,77 mmol) y dímero de cloro-1,5-ciclooctadieno iridio (I) (258 mg, 0,39 mmol) en THF anhidro (30 mL) se trató con 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,48 g, 1,67 mL, 11,6 mmol) en una porción. Después de agitar por 15 minutos la solución se enfrió hasta 5 °C (baño hielo-agua) y se trató con bencil 4-(2-acetamido-1-(terc-butilamino)-1-oxohex-5-en-2-il)piperidina-1-carboxilato (3,42 g, 7,70 mmol) en una porción. Después que la adición se completó, el baño de enfriamiento se eliminó y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Después de 2 horas de agitación la reacción se apagó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (50 mL) y se extrajo usando acetato de etilo (2 x 150 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por MPLC (100 g columna, 40-80 % acetato de etilo en heptano) dio bencil 4-(2-acetamido-1-(terc-butilamino)-1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexan-2-il)piperidina-1-carboxilato como un aceite incoloro (3,10 g, 71 % de rendimiento). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,36-7,30 (m, 5 H), 6,94 (bs, 1 H), 5,46 (s, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 4,36 - 4,10 (m, 2 H), 2,86 - 2,60 (m, 3 H), 2,40 - 2,28 (bt, J = 12,3 Hz, 1 H), 1,98 (s, 3 H), 1,78 - 1,61 (m, 2 H), 1,49 - 1,17 (m, 5 H), 1,33 (s, 9 H), 1,20 (s, 8 H), 1,12 - 0,94 (m, 2 H), 0,73 (t, J = 7,8 Hz, 2 H).

Etapa 5: 2-acetamido-N-terc-butyl-2-(piperidin-4-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanamida



25

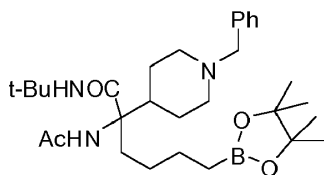
30

35

40

En un matraz de fondo redondo de 100 mL bajo una atmósfera de argón, bencil 4-(2-acetamido-1-(terc-butilamino)-1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexan-2-il)piperidina-1-carboxilato (3,0 g, 5,25 mmol) en metanol (40 mL) se desgasificó con argón (burbujeado a través de la solución) y posteriormente se trató con paladio (25 mg, 10 % en peso sobre carbón activado, húmedo, Degussa tipo E101 NE/W). Después del burbujeo continuo por 10 min, el argón se reemplazó con una corriente lenta de hidrógeno. Después de 1,5 h la reacción se completó (reacción monitoreada por TLC para la desaparición del material de partida (50 % acetato de etilo en heptano, R_f 0,3) y la solución se purgó con argón, se filtró a través de Celita 545 y la torta del filtro se lavó con metanol. La solución de metanol se concentró y los solventes recogidos se evaporaron para dar 2-acetamido-N-terc-butyl-2-(piperidin-4-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanamida crudo (2,20 g 96 %) que se usó sin purificación adicional (contenía aproximadamente 10 % de producto con pérdida del grupo protector de ácido borónico). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6,95 (s, 1 H), 5,53 (s, 1 H), 3,09 (bt, J = 11,1 Hz, 2 H), 2,80 (ddd, J₁ = 14,1 Hz, J₂ = 13,5 Hz, J₃ = 4,5 Hz, 1 H), 2,65 - 2,48 (m, 2 H), 2,26 (dddd, J₁ = 12,0 Hz, J₂ = 12,0 Hz, J₃ = 3,0 Hz, J₄ = 2,7 Hz, 1 H), 2,00 - 1,90 (m, 1 H), 1,98 (s, 3 H), 1,78 - 1,63 (m, 2 H), 1,45 - 1,00 (m, 5 H), 1,36 (s, 9 H), 1,21 (s, 8 H), 0,73 (t, J = 7,5 Hz, 2 H).

Etapa 6: 2-acetamido-2-(1-bencilpiperidin-4-il)-N-terc-butyl-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanamida



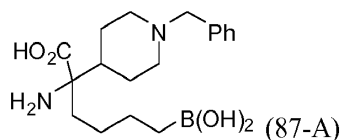
45

50

55

Una solución de 2-acetamido-N-terc-butyl-2-(piperidin-4-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanamida (480 mg, 1,10 mmol) y benzaldehído (138 mg, 131 μL, 1,30 mmol) en 1,2-dicloroetano (1 mL) se agitó por 20 minutos y después se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (420 mg, 2,20 mmol). Después de 5 horas, la mezcla de reacción se apagó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (10 mL), se diluyó con cloruro de sodio saturado acuoso (50 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 40 mL). Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación por MPLC (25g columna, 1-10 % metanol en diclorometano) dio 2-acetamido-2-(1-bencilpiperidin-4-il)-N-terc-butyl-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanamida como un aceite incoloro (538 mg, 93 %), que se usó inmediatamente en la Etapa posterior (aproximadamente 10 % del producto tenía el ácido borónico desprotegido).

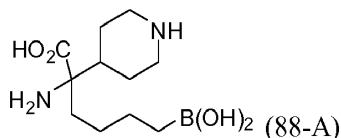
Etapa 7: ácido 2-amino-2-(1-bencilpiperidin-4-il)-6-boronoheptanoico



65

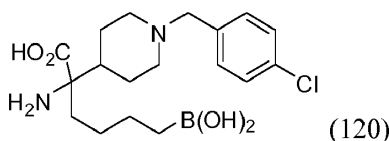
Una solución de 2-acetamido-2-(1-bencilpiperidin-4-il)-N-terc-butil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanamida (510 mg, 0,97 mmol) en HCl 6 N (15 mL) se calentó hasta un reflujo suave por 16 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación, se diluyó con agua desionizada (15 mL) y se lavó con diclorometano (3 x 25 mL). La capa acuosa se concentró para dar un sólido blancuzco que se purificó por HPLC (5-95 % acetonitrilo en agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron, se redisolviaron en agua desionizada (15 mL), se congelaron en nitrógeno líquido y se liofilizaron para dar ácido 2-amino-2-(1-bencilpiperidin-4-il)-6-borono-2-(piperidin-4-il)hexanoico (210 mg, 62 %) como su sal de dihidrocloruro y trihidrato. ¹H NMR (D₂O, 500 MHz) δ 7,37 - 7,43 (m, 5 H), 4,21 (s, 2 H), 3,51 (brt, J = 10 Hz, 2 H), 2,92 - 2,99 (m, 2 H), 2,02 - 2,10 (m, 2 H), 1,66 - 1,84 (m, 4 H), 1,41 (dq, J₁ = 13,0 Hz, J₂ = 4,0 Hz, 1 H), 1,29 - 1,35 (m, 2 H), 1,23 - 1,28 (m, 1 H), 1,08 - 1,12 (m, 1 H), 0,68 (t; J = 8,0 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para C₁₈H₂₉BFN₂O₄m/z [331,6 (M + 1 - 18) 13 %, 313,6 (M + 1 - 2 x 18) 100 %, 329,6 (M - 1 - 18) 100 %]. Anal. Calcul. para C₁₈H₂₉BN₂O₄ x2HCl x3H₂O: C, 45,49; H, 7,85; N, 5,89. Encontrado C, 45,60; H, 7,10; N, 5,55.

Ejemplo 88-A: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(piperidin-4-il)hexanoico



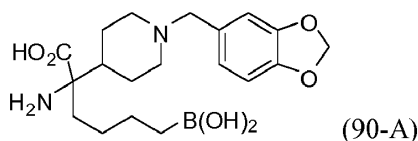
Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(piperidin-4-il)hexanoico se prepara usando la síntesis expuesta en el Ejemplo 87-A, excepto que el intermedio de la Etapa 5 (2-acetamido-N-terc-butil-2-(piperidin-4-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanamida) se desprotegió directamente como se describe en la Etapa 7, ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 3,45 (brd, J = 12,0 Hz, 2 H), 2,92 - 2,98 (m, 2 H), 2,15 (brt, J = 12,0 Hz, 1 H), 2,04 (brd, J = 14,0 Hz, 1 H), 1,79 - 1,86 (m, 3 H), 1,71 (dq, J₁ = 13,0 Hz, J₂ = 3,0 Hz, 1 H), 1,43 (dq, J₁ = 13,0 Hz, J₂ = 3,0 Hz, 1 H), 1,27 - 1,38 (m, 3 H), 1,09 - 1,17 (m, 1 H), 0,71 (t, J = 8,0 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para C₁₁H₂₃BN₂O₄ m/z [281,5 (M + Na⁺) 3 %, 263,5 (M + Na⁺ - 18) 5 %, 241,5 (M + 1 - 18) 15 %, 223,4 (M + 1 - 2 x 18) 100 %].

Ejemplo 89-A: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(4-clorobencil)piperidin-4-il)hexanoico



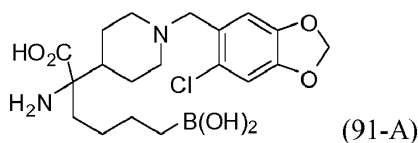
Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(4-clorobencil)piperidin-4-il)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 87-A, excepto que el 4-clorobenzaldehído se usa como el aldehído en la Etapa 6, ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 7,31 (d_{AB}, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,25 (d_{AB}, J = 8,4 Hz, 2 H), 4,11 (s, 2 H), 3,47 - 3,35 (m, 2 H), 2,93 - 2,80 (m, 2 H), 2,09 (bt, J = 12,3 Hz, 1 H), 1,92 (d, J = 13,8 Hz, 1 H), 1,84 - 1,60 (m, 4 H), 1,45 - 1,31 (m, 1 H), 1,30 - 1,13 (m, 3 H), 1,10 - 0,95 (m, 1 H), 0,59 (t, J = 7,2 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para C₁₈H₂₈BClN₂O₄ m/z [383,2 (M + 1)].

Ejemplo 90-A: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-2-(1-(benzo[d][1.3]dioxol-5-ilmetil)piperidin-4-il)-6-borono-2-(piperidin-4-il)hexanoico



Dihidrocloruro del ácido 2-amino-2-(1-(benzo[d][1.3]dioxol-5-ilmetil)piperidin-4-il)-6-borono-2-(piperidin-4-il)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 87-A, excepto que el benzo[d][1.3]dioxol-5-carbaldehído se usa como el aldehído en la Etapa 6, ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 6,87 - 6,74 (m, 3 H), 5,85 (s, 2 H), 4,05 (s, 2 H), 3,50 - 3,32 (m, 2 H), 2,95 - 2,75 (m, 2 H), 2,04 - 1,90 (m, 2 H), 1,80 - 1,60 (m, 4 H), 1,50 - 0,95 (m, 5 H), 0,62 (t, J = 7,2 Hz, 2H). ESI MS encontrado para C₁₉H₂₉BN₂O₆m/z [393,2 (M + 1)].

Ejemplo 91-A: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(6-clorobenzo[d][1.3]dioxol-5-ilmetil)piperidin-4-il)hexanoico

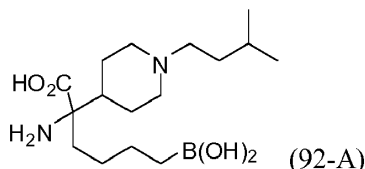


Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(6-clorobenzo[d][1.3]dioxol-5-ilmetil)piperidin-4-il)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 87-A, excepto que el 6-clorobenzo[d][1.3]dioxol-5-carbaldehído se usa como el aldehído en la Etapa 6, ¹H NMR (D₂O, 500 MHz) δ 6,98, (s, 1 H), 6,94, (s, 1 H), 5,97 (s, 2 H), 4,29 (s, 2 H), 3,58

(t, J = 11,6 Hz, 2 H), 3,11 - 3,05 (m, 2 H), 2,15 - 2,04 (m, 2 H), 1,50 - 1,42 (m, 1H), 1,36 - 1,25 (m, 3 H), 1,14 - 1,07 (m, 1 H), 0,69 (t, J = 7,6 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para C₁₉H₂₈BClN₂O₆ m/z [409,6/411,6 (M + 1 - 18) 10 %, 391,5/393,5 (M + 1 - 2 x 18) 63 %, 425,5/427,5 (M - 1) 27 %, 407,6/409,6 (M - 1 - 18) 100 %].

5 Ejemplo 92-A: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-isopentilpiperidin-4-il)hexanoico

10



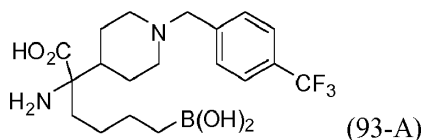
15

Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-isopentilpiperidin-4-il)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 87-A, excepto que el isopentanal (3-metilbutanal) se usa como el aldehído en la Etapa 6, ¹H NMR (D₂O, 500 MHz) δ 3,55 (t, J = 11,7 Hz, 2 H), 3,00 - 2,97 (m, 2 H), 2,88 - 2,82 (m, 2 H), 2,11 - 2,01 (m, 2 H), 1,84 - 1,70 (m, 4 H), 1,52 - 1,38 (m, 4 H), 1,33 - 1,21 (m, 3 H), 1,10 - 1,03 (m, 1 H), 0,77 (d, J = 5,5 Hz, 6 H), 0,66 (t, J = 7,6 Hz, 2 H). ESI MS encontrado para C₁₆H₃₃BN₂O₄ m/z [329,7 (M + 1) 2 %, 311,6 (M + 1 - 18) 20 %, 293,6 (M + 1 - 2 x 18) 100 %, 327,7 (M - 1) 10 %, 309,6 (M - 1 - 18) 100 %].

20

Ejemplo 93-A: Preparación de ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(4-(trifluorometil)encil) piperidin-4-il)hexanoico

25

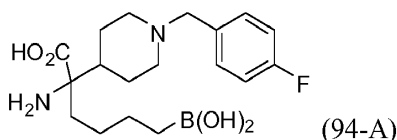


30

Ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(4-(trifluorometil)encil)piperidin-4-il)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 87-A, excepto que el 4-(trifluorometil)benzaldehído se usa como el aldehído en la Etapa 6, ¹H NMR (D₂O, 400 MHz) δ 7,76 - 7,70 (m, 2 H), 7,65 - 7,54 (m, 2 H), 4,25 (s, 2 H), 3,60 - 3,37 (m, 2 H), 3,07 - 2,84 (m, 2 H), 2,07 - 1,95 (m, 2 H), 1,82 (s, 3 H), 1,81 - 1,63 (m, 4 H), 1,47 - 1,16 (m, 4 H), 1,14 - 1,00 (m, 1 H), 0,67 (t, J = 8,29 Hz, 2 H) MS encontrado para C₁₉H₂₈BF₃N₂O₄ m/z [399,1, (M - 18 + 1), 381,1 (M - 36 + 1)].

35

Ejemplo 94-A: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il)hexanoico



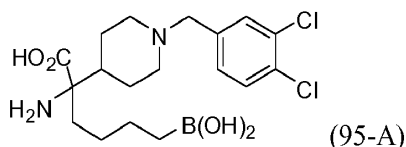
40

Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 87-A, excepto que el 4-fluorobenzaldehído se usa como el aldehído en la Etapa 6, ¹H NMR (D₂O, 400 MHz) δ 7,42 - 7,35 (m, 2 H), 7,16 - 7,07 (m, 2 H), 4,19 (s, 2 H), 3,60 - 3,35 (m, 2 H), 3,06 - 2,81 (m, 2 H), 2,07 - 1,94 (m, 2 H), 1,86 (s, 3 H), 1,84 - 1,60 (m, 4 H), 1,45 - 1,16 (m, 4 H), 1,14 - 0,99 (m, 1 H), 0,68 (t, J = 8,3 Hz, 2 H). MS encontrado para C₁₈H₂₈BFN₂O₄ m/z [349,1, (M - 18 + 1), 331,1 (M - 36 + 1)].

45

Ejemplo 95-A: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il)hexanoico

50



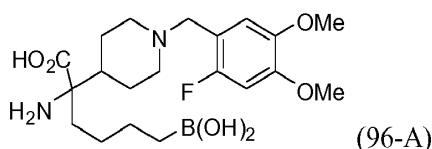
55

Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 118. Excepto que el 3,4-diclorobenzaldehído se usa como el aldehído en la Etapa 6, ¹H NMR (D₂O, 400 MHz) δ 7,56 - 7,50 (m, 2 H), 7,29 - 7,24 (m, 1 H), 4,16 (s, 2 H), 3,57 - 3,32 (m, 2 H), 3,01 - 2,76 (m, 2 H), 2,05 - 1,95 (m, 2 H), 1,80 (s, 3 H), 1,79 - 1,63 (m, 4 H), 1,45 - 1,15 (m, 4 H), 1,14 - 0,99 (m, 1 H), 0,68 (t, J = 8,29 Hz, 2 H) MS encontrado para C₁₈H₂₇BCl₂N₂O₄ m/z [399,2, (M - 18 + 1), 381,2 (M - 36 + 1)].

60

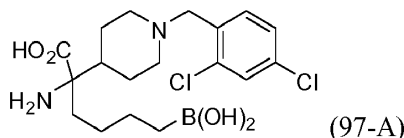
Ejemplo 96-A: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(2-fluoro-4,5-dimetoxibencil) piperidin-4-il)hexanoico

65



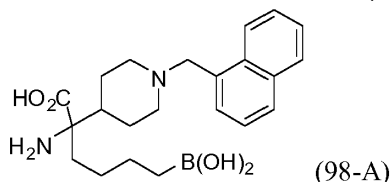
Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(2-fluoro-4,5-dimetoxibencil)piperidin-4-il)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 87-A, excepto que el 2-fluoro-4,5-dimetoxibenzaldehído se usa como el aldehído en la Etapa 6, $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 400 MHz) δ 6,97 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 3,47 - 3,34 (m, 2 H), 2,85 - 2,69 (m, 2 H), 2,05 - 1,90 (m, 2 H), 1,85 (s, 3 H), 1,81 - 1,61 (m, 4 H), 1,45 - 1,22 (m, 4 H), 1,20 - 1,08 (m, 1 H), 0,72 (t, J = 8,3 Hz, 2 H). MS encontrado para $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{BFN}_2\text{O}_6$ m/z [409,2, (M - 18 + 1), 391,2 (M - 36 + 1)].

Ejemplo 97-A: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(2,4-diclorobencil)piperidin-4-il)hexanoico



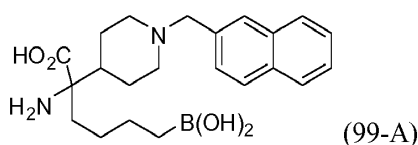
Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(2,4-diclorobencil)piperidin-4-il)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 87-A, excepto que el 2,4-diclorobenzaldehído se usa como el aldehído en la Etapa 6, $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 400 MHz) δ 7,66 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,47 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 4,46 (s, 2 H), 3,71-3,61 (m, 2 H), 3,26-3,12 (m, 2 H), 2,18-2,07 (m, 2 H), 1,90-1,76 (m, 3 H), 1,61-1,47 (m, 1 H), 1,46 - 1,19 (m, 3 H), 1,25 - 1,11 (m, 1H), 0,77 (t, J = 7,4 Hz, 2 H). ESI $^+$ /ESI $^-$ MS: observ. m/z 400,1 (M - 18 + H) $^+$, 381,1 (M - 36 + H) $^+$, 399,1 (M - 18 - 1) $^-$, 381,1 (M - 36 - 1) $^-$.

Ejemplo 98-A: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(naftalen-1-ilmetil)piperidin-4-il)hexanoico



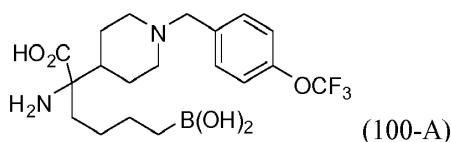
Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(naftalen-1-ilmetil)piperidin-4-il)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 87-A, excepto que el 1-naftaldehído se usa como el aldehído en la Etapa 6, $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 400 MHz) δ 8,15 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,74 - 7,58 (m, 4 H), 4,81 (s, 2 H), 3,71 - 3,56 (m, 2 H), 3,27 - 3,11 (m, 2 H), 2,19 - 2,03 (m, 2 H), 1,90 - 1,70 (m, 4 H), 1,57-1,27 (m, 4 H), 1,25 - 1,09 (m, 1 H), 0,77 (t, J = 7,6 Hz, 2 H). ESI $^+$ /ESI $^-$ MS: observ. m/z 381,1 (M - 18 + H) $^+$, 363,1 (M - 36 + H) $^+$, 379,1 (M - 18 - 1) $^-$.

Ejemplo 99-A: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(naftalen-2-ilmetil)piperidin-4-il)hexanoico



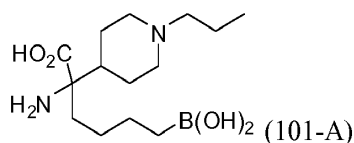
Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(naftalen-2-ilmetil)piperidin-4-il)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 87-A, excepto que el 2-naftaldehído se usa como el aldehído en la Etapa 6, $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 400 MHz) δ 8,04 - 7,96 (m, 4 H), 7,67 - 7,57 (m, 2 H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,41 (s, 2H), 3,65 - 3,52 (m, 2 H), 3,11 - 2,95 (m, 2 H), 2,16 - 2,04 (m, 2 H), 1,87 - 1,70 (m, 4 H), 1,57 - 1,27 (m, 4 H), 1,25 - 1,11 (m, 1 H), 0,77 (t, J = 7,6 Hz, 2 H). ESI $^+$ /ESI $^-$ MS: observ. m/z 381,1 (M - 18 + H) $^+$, 363,1 (M - 36 + H) $^+$, 379,1 (M - 18 - 1) $^-$.

Ejemplo 100-A: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(4-(trifluorometoxi)bencil) piperidin-4-il)hexanoico



Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(4-(trifluorometoxi)bencil)piperidin-4-il)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 87-A, excepto que el 4-(trifluorometoxi)benzalaldehído se usa como el aldehído en la Etapa 6, $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 400 MHz) δ 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 4,28 (s, 2 H), 3,60 - 3,50 (m, 2 H), 3,06 - 2,92 (m, 2 H), 2,14 - 2,04 (m, 2 H), 1,88 - 1,73 (m, 4 H), 1,56 - 1,28 (m, 4 H), 1,25 - 1,11 (m, 1 H), 0,77 (t, J = 7,6 Hz, 2 H). $^{19}\text{F NMR}$ (D_2O , 400 MHz) δ -57,9 (s, 3 F). ESI $^+$ /ESI $^-$ MS: observ. m/z 415,2 (M - 18 + 1) $^+$, 397,2 (M - 36 + 1) $^+$, 413,2 (M - 18 - 1) $^-$.

Ejemplo 101-A: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-propilpiperidin-4-il)hexanoico



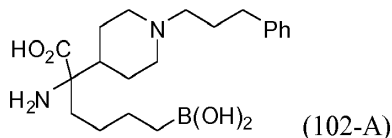
5

10

Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-propilpiperidin-4-il)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 87-A, excepto que el propionaldehído se usa como el aldehído en la Etapa 6, $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 500 MHz) δ 3,51 (t, $J = 11,0$ Hz, 2 H), 2,91 - 2,88 (m, 2 H), 2,86 - 2,81 (m, 2 H), 2,10 (t, $J = 12,4$ Hz, 1 H), 2,00 (d, $J = 13,7$ Hz, 1 H), 1,83 - 1,67 (m, 4 H), 1,59 - 1,52 (m, 2 H), 1,46 - 1,37 (m, 1 H), 1,30 - 1,20 (m, 3 H), 1,07 - 1,00 (m, 1 H), 0,77 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H), 0,62 (t, $J = 7,6$ Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{BN}_2\text{O}_4$ m/z [301,5 ($M + 1$) 1 %, 283,5 ($M + 1 - 18$) 17 %, 265,5 ($M + 1 - 2 \times 18$) 100 %, 581,9 ($2M - 1 - 18$) 13 %, 299,6 ($M - 1$) 25 %, 281,5 ($M - 1 - 18$) 100 %].

15

Ejemplo 102-A: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(3-fenilpropil)piperidin-4-il)hexanoico



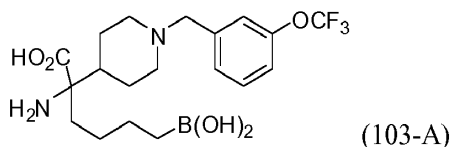
20

25

Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(3-fenilpropil)piperidin-4-il)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 87-A, excepto que el 3-fenilpropanal se usa como el aldehído en la Etapa 6, $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 500 MHz) δ 7,30 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,21 - 7,20 (m, 3 H), 3,56 (t, $J = 11,6$ Hz, 2 H), 3,02 - 2,99 (m, 2 H), 2,90 - 2,83 (m, 2 H), 2,62 (t, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 2,12 - 2,04 (m, 2 H), 1,99 - 1,93 (m, 2 H), 1,86 - 1,74 (m, 4 H), 1,49 - 1,41 (m, 1 H), 1,37 - 1,24 (m, 3 H), 1,14 - 1,08 (m, 1 H), 0,70 (t, $J = 7,6$ Hz, 2 H). ESI MS encontrado para $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{BN}_2\text{O}_4$ m/z [359,6 ($M + 1 - 18$) 15 %, 341,6 ($M + 1 - 2 \times 18$) 100 %, 734,0 ($2M - 1 - 18$) 15 %, 375,6 ($M - 1$) 11 %, 357,6 ($M - 1 - 18$) 100 %]. Anal. Calcul. para $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{BN}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C, 49,50; H, 8,10; N, 5,77. Encontrado C, 49,50; H, 8,49; N, 5,86.

30

Ejemplo 103-A: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(3-(trifluorometoxi)encil)piperidin-4-il)hexanoico



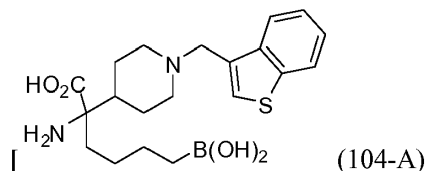
35

40

Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(3-(trifluorometoxi)encil)piperidin-4-il)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 87-A, excepto que el 3-(trifluorometoxi)benzaldehído se usa como el aldehído en la Etapa 6, $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 400 MHz) δ 7,54 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,45 - 7,38 (m, 3 H), 4,14 (s, 2 H), 3,51 - 3,37 (m, 2 H), 2,92 - 2,76 (m, 2 H), 2,11 - 1,98 (m, 2 H), 1,86 - 1,65 (m, 4 H), 1,50 - 1,28 (m, 4 H), 1,24 - 1,10 (m, 1 H), 0,77 (t, $J = 7,6$ Hz, 2 H). $^{19}\text{F NMR}$ (D_2O , 400 MHz) δ -57,9 (s, 3 F), ESI $^+$ /ESI $^-$ MS: observ. m/z 415,1 ($M - 18 + \text{H}$) $^+$, 397,1 ($M - 36 + \text{H}$) $^+$, 413,1 ($M - 18 - 1$) $^-$.

45

Ejemplo 104-A: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-2-(1-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)piperidin-4-il)-6-borono-hexanoico



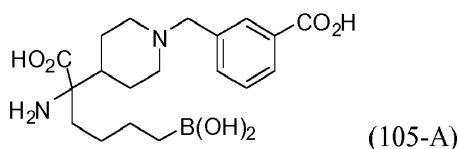
50

55

Dihidrocloruro del ácido 2-amino-2-(1-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)piperidin-4-il)-6-borono-hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 87-A, excepto que la benzo[b]tiofeno-3-carbaldehído se usa como el aldehído en la Etapa 6, $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 400 MHz) δ 8,05 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,95 - 7,92 (m, 2 H), 7,58 - 7,47 (m, 2 H), 4,61 (s, 2 H), 3,70 - 3,60 (m, 2 H), 3,21 - 3,08 (m, 2 H), 2,16 - 2,05 (m, 2 H), 1,92 - 1,74 (m, 4 H), 1,58 - 1,26 (m, 4 H), 1,23 - 1,10 (m, 1 H), 0,77 (t, $J = 7,6$ Hz, 2 H). ESI $^+$ /ESI $^-$ MS: observ. m/z 387,1 ($M - 18 + \text{H}$) $^+$, 369,1 ($M - 36 + \text{H}$) $^+$, 385,1 ($M - 18 - 1$) $^-$.

60

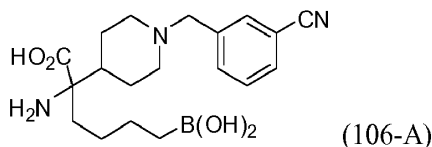
Ejemplo 105-A: Preparación de dihidrocloruro del ácido 3-((4-(1-amino-5-borono-1-carboxipentil)piperidin-1-il)metil)benzoico



65

Dihidrocloruro del ácido 3-((4-(1-Amino-5-borono-1-carboxipentil)piperidin-1-il)metil)benzoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 87-A, excepto que la terc-butil 3-formilbenzoato se usa como el aldehído en la Etapa 6, ¹H NMR (D₂O, 400 MHz) δ 7,84 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,79 (s, 1 H), 7,52 -7,42 (m, 2 H), 4,25 (s, 2 H), 3,55 - 3,43 (m, 2 H), 3,05 - 2,89 (m, 2 H), 2,09 -1,79 (m, 2 H), 1,83 (s, 3 H), 1,80-1,65 (m, 6 H), 1,49 -1,35 (m, 1 H), 1,35 -1,71 (m, 1 H), 1,14-0,99 (m, 1 H), 0,67 (t, J = 8,3 Hz, 2 H). MS encontrado para C₁₉H₂₉BN₂O₆m/z [375,1, (M - 18 + 1), 357,1(M - 36 + 1)].

Ejemplo 106-A: Preparación de dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(3-cianobencil)piperidin-4-il)hexanoico



Dihidrocloruro del ácido 2-amino-6-borono-2-(1-(3-cianobencil)piperidin-4-il)hexanoico se prepara de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 87-A, excepto que el 3-formilbenzonitrilo se usa como el aldehído en la Etapa 6, ¹H NMR (D₂O, 400 MHz) δ 7,82 - 7,76 (m, 2 H), 7,69 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,56 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,19 (s, 2 H), 3,49 -3,36 (m, 2 H), 2,91 - 2,78 (m, 2 H), 2,06 - 1,94 (m, 2 H), 1,81 (s, 3 H), 1,80 - 1,62 (m, 4 H), 1,46 - 1,19 (m, 4 H), 1,16 - 1,03 (m, 1 H), 0,69 (t, J = 8,29 Hz, 2 H). MS encontrado para C₁₉H₂₈BN₃O₄ m/z [356,2 (M - 18 + 1), 338,2 (M - 36 + 1)].

20 Métodos y usos

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

Más específicamente, la invención proporciona métodos in vitro y usos para inhibir la arginasa I, la arginasa II, o una combinación de las mismas en una célula, que comprende poner en contacto la célula con al menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula II, o composición del mismo como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, la invención proporciona un método para el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección asociada con la expresión o actividad de la arginasa I, la arginasa II, o una combinación de las mismas en un sujeto.

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

Más específicamente, la hipertensión incluye hipertensión sistémica, hipertensión arterial pulmonar (PAH) e hipertensión arterial pulmonar en altitud elevada.

Los trastornos sexuales ilustrativos son enfermedades o afecciones seleccionadas del grupo que consiste en enfermedad de Peyronie y disfunción eréctil (ED).

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

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

El transporte de órganos aumenta el riesgo de lesión por reperfusión isquémica (IR), tal como IR del hígado, IR del riñón e IR del miocardio. Los compuestos de Fórmula II de acuerdo con la presente invención son útiles para proteger órganos durante el transporte de órganos.

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

Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunes seleccionadas del grupo que consiste en encefalomiелitis, esclerosis múltiple, esclerosis síndrome antifosfolípido 1. Anemia hemolítica autoinmune,

5 polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, dermatitis herpetiforme, dermatomiositis, miastenia gravis, pénfigo, artritis reumatoide, síndrome de la persona rígida, diabetes tipo 1 y espondilitis anquilosante. En otra modalidad, los compuestos de Fórmula II son para uso en el tratamiento de trastornos inmunes seleccionados del grupo que consiste en respuesta inmune, disfunción de células T, tal como disfunción de células T mediada por la célula supresora derivada de mieloides (MDSC), virus de inmunodeficiencia humana (HIV) y encefalomiелitis autoinmune.

10 Otras afecciones patológicas ilustrativas para las que los compuestos descritos en la presente son agentes terapéuticos candidatos son enfermedad del sueño africano, enfermedad de Chagas, trastornos de la relajación del músculo liso, por ejemplo, trastornos del músculo liso seleccionados del grupo que consiste en un trastorno del músculo liso gastrointestinal, músculo liso del esfínter anal, músculo del esfínter esofágico, cuerpo cavernoso, esfínter de Oddi, músculo liso arterial, músculo liso del corazón, músculo liso pulmonar, músculo liso del riñón, músculo liso uterino, músculo liso vaginal, músculo liso cervical, músculo liso placentario y músculo liso ocular.

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

20 Ventajosamente, los compuestos de la invención se usan especialmente en el tratamiento de afecciones o trastornos seleccionados del grupo que consiste en artritis, infarto de miocardio y aterosclerosis, enfermedad renal, asma, inflamación, psoriasis, leishmaniasis, enfermedad de células falciformes (SCD), enfermedades neurodegenerativas, cicatrización de heridas, como la cicatrización de heridas infectadas y no infectadas, virus de la hepatitis B (VHB), infecciones por *H. pylori*, enfermedades fibróticas como fibrosis quística, candidiasis, enfermedad periodontal, queloides, enfermedad adenotonsilar, vasoespasmo cerebral y Síndrome de Goodpasture.

25 En algunas modalidades, el sujeto que recibe tratamiento es un mamífero. Por ejemplo, los métodos y usos descritos en la presente son adecuados para uso médico en humanos. Alternativamente, los métodos y usos también son adecuados en un contexto veterinario, en donde el sujeto incluye, entre otros, perros, gatos, caballos, vacas, ovejas, corderos y reptiles.

30 Descripciones más específicas de enfermedades y condiciones se exponen a continuación.

Disfunción eréctil

35 La observación de que existen diferencias en la actividad de la arginasa en el pene de ratones jóvenes en comparación con los ratones más viejos llevó a la conclusión de que la arginasa puede desempeñar un papel en la disfunción eréctil (ED). En este contexto, Champion y otros, (*Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 292:340-351, (2006) y *Biochem. and Biophys. Research Communications*, 283:923-27, (2001)), observaron un aumento de los niveles de expresión de ARNm y de la proteína arginasa en ratones de más edad, junto con una reducción en la actividad de la NOS constitutivamente activa.

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

50 Hipertensión pulmonar

55 Se ha propuesto que las alteraciones en el metabolismo de la arginina están implicadas en la patogenia de la hipertensión pulmonar (Xu y otros, *FASEB J.*, 18:1746-48, 2004). La propuesta se basa en parte en el hallazgo de que la expresión de la arginasa II y la actividad de la arginasa se encuentran significativamente elevadas en las células endoteliales de la arteria pulmonar derivadas de explantes de pulmón de pacientes con hipertensión pulmonar de clase I.

60 Además, la hipertensión pulmonar secundaria está emergiendo como una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en pacientes con anemias hemolíticas, como la talasemia y la enfermedad de células falciformes. La causa subyacente de la hipertensión pulmonar secundaria es un deterioro de la biodisponibilidad del óxido nítrico debido a la liberación de arginasa después de la hemólisis, lo que disminuye la cantidad de arginina libre que se requiere para la síntesis de óxido nítrico (NO). Por consiguiente, la inhibición de la actividad de la arginasa puede proporcionar una vía terapéutica potencial para tratar la hipertensión pulmonar.

Hipertensión

65

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

La arginasa también desempeña un papel en la hipertensión cutánea refleja mediante la reducción de los niveles celulares de óxido nítrico (NO). El óxido nítrico provoca la vasodilatación y los niveles de óxido nítrico (NO) se elevan o disminuyen normalmente para mantener la presión arterial en niveles fisiológicamente aceptables. Kenny y otros, (*J. of Physiology* 581 (2007) 863-872), plantearon la hipótesis de que la vasodilatación refleja en sujetos hipertensos puede atenuar la inhibición de la arginasa, lo que implica un papel para los inhibidores de la arginasa en el tratamiento de la hipertensión.

Asma

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

Otras líneas de evidencia revelan correlaciones adicionales entre el aumento de la actividad de la arginasa en el tejido pulmonar del asmático y la progresión de la enfermedad, como una regulación positiva para los genes relacionados con el metabolismo de los aminoácidos catiónicos, que incluyen la arginasa I y II en ratones que tienen asma (Rothenberg y otros, *J. Clin. Invest.*, 111:1863-74 (2003) y Meurs y otros, (*Expert Opin. Investig Drugs*, 14(10):12211231, (2005)).

Además, los niveles de todos los aminoácidos son más bajos en el plasma de los asmáticos, pero los niveles de arginina son significativamente más bajos en el plasma en comparación con los de un sujeto normal (Morris y otros, (*Am. J. Respir. Crit Care Med.*, 170:148-154, (2004)). Por lo tanto, la actividad de la arginasa aumenta significativamente en el plasma de un asmático, en el que los niveles elevados de actividad de la arginasa pueden contribuir a una menor biodisponibilidad de la arginina plasmática que crea una deficiencia de óxido nítrico (NO), que es responsable de promover las vías aéreas hiperreactivas en asmáticos.

Inflamación

La actividad de la arginasa también se asocia con la inflamación autoinmune (Chen y otros, *Immunology*, 110:141-148, (2003)). Los autores identificaron la regulación positiva en los niveles de expresión del gen ARG I en células espinales murinas de animales sometidos a encefalomiелitis experimental autoinmune (EAE). Sin embargo, la administración del inhibidor de arginasa, ácido amino-6-boronoheptanoico (ABH) dio lugar a que los animales desarrollaran una forma mucho más leve de EAE que en los animales de control. Estos resultados otorgan a los inhibidores de arginasa un papel terapéutico para el tratamiento de la encefalomiелitis autoinmune.

Además, Horowitz y otros, (*American J. Physiol Gastrointestinal Liver Physiol.*, 292:G1323-36, (2007)), sugieren un papel para las enzimas arginasas en la fisiopatología vascular. Por ejemplo, estos autores indican una pérdida de producción de óxido nítrico (NO) en vasos sanguíneos intestinales con inflamación crónica en pacientes que padecen la enfermedad del intestino irritable (IBD), la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. La pérdida en la producción de óxido nítrico (NO) se correlacionó con una regulación positiva de la expresión de arginasa y la actividad que redujo los niveles de la arginina para prevenir la óxido nítrico sintetasa (NOS), al sintetizar el óxido nítrico (NO). Los inhibidores de la actividad de la arginasa, por lo tanto, pueden ser agentes terapéuticos candidatos para el tratamiento de la fisiopatología vascular.

Isquemia Reperusión

También se sugiere que la inhibición de la arginasa juega un papel cardioprotector durante la isquemia reperusión. Más específicamente, la inhibición de la arginasa protege contra el infarto de miocardio por un mecanismo que puede depender de la actividad de NOS y la consiguiente biodisponibilidad del óxido nítrico (NO) (Pernow y otros, (*Cardiovascular Research*, 85:147-154 (2010)).

Infarto de miocardio y aterosclerosis

El polimorfismo de la arginasa I se asocia con un infarto de miocardio junto con un mayor riesgo de desarrollar engrosamiento de la íntima media de la arteria carótida que se considera un indicador confiable de la arteriosclerosis así como de otras enfermedades arteriales coronarias (Brousseau y otros, (J. Med Genetics, 44:526-531, (2007)). El aumento de la actividad de la arginasa eleva los niveles de ornitina que participan bioquímicamente en la promoción de la formación de la matriz y los componentes celulares de la placa aterosclerótica. Id. Por lo tanto, los inhibidores de la arginasa pueden servir como terapias candidatas para tratar la arteriosclerosis. Berkowitz y otros, (Circulation Res. 102, (2008)), Implicó un papel para ARGII en la formación de placa y arteriosclerosis. La oxidación del LDLP que acompaña a la formación de placa aumenta la actividad de la arginasa y reduce los niveles de óxido nítrico (NO) en las células endoteliales. En particular, los niveles de ARGII son elevados en ratones arterioscleróticos, lo que indica un papel para los inhibidores de arginasa como agentes terapéuticos candidatos para el tratamiento de la arteriosclerosis.

Adicionalmente, los estudios de Ming y otros, (Current Hypertension Reports., 54:54-59, (2006)), indican que una regulación positiva de la arginasa en lugar de la disfunción del óxido nítrico (NO) endotelial desempeña un papel importante en los trastornos cardiovasculares, incluida la arteriosclerosis. El hecho de que la arginasa esté involucrada en las enfermedades cardiovasculares se ve respaldada por la observación de que la actividad de la ARG I y ARGII se regula positivamente en los miocitos cardíacos, lo que a su vez afecta negativamente la actividad de NOS y la contractilidad miocárdica. (Ver, Margulies y otros, Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 290:1756-62, (2006)).

Respuesta inmune

La vía de arginina/óxido nítrico (NO) también puede desempeñar un papel en la respuesta inmune, como después de los trasplantes de órganos. Por ejemplo, se postuló que la reperfusión de un injerto de trasplante ortotópico de hígado causó un aumento significativo en los niveles de ornitina debido a la regulación positiva de la actividad de la arginasa en el injerto (Tsikas y otros, (Nitric oxide, 20:61-67, (2009)). Los niveles elevados de enzimas hidrolíticas y proteolíticas en el injerto pueden dar como resultado un resultado menos favorable para el órgano injertado. Por lo tanto, la inhibición de las enzimas arginasas puede presentar una vía terapéutica alternativa para mejorar el resultado de un trasplante.

Soriasis

La arginasa ha sido implicada para desempeñar un papel en la patogénesis de la psoriasis. Por ejemplo, ARG I se expresa altamente en la psoriasis hiperproliferativa y, de hecho, es responsable de la regulación negativa del óxido nítrico (NO), un inhibidor de la proliferación celular, compitiendo por el sustrato común L-arginina como lo postula D. Bruch-Gerharz y otros. American Journal of Pathology 162(1) (2003) 203-211, Trabajos más recientes de Abeyakirithi y otros. (British J. Dermatology, (2010)) y Berkowitz y otros, (WO/2007/005620) respaldan el hallazgo de niveles bajos de óxido nítrico (NO) en los queratinocitos psoriásicos. Abeyakirithi y otros, encontraron que los queratinocitos psoriásicos estaban poco diferenciados e hiperproliferativos. Se postuló que la diferenciación deficiente es resultado de niveles bajos de óxido nítrico (NO), no debido a la mala expresión de NOS, sino más bien a la sobreexpresión de la arginasa que compete con la NOS por el sustrato L-arginina. Por lo tanto, la inhibición de la arginasa puede proporcionar alivio terapéutico de la psoriasis.

Cicatrización de heridas

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

Fibrosis quística

La fibrosis quística (CF) es un trastorno multisistémico causado por mutaciones del gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). Los síntomas comunes de la CF son infección pulmonar persistente, dificultad para respirar, insuficiencia pancreática y niveles elevados de cloruro en el sudor. La CF puede ser fatal si no se trata, con enfermedades pulmonares, como resultado de la acumulación de moco y la disminución del aclaramiento mucociliar, siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad.

Se ha afirmado que los pacientes con fibrosis quística (CF) tienen una mayor actividad de la arginasa en el plasma y en el esputo, con una disminución acompañante en los niveles de L-arginina en plasma. (H. Grasemann y otros, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 172(12) (2005) 1523-1528. Sin embargo, el aumento de la actividad de la arginasa produce niveles fisiológicos más bajos de óxido nítrico (NO) que pueden causar una obstrucción de las vías respiratorias y una disminución de la función pulmonar en pacientes con fibrosis quística (CF).

La estimulación deteriorada inducida por el campo eléctrico de la relajación del músculo liso en las vías respiratorias de un modelo de ratón de CF y la administración de 1-arginina y NO revirtieron este efecto según lo propuesto por M. Mhanna y otros. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 24(5) (2001) 621-626. Graesmann y otros, encontraron una correlación positiva entre la función pulmonar y las concentraciones de metabolitos de NO y NO exhalado en el esputo de los pacientes con CF (Grasemann, H; Michler, E; Wallot, M; Ratjen, F., *Pediatr Pulmonol.* 1997, 24, 173-7).

Tomados en conjunto, estos resultados indican que el aumento de la actividad de arginasa en la CF contribuye a la deficiencia de NO y la obstrucción pulmonar en la CF al limitar la disponibilidad de 1-arginina a la NOS. Así, los inhibidores de la actividad de la arginasa son agentes terapéuticos candidatos para el tratamiento de la fibrosis quística (CF)

Protección de órganos

Otra vía terapéutica para los compuestos de acuerdo con la presente invención es proteger los órganos durante el transporte desde el donante a un sitio donde se trasplantarán a un receptor. La lesión por isquemia reperfusión (IR) debida a la exposición de los órganos trasplantados a un período de isquemia cálida (tiempo desde el donante hasta que se sumerge en los medios de conservación) e isquemia fría (conservación hipotérmica) se observa con frecuencia en pacientes sometidos a cirugía de trasplante. La lesión por isquemia reperfusión (IR) y la disfunción primaria del injerto y/o el rechazo agudo o crónico acompañante se deben a la alteración de la actividad celular de la vía L-Arginina/NO.

Se propuso que la Arginasa 1 y la Arginasa 2 se liberan de las células endoteliales apoptóticas y las células renales dentro de las primeras 24 horas de extracción de órganos del cuerpo. Para contrarrestar la arginasa liberada, se agrega L-arginina a los medios de conservación. Los resultados con trasplantes de riñón canino indican que la adición de L-arginina redujo la incidencia y la gravedad de la isquemia, lo que resultó en un postrasplante con niveles más bajos de MDA a 1 hora y los niveles de BUN y creatinina sérica disminuyeron durante las primeras 72 horas. Ver Erkasap, S; Ates, E., *Nephrol Dial Transplant.* 2000, 15, 1224-7.

Se observaron resultados similares para los injertos de pulmón canino durante un período de 24 horas cuando los pulmones se conservaron en la solución de la Universidad de Wisconsin suplementada con L-arginina. Yen y otros, observaron que la adición de L-arginina al medio de conservación aumentó la protección endotelial pulmonar y redujo la incidencia de isquemia en comparación con un control que se conserva en un medio que no contiene L-arginina (Chu, Y; Wu, Y.C.; Chou, Y.C.; Chueh, H.Y, Liu HP, Chu JJ, Lin PJ., *J Heart Lung Transplant.* 2004, 23, 592-8).

Koch y otros declararon que la contractilidad y la relajación miocárdicas mejoraron en el músculo cardíaco de ratas después del trasplante cuando los corazones se conservaron en una solución HTK que contenía L-Arginina y N-alfa-acetil-histidina (Koch A, Radovits T, Loganathan S, Sack FU, Karck M, Szabó GB., *Transplant Proc.* 2009, 41, 2592-4).

La adición de un inhibidor de arginasa, por lo tanto, puede ser un candidato terapéutico para prevenir y/o reducir la incidencia y el riesgo de lesión por isquemia reperfusión mediante un aumento sinérgico del efecto protector del órgano de los medios de conservación. Dado el bajo número de órganos disponibles adecuados para el trasplante y la pérdida y lesión de los órganos debido a la aparición de la isquemia, los inhibidores de la arginasa de acuerdo con la presente invención pueden ser útiles como agentes terapéuticos para conservar los órganos, aumentando la disponibilidad de los órganos al reducir la cantidad de daño por isquemia reperfusión durante el transporte de los órganos.

Leishmaniasis

La leishmaniasis es causada por un protozoo y se manifiesta como leishmaniasis cutánea (es decir, infección de la piel que causa nódulos hipopigmentados) y leishmaniasis visceral (que afecta más severamente a los órganos internos). Se da por sentado que la arginasa desempeña un papel en la progresión de la enfermedad ya que el parásito se basa en la arginasa para la síntesis de poliaminas celulares que son esenciales para la patogénesis. La inhibición de la arginasa, por lo tanto, reduciría la carga celular parasitaria y promovería el aumento de los niveles de óxido nítrico (NO), lo que aumentaría la eliminación parasítica. Ver Liew FY y otros. *Eur J Immunol* 21 (1991) 2489. Iniesta V y otros. *Parasite Immunol.* 24 (2002) 113-118 y Kane MM y otros. *J. Immunol.* 166 (2001) 1141-1147. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la Fórmula II, pueden ser usados como agentes terapéuticos para tratar la leishmaniasis.

Células supresoras derivadas de mieloides (MDSC)

Las MDSC son moduladores inmunitarios potentes que limitan las respuestas inmunitarias a través de varias vías, tales como el agotamiento de la L-arginina a través de la liberación de la arginasa 1 en el microambiente (Rodríguez 2009 *Cancer Res*), supresión restringida de MHC (Nagaraj S, Gupta K, Pisarev V, Kinarsky L, Sherman S, Kang L, Herber DL, Schneck J, Gabrilovich DI., *Nat Med.* 2007, 13, 828-35), inducción de células T reguladoras (Serafini P, Mgebroff S, Noonan K, Borrello I., *Cancer Res.* 2008, 68, 5439-49) y producción de IL10 (Rodríguez JC, Gonzalez GC, Zhang L, Ibrahim G, Kelly JJ, Gustafson MP, Lin Y, Dietz AB, Forsyth PA, Yong VW, Parney IF., *Neuro Oncol.* 2010, 12, 351-65) (Sinha P, Clements VK, Bunt SK, Albelda SM, Ostrand-Rosenberg S., *J Immunol.* 2007, 179, 977-83), por ejemplo.

Se postula que el desarrollo del tumor está acompañado por un aumento en el número de MDSC tanto periféricamente como infiltradas dentro de los tumores. Ver Almand B, Clark JL, Nikitina E, van Beynen J, English NR, Knight SC, Carbone

DP, Gabrilovich DI., *J Immunol.* 2001, 166, 678-89y Gabrilovich D., *Nat Rev Immunol.* 2004, 4, 941-52. El tratamiento de ratones portadores de tumores con productos quimioterapéuticos establecidos como la gemcitabina y 5-fluorouracilo elimina la inmunosupresión de MDSC y produce un retraso en el crecimiento del tumor. Ver Le HK, Graham L, Cha E, Morales JK, Manjili MH, Bear HD., *Int Immunopharmacol.* 2009, 9, 900-9y Vincent J, Mignot G, Chalmin F, Ladoire S, Bruchard M, Chevriaux A, Martin F, Apetoh L, Rébé C, Ghiringhelli F., *Cancer Res.* 2010, 70, 3052-61, respectivamente. Además, la inhibición de la arginasa 1 mejoró la inmunidad antitumoral al reducir la función de MDSC. Así, los inhibidores de arginasa, tales como los compuestos de acuerdo con la presente invención reducen o retrasan el crecimiento del tumor y puede usarse en combinación con agentes anticancerosos establecidos para el tratamiento del cáncer.

10 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)

Helicobacter pylori (*H. pylori*) es una bacteria gramnegativa que coloniza la mucosa gástrica humana. La colonización bacteriana puede provocar gastritis aguda o crónica y está altamente asociada con la enfermedad de úlcera péptica y cáncer de estómago. La observación de que la adición de L-arginina al co-cultivo de *H. pylori* y macrófagos aumentaron la muerte mediada por el óxido nítrico (NO) del *H. pylori* (Chaturvedi R, Asim M, Lewis ND, Algood HM, Cover TL, Kim PY, Wilson KT., *Infect Immun.* 2007, 75, 4305-15), apoya la hipótesis de que la arginasa bacteriana compite con la arginasa de macrófagos por la arginina libre requerida para la síntesis de óxido nítrico (NO). Ver Gobert AP, McGee DJ, Akhtar M, Mendz GL, Newton JC, Cheng Y, Mobley HL, Wilson KT., *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001, 98, 13844-9. L-arginina es necesaria para la activación de las células T y para la eliminación rápida de bacterias de las células infectadas. Al agotar los grupos de L-arginina libres en vivo, el *H. pylori* reduce la expresión de CD3zeta inducida por la arginina en las células T y evita la activación y proliferación de las células T. Ver Zabaleta J, McGee DJ, Zea AH, Hernández CP, Rodríguez PC, Sierra RA, Correa P, Ochoa AC., *J Immunol.* 2004, 173, 586-93.

25 Sin embargo, la inhibición de la arginasa bacteriana que usa el inhibidor conocido NOHA, restableció la expresión de CD3 en las células T (Zabaleta J 2004) y aumentó la producción de NO por los macrófagos, promoviendo así la eliminación mediada por macrófagos de las bacterias de las células infectadas. Ver Chaturvedi R, Asim M, Lewis ND, Algood HM, Cover TL, Kim PY, Wilson KT., *Infect Immun.* 2007, 75, 4305-15.

30 Además, Lewis y otros, han sugerido una función para la arginasa II en la infección por *H. pylori*. Por ejemplo, estos autores indican que los macrófagos primarios argII^{-/-} incubados con extractos de *H. pylori* mostraron una mayor producción de NO y, en consecuencia, un aumento de la muerte (~15 %) de las células bacterianas mediada por NO (Lewis ND, Asim M, Barry DP, Singh K, de Sablet T, Boucher JL, Gobert AP, Chaturvedi R, Wilson KT., *J Immunol.* 2010, 184, 2572-82). Los inhibidores de la actividad de la arginasa, por lo tanto, pueden ser agentes terapéuticos candidatos para el tratamiento de la fisiopatología vascular. Los inhibidores de la actividad de la arginasa, por lo tanto, pueden ser agentes terapéuticos candidatos para el tratamiento de infecciones por *H. pylori* y para el tratamiento de úlceras gástricas, úlceras pépticas y cáncer.

Enfermedad de célula falciforme (SCD)

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

50 Normalmente se detectan niveles bajos de L-arginina en plasma en pacientes con SCD (Morris CR, Kato GJ, Poljakovic M, Wang X, Blackwelder WC, Sachdev V, Hazen SL, Vichinsky EP, Morris SM Jr, Gladwin MT., *JAMA.* 2005, 294, 81-90). De acuerdo con estos autores, la lisis de glóbulos rojos (RBC) en pacientes que sufren de SCD provoca la liberación de arginasa y una disminución posterior de los niveles fisiológicos de L-Arginina. Esta secuencia de eventos biológicos reduce las concentraciones fisiológicas de óxido nítrico (NO), una molécula de señalización que desempeña un papel en la vasodilatación. Otros eventos biológicos también limitan la biodisponibilidad de NO. Estos incluyen, por ejemplo, el desacoplamiento del óxido nítrico sintasa (NOS) y la disminución posterior de los niveles fisiológicos de NO, así como la reacción de especies reactivas del oxígeno (O²) superóxido con NO para secuestrar este último como ONOO⁻.

60 Sobre la base de estas observaciones, los inventores de la presente invención proponen inhibidores de arginasa, especialmente los inhibidores de la arginasa I, como agentes terapéuticos candidatos para pacientes con la enfermedad de células falciformes. Como se indicó anteriormente, la SCD causa el desacoplamiento de la eNOS debido a los bajos niveles fisiológicos de L-arginina. Sin embargo, la inhibición de la arginasa presente en la circulación sanguínea puede abordar este problema al aumentar los niveles fisiológicos de L-arginina, el sustrato del óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS). Los autores de esta invención proponen esta secuencia de eventos para mejorar la función endotelial y aliviar la vasoconstricción asociada con la SCD.

65 Virus de inmunodeficiencia humana (VIH)

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

Existe una correlación entre la actividad de la arginasa en pacientes con VIH y la gravedad de la enfermedad del VIH. Esto es, un aumento de la actividad de la arginasa se ha correlacionado con el aumento de títulos virales en pacientes con VIH. Estos pacientes también muestran disminución de los niveles séricos de arginina, así como niveles disminuidos de células CD4+/CD8+.

Tomadas en conjunto, estas observaciones sugieren un papel para los inhibidores de la arginasa, como los compuestos de acuerdo con la Fórmula II como agentes terapéuticos candidatos en el tratamiento de la infección por VIH.

Virus de la hepatitis B crónica (VHB)

La infección crónica por hepatitis B es una enfermedad viral que se transmite por contacto con fluidos corporales infectados. Las infecciones crónicas por VHB se caracterizan por la inflamación del hígado y la ictericia y, si no se tratan, pueden causar una cirrosis hepática que puede progresar para formar carcinomas hepatocelulares. Sin embargo, los fármacos antivirales usados actualmente tienen una baja eficacia contra las infecciones crónicas por VHB. Los homogenados de suero e hígado de pacientes con infecciones crónicas por VHB muestran niveles reducidos de arginina y una mayor actividad de la arginasa. Además, para los pacientes infectados, el aumento de la actividad de la arginasa se correlaciona con una respuesta alterada de los linfocitos T citotóxicos (CTL) con una producción reducida de IL-2 y expresión de CD3z.

Sin embargo, la reposición de arginina sérica a niveles fisiológicamente aceptables reconstituye la expresión de CD3z e IL-2. Lo que implica un papel para los inhibidores de arginasa como posibles agentes terapéuticos en el tratamiento de las infecciones crónicas por VHB.

Vías de administración y régimen de dosificación

A pesar de la amplia evidencia que asocia la inhibición de la arginasa con terapias de diversas enfermedades y afecciones, solo se conoce un número limitado de compuestos que son capaces de inhibir la actividad de la arginasa. La presente invención por lo tanto proporciona compuestos y sus composiciones farmacéuticas que son útiles en el tratamiento de un sujeto que padece una enfermedad o afección de este tipo, como se expone más generalmente anteriormente.

El compuesto o la composición de la invención puede formularse como se describió en la presente descripción anteriormente y es adecuado para la administración en una cantidad terapéuticamente eficaz para el sujeto en cualquier número de formas. La cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula II puede depender de las cantidades y tipos de excipientes usados, las cantidades y los tipos específicos de ingredientes activos en una forma de dosificación y la vía por la cual el compuesto debe administrarse a los pacientes. Sin embargo, las formas de dosificación típicas de la invención comprenden un compuesto, o una sal, solvato, hidrato o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los niveles de dosificación típicos para los compuestos de Fórmula II se encuentran generalmente en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal del paciente por día, que puede administrarse en dosis únicas o múltiples. Una dosis ilustrativa es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 mg/kg por día o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg por día. En otras modalidades, el nivel de dosificación es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 mg/kg por día, aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg por día, o aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mg/kg por día.

Una dosis típicamente varía de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 2000 mg por día, administrada como una dosis única una vez al día o, alternativamente, como dosis divididas a lo largo del día, opcionalmente tomadas con alimentos. En una modalidad, la dosis diaria se administra dos veces al día en dosis igualmente divididas. Un intervalo de dosis diaria puede ser de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg por día, tal como, por ejemplo, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 300 mg por día. En el manejo del paciente, la terapia puede iniciarse con una dosis más baja, quizás de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg y aumentarse si es necesario hasta de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 2000 mg por día como una dosis única o dosis divididas, dependiendo de la respuesta global del paciente.

Dependiendo de la enfermedad a tratar y de la condición del sujeto, los compuestos de acuerdo con la Fórmula II pueden administrarse por vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección o infusión intracisternal, inyección o implante subcutáneo), inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual, o tópica (por ejemplo, transdérmica, local). Los compuestos pueden formularse, solos o juntos, en formulaciones unitarias de dosificación adecuadas que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales, como se describió anteriormente, que son apropiados para cada vía de administración. La invención también contempla la administración de los compuestos de la invención en una formulación de depósito, en la que el ingrediente activo se libera durante un período de tiempo definido.

INHIBICION DE LA ARGINASA

Los compuestos de la invención inhiben la arginasa I (ARG I) y la arginasa II (ARG II) humana como lo demuestra un ensayo ex vivo expuesto por un protocolo publicado (Baggio y otros J. Pharmacol. Exp. Ther. 1999, 290, 1409-1416). El ensayo estableció la concentración de inhibidor que se requiere para reducir la actividad de la arginasa en un 50% (IC₅₀).

PROTOCOLO DE ENSAYO

La inhibición de la arginasa I (ARG I) y la arginasa II (ARG II) por los compuestos de Fórmula II se sigue espectrofotométricamente a 530 nm. El compuesto a probar se disolvió en DMSO a una concentración inicial 50 veces mayor que su concentración final en la cubeta. 10 µl de la solución madre se diluye en 90 µl del tampón de ensayo que comprende 0,1 M tampón de fosfato de sodio que contiene NaCl 130 mM, pH 7,4. Al que se agrega ovalbúmina (OVA) a una concentración de 1 mg/ml. Las soluciones de arginasa I y II se preparan en tampón de fosfato de sodio 100 mM, pH 7,4 que contiene 1 mg/ml de OVA para dar una solución madre de arginasa a una concentración final de 100 ng/ml.

A cada pocillo de una placa de microtitulación de 96 pocillos se agregan 40 µl de enzima, 10 µl de un compuesto de la invención y 10 µl de sustrato enzimático (L-arginina + sulfato de manganeso). Para los pocillos que se usan como controles positivos, solo se añade la enzima y su sustrato, mientras que los pocillos usados como controles negativos contienen solo sulfato de manganeso.

Después de incubar la placa de microtitulación a 37 °C por 60 minutos, se añaden 150 µl de un reactivo de urea obtenido al combinar proporciones iguales (1:1) de los reactivos A y B a cada pocillo de la placa de microtitulación para detener la reacción. El reactivo de urea se prepara justo antes de usar combinando el Reactivo A (10 mM de o-ftaldialdehído y 0,4% de lauril éter de polioxietileno (23) (p/v) en 1,8 M ácido sulfúrico) con el Reactivo B (1,3 mM de primaquina difosfato, 0,4% de lauril éter de polioxietileno (23) (p/v), 130 mM ácido bórico en 3,6 M ácido sulfúrico). Después de apagar la mezcla de reacción, la placa de microtitulación se deja reposar por unos 10 minutos adicionales a temperatura ambiente para permitir el desarrollo del color. La inhibición de la arginasa se calcula midiendo la densidad óptica (OD) de la mezcla de reacción a 530 nm y normalizando el valor de OD a la inhibición porcentual observada en el control. El OD normalizado se usa después para generar una curva de dosis-respuesta mediante el trazado de los valores de OD normalizados contra log [concentración] y mediante el análisis de regresión para calcular los valores de IC₅₀.

La Tabla 2 a continuación clasifica la potencia de los compuestos de Fórmula I en una escala del 1 al 5. Es decir, los compuestos más potentes se designan como 1 y los compuestos menos potentes se designan como 5. Un análisis de potencia similar para los compuestos de Fórmula II se ilustra en Tabla 2-A. Por lo tanto, un valor de potencia de 1 se refiere a los compuestos de la invención con valores IC₅₀ en el intervalo de 0,1 nM a 250 nM; un valor de potencia de 2 se refiere a los compuestos de la invención con valores IC₅₀ en el intervalo de 251 nM a 1000 nM; los compuestos que tienen un valor de potencia de 3 exhiben valores IC₅₀ en el intervalo de 1001 nM a 2000 nM; los compuestos con valores IC₅₀ en el intervalo de 2001 nM a 5000 nM se les asigna un valor de potencia de 4 y los compuestos con valores IC₅₀ por encima de 5001 nM se les asigna un valor de potencia de 5.

Tabla 2 (Para referencia)

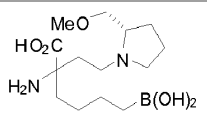
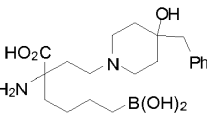
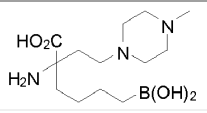
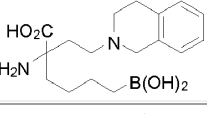
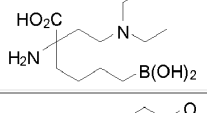
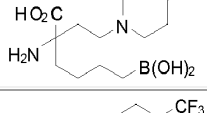
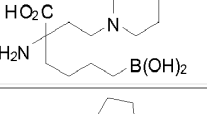
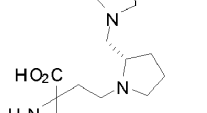
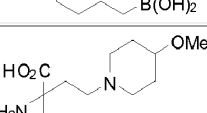
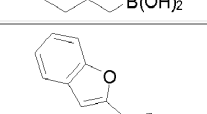
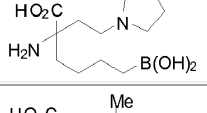
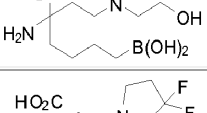
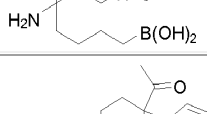
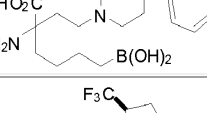
Ej. #	Estructura	Potencia (ARG I) ^a	Potencia (ARG II) ^a
1		2	2
2		2	2
3		3	3
4		2	2
5		3	4

ES 2 729 936 T3

5	6		2	3
10	7		1	2
15	8		3	4
20	9		1	2
25	10		1	2
30	11		1	1
35	12		1	1
40	13		1	2
45	14		43	5
50	15		4	4
55	16		2	3
60	17		4	4
65	18		4	4
	19		4	3

ES 2 729 936 T3

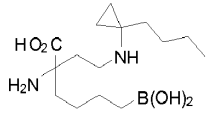
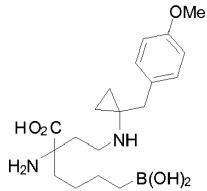
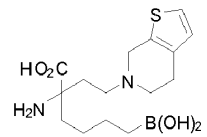
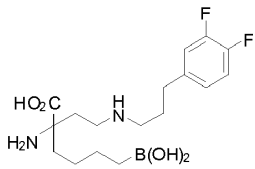
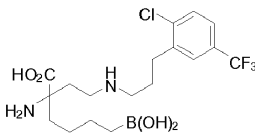
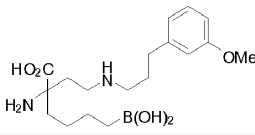
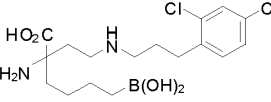
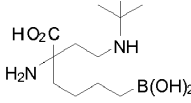
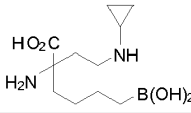
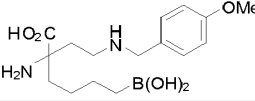
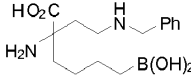
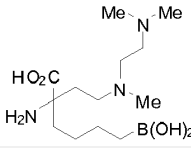
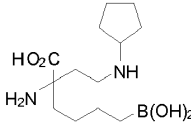
5	20		4	4
10	21		3	3
15	22		2	2
20	23		2	2
25	24		-	4
30	25		2	2
35	26		2	2
40	27		3	3
45	28		2	3
50	29		2	3
55	30		2	3
60	31		2	2
65	32		-	4

5	33		2	2
10	34		2	3
15	35			4
20	36		2	3
25	37		2	3
30	38		4	4
35	39		3	4
40	40		3	4
45	41		3	4
50	42		4	4
55	43		3	4
60	44		5	5
65	45		3	4
	46		5	5

ES 2 729 936 T3

5	47		3	4	
10	48		4	5	
15	49		3 HCl	4	4
20	50		5	5	
25	51		3	4	
30	52		4	4	
35	53		4	4	
40	54		5	5	
45	55		1	2	
50	56		3	4	
55	57		3	3	
60	58		1	1	
65	59		3	4	

ES 2 729 936 T3

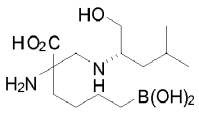
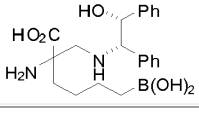
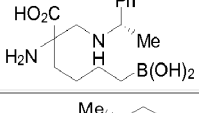
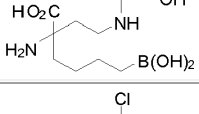
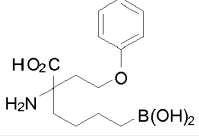
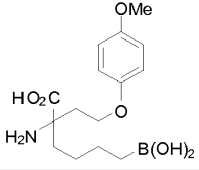
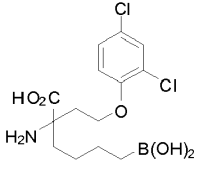
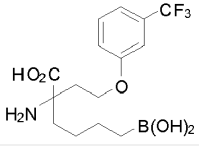
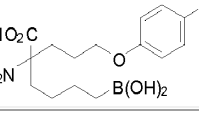
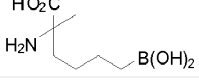
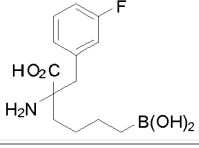
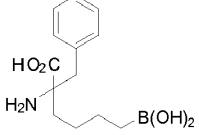
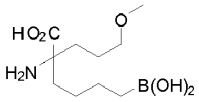
5	60		1	2
10	61		2	3
15	62		2	3
20	63		1	1
25	64		1	1
30	65		1	1
35	66		1	1
40	67		2	2
45	68		2	2
50	69		1	1
55	70		1	2
60	71		4	4
65	72		2	2

ES 2 729 936 T3

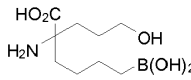
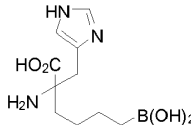
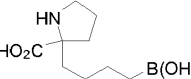
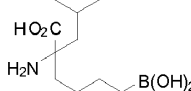
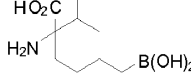
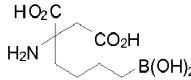
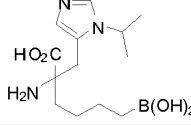
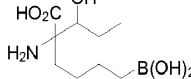
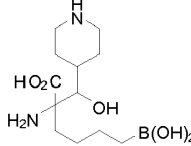
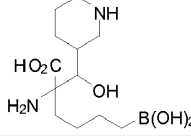
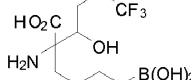
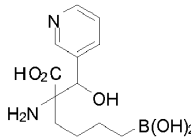
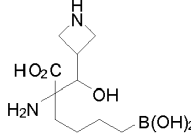
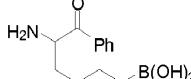
5	73		1	2
10	74		4	5
15	75		2	3
20	76		5	5
25	77		4	5
30	78		4	4
35	79		4	5
40	80		4	5
45	81		-	5
50	82		-	4
55	83		4	4
60	84		4	5
65	85		4	4
	86		4	4
	87		3	3

ES 2 729 936 T3

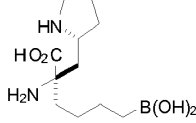
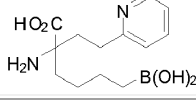
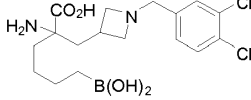
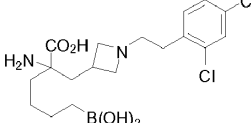
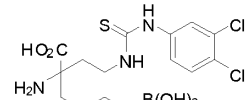
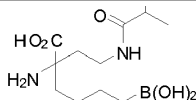
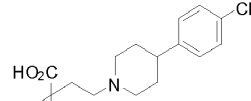
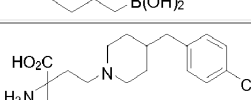
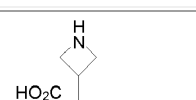
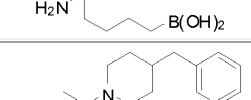
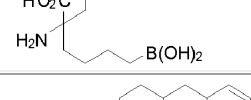
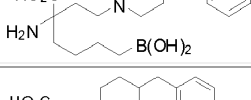
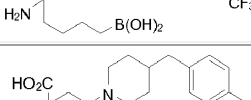
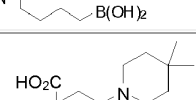
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

88		4	3
89		5	5
90		4	4
91		4	4
92		5	5
93		5	5
94		5	5
95		4	4
96		3	3
97		4	5
98		-	5
99		-	5
100		-	5

ES 2 729 936 T3

5	101		4	-
10	102		4	4
15	103		-	5
20	104		-	5
25	105		-	5
30	106		5	5
35	107		5	5
40	108		3	4
45	109		4	5
50	110		3	4
55	111		4	4
60	112		4	4
65	113		1	2
	114		5	5

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

115		1	1
116		4	4
117		2	4
118		2	2
119		2	3
120		3	4
121		2	2
122		2	2
123		4	5
124		2	4
125		2	2
126		2	2
127		2	2
128		2	3

ES 2 729 936 T3

5	129		2	3
10	130		1	2
15	131		2	-
20	132		1	2
25	133		1	1
30	134		1	2
35	135		1	2
40	136		1	1
45	137		1	1
50	138		1	1
55	139		1	1
60	140		1	1

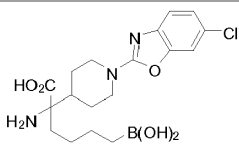
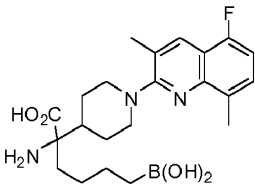
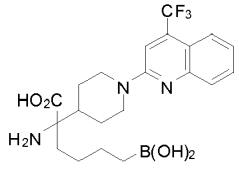
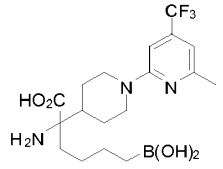
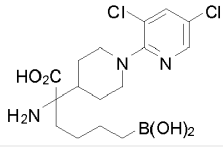
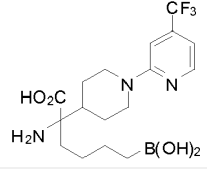
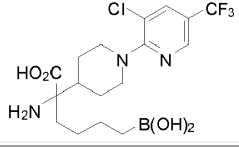
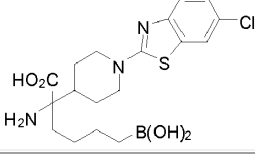
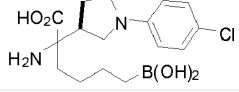
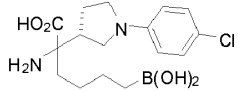
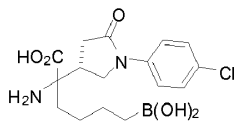
65

5	141		1	1
10	142		2	2
15	143		1	1
20	144		1	1
25	145		3	3
30	146		3	4
35	147		1	2
40	148		1	1
45	149		1	1
<p>^aOrden de potencia (más alto - más bajo): 1 = 0,1 nM → 250 nM; 2 = 251 nM → 1000 nM; 3 = 1001 nM → 2000 nM; 4 = 2001 nM → 5000 nM; y 5 = 5001 nM → mayor.</p>				

La Tabla 2-A a continuación clasifica la potencia de inhibición de los ejemplos de los compuestos de Fórmula II para la arginasa I (ARG I) y la arginasa II (ARG II). Tabla 2-A

Ejemplo #	Estructura	Potencia (ARG I) ^a	Potencia (ARG II) ^a
45	1-A	2	3
50	2-A	3	4
55	3-A	3	3
60			
65			

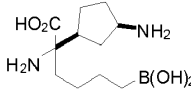
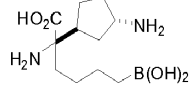
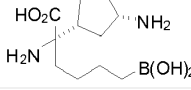
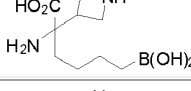
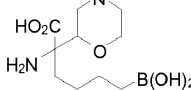
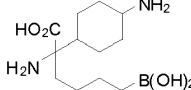
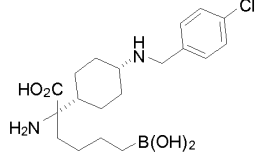
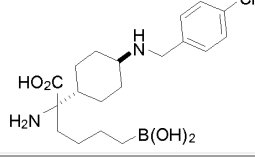
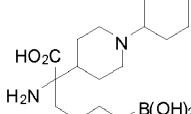
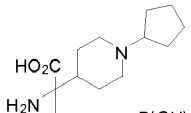
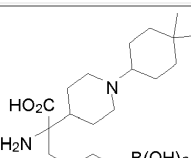
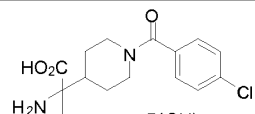
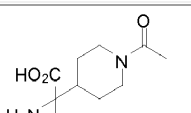
ES 2 729 936 T3

5	4-A		2	3
10	5-A		3	2
15	6-A		2	3
20	7-A		3	4
25	8-A		4	4
30	9-A		3	4
35	10-A		4	4
40	11-A		2	2
45	12-A		4	4
50	13-A		4	4
55	14-A		4	4

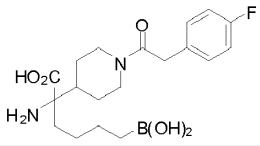
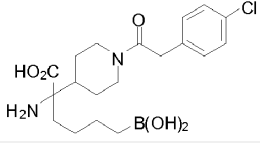
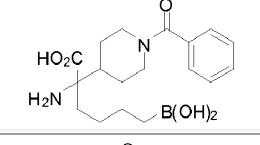
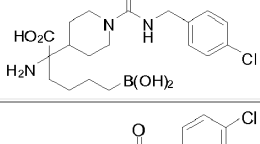
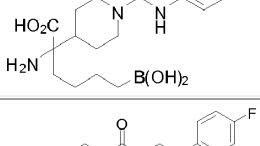
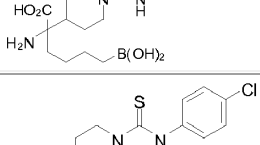
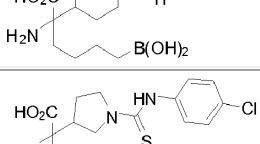
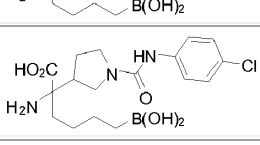
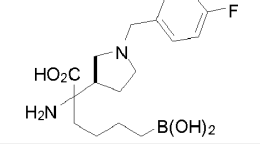
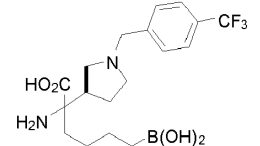
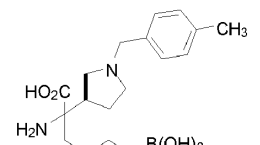

65

ES 2 729 936 T3

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

15-A		1	1
16-A		1	1
17-A		1	1
18-A		4	4
19-A		4	4
20-A		2	2
21-A		2	3
22-A		2	2
23-A		2	2
24-A		2	2
25-A		1	2
26-A		4	4
27-A		4	4

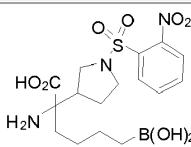
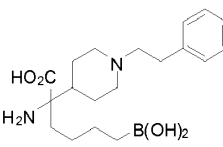
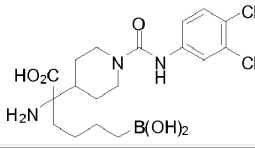
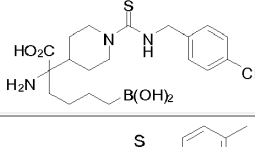
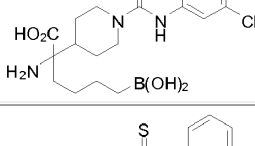
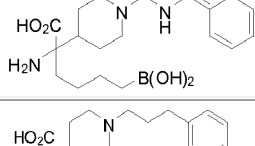
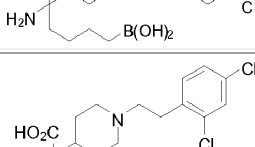
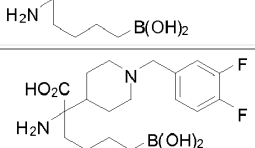
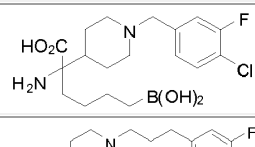
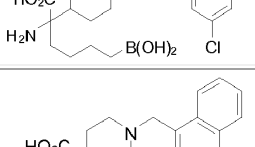
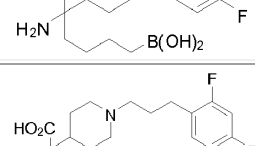
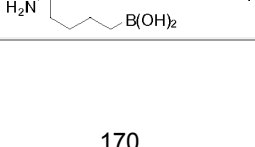

ES 2 729 936 T3

5	28-A		4	4
10	29-A		3	5
15	30-A		4	4
20	31-A		3	4
25	32-A		2	2
30	33-A		3	3
35	34-A		2	2
40	35-A		2	2
45	36-A		2	4
50	37-A		2	3
55	38-A		2	2
60	39-A		2	2

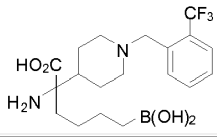
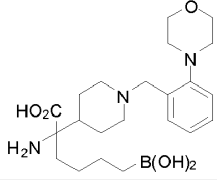
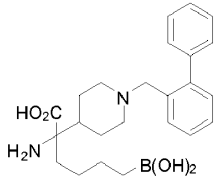
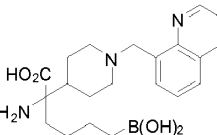
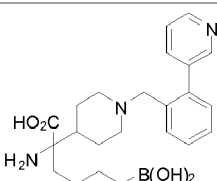
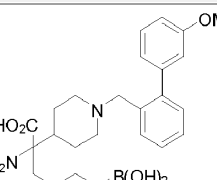
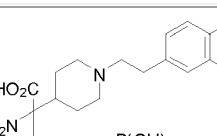
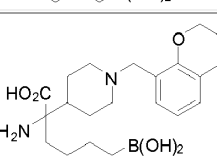
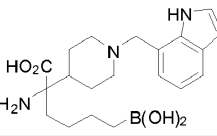
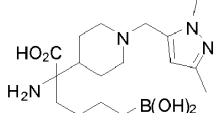
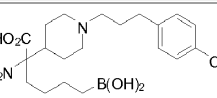
65

ES 2 729 936 T3

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

40-A		2	2
41-A		2	1
42-A		2	3
43-A		2	3
44-A		2	3
45-A		2	3
46-A		1	1
47-A		1	2
48-A		1	2
49-A		2	2
50-A		1	1
51-A		1	2
52-A		1	1

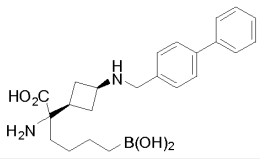
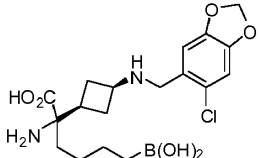
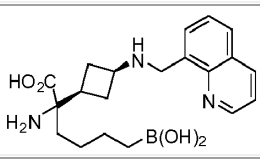
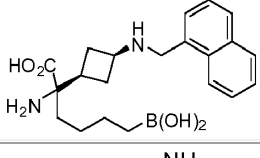
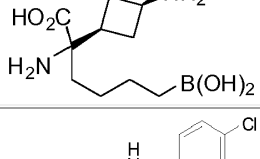
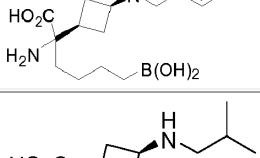
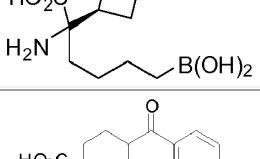
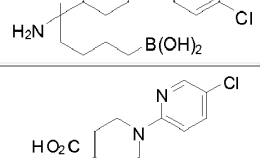
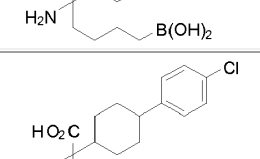
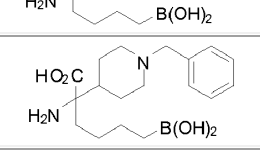
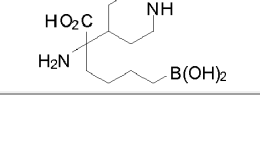
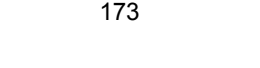
ES 2 729 936 T3

5	53-A		2	2
10	54-A		1	2
15	55-A		1	1
20	56-A		1	2
25	57-A		1	2
30	58-A		1	2
35	59-A		1	1
40	60-A		1	1
45	61-A		1	1
50	62-A		2	2
55	63-A		1	1

ES 2 729 936 T3

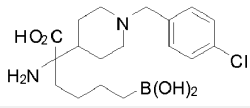
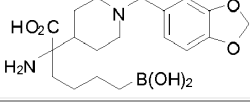
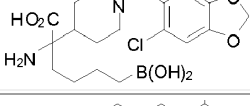
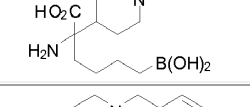
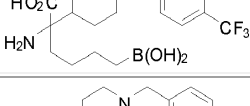
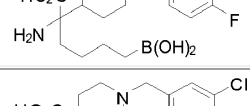
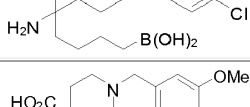
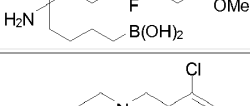
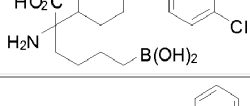
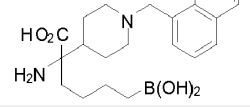
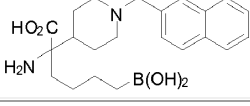
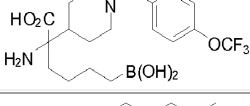
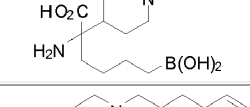
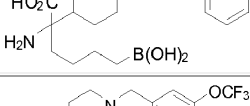
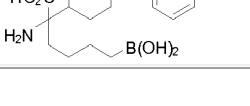
5	64-A		1	1
10	65-A		1	1
15	66-A		1	1
20	67-A		2	2
25	68-A		2	2
30	69-A		2	3
35	70-A		-	-
40	71-A			
45	72-A		1	2
50	73-A		1	2
55	74-A		1	1
60	75-A		1	2
65	76-A		1	1

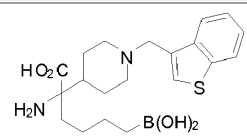
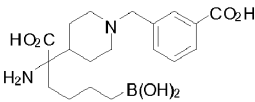
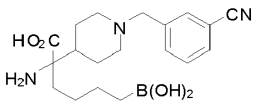
ES 2 729 936 T3

5	77-A		1	1
10	78-A		1	1
15	79-A		1	1
20	80-A		1	1
25	81-A		1	1
30	82-A		1	1
35	83-A		1	1
40	84-A		5	5
45	85-A		3	2
50	86-A		5	5
55	87-A		1	1
60	88-A		2	2
65				

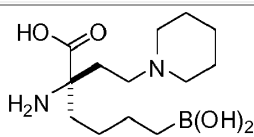
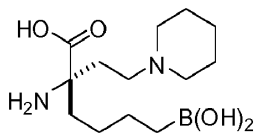
ES 2 729 936 T3

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

89-A		1	1
90-A		1	1
91-A		1	2
92-A		1	1
93-A		2	2
94-A		1	2
95-A		1	2
96-A		1	2
97-A		2	2
98-A		1	1
99-A		1	1
100-A		1	1
101-A		2	1
102-A		1	1
103-A		1	1

5	104-A		1	1
10	105-A		2	2
15	106-A		2	2
^a Orden de Potencia: 1 = 0,1 nM-250 nM; 2 = 251 nM-1000 nM; 3 = 1001 nM-2000 nM; 4 = 2001 nM-5000 nM; y 5 = 5001 nM o mayor.				

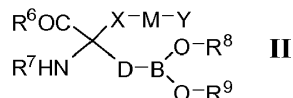
Modelo de eficacia Como se describió aquí anteriormente, los compuestos de acuerdo con la invención son útiles en el tratamiento y la prevención de una variedad de trastornos y afecciones que se ven afectados por los niveles de óxido nítrico (NO) regulados, en parte, por las enzimas de la arginasa. Los compuestos se evalúan para determinar su eficacia en dicho tratamiento y prevención por su desempeño en pruebas estandarizadas in vivo. Los modelos in vivo para evaluar la eficacia se desarrollan para este propósito como se describe a continuación. Disfunción eréctil (ED) Los compuestos de la invención son agentes terapéuticos candidatos para el tratamiento de la DE, según lo determinado por las mediciones de la respuesta eréctil del pene de acuerdo con un protocolo descrito por Wingard C, Fulton J y Husain S, J Sex Med 4: 348-363, 2007. La Tabla 3 a continuación presenta las respuestas eréctiles: Tabla 3 (Para referencia)

Tratamiento	Estructura	Efecto*
Valor inicial	-	-
0,9 % NaCl	-	0
Ej. 13		+++
Enantiómero del Ej. 13		0
*respuesta incrementada en relación con el valor inicial @ 2.5 V de estimulación; 0 <10%; + 11-50 %; ++ 51-100 %; +++ >100 %		

Este ejemplo demuestra que el Ejemplo 13 es eficaz para provocar respuestas eréctiles in vivo, mientras que el enantiómero del Ejemplo 13 no lo es. Los ejemplos anteriores pretenden ilustrar ciertas modalidades de la invención, que se definen a continuación en las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula II,



en donde

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en ORa y NRbRc;

Ra se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, (C1-C6)alquilo de cadena lineal o ramificada, (C3-C8)cicloalquilo, (C3-C14)arilo, (C3-C14)heterocicloalquilo-(C1-C6)alquilen-, (C3-C14)heteroaril-(C1-C6)alquilen- y (C3-C14)aril(C1-C6)alquilen-;

Rb y Rc se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, -OH, (C1-C6)alquilo lineal o ramificado, -S(O)₂-(C1-C6)alquilo, (C3-C14)aril-S(O)₂-, (C3-C14)heterocicloalquilo-(C1-C6)alquilen- y (C3-C14)heteroaril-(C1-C6)alquilen-;

R7 se selecciona del grupo que consiste en H, (C1-C6)alquilo lineal o ramificado, (C3-C14)aril(C1-C6)alquilen-, (C3-C14)heteroaril-(C1-C6)alquilen-, (C3-C14)heterocicloalquilo-(C1-C6)alquilen- y (C1-C6)alquilo-C(O)-;

X se selecciona del grupo que consiste en (C3-C14)-cicloalquilen- y (C3-C14)heterocicloalquilen-;

Y se selecciona del grupo que consiste en H, (C1-C14)alquilo, -NR'R", hidroxil(C1-C6)alquilen-, (C3-C14)-cicloalquilo, (C3-C14)-cicloalquilo-(C1-C6)alquilen-, (C3-C14)arilo, (C3-C14)aril-(C1-C6)alquilen-, (C3-C14)heterocicloalquilo, (C3-C14)heterocicloalquilo-(C1-C6)alquilen-, (C3-C14)heteroarilo, (C3-C14)heteroaril-(C1-C6)alquilen-, (C3-C14)heteroaril-(C3-C6)heterocicloalquilen-, (C3-C14)aril-(C3-C14)heterocicloalquilen-, (C3-C14)-aril-(C1-C6)alquilen-(C3-C14)heterocicloalquilen-, (C3-C14)heteroaril-(C1-C6)alquilen-(C3-C14)heterocicloalquilen- y (C3-C14)heterocicloalquilo-(C1-C6)alquilen-(C3-C14)heterocicloalquilen-;

M se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -(C1-C6)alquilen-, -O-, -C(O)-, -C(S)-, -C(O)NH-, -C(S)NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- y -NR'-' ;

R8 y R9 son seleccionados independientemente de hidrógeno, (C1-C6)alquilo lineal o ramificado, (C3-C8)cicloalquilo, (C3-C14)arilo y C(O)-R' ;

o R8 y R9 junto con el átomo de boro al que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros que está completamente saturado, o parcialmente saturado y que contiene opcionalmente 1-3 miembros adicionales del anillo de heteroátomos seleccionados de O, S y N,

en donde el anillo está opcionalmente fusionado con un anillo cicloalquilo heterocíclico o aromático;

D es butileno;

R' y R" son seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, (C1-C8)alquilo, -C(O)-(C1-C8)alquilen-, (C3-C6)arilo opcionalmente sustituido, (C3-C14)aril(C1-C6)alquilen- opcionalmente sustituido, (C1-C6)aminoalquilo opcionalmente sustituido, (C3-C6)cicloalquilo opcionalmente sustituido, (C3-C14)heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, (C3-C14)heteroarilo opcionalmente sustituido; y

en donde cualquier alquilo, alquilen-, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo es opcionalmente sustituido con uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, -COOH, -CN, -NO₂, -OH, -NRdRe, -NRgS(O)₂Rh, (C1-C6)alquilo, (C1-C6)haloalquilo, (C1-C6)haloalcoxi, (C1-C6)alcoxi, (C3-C14)arilo, (C3-C14)heteroarilo, (C3-C14)heterocicloalquilo, (C3-C14)heteroaril-(C1-C6)alquilen- y (C3-C14)ariloxi;

en donde Rd, Re, Rg y Rh se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, (C1-C6)alquilo lineal o ramificado, (C3-C14)aril(C1-C6)alquilen- opcionalmente sustituido, (C3-C14)arilo (C1-C6)hidroxialquilo, (C1-C6)aminoalquilo, H₂N(C1-C6)alquilen-, opcionalmente sustituido, (C3-C6)cicloalquilo opcionalmente sustituido, (C3-C14)heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, (C3-C14)heteroarilo opcionalmente sustituido, (C3-C14)aril-(C1-C6)alquilen- opcionalmente sustituido y NR'R"C(O)-, o una sal, esteroisómero o tautómero de este farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1. En donde

R⁶ es -OH; y

cada uno de R⁷, R⁸ y R⁹ es hidrógeno.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1. En donde

X es un (C₃-C₁₄)-cicloalquilen-, y

M se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -(C1-C6)alquilen-, -O-, -C(O)-, -C(S)-, -C(O)NH-, -C(S)NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- y -NR'-' y Y es -NR'R" .

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3. En donde M es un enlace y Y es -NH₂.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1. En donde

X es (C₃-C₁₄)heterocicloalquilen-;

M se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -(C1-C6)alquilen-, -O-, -C(O)-, -C(S)-, -C(O)NH-, -C(S)NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- y -NR'-' ; y

Y se selecciona del grupo que consiste en (C₃-C₁₄)-cicloalquilo, (C₃-C₁₄)arilo, (C₃-C₁₄)aril-(C1-C6)alquilen-, (C₃-C₁₄)heteroarilo y (C₃-C₁₄)heteroaril-(C1-C6)alquilen-.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona de la siguiente tabla:

5			
10			
15			
20			
25			
30			
35			
40			
45			
50			
55			
60			
65			

5

10

15

20

25

30

35

40

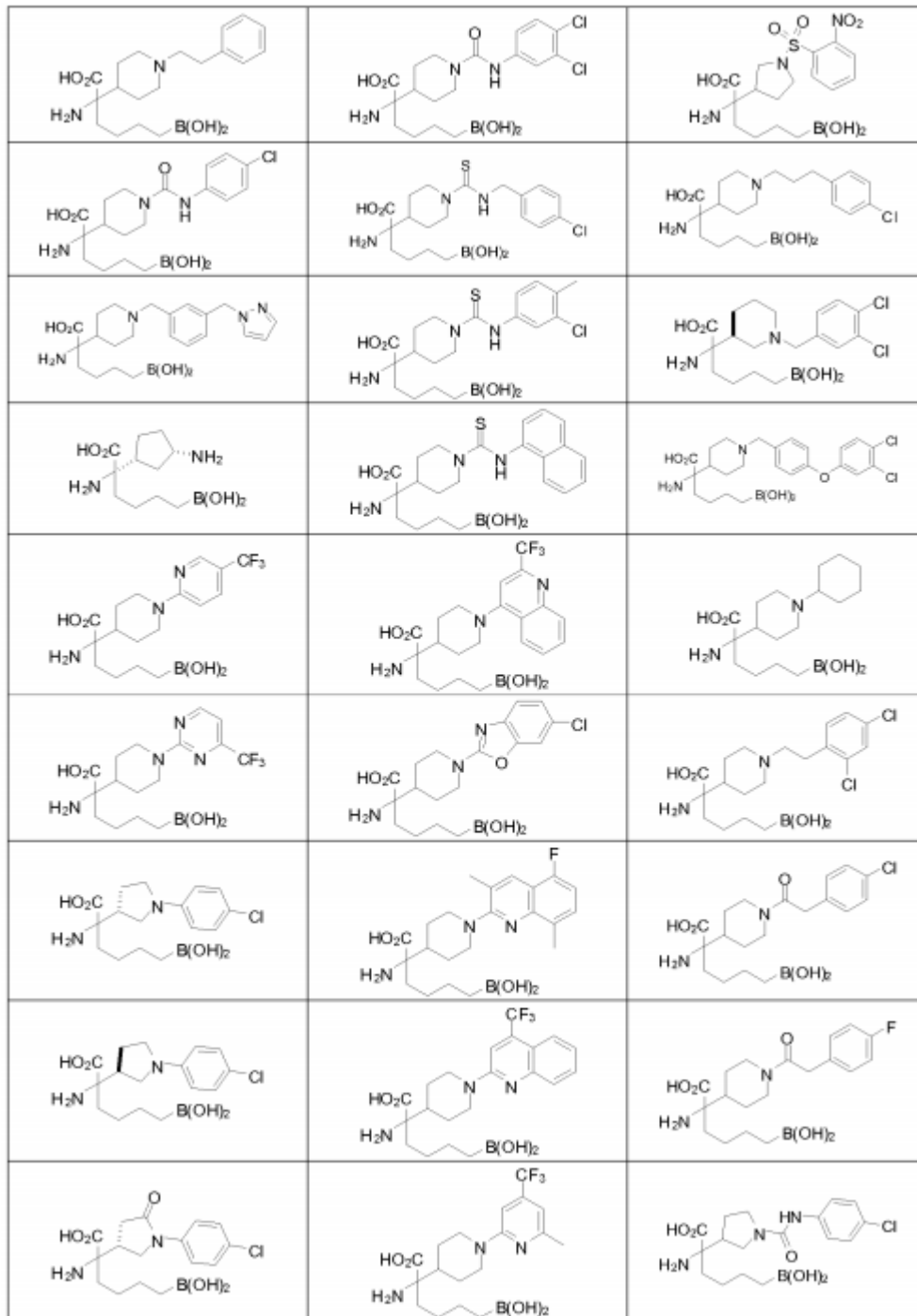
45

50

55

60

65



5			
10			
15			
20			
25			
30			
35			
40			
45			
50			

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

5

10

15

20

25

30

35

40

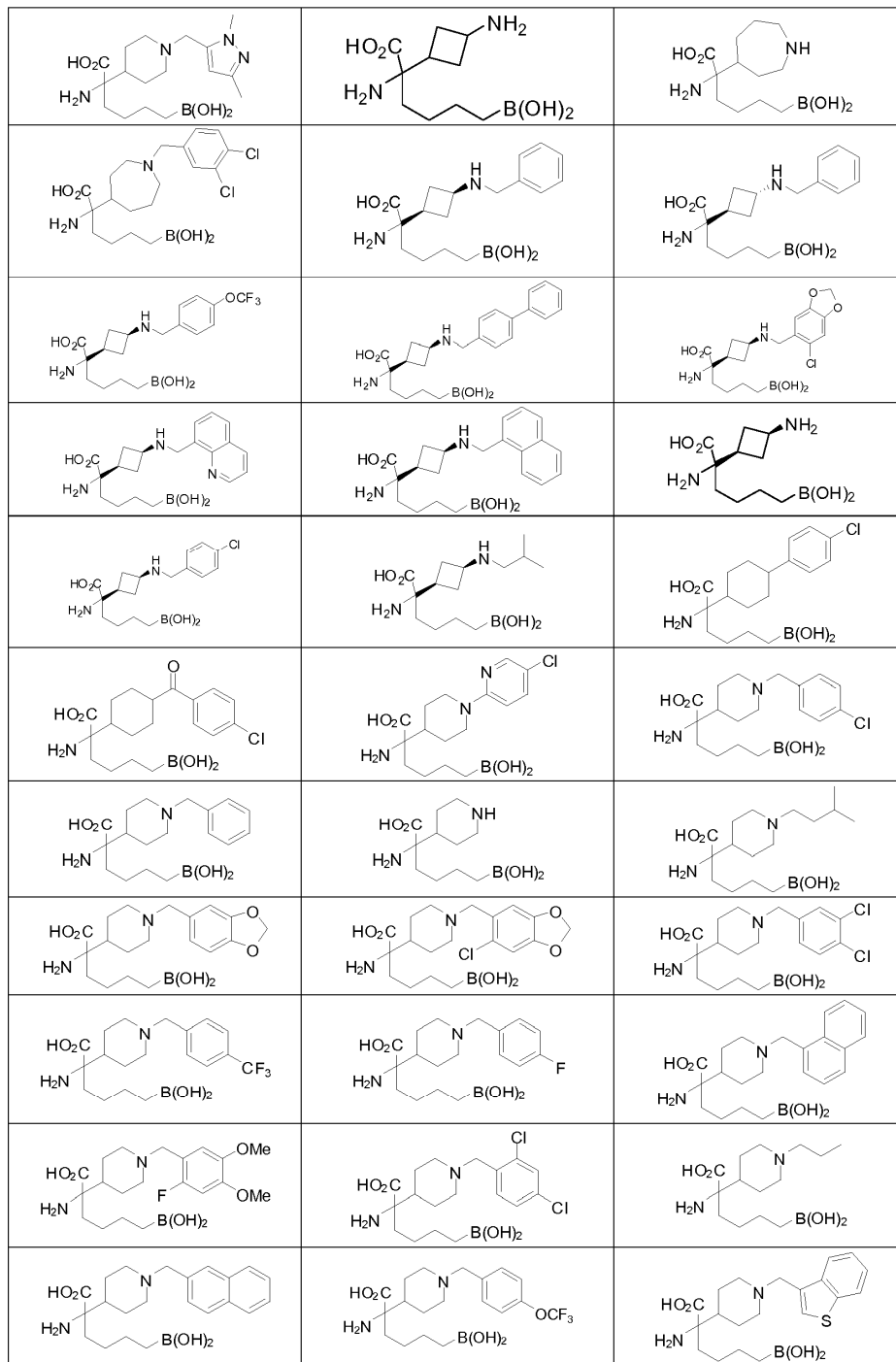
45

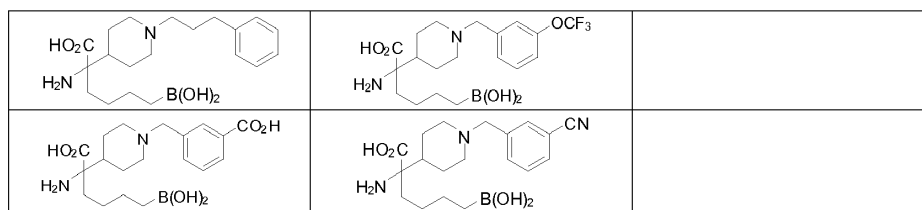
50

55

60

65





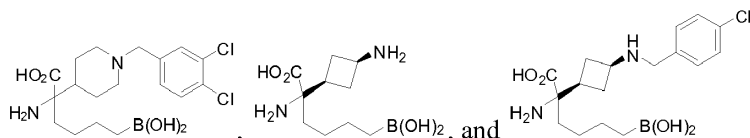
5

10

o una sal o esteroisómero de este farmacéuticamente aceptables.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 que se selecciona del grupo que consiste en:

15



20

o una sal o esteroisómero de este farmacéuticamente aceptables.

8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7. O una sal, esteroisómero o tautómero de este farmacéuticamente aceptables; y un portador farmacéuticamente aceptable.

25

9. Un método in vitro para inhibir la arginasa I, arginasa II, o una combinación de los mismos en una célula, que comprende poner en contacto la célula con al menos un compuesto de acuerdo cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7. O una sal, esteroisómero o tautómero de este farmacéuticamente aceptables.

30

10. Un compuesto de acuerdo cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7. O una sal, esteroisómero o tautómero de este farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección asociada con la expresión o actividad de la arginasa I, arginasa II, o una combinación de estas en un sujeto.

35

11. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10. En donde la enfermedad o afección se selecciona de trastornos cardiovasculares, trastornos gastrointestinales, trastornos autoinmunes, trastornos inmunitarios, infecciones, trastornos pulmonares y trastornos hemolíticos.

40

12. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11. En donde la enfermedad o afección es un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en Hipertensión sistémica, hipertensión arterial pulmonar (HAP), hipertensión arterial pulmonar en altitud, lesión por isquemia reperusión (IR), infarto de miocardio, aterosclerosis, enfermedad de Peyronie, disfunción erectil, trastornos del flujo sanguíneo hepático reducido y vasoespasmo cerebral.

45

13. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11. En donde la enfermedad o afección es un trastorno pulmonar.

50

14. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 12. En donde la enfermedad o afección es
 (a) hipertensión arterial pulmonar; o
 (b) disfunción erectil.

55

15. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 13. En donde la enfermedad o afección es seleccionada de fibrosis pulmonar inducida químicamente, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y asma.

60

16. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11. En donde la enfermedad o afección es un trastorno autoinmune seleccionado de encefalomielitis, esclerosis múltiple, esclerosis síndrome antifosfolípido 1. Anemia hemolítica autoinmune, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, dermatitis herpetiforme, dermatomiositis, miastenia gravis, pénfigo, artritis reumatoide, síndrome de la persona rígida, diabetes tipo 1. Espondilitis anquilosante, hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH), hemoglobinuria paroxística por frío, anemia hemolítica idiopática autoinmunitaria severa y Síndrome de Goodpasture.

65

17. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11. En donde la enfermedad o afección es un trastorno inmune seleccionado del grupo que consiste en disfunción de células T mediada por la célula supresora derivada de mielóide (MDSC), virus de inmunodeficiencia humana (VIH), encefalomielitis autoinmune y reacción a la transfusión por incompatibilidad ABO.

- 5
18. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11. En donde la enfermedad o afección es un trastorno hemolítico seleccionado de enfermedad de células falciformes, talasemias, esferocitosis hereditaria, estomatocitosis, anemias hemolíticas microangiopáticas, deficiencia de piruvato quinasa, anemia inducida por infecciones, bypass cardiopulmonar y anemia inducida por válvula cardíaca mecánica y anemia inducida por químicos.
- 10
19. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11. En donde la enfermedad o afección es un trastorno gastrointestinal seleccionado de trastornos de la motilidad gastrointestinal, cánceres gástricos, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y úlceras gástricas.
- 15
20. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11. En donde la enfermedad o afección se selecciona de enfermedad renal, inflamación, psoriasis, leishmaniasis, enfermedades neurodegenerativas, cicatrización de heridas, virus de la hepatitis B (VHB), infecciones por H. pilori, enfermedades fibróticas, artritis, candidiasis, enfermedad periodontal, queloides, enfermedad adenotonsilar, enfermedad del sueño africano y enfermedad de Chagas.
- 20
21. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 20. En donde la enfermedad o afección se selecciona de cicatrización de heridas infectadas y no infectadas.
22. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10. En donde la enfermedad o afección es cáncer.
23. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 22. En donde el cáncer es carcinoma de células renales, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de piel, cáncer de pulmón, cáncer de ovario o cáncer gástrico.