



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0413582-2 B1



(22) Data do Depósito: 13/08/2004

(45) Data de Concessão: 07/01/2020

(54) Título: COMPOSTOS, COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA INIBIR A ATIVIDADE DE PROTEASOME

(51) Int.Cl.: C07F 5/02; A61K 31/69; A61P 35/00.

(30) Prioridade Unionista: 12/08/2004 US 10/918,664; 14/08/2003 US 60/495,764.

(73) Titular(es): TAKEDA PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL AG.

(72) Inventor(es): ALBERTO BERNAREGGI; PAOLO C. CASSARA; EDMONDO FERRETTI; ERNESTO MENTA; AMBROGIO OLIVA; SERGIO DE MUNARI; SANKAR CHATTERJEE; MOHAMED IQBAL; PATRÍCIA A. MESSINA MCLAUGHLIN; GERMANO D'ARASMO; RAFFAELLA BERNARDINI.

(86) Pedido PCT: PCT US2004026407 de 13/08/2004

(87) Publicação PCT: WO 2005/021558 de 10/03/2005

(85) Data do Início da Fase Nacional: 14/02/2006

(57) Resumo: "COMPOSTOS, COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA INIBIR A ATIVIDADE DE PROTEASOME". A presente invenção proporciona compostos de ácido borônico, ésteres borônicos, e suas composições que podem modular apoptose, tal como por inibição de atividade de proteasome. Os compostos e composições podem ser de utilizados em métodos de indução de apoptose e tratamento de enfermidades tais como câncer e outros distúrbios associados diretamente ou indiretamente com atividade de proteasome.

COMPOSTOS, COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA INIBIR A

ATIVIDADE DE PROTEASOME

Campo da Invenção

Refere-se a presente invenção a ácido bo-
5 rônico e a compostos de éster borônico, de utilidade
como inibidores de *proteasome* e modulação de apoptose.

Antecedentes da Invenção

A *proteasome* (também chamada de protease
multicatalítica (MCP), proteinase multicatalítica, com-
10 plexo de proteinase multicatalítica, complexo de endo-
peptidase multicatalítica, 20S, 26S, ou ingensin) é um
amplo complexo de multiproteínas presentes tanto no ci-
toplasma quanto no núcleo de todas as células eucarió-
ticas. É uma estrutura celular altamente conservada
15 que é responsável pela proteólise dependente de ATP da
maior parte das proteínas celulares (Tanaka, *Biochem
Biophys. Res. Commun.*, **1998**, 247, 537). A *proteasome*
26S consiste de um complexo catalítico de núcleo 20S
que é capeado em cada extremidade por uma subunidade
20 reguladora 19S. A *proteasome* 20S antibacteriana contém
quatorze cópias de dois tipos distintos de subunidades,
 α e β , que formam uma estrutura cilíndrica que consiste
de quatro anéis empilhados. Os anéis de topo e de fun-
do contêm sete subunidades α cada um, enquanto os anéis
25 internos contêm sete subunidades β . A *proteasome* 20S
eucariótica mais complexa é composto de cerca de 15 su-
bunidades kDa 2-30 distintas e é caracterizada por três
atividades principais com relação aos substrato de pep-

tídeos. Por exemplo, a *proteasome* exibe atividades tripticas, quimiotripticas, e peptidilglutamil peptídeo hidrolíticas (Rivett, *Biochem. J.*, **1993**, 291, 1 e Orłowski, *Biochemistry*, **1990**, 29, 10289). Além disso, a

5 *proteasome* é dotada de um mecanismo de local ativo único que se acredita utilizar um resíduo treonino como o nucleófilo catalítico (Seemuller, et al, *Science*, **1995**, 268, 579).

A *proteasome* 26S é capaz de degradar proteínas que foram marcadas pela adição de moléculas de ubiquitina. Tipicamente, ubiquitina é fixada aos grupos de lisinas ϵ -amino em um processo de múltiplas etapas que utiliza ATP e enzimas E1 (ativação de ubiquitina) e E2 (conjugação de ubiquitina). As proteínas de

10 substrato multi-ubiquitinadas são reconhecidas pela *proteasome* 26S e são degradadas. As cadeias de multi-ubiquitina são geralmente liberadas a partir do complexo e ubiquitina é reciclada (Goldberg, et al., *Nature*, **1992**, 357, 375).

20 Numerosas proteínas reguladoras são substratos para proteólise dependente de ubiquitina. Muitas destas proteínas funcionam como reguladores de processos celulares fisiológicos, bem como patofisiológicos. Alterações em atividade de *proteasome* têm estado

25 implicadas em um número de patologias, incluindo enfermidades neurodegenerativas, tais como doença de Parkinson, doença de Alzheimer, bem como lesões de reperfusão

de oclusão/isquemia, e envelhecimento do sistema nervoso central.

O caminho ubiquitina-proteasome também desempenha uma função no crescimento neoplástico. Acredita-se que a degradação regulada de proteínas, tais como ciclinas, inibidores de CDK2, e supressores de tumores, seja importante na progressão do ciclo das células e mitose. Um substrato conhecido da proteasome é o supressor de tumores p53, que está envolvido em diversos processos celulares (vide, por exemplo, Ko, L. J. *Genes Dev.*, **1996**, 10, 1054). O supressor de tumores p53 tem mostrado induzir apoptose em diversas linhas de células hematopoéticas (Oren, M., *Semin. Podecer Biol.*, **1994**, 5, 221). A indução de p53 conduz ao impedimento do crescimento de células na fase G1 do ciclo de células bem como à morte de células por apoptose. É sabido que a degradação de supressor de p53 é realizada por meio do caminho ubiquitina-proteasome, e a interrupção da degradação de p53 por inibição da proteasome é uma possível modalidade de indução de apoptose.

A proteasome também é requerida para ativação do fator de transcrição NF- κ B por degradação de sua proteína inibidora, I κ B (Palombella, et al., *Cell*, **1994**, 78, 773). A NF- κ B tem uma função na manutenção da viabilidade da célula através da transcrição de inibidores de apoptose. A obstrução da atividade da NF- κ B demonstrou que torna as células mais suscetíveis à apoptose.

Foram diversos os inibidores da atividade proteolítica da *proteasome* reportados. Vide, por exemplo, Kisselev, et al., *Chemistry & Biology*, **2001**, *8*, 739. A lactacistina é um metabolite *Streptomyces* que inibe especificamente a atividade proteolítica do complexo de *proteasome* (Fenteany, et al., *Science*, **1995**, *268*, 726). Esta molécula é capaz de inibir a proliferação de diversos tipos de células (Fenteany, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1994**, *91*, 3358). Foi demonstrado que a lactacistina aglutina-se irreversivelmente, através da sua metade β -lactona, a um resíduo de treonina localizado no término amino da subunidade β -da *proteasome*.

Foi reportado que os aldeídos de peptídeo inibem a atividade semelhante a quimiotripsina associada com a *proteasome* (Vinitsky, et al., *Biochemistry*, **1992**, *31*, 9421; Tsubuki, et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1993**, *196*, 1195; e Rock, et al., *Cell*, **1994**, *78*, 761). Também já foram reportados inibidores de dipeptidil aldeído que são dotados de valores de IC_{50} na faixa de 10-100 nM *in vitro* (Iqbal, M., et al., *J. Med.Chem.*, **1995**, *38*, 2276). Também já foi reportada uma série de inibidores similarmente potentes *in vitro* a partir de α -cetocarbonil e dipéptidos derivados de éster borônico (Iqbal, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1996**, *6*, 287; patentes U.S. Nos. 5.614.649; 5.830.870; 5.990.083; 6.096.778; 6.310.057; publicação

de pedido de patente U.S. No. 2001/0012854, e WO 99/30707).

Compostos de éster e ácido borônico peptídico N-terminal foram reportados anteriormente (patentes U.S. Nos. 4.499.082 e 4.537.773; WO 91/13904; Kettner, et al., *J. Biol. Chem.*, **1984**, 259(24), 15106). Estes compostos estão reportados como sendo inibidores de determinadas enzimas proteolíticas. Os compostos de éster e ácido borônico tri-peptídeo N-terminal mostraram inibir o crescimento de células de câncer (patente U.S. N° 5.106.948). Uma ampla classe de compostos de éster e ácido borônico tri-peptídeo N-terminal e os seus análogos mostraram inibir a renina (patente U.S. N° 5.169.841).

Também foram reportados vários inibidores das atividades de peptidase da proteosoma. Vide, por exemplo,, Dick, et al., *Biochemistry*, **1991**, 30, 2725; Goldberg, et al., *Nature*, **1992**, 357, 375; Goldberg, *Eur. J. Biochem.*, **1992**, 203, 9; Orłowski, *Biochemistry*, **1990**, 29, 10289; Rivett, et al., *Archs. Biochem. Biophys.*, **1989**, 218, 1; Rivett, et al., *J. Biol. Chem.*, **1989**, 264, 12215; Tanaka, et al., *New Biol.*, **1992**, 4, 1; Murakami, et al., *Proc. Natl. Acad Sci. USA*, **1986**, 83, 7588; Li et al., *Biochemistry*, **1991**, 30, 9709; Goldberg, *Eur. J. Biochem.*, **1992**, 203, 9; e Aoyagi, et al., *Proteases e Biological Control*, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1975), pp. 429-454.

Stein et al., pedido de patente U.S. Nº de Série 08/212.909, depositado em 15 de março de 1994, reporta-se a aldeídos de peptídeo que são de utilidade para reduzirem em um animal tanto a taxa de perda de massa muscular quanto a velocidade de falência da proteína intracelular. Também se diz que os compostos reduzem a velocidade de degradação da proteína p53 em um animal. Palombella, et al., WO 95/25533, reportam o uso de aldeídos de peptídeo para reduzir o conteúdo celular e a atividade de NF- κ B em um animal pelo contacto das células do animal com um inibidor de aldeído de peptídeo de função de *proteasome* ou conjugação de ubiquitina. Goldberg e Rock, na WO 94/17816, reportam o uso de inibidores de *proteasome* para inibir a apresentação do antígeno MHC-I. Stein, et al., patente U.S. Nº 5.693.617, reportam-se a compostos de aldeído de peptidil como inibidores de *proteasome* de utilidade para reduzir a velocidade de degradação de proteína em um animal. A inibição da *proteasome* 26S e 20S por derivados de indanona e um método para inibir a proliferação de células utilizando-se derivados de indanona estão reportados na patente U.S. Nº 5.834.487. Compostos de α -cetoamida de utilidade para o tratamento de distúrbios mediados por *proteasome* 20S em mamíferos encontram-se reportados por Wang et al., patente U.S. Nº 6.075.150. France, et al., WO 00/64863, reportam o uso de derivados de ácido 2,4-diamino-3-hidroxicarboxílico como inibidores de *proteasome*. Derivados de ácido carboxílico

como inibidores de *proteasome* encontram-se reportados por Yamaguchi et al., EP 1166781. Ditzel, et al., EP 0 995 757 reportam inibidores bivalentes da *proteasome*. Derivados de 2-aminobenzilstatina os quais inibem de
5 forma não covalente a atividade semelhante a quimotripsina da *proteasome* 20S, foram reportados por Garcia-Echeverria, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, *11*, 1317.

Alguns outros inibidores de *proteasome* podem conter metades de boro. Por exemplo, Drexler et al., WO 00/64467, expõem um método de induzir seletivamente apoptose em células endoteliais ou células leucêmicas ativadas dotadas de um alto nível de expressão de c-myc pela utilização de inibidores de *proteasome* que
10 contêm boronato tetrapeptídico. Furet et al., WO 02/096933 expõem ácidos e ésteres 2-[[N-(2-amino-3-(heteroarilo ou arilo)propionil)aminoacil]amino]alquilborônicos para o tratamento terapêutico de enfermidades proliferantes em animais de sangue quente. As
15 patentes U.S. Nos. 6.083.903; 6.297.217; 5.780.454; 6.066.730; 6.297.217; 6.548.668; o pedido de patente U.S. No. de Série Pub. 2002/0173488; e WO 96/13266 expõem compostos de éster e ácido borônico e um método para reduzir a percentagem de degradação de proteínas.
20 Um método para inibir a reprodução virótica mediante utilização de determinados ácidos e ésteres borônicos também está exposto na patente U.S. No. 6.465.433 e WO 01/02424. Composições farmacologicamente aceitáveis de

ácidos borônicos e novos anidridos de ácido borônico e compostos de éster de boronato são expostos por Plamondon, et al., pedido de patente U.S. No. de Série Pub. 2002/0188100. Uma série de ácidos di- e tripeptidil
5 borônicos encontram-se expostos como sendo inibidores de *proteasome* 20S e 26S em Gardner, et al., *Biochem. J.*, **2000**, 346, 447.

Outros compostos de peptidil que contêm boro e compostos relacionados estão expostos nas paten-
10 tes U.S. Nos. 5.250.720; 5.242.904; 5.187.157; 5.159.060; 5.106.948; 4.963.655; 4.499.082; e WO 89/09225, WO/98/17679, WO 98/22496, WO 00/66557, WO 02/059130, WO 03/15706, WO 96/12499, WO 95/20603, WO 95/09838, WO 94/25051, WO 94/25049, WO 94/04653, WO
15 02/08187, EP 632026, e EP 354522.

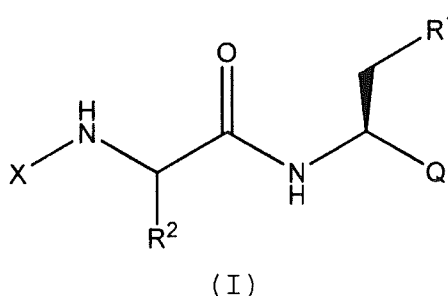
Existe um grande interesse, tal como evidenciado pelas referências mencionadas anteriormente, em drogas que possam modular a atividade de *proteasome*. Por exemplo, as moléculas capazes de inibirem a ativi-
20 dade de *proteasome* podem impedir ou retardar a progressão do câncer pela interferência com a degradação ordenada de proteínas de ciclo de células ou supressores de tumores. Conseqüentemente, existe uma necessidade eminente no que se relaciona com inibidores de *proteasome*
25 novos e/ou aperfeiçoados.

Sumário da Invenção

A presente invenção refere-se a novos compostos de ácido e éster borônico de utilidade como mo-

duladores de *proteasome* e modulação de apoptose. A presente invenção também compreende métodos para a inibição de protease multicatalítica ("MCP") associada com determinados distúrbios, incluindo o tratamento de distúrbios de debilitação muscular.

De acordo com uma concretização proporcionam-se compostos que são dotados da Fórmula (I):



em que elementos constituintes são definidos adiante, bem como elementos constituintes preferidos.

Em uma outra concretização a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica que compreende um composto da Fórmula (I) e um veículo farmacologicamente aceitável.

Em uma outra concretização a presente invenção proporciona um método para inibir a atividade de *proteasome* que compreende contactar um a composto da Fórmula (I) com a dita *proteasome*.

Em uma outra concretização a presente invenção proporciona um método de tratamento de câncer que compreende administrar a um mamífero que tem ou predisposto ao dito câncer uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto da Fórmula (I).

Em uma outra concretização a presente invenção proporciona um método de tratamento de câncer que compreende administrar a um mamífero que tem ou predisposto ao dito câncer uma quantidade terapêutica-
5 mente efetiva de um composto da Fórmula (I); e em que o dito câncer é selecionado a partir de pele, próstata, cólon retal, pâncreas, rim, ovário, mamário, fígado, língua, pulmão e tecido muscular liso.

Em uma outra concretização a presente invenção proporciona um método de tratamento de câncer
10 que compreende administrar a um mamífero que tem ou predisposto ao dito câncer uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto da Fórmula (I), e em que o dito câncer é selecionado a partir de leucemia, linfoma,
15 linfoma não-Hodgkin, mieloma, e mieloma múltiplo.

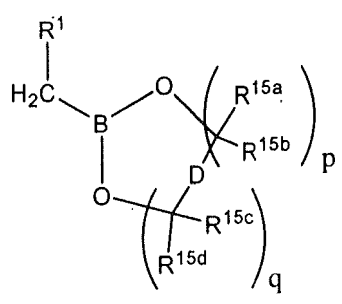
Em uma outra concretização a presente invenção proporciona um método para tratamento de câncer que compreende administrar a um mamífero que tem ou predisposto ao dito câncer uma quantidade terapêutica-
20 mente efetiva de um composto da Fórmula (I) em combinação com um ou mais agentes antitumor ou anticâncer e/ou radioterapia.

Em uma outra concretização a presente invenção proporciona um método para inibir atividade do
25 fator de transcrição NF- κ B que compreende contactar I κ B, o inibidor do fator de transcrição NF- κ B, com um composto da Fórmula (I).

Em uma outra concretização, a presente invenção proporciona um composto da Fórmula (I) para o uso em terapia.

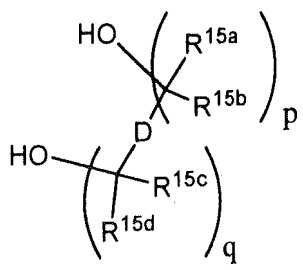
Em uma outra concretização, a presente invenção proporciona o uso de um composto da Fórmula (I) para a manufatura de um medicamento para o tratamento de câncer.

Em uma outra concretização, a presente invenção proporciona processos para a preparação de um composto da Fórmula (II):



(II)

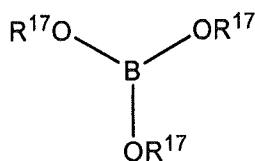
em que os elementos constituintes são definidos neste contexto, pela reação de um diol da f Fórmula (II-b):



(II-b)

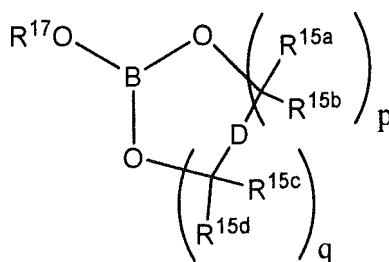
com um trialcoxiborano apropriado da Fórmula (II-a):

15



(II-a)

em que os elementos constituintes são definidos neste contexto; durante um tempo e sob condições adequadas para formarem um intermediário da Fórmula (II-c):



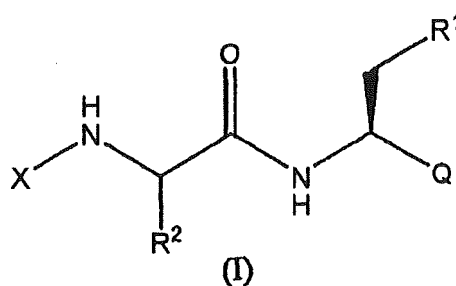
(II-c)

e fazer reagir o intermediário da Fórmula (II-c) com ou i) um reagente da fórmula $\text{R}^1\text{CH}_2\text{MX}^{\text{hal}}$, em que M é um metal e X^{hal} é um átomo de halogênio, ou ii) um reagente da fórmula $\text{R}^1\text{CH}_2\text{Li}$, durante um tempo e sob condições adequadas para a formação do composto da Fórmula (II).

Estes e outros aspectos dos compostos serão expostos de uma forma expandida no decorrer da exposição.

Descrição das Concretizações da Invenção

A presente invenção proporciona, *inter alia*, compostos que podem inibir a atividade de *proteasome* e ser usados para o tratamento de enfermidades ou distúrbios relacionados com a atividade de *proteasome*. Os compostos da invenção incluem os compostos da Fórmula (I)



ou seu sal farmaceuticamente aceitável, forma estereoisomérica ou tautomérica, em que:

5 R^1 é alquila C1-C8, alquenila C2-C8, alquinila C2-C8, ou cicloalquila C3-C7;

R^2 é H, $-(CH_2)_aCH_2NHC(=NR^4)NH-Y$, $-(CH_2)_bCH_2CONR^5R^6$, $-(CH_2)_cCH_2N(R^4)CONH_2$, $-(CH_2)_dCH(R^7)NR^9R^{10}$, ou $-(CH_2)_eCH(R^7)ZR^8$;

10 a, b e c, são cada um deles, independentemente, 0, 1, 2, 3, 4, 5, ou 6;

d e e são, cada um deles, independentemente, 0, 1, 2, 3, ou 4;

R^4 é H ou alquila C1-C10;

15 R^5 e R^6 são, cada um deles, independentemente, H, alquila C1-C10, carbociclilo, heterocarbociclilo, ou um grupo de proteção de amino;

alternativamente, R^5 e R^6 em conjunto com o átomo N ao qual eles estão fixados formam um grupo de heterocarbociclilo;

20 R^7 é H ou alquila C1-C10;

R^8 é H, alquila C1-C10, alquila-S(=O)₂-, arilo-S(=O)₂-, $H_2NS(=O)_2$ -, $-SO_3H$, ou um grupo de proteção;

R^9 é H, alquila C1-C10, carbociclilo, ou heterocarbociclilo;

R^{10} é H, alquila C1-C10, carbociclilo, heterocarbociclilo, C1-C10 alquila-C(=O)-, C2-C10 alquênila-C(=O), C2-C10 alquinila-C(=O)-, carbociclilo-C(=O)-, heterocarbociclilo-C(=O), carbocicloalquila-C(=O)-, heterocarbociclilalquila-C(=O)-, C1-C10 alquila-S(=O)₂-, carbociclil-S(=O)₂-, heterocarbociclil-S(=O)₂, carbocicloalquil-S(=O)₂-, heterocarbocicloalquil-S(=O)₂-, C1-C10 alquila-NHC(=O)-, carbociclil-NHC(=O)-, heterocarbociclil-NHC(=O)-, carbocicloalquila-NHC(=O)-, heterocarbociclilalquila-NHC(=O)-, C1-C10 alquila-OC(=O)-, carbociclil-OC(=O)-, heterocarbociclilo-OC(=O)-, carbociclilalquila-OC(=O)-, heterocarbociclilalquila-OC(=O)-, C1-C10 alquila-NH-C(=O)-NHS(=O)₂-, carbociclil-NH-C(=O)-NHS(=O)₂-, heterocarbociclilo-NH-C(=O)-NHS(=O)₂-, C1-C10 alquila-S(=O)₂-NH-D(=O)-, carbociclilo-S(=O)₂-NH-C(=O)-, heterocarbociclilo-S(=O)₂-NH-C-, ou um grupo de proteção de amino; em que R^{10} é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3, R^{23} ;

alternativamente, R^9 e R^{10} em conjunto com o átomo N ao qual eles estão fixados formam um grupo de heterocarbociclilo opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 R^{23} ;

Y é H, -CN, -NO₂, -S(=O)₂ R^{11} , ou um grupo de proteção de guanidino;

R^{11} é C1-C6 alquila, arilo, ou $NR^{12}R^{13}$;

R^{12} e R^{13} são, independentemente, H, C1-C10 alquila,

164

carbociclilo, heterocarbociclilo, ou um grupo de proteção de amino;

alternativamente, R^{12} e R^{13} em conjunto com o átomo de N ao qual estão fixados formam um grupo de heterocarbociclilo;

Z é O, S, Se, ou Te;

Q é $-B(OH)_2$, $-B(OR^{14})_2$, ou um grupo de éster borônico cíclico em que o dito éster borônico cíclico contém de 2 a 20 átomos de carbono e, opcionalmente, um heteroátomo que pode ser N, S ou O;

R^{14} é H, C1-C4 alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arilo, ou aralquila;

X é $R^A C(=O)-$, $R^A NHC(=O)-$, $R^A S(=O)_2-$, $R^A OC(=O)-$, $R^A SC(=O)-$, ou R^A ;

R^A é C1-C20 alquila opcionalmente substituído com R^{20} ; C2-C20 alquenila opcionalmente substituído com R^{20} ; C2-C20 alquinila opcionalmente substituído com R^{20} ; carbociclilo opcionalmente substituído com 1-5 R^{21} ; ou

heterocarbociclilo opcionalmente substituído com 1-5 R^{21} ;

R^{20} é selecionado a partir do grupo que consiste de:

-CN, halo, haloalquila-, C1-C4 alquila, C2-C4 alquenila, C2-C4 alquinila, $-CO_2H$, $-C(=O)CO_2H$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)H$, $-S(=O)NH_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NH(alquila)$, $-N(alquila)_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)R^{20a}$, $-NHC(=O)OR^{20a}$, $-OR^{20a}$, $-SR^{20a}$, $-S(=O)R^{20a}$, $-S(=O)_2R^{20a}$, $-S(=O)_2-NHR^{20a}$, $-SC(=O)R^{20a}$, $-C(=O)R^{20a}$, -

$C(=O)NHR^{20a}$, $-C(=O)O-R^{20a}$, $-NHS(=O)_2R^{20a}$, $-NHR^{20b}$, fta-
 limido, $-(O\text{-alquila})_r\text{-OH}$, $-(O\text{-alquila})_r\text{-(O-}$
 alquila) , $-OR^{20c}$, $-SR^{20c}$, $-O\text{-alquila-}R^{20c}$, $-S\text{-}$
 $\text{alquila-}R^{20c}$, $-S(=O)\text{-}R^{20c}$, $-S(=O)_2\text{-}R^{20c}$, $-S(=O)_2\text{-}$
 5 NHR^{20c} , $-SC(=O)R^{20c}$, $-C(=O)R^{20c}$, $-C(=O)OR^{20c}$, $-$
 $C(=O)NHR^{20c}$, carbociclilo opcionalmente substituído
 com 1-5 R^{21} ; e heterocarbociclilo opcionalmente
 substituído com 1-5 R^{21} ;

10 R^{20a} é C1-C20 alquila, C2-C20 alquenila, ou C2-C20 al-
 quinila; em que o dito alquila, alquenila, ou al-
 quinila é opcionalmente substituído por um ou mais
 halo, C1-C4 alquila, arilo, heteroarilo ou $-NH$
 R^{20b} ;

R^{20b} é um grupo de proteção de amino;

15 R^{20c} é carbociclilo opcionalmente substituído com 1-5
 R^{22} ; ou

heterocarbociclilo opcionalmente substituído com
 1-5 R^{22} ;

R^{21} é selecionado a partir do grupo que consiste de:

20 C1-C20 alquila, C2-C20 alquenila, C2-C20 alquini-
 la, C1-C20 alcoxila, C1-C20 tialcoxila, $-OH$, $-CN$,
 halo, haloalquila, $-NH_2$, $-NH\text{alquila)}$, $-$
 $N(\text{alquila})_2$, $-NHC(=O)O\text{-alquila}$, $-NHC(=O)\text{alquila}$, $-$
 $C(=O)O\text{-alquila}$, $-C(=O)\text{alquila}$, $-S(=O)\text{-alquila}$, $-$
 25 $S(=O)_2\text{-alquila}$, $-S(=O)\text{=arilo}$, $-S(=O)_2\text{-arilo}$, car-
 bociclilo opcionalmente substituído com 1-5 R^{22} ; e
 heterocarbociclilo opcionalmente substituído com
 1-5 R^{22} ;

166

R^{22} é selecionado a partir do grupo que consiste de:

C1-C10 alquila, C2-C10 alquenila, C2-C10 alquini-
la, fenilo, halo, haloalquila, alcoxila, tialcoxi-
la, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo,
5 alquila-OC(=O)-, alquila-C(=O)-, arilo-OC(=O)-,
alquila-OC(=O)NH-, arilo-OC(=O)NH-, alquila-C(=O)NH-
, alquila-C(=O)O-, (alquila-O)_r-alquila, HO-
(alquila-O)_r-alquila, -OH, -SH, -CN, -N₃, -CNO, -
CNS, alquila-S(=O)-, alquila-S(=O)₂-, H₂NS(=O)-, e
10 H₂NS(=O)₂-;

R^{23} é selecionado a partir do grupo que consiste de:

C1-C6 alquila, C2-C6 alquenila, C2-C6 alquinila,
F, Cl, Br, I, haloalquila, -NH₂, -NHR^{23a}, -N(R^{23a})₂,
-N₃, -NO₂, -CN, -CNO, -CNS, -C(=O)OR^{23a}, -C(=O)R^{23a},
15 -OC(=O)R^{23a}, -N(R^{23a})C(=O)R^{23a}, -C(=O)N(R^{23a})₂, uréi-
do, -OR^{23a}, -SR^{23a}, -S(=O)₂-(C1-C6 alquila), -
S(=O)₂-arilo, e -S(=O)₂N(R^{23a})₂;

R^{23a} é H ou C1-C6 alquila;

alternativamente, dois R^{23a} podem ser combinados, em
20 conjunto com o átomo de N ao qual eles estão fixa-
dos, para formarem um grupo heterocíclico de 5 a 7
elementos; e

R^{24} é selecionado a partir do grupo que consiste de:

C1-C4 alquila, C2-C4 alquenila, C2-C4 alquinila,
25 fenilo, halo, alcoxila, tialcoxila, amino, alqui-
lamino, dialquilamino, carboxila, alquila-OC(=O)-,
alquila-C(=O)-, arilo-OC(=O)-, alquila-OC(=O)NH-,
arilo-OC(=O)NH-, alquila-C(=O)NH-, alquila-C(=O)O-

, (alquila-O)_r-alquila, HO-(alquila-O)_r-alquila-, -OH, -SH, -CN, -N₃, -CNO, -CNS, alquila-S(=O)-, alquila-S(=O)₂-, H₂NS(=O)-, e H₂NS(=O)₂-; e

r é 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10;

5 com a condição de que quando Q é um éster 1,1,2,2-tetrametiletanodiol borônico, então X não é aralquiloxycarbonil;

com a condição de que quando Q é um éster 1,1,2,2-tetrametiletanodiol borônico, e R¹ é cicloalquila,

10 então R² não é -CH₂CONH₂; e

com a condição de que quando X é R^AC(=O)-, R^A é um alquila de cadeia normal C₄-C₁₅ substituído com R²⁰, e R²⁰ é -CN, -CO₂H, -C(=O)O-R²⁰, -NHS(=O)₂R^{20a}, -NHC(=O)R^{20a}, -NHR^{20a}, ou ftalimido; então R² não é

15 (CH₂)_aCH₂NHC(=NR⁴)NH-Y, em que Y é H, -CN, -NO₂, ou um grupo de proteção de guanidino.

Em outras concretizações, quando R² é - (CH₂)_eCH(R⁷)ZR⁸, e é 0, R⁷ é H, R⁸ é alquila C₁-C₁₀ e X é R^AC(=O)-, então R^A não é aminoalquila-, alquilaminoalquila-, dialquilaminoalquila-, ou ureidoalquila-.

Em algumas concretizações, R¹ pode ser alquila C₁-C₄, e em outras concretizações, R¹ pode ser propilo, tal como 2-propilo.

Em algumas concretizações R² pode ser -
25 (CH₂)_aCH₂NHC(=NR⁴)NH-Y, -(CH₂)_bCH₂CONR⁵R⁶, -(CH₂)_cCH₂N(R⁴)CONH₂, -(CH₂)_dCH(R⁷)NR⁹R¹⁰, ou
-(CH₂)_eCH(R⁷)ZR⁸.

Em algumas concretizações, R^2 é -
 $(CH_2)_aCH_2NHC(=NR^4)NH-Y$ e **a** é 1, 2, 3, 4, ou 5.

Em algumas concretizações, R^2 é -
 $(CH_2)_aCH_2NHC(=NR^4)NH-Y$ e **a** é 2.

5 Em algumas concretizações, R^2 é -
 $CH_2CH_2CH_2NHC(=NR^4)NH-Y$.

Em algumas concretizações, R^2 é -
 $(CH_2)_dCH(R^7)NR^9R^{10}$ e **d** é 0, 1, ou 2.

Em algumas concretizações, R^2 é -
 10 $(CH_2)_dCH(R^7)NR^9R^{10}$ e **d** é 0.

Em algumas concretizações, R^2 é -
 $(CH_2)_dCH(R^7)NR^9R^{10}$ e R^9 é H.

Em algumas concretizações, R^2 é -
 $(CH_2)_dCH(R^7)NR^9R^{10}$.

15 Em algumas concretizações, R^2 é -
 $CH(R^7)NR^9R^{10}$.

Em algumas concretizações, R^2 é $-CH_2NH-$
 $C(=O)OCH_2(C_6H_5)$.

Em algumas concretizações, R^2 é -
 20 $(CH_2)_eCH(R^7)ZR^8$ e **e** é 0, 1, ou 2.

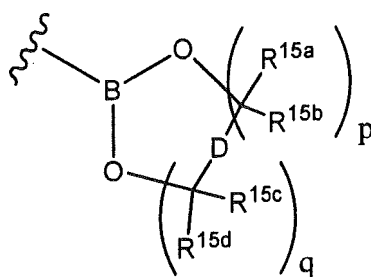
Em algumas concretizações, R^2 é -
 $(CH_2)_eCH(R^7)ZR^8$ e **e** é 0.

Em algumas concretizações, R^2 é -
 $(CH_2)_eCH(R^7)ZR^8$.

25 Em algumas concretizações, R^2 é $-CH(R^7)ZR^8$.

Em outras concretizações, **Z** é O.

Em outras concretizações, **Q** tem a Fórmula
 (II-a):



(II-a)

em que D , R^{15a} , R^{15b} , R^{15c} , R^{15d} , p e q são tais como definidos adiante neste contexto.

5 Em outras concretizações, Q é $B(OH)_2$ ou um éster borônico cíclico, em que o dito éster borônico cíclico contém de 6 a 10 átomos de carbono e contém pelo menos uma metade de cicloalquila.

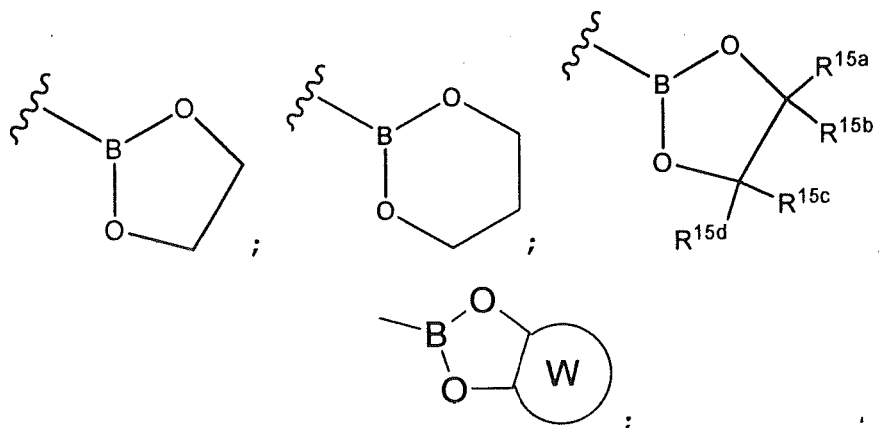
Em outras concretizações Q é $B(OH)_2$.

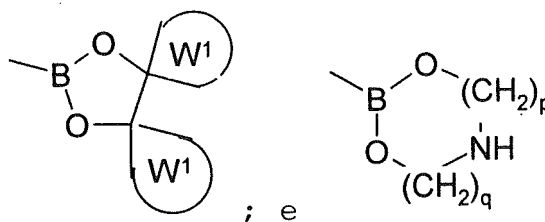
10 Em outras concretizações Q é éster borônico de pinanodiol.

Em outras concretizações Q é éster bicicloexil-1,1'-diol borônico.

15 Em outras concretizações, Q é éster 1,2-dicicloexil-etano-1,2-diol borônico.

Alternativamente, em algumas concretizações, Q é $-B(OH)_2$, $-B(OR^{14})_2$,

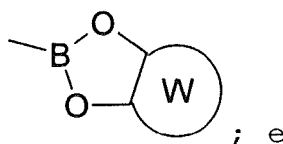




em que:

R^{14} , R^{15a} , R^{15b} , R^{15c} , R^{15d} , W , W^1 , p e q são tais como definidos adiante neste contexto.

Em outras concretizações Q é:



W é um anel de cicloalquila C_4-C_{10} a substituído ou não substituído.

10 Em algumas concretizações, X é $R^A C(=O)-$.
Em algumas concretizações, X é $R^A NHC(=O)-$.
Em algumas concretizações, X é $R^A S(O)_2-$.
Em algumas concretizações, R^A é alquila C_1-C_{14} substituído por $-(O\text{-alquila})_r-OH$ ou

15 $-(O\text{-alquila})_r-(O\text{-alquila})$, em que r é 1, 2, 3, 4, ou 5.

Em algumas concretizações, R^A é alquila C_1-C_{14} substituído por $-(O\text{-alquila})_r-OH$ ou $-(O\text{-alquila})_r-(O\text{-alquila})$, em que r é 1, 2 ou 3.

Em algumas concretizações, R^A compreende
20 pelo menos um grupo de $-CH_2CH_2O-$.

Em algumas concretizações, R^A é $-CH_2(OCH_2CH_2)_rOCH_3$.

Em algumas concretizações, R^A é $-CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ ou $-CH_2OCH_2CH_2OCH_3$.

Em algumas concretizações, R^A é arilo ou heteroarilo, cada um opcionalmente substituído com 1-5 R^{21} .

Em algumas concretizações, R^A é cicloalquila ou heterocicloalquila, cada um opcionalmente substituído com 1-5 R^{21} .

Em algumas concretizações, R^A é alquila C_1-C_{20} ; alquenila C_2-C_{20} ; ou alquinila C_2-C_{20} , cada um opcionalmente substituído com R^{20} .

Em algumas concretizações, R^A é alquila C_1-C_{20} ; alquenila C_2-C_{20} ; ou alquinila C_2-C_{20} , cada um substituído com um grupo de carbociclil ou um grupo de heterocarbociclil, em que o dito grupo de carbociclil ou grupo de heterocarbociclil é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 R^{21} .

Em algumas concretizações, R^A é alquila C_1-C_{20} ; alquenila C_2-C_{20} ; ou alquinila C_2-C_{20} , cada um substituído com um grupo de arilo, em que o dito grupo de arilo é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 R^{21} .

Em algumas concretizações, R^A é alquila C_1-C_{20} ; alquenila C_2-C_{20} ; ou alquinila C_2-C_{20} , cada um substituído com um grupo de heteroarilo, em que o dito grupo de heteroarilo é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 R^{21} .

Em algumas concretizações, R^A é alquila C_1-C_{20} ; alquenila C_2-C_{20} ; ou alquinila C_2-C_{20} , cada um substituído com um grupo de cicloalquila, em que o dito

grupo de cicloalquila é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 R^{21} .

Em algumas concretizações, R^A é alquila C_1-C_{20} ; alquenila C_2-C_{20} ; ou alquinila C_2-C_{20} , cada um substituído com um grupo de heterocicloalquila em que o dito grupo de heterocicloalquila é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 R^{21} .

Em algumas concretizações, R^A é alquila C_1-C_{20} ; alquenila C_2-C_{20} ; ou alquinila C_2-C_{20} , cada um opcionalmente substituído com R^{20} , em que R^{20} é selecionado a partir de CN, halo, haloalquila, $-CO_2H$, $-C(=O)CO_2H$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)H$, $-S(O)NH_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquila})$, $-N(\text{alquila})_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)R^{20a}$, $-NHC(=O)OR^{20a}$, $-OR^{20a}$, $-SR^{20a}$, $-S(O)R^{20a}$, $-S(O)_2R^{20a}$, $-S(O)_2-NHR^{20a}$, $-SC(=O)R^{20a}$, $-C(=O)R^{20a}$, $-C(=O)NHR^{20a}$, $-C(=O)O-R^{20a}$, $-NHS(O)_2R^{20a}$, $-NHR^{20b}$, ftalimido, $-(O-\text{alquila})$, $-(O-\text{alquila})_r-OH$, $-(O-\text{alquila})_r-(O-\text{alquila})$, $-OR^{20c}$, $-SR^{20c}$, $-O-\text{alquila}-R^{20c}$, $-S-\text{alquila}-R^{20c}$, $-S(O)-R^{20c}$, $-S(O)_2-R^{20c}$, $-S(O)_2-NHR^{20c}$, $-SC(=O)R^{20c}$, $-C(=O)R^{20c}$, $-C(=O)OR^{20c}$, e $-C(=O)NHR^{20c}$.

Em algumas concretizações, R^2 é H e X é $(O-\text{alquila})-(O-\text{alquila})_r-(C_1-C_{14} \text{ alquila})-C(=O)-$ ou $HO-(\text{alquila}-O)_r-(C_1-C_{14} \text{ alquila})-C(=O)-$.

Em algumas concretizações X é $R^AC(=O)-$ e R^A é alquila C_4-C_{16} .

Em algumas concretizações X é $R^AC(=O)-$ e R^A é arilo opcionalmente substituído com 1-3 R^{21} .

Em algumas concretizações X é $R^A C(=O)-$ e R^A é o grupo de heterocarbociclílico opcionalmente substituído com 1-3 R^{21} .

Em algumas concretizações X é $R^A C(=O)-$; R^A é fenilo substituído com um R^{21} ; e R^{21} é fenóxi.

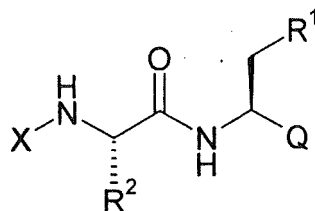
Em algumas concretizações X é $R^A C(=O)-$, R^A é alquila C_1-C_4 substituído com R^{20} , e R^{20} é arilo opcionalmente substituído com 1-3 R^{21} ; e ainda em outras concretizações arilo é substituído por pelo menos um halo.

Em algumas concretizações X é $R^A C(=O)-$; R^A é alquila C_1-C_{14} substituído com R^{20} ; e R^{20} é $-OR^{20a}$ ou $-OR^{20c}$.

Em algumas concretizações X é $R^A C(=O)-$; R^A é alquila C_1-C_{14} substituído com R^{20} ; e R^{20} é heterocarbociclílico opcionalmente substituído com 1-3 R^{21} .

Em algumas concretizações X é $R^A S(O)_2-$ e R^A é alquila C_3-C_{16} .

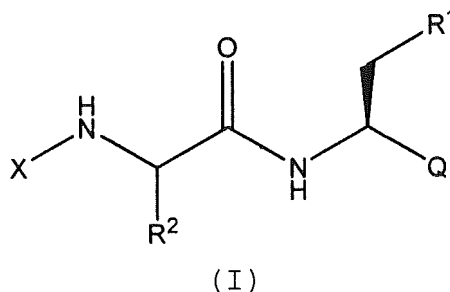
Em algumas concretizações a presente invenção proporciona compostos da Fórmula (I), em que a estereoquímica é da Fórmula (I-s):



(I-s)

ou sua forma de sal farmaceuticamente aceitável.

Em algumas concretizações, a presente invenção proporciona compostos da Fórmula (I)



5

ou seu sal farmaceuticamente aceitável, forma estereoisomérica ou tautomérica, em que:

R^1 é alquila C1-C8, alquenila C2-C8, alquinila C2-C8, ou cicloalquila C3-C7;

10 R^2 é H, $-(CH_2)_aCH_2NHC(=NR^4)NH-Y$, $-(CH_2)_bCH_2CONR^5R^6$, $-(CH_2)_cCH_2N(R^4)CONH_2$, $-(CH_2)_dCH(R^7)NR^9R^{10}$, ou $-(CH_2)_eCH(R^7)ZR^8$;

a, b e c são, cada um deles, independentemente, 0, 1, 2, 3, 4, 5, ou 6;

15 d e e são, cada um deles, independentemente, 0, 1, 2, 3, ou 4;

R^4 é H ou alquila C1-C10;

R^5 e R^6 são, cada um deles, independentemente, H, alquila C1-C10, carbociclilo, heterocarbociclilo, ou
20 um grupo de proteção de amino;

alternativamente, R^5 e R^6 em conjunto com o átomo N ao qual eles estão fixados formam um grupo de heterocarbociclilo;

R^7 é H ou alquila C1-C10;

25 R^8 é H, alquila C1-C10, alquila-S(=O)₂-, arilo-S(=O)₂-

, $\text{H}_2\text{NS}(=\text{O})_2-$, $-\text{SO}_3\text{H}$, ou um grupo de proteção;

R^9 é H, alquila C1-C10, carbociclilo, ou heterocarbo-
ciclilo;

R^{10} é H, alquila C1-C10, carbociclilo, heterocarboci-
5 clilo, C1-C10 alquila-C(=O)-, C2-C10 alquênica-
C(=O), C2-C10 alquinila-C(=O)-, carbociclilo-
C(=O)-, heterocarbociclilo-C(=O), carbocicloalqui-
la-C(=O)-, heterocarbociclilalquila-C(=O)-, C1-C10
alquila-S(=O)₂-, carbociclil-S(=O)₂-, heterocarbo-
10 ciclil-S(=O)₂, carbocicloalquil-S(=O)₂-, heterocar-
bocicloalquil-S(=O)₂-, C1-C10 alquila-NHC(=O)-,
carbociclil-NHC(=O)-, heterocarbociclil-NHC(=O)-,
carbocicloalquila-NHC(=O)-, heterocarbociclilal-
quila-NHC(=O)-, C1-C10 alquila-OC(=O)-, carboci-
15 clil-OC(=O)-, heterocarbociclilo-OC(=O)-, carboci-
clilalquila-OC(=O)-, heterocarbociclilalquila-
OC(=O)-, C1-C10 alquila-NH-C(=O)-NHS(=O)₂-, carbo-
ciclil-NH-C(=O)-NHS(=O)₂-, heterocarbociclilo-NH-
C(=O)-NHS(=O)₂-, C1-C10 alquila-S(=O)₂-NH-D(=O)-,
20 carbociclilo-S(=O)₂-NH-C(=O)-, heterocarbociclilo-
S(=O)₂-NH-C-, ou um grupo de proteção de amino; em
que R^{10} é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3,
 R^{23} ;

alternativamente, R^9 e R^{10} , em conjunto com o átomo N ao
25 qual eles estão fixados, formam um grupo de hete-
rocarbociclilo opcionalmente substituído com 1, 2
ou 3 R^{23} ;

Y é H, -CN, -NO₂, -S(=O)₂ R^{11} , ou um grupo de proteção

de guanidino;

R^{11} é C1-C6 alquila, arilo, ou $NR^{12}R^{13}$;

R^{12} e R^{13} são, independentemente, H, C1-C10 alquila, carbociclilo, heterocarbociclilo, ou um grupo de
5 proteção de amino;

alternativamente, R^{12} e R^{13} em conjunto com o átomo de N ao qual estão fixados, formam um grupo de heterocarbociclilo;

Z é O, S, Se, ou Te;

10 Q é $-B(OH)_2$, $-B(OR^{14})_2$, ou um grupo de éster borônico cíclico em que o dito éster borônico cíclico contém de 2 a 20 átomos de carbono e, opcionalmente, um heteroátomo que pode ser N, S ou O;

R^{14} é H, C1-C4 alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arilo, ou aralquila;
15

X é $R^A C(=O)-$, $R^A NHC(=O)-$, $R^A S(=O)_2-$, $R^A OC(=O)-$, $R^A SC(=O)-$, ou R^A ;

R^A é C1-C20 alquila opcionalmente substituído com R^{20} ;
C2-C20 alquenila opcionalmente substituído com R^{20} ;
20 C2-C20 alquinila opcionalmente substituído com R^{20} ;
carbociclilo opcionalmente substituído com 1-5 R^{21} ;
ou
heterocarbociclilo opcionalmente substituído com 1-5 R^{21} ;

25 R^{20} é selecionado a partir do grupo que consiste de:
-CN, halo, haloalquila-, C1-C4 alquila, C2-C4 alquenila, C2-C4 alquinila, $-CO_2H$, $-C(=O)CO_2H$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)H$, $-S(=O)NH_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-OH$, $-SH$,

177

-NH₂, -NH(alquila), -N(alquila)₂, -NHC(=O)NH₂, -
 NHC(=O)R^{20a}, -NHC(=O)OR^{20a}, -OR^{20a}, -SR^{20a}, -S(=O)R^{20a},
 -S(=O)₂R^{20a}, -S(=O)₂-NHR^{20a}, -SC(=O)R^{20a}, -C(=O)R^{20a}, -
 C(=O)NHR^{20a}, -C(=O)O-R^{20a}, -NHS(=O)₂R^{20a}, -NHR^{20b}, fta-
 5 limido, -(O-alquila)_r-OH, -(O-alquila)_r-(O-
 alquila), -OR^{20c}, -SR^{20c}, -O-alquila-R^{20c}, -S-
 alquila-R^{20c}, -S(=O)-R^{20c}, -S(=O)₂-R^{20c}, -S(=O)₂-
 NHR^{20c}, -SC(=O)R^{20c}, -C(=O)R^{20c}, -C(=O)OR^{20c}, -
 C(=O)NHR^{20c},

10 carbociclilo opcionalmente substituído com 1-5 R²¹;
 e heterocarbociclilo opcionalmente substituído com
 1-5 R²¹;

R^{20a} é alquila C1-C20, alquenila C2-C20, ou alquinila
 C2-C20; em que o dito alquila, alquenila, ou al-
 15 quinila é opcionalmente substituído por um ou mais
 halo, alquila C1-C4, arilo, heteroarilo ou -NH
 R^{20b};

R^{20b} é um grupo de proteção de amino;

R^{20c} é carbociclilo opcionalmente substituído com 1-5

20 R²²; ou

Heterocarbociclilo opcionalmente substituído com
 1-5 R²²;

R²¹ é selecionado a partir do grupo que consiste de:

25 alquila C1-C20, alquenila C2-C20, alquinila C2-
 C20, alcoxila C1-C20, tialcoxila C1-C20, -OH, -CN,
 halo, haloalquila, -NH₂, -NHalquila), -
 N(alquila)₂, -NHC(=O)O-alquila, -NHC(=O)alquila, -
 C(=O)O-alquila, -C(=O)alquila, -S(=O)-alquila, -

$S(=O)_2$ -alquila, $-S(=O)=$ arilo, $-S(=O)_2$ -arilo, carbociclilo opcionalmente substituído com 1-5 R^{22} ; e heterocarbociclilo opcionalmente substituído com 1-5 R^{22} ;

5 R^{22} é selecionado a partir do grupo que consiste de:
alquila C1-C10, alquenila C2-C10, alquinila C2-C10, fenilo, halo, haloalquila, alcoxila, tialcoxila, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, alquila-OC(=O)-, alquila-C(=O)-, arilo-OC(=O)-,
10 , alquila-OC(=O)NH-, arilo-OC(=NH-, alquila-C(=O)NH-, alquila-C(=O)O-, (alquila-O)_r-alquila, HO-(alquila-O)_r-alquila, -OH, -SH, -CN, -N₃, -CNO, -CNS, alquila-S(=O)-, alquila-S(=O)₂-, H₂NS(=O)-, e H₂NS(=O)₂-;

15 R^{23} é selecionado a partir do grupo que consiste de:
alquila C1-C6, alquenila C2-C6, alquinila C2-C6, F, Cl, Br, I, haloalquila, -NH₂, -NHR^{23a}, -N(R^{23a})₂, -N₃, -NO₂, -CN, -CNO, -CNS, -C(=O)OR^{23a}, -C(=O)R^{23a}, -OC(=O)R^{23a}, -N(R^{23a})C(=O)R^{23a}, -C(=O)N(R^{23a})₂, uréi-
20 do, -OR^{23a}, -SR^{23a}, -S(=O)₂-(C1-C6 alquila), -S(=O)₂-arilo, e -S(=O)₂N(R^{23a})₂;

R^{23a} é H ou alquila C1-C6;

alternativamente, dois R^{23a} podem ser combinados, em conjunto com o átomo de N ao qual eles estão fixados, para formarem um grupo heterocíclico de 5 a 7
25 elementos; e

r é 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10; e

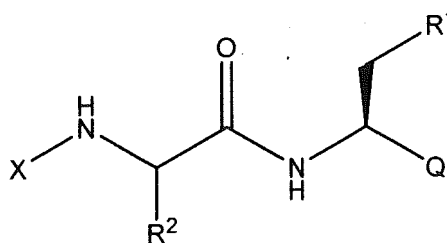
com a condição de que quando Q é um éster 1,1,2,2-tetrametiletanodiol borônico, então X não é aralquiloxycarbonil;

com a condição de que quando Q é um éster 1,1,2,2-tetrametiletanodiol borônico, e R¹ é cicloalquila, então R² não é -CH₂CONH₂; e

com a condição de que quando X é R^AC(=O)-, R^A é um alquila de cadeia normal C₄-C₁₅ substituído com R²⁰, e R²⁰ é -CN, -CO₂H, -C(=O)O-R²⁰, -NHS(=O)₂R^{20a}, -NHC(=O)R^{20a}, -NHR^{20a}, ou ftalimido; então R² não é (CH₂)_aCH₂NHC(=NR⁴)NH-Y, em que Y é H, -CN, -NO₂, ou um grupo de proteção de guanidino.

Em algumas concretizações, R¹ é 2-propil; R² é H, -(CH₂)_aCH₂NHC(=NR⁴)NH-Y, -(CH₂)_bCH₂CONR⁵R⁶, -(CH₂)_cCH₂N(R⁴)CONH₂, -(CH₂)_dCH(R⁷)NR⁹R¹⁰, ou -(CH₂)_eCH(R⁷)ZR⁸; Q é -B(OH)₂ ou éster borônico de pinanodiol; X é R^AC(=O)-; e R^A é alquila C₄-C₁₆; arilo opcionalmente substituído com 1-3 R²¹; ou um grupo de heterocarbociclilo opcionalmente substituído com 1-3 R²¹.

Em algumas concretizações, a presente invenção proporciona compostos da Fórmula (I)



(I)

ou seu sal farmaceuticamente aceitável, sua forma este-

180

reoisomérica ou tautomérica, em que:

R^1 é alquila C1-C8;

R^2 é $-(CH_2)_aCH_2NHC(=NR)NH-Y$, $-(CH_2)_cCH_2NHCONH_2$, $-(CH_2)_dCH(R^7)NR^9R^{10}$, ou $-(CH_2)_eCH(R^7)ZR^8$;

5 a é 1, 2, 3, 4, ou 5;

c é 1, 2, 3, 4, ou 5;

d é 0, 1, ou 2;

e é 0, 1, ou 2;

R^7 é H ou metilo;

10 R^8 é H, alquila C1-C10, alquila-S(=O)₂-, arilo-S(=O)₂-, $H_2NS(=O)_2$ -, -SO₃H, ou um grupo de proteção;

Y é -H, -CN, -NO₂, -S(=O)₂R¹¹, ou um grupo de proteção de guanidino;

15 R^9 é H, alquila C1-C10, carbociclilo, ou heterocarbociclilo;

20 R^{10} é H, alquila C1-C10, carbociclilo, heterocarbociclilo, C1-C10 alquila-C(=O)-, carbociclilo-C(=O)-, heterocarbociclilo-C(=O)-, carbocicloalquila-C(=O)-, heterocarbociclilalquila-C(=O)-, C1-C10 alquila-S(=O)₂-, carbociclil-S(=O)₂-, heterocarbociclil-S(=O)₂-, carbocicloalquil-S(=O)₂-, heterocarbocicloalquil-S(=O)₂-, C1-C10 alquila-NHC(=O)-, carbociclil-NHC(=O)-, heterocarbociclil-NHC(=O)-, carbocicloalquila-NHC(=O)-, heterocarbociclilalquila-NHC(=O)-, C1-C10 alquila-OC(=O)-, carbociclil-OC(=O)-, heterocarbociclilo-OC(=O)-, carbociclilalquila-OC(=O)-, heterocarbociclilalquila-OC(=O)-, ou um grupo de proteção de amino; em que

R^{10} é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 R^{23} ;
alternativamente, R^9 e R^{10} em conjunto com o átomo N ao
qual eles estão fixados formam um grupo de hetero-
carbociclilo;

5 R^{11} é alquila C1-C6, arilo, ou $NR^{12}R^{13}$;

R^{12} e R^{13} são, independentemente, H, alquila C1-C10,
carbociclilo, heterocarbociclilo, ou um grupo de
proteção de amino;

10 alternativamente, R^{12} e R^{13} em conjunto com o átomo
de N ao qual estão fixados formam um grupo de he-
terocarbociclilo;

Z é O ou S;

Q é $-B(OH)_2$, $-B(OR^{14})_2$, ou um éster borônico cíclico,
em que o dito éster borônico cíclico contém de 6 a
15 20 átomos de carbono e contém pelo menos uma metade
de cicloalquila;

R^{14} é H, alquila C1-C4, ou cicloalquila;

X é $R^A C(=O)-$, $R^A NHC(=O)-$, $R^A S(=O)_2-$, $R^A OC(=O)-$,
 $R^A SC(=O)-$, ou R^A ;

20 R^A é alquila C1-C20 opcionalmente substituído com R^{20} ;
alquenila C2-C20 opcionalmente substituído com R^{20} ;
alquinila C2-C20 opcionalmente substituído com R^{20} ;
carbociclilo opcionalmente substituído com 1-5 R^{21} ;
ou

25 heterocarbociclilo opcionalmente substituído com
1-5 R^{21} ;

R^{20} é selecionado a partir do grupo que consiste de:

-CN, halo, haloalquila-, alquila C1-C4, alquenila C2-C4, alquinila C2-C4, -CO₂H, -C(=O)CO₂H, -C(=O)NH₂, -C(=O)H, -S(=O)NH₂, -S(=O)₂NH₂, -OH, -SH, -NH₂, -NH(alquila), -N(alquila)₂, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)R^{20a}, -NHC(=O)OR^{20a}, -OR^{20a}, -SR^{20a}, -S(=O)R^{20a}, -S(=O)₂R^{20a}, -S(=O)₂-NHR^{20a}, -SC(=O)R^{20a}, -C(=O)R^{20a}, -C(=O)NHR^{20a}, -C(=O)O-R^{20a}, -NHS(=O)₂R^{20a}, -NHR^{20b}, fta-
 limido, -(O-alquila)_r-OH, -(O-alquila)_r-(O-alquila), -OR^{20c}, -SR^{20c}, -O-alquila-R^{20c}, -S-alquila-R^{20c}, -S(=O)-R^{20c}, -S(=O)₂-R^{20c}, -S(=O)₂-NHR^{20c}, -SC(=O)R^{20c}, -C(=O)R^{20c}, -C(=O)OR^{20c}, -C(=O)NHR^{20c},

carbociclilo opcionalmente substituído com 1-5 R²¹; e heterocarbociclilo opcionalmente substituído com 1-5 R²¹;

R^{20a} é alquila C1-C20, alquenila C2-C20, ou alquinila C2-C20; em que o dito alquila, alquenila, ou alquinila é opcionalmente substituído por um ou mais halo, alquila C1-C4, arilo, heteroarilo ou -NH R^{20b};

R^{20b} é um grupo de proteção de amino;

R^{20c} é carbociclilo opcionalmente substituído com 1-5 R²²; ou

heterocarbociclilo opcionalmente substituído com 1-5 R²²;

R²¹ é selecionado a partir do grupo que consiste de:

alquila C1-C20, alquenila C2-C20, alquinila C2-C20, alcoxila C1-C20, tialcoxila C1-C20, -OH, -CN,

halo, haloalquila, $-NH_2$, $-NHALquila)$, $-N(alquila)_2$, $-NHC(=O)O-alquila$, $-NHC(=O)alquila$, $-C(=O)O-alquila$, $-C(=O)alquila$, $-S(=O)-alquila$, $-S(=O)_2-alquila$, $-S(=O)=arilo$, $-S(=O)_2-arilo$, carbociclilo opcionalmente substituído com 1-5 R^{22} ; e heterocarbociclilo opcionalmente substituído com 1-5 R^{22} ;

R^{22} é selecionado a partir do grupo que consiste de:
alquila C1-C10, alquenila C2-C10, alquinila C2-C10, fenilo, halo, haloalquila, alcoxila, tialcoxila, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, alquila- $OC(=O)-$, alquila- $C(=O)-$, arilo- $OC(=O)-$, alquila- $OC(=O)NH-$, arilo- $OC(=NH-$, alquila- $C(=O)NH-$, alquila- $C(=O)O-$, $(alquila-O)_r-alquila$, $HO-(alquila-O)_r-alquila$, $-OH$, $-SH$, $-CN$, $-N_3$, $-CNO$, $-CNS$, alquila- $S(=O)-$, alquila- $S(=O)_2-$, $H_2NS(=O)-$, e $H_2NS(=O)_2-$;

R^{23} é selecionado a partir do grupo que consiste de:
alquila C1-C6, alquenila C2-C6, alquinila C2-C6, F, Cl, Br, I, haloalquila, $-NH_2$, $-NHR^{23a}$, $-N(R^{23a})_2$, $-N_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-CNO$, $-CNS$, $-C(=O)OR^{23a}$, $-C(=O)R^{23a}$, $-OC(=O)R^{23a}$, $-N(R^{23a})C(=O)R^{23a}$, $-C(=O)N(R^{23a})_2$, uréido, $-OR^{23a}$, $-SR^{23a}$, $-S(=O)_2-(C1-C6\ alquila)$, $-S(=O)_2-arilo$, e $-S(=O)_2N(R^{23a})_2$;

R^{23a} é H ou alquila C1-C6;

alternativamente, dois R^{23a} podem ser combinados, em conjunto com o átomo de N ao qual eles estão fixa-

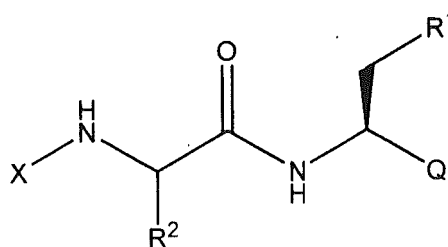
184

dos, para formarem um grupo heterocíclico de 5 a 7 elementos; e

r é 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10;

com a condição de que quando X é $R^A C(=O)-$, R^A é um alquila de cadeia normal C4-C15 substituído com R^{20} ,
 5 e R^{20} é $-CN$, $-CO_2H$, $-C(=O)O-R^{20}$, $-NHS(=O)_2R^{20a}$, $-NHC(=O)R^{20a}$, $-NHR^{20a}$, ou ftalimido; então R^2 não é $(CH_2)_aCH_2NHC(=NR^4)NH-Y$, em que Y é H, $-CN$, $-NO_2$, ou um grupo de proteção de guanidino.

10 Em outras concretizações, a presente invenção proporciona compostos da Fórmula (I)



(I)

ou seu sal farmacêuticamente aceitável, sua forma estereoisomérica ou tautomérica, em que:

R^1 é alquila C1-C4;

R^2 é $-(CH_2)_aCH_2NHC(=NR)NH-Y$, $-(CH_2)_cCH_2NHCONH_2$, ou $-(CH_2)_dCH(R^7)NR^9R^{10}$;

a é 1, 2, ou 3;

20 c é 1, 2, ou 3;

d é 0 ou 1;

e é 0, 1, ou 2;

R^7 é H ou metilo;

R^9 é H ou alquila C1-C10;

R^{10} é H, alquila C1-C10, ou um grupo de proteção de amino;

Y é -H, -CN, ou NO_2 ;

Q é $-B(OH)_2$, éster borônico de pinanodiol, éster bicicloexil-1,1'-diol borônico, ou éster 1,2-dicicloexil-etano-1,2-diol borônico;

X é $R^A C(=O)-$, $R^A NHC(=O)-$, $R^A S(=O)_2-$, $R^A OC(=O)-$, $R^A SC(=O)-$, ou R^A ;

R^A é alquila C1-C20 opcionalmente substituído com R^{20} ;
alquenila C2-C20 opcionalmente substituído com R^{20} ;
alquinila C2-C20 opcionalmente substituído com R^{20} ;
carbociclilo opcionalmente substituído com 1-5 R^{21} ;
ou
heterocarbociclilo opcionalmente substituído com 1-5 R^{21} ;

R^{20} é selecionado a partir do grupo que consiste de:

-CN, halo, haloalquila-, alquila C1-C4, alquenila C2-C4, alquinila C2-C4, $-CO_2H$, $-C(=O)CO_2H$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)H$, $-S(=O)NH_2$, $-S(=O)_2NH_2$, -OH, -SH, - NH_2 , -NH(alquila), -N(alquila) $_2$, -NHC(=O) NH_2 , -NHC(=O) R^{20a} , -NHC(=O)OR 20a , -OR 20a , -SR 20a , -S(=O) R^{20a} , -S(=O) $_2R^{20a}$, -S(=O) $_2NHR^{20a}$, -SC(=O) R^{20a} , -C(=O) R^{20a} , -C(=O)NHR 20a , -C(=O)O-R 20a , -NHS(=O) $_2R^{20a}$, -NHR 20b , ftalimido, -(O-alquila) $_r$ -OH, -(O-alquila) $_r$ -(O-alquila), -OR 20c , -SR 20c , -O-alquila-R 20c , -S-alquila-R 20c , -S(=O)-R 20c , -S(=O) $_2R^{20c}$, -S(=O) $_2NHR^{20c}$, -SC(=O) R^{20c} , -C(=O) R^{20c} , -C(=O)OR 20c , -C(=O)NHR 20c ,

carbociclilo opcionalmente substituído com 1-5 R^{21} ;
e heterocarbociclilo opcionalmente substituído com
1-5 R^{21} ;

5 R^{20a} é alquila C1-C20, alquenila C2-C20, ou alquinila
C2-C20; em que o dito alquila, alquenila, ou al-
quinila é opcionalmente substituído por um ou mais
halo, alquila C1-C4, arilo, heteroarilo ou -NH
 R^{20b} ;

R^{20b} é um grupo de proteção de amino;

10 R^{20c} é carbociclilo opcionalmente substituído com 1-5
 R^{22} ; ou
heterocarbociclilo opcionalmente substituído com
1-5 R^{22} ;

R^{21} é selecionado a partir do grupo que consiste de:
15 alquila C1-C20, alquenila C2-C20, alquinila C2-
C20, alcoxila C1-C20, tialcoxila C1-C20, -OH, -CN,
halo, haloalquila, -NH₂, -NHalquila), -
N(alquila)₂, -NHC(=O)O-alquila, -NHC(=O)alquila, -
C(=O)O-alquila, -C(=O)alquila, -S(=O)-alquila, -
20 S(=O)₂-alquila, -S(=O)=arilo, -S(=O)₂-arilo, car-
bociclilo opcionalmente substituído com 1-5 R^{22} ; e
heterocarbociclilo opcionalmente substituído com
1-5 R^{22} ;

R^{22} é selecionado a partir do grupo que consiste de:
25 alquila C1-C10, alquenila C2-C10, alquinila C2-
C10, fenilo, halo, haloalquila, alcoxila, tialco-
xila, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi-
lo, alquila-OC(=O)-, alquila-C(=O)-, arilo-OC(=O)-

, alquila-OC(=O)NH-, arilo-OC(=NH-, alquila-
C(=O)NH-, alquila-C(=O)O-, (alquila-O)_r-alquila,
HO-(alquila-O)_r-alquila, -OH, -SH, -CN, -N₃, -CNO,
-CNS, alquila-S(=O)-, alquila-S(=O)₂-, H₂NS(=O)-,
5 e H₂NS(=O)₂-; e

r é 2, 3, 4, ou 5;

com a condição de que quando X é R^AC(=O)-, R^A é um al-
quila de cadeia normal C4-C15 substituído com R²⁰,
e R²⁰ é -CN, -CO₂H, -C(=O)O-R²⁰, -NHS(=O)₂R^{20a}, -
10 NHC(=O)R^{20a}, -NHR^{20a}, ou ftalimido; então R² não é
(CH₂)_aCH₂NHC(=NR⁴)NH-Y, em que Y é H, -CN, -NO₂.

Ainda em outras concretizações, a presente
invenção proporciona composto da Fórmula (I) ou seu sal
farmaceuticamente aceitável, sua forma estereoisomérica
15 ou tautomérica, em que:

R¹ é alquila C1-C6, alquenila C2-C6, alquinila C2-C6,
ou cicloalquila C3-C7;

R² é -CH₂NH₂ ou -CH₂NR⁹R¹⁰;

R⁹ é H ou alquila C1-C10;

20 R¹⁰ é H, alquila C1-C10, carbociclilo, heterocarboci-
clilo, C1-C10 alquila-C(=O)-, carbociclilo-C(=O)-
, heterocarbociclilo-C(=O), carbocicloalquila-
C(=O)-, heterocarbociclilalquila-C(=O)-, C1-C10
alquila-S(=O)₂-, carbociclil-S(=O)₂-, heterocarbo-
25 ciclil-S(=O)₂, carbocicloalquil-S(=O)₂-, heterocarbo-
bocicloalquil-S(=O)₂-, C1-C10 alquila-NHC(=O)-,
carbociclil-NHC(=O)-, heterocarbociclil-NHC(=O)-,
carbocicloalquila-NHC(=O)-, heterocarbociclilal-

quila-NHC(=O)-, C1-C10 alquila-OC(=O)-, carbocic-
 clil-OC(=O)-, heterocarbociclilo-OC(=O)-, carbocic-
 clilalquila-OC(=O)-, heterocarbociclilalquila-
 OC(=O)-, ou um grupo de proteção de amino; em que
 5 R¹⁰ é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 R²³;

alternativamente, R⁹ e R¹⁰ em conjunto com o átomo N ao
 qual eles estão fixados formam um grupo de hetero-
 carbociclilo;

Q é -B(OH)₂, -B(OR¹⁴)₂ ou um éster borônico cíclico em
 10 que o dito éster borônico cíclico contém de 2 a 20
 átomos de carbono e, opcionalmente, um heteroátomo
 que pode ser N, S, ou O;

R¹⁴ é H, alquila C1-C4, cicloalquila, cicloalquilaal-
 quila, arilo, ou aralquila;

15 X é R^AC(=O)-, R^ANHC(=O)-, R^AS(=O)₂-, R^AOC(=O)-,
 R^ASC(=O)-, ou R^A;

R^A é alquila C1-C20 opcionalmente substituído com R²⁰;
 alquenila C2-C20 opcionalmente substituído com R²⁰;
 alquinila C2-C20 opcionalmente substituído com R²⁰;
 20 carbociclilo opcionalmente substituído com 1-5 R²¹;
 ou
 heterocarbociclilo opcionalmente substituído com
 1-5 R²¹;

R²⁰ é selecionado a partir do grupo que consiste de:
 25 -CN, halo, haloalquila-, alquila C1-C4, alquenila
 C2-C4, alquinila C2-C4, -CO₂H, -C(=O)CO₂H, -
 C(=O)NH₂, -C(=O)H, -S(=O)NH₂, -S(=O)₂NH₂, -OH, -SH,
 -NH₂, -NH(alquila), -N(alquila)₂, -NHC(=O)NH₂, -

- $\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{20a}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^{20a}$, $-\text{OR}^{20a}$, $-\text{SR}^{20a}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{20a}$,
 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{20a}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NHR}^{20a}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{20a}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20a}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^{20a}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{R}^{20a}$, $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^{20a}$, $-\text{NHR}^{20b}$, fta-
 limido, $-(\text{O}-\text{alquila})_r-\text{OH}$, $-(\text{O}-\text{alquila})_r-(\text{O}-$
 5 $\text{alquila})$, $-\text{OR}^{20c}$, $-\text{SR}^{20c}$, $-\text{O}-\text{alquila}-\text{R}^{20c}$, $-\text{S}-$
 $\text{alquila}-\text{R}^{20c}$, $-\text{S}(=\text{O})-\text{R}^{20c}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{20c}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$
 NHR^{20c} , $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{20c}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20c}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{20c}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^{20c}$,
 carbociclilo opcionalmente substituído com 1-5 R^{21} ;
 10 e heterocarbociclilo opcionalmente substituído com
 1-5 R^{21} ;
 R^{20a} é alquila C1-C20, alquenila C2-C20, ou alquinila
 C2-C20; em que o dito alquila, alquenila, ou al-
 quinila é opcionalmente substituído por um ou mais
 15 halo, alquila C1-C4, arilo, heteroarilo ou $-\text{NH}$
 R^{20b} ;
 R^{20b} é um grupo de proteção de amino;
 R^{20c} é carbociclilo opcionalmente substituído com 1-5
 R^{22} ; ou
 20 heterocarbociclilo opcionalmente substituído com
 1-5 R^{22} ;
 R^{21} é selecionado a partir do grupo que consiste de:
 alquila C1-C20, alquenila C2-C20, alquinila C2-
 C20, alcoxila C1-C20, tialcoxila C1-C20, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$,
 25 halo, haloalquila, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHalquila}$), $-\text{N}(\text{alquila})_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}-\text{alquila}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{alquila}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{alquila}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{alquila}$, $-\text{S}(=\text{O})-\text{alquila}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{alquila}$, $-\text{S}(=\text{O})=\text{arilo}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{arilo}$, car-

bociclilo opcionalmente substituído com 1-5 R^{22} ; e heterocarbociclilo opcionalmente substituído com 1-5 R^{22} ;

R^{22} é selecionado a partir do grupo que consiste de:

5 alquila C1-C10, alquenila C2-C10, alquinila C2-C10, fenilo, halo, haloalquila, alcoxila, tialcoxila, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, alquila-OC(=O)-, alquila-C(=O)-, arilo-OC(=O)-, alquila-OC(=O)NH-, arilo-OC(=NH-, alquila-C(=O)NH-, alquila-C(=O)O-, (alquila-O)_r-alquila, HO-(alquila-O)_r-alquila, -OH, -SH, -CN, -N₃, -CNO, -CNS, alquila-S(=O)-, alquila-S(=O)₂-, H₂NS(=O)-, e H₂NS(=O)₂-;

10

R^{23} é selecionado a partir do grupo que consiste de:

15 alquila C1-C6, alquenila C2-C6, alquinila C2-C6, F, Cl, Br, I, haloalquila, -NH₂, -NHR^{23a}, -N(R^{23a})₂, -N₃, -NO₂, -CN, -CNO, -CNS, -C(=O)OR^{23a}, -C(=O)R^{23a}, -OC(=O)R^{23a}, -N(R^{23a})C(=O)R^{23a}, -C(=O)N(R^{23a})₂, uréido, -OR^{23a}, -SR^{23a}, -S(=O)₂-(C1-C6 alquila), -S(=O)₂-arilo, e -S(=O)₂N(R^{23a})₂;

20

R^{23a} é H ou alquila C1-C6;

alternativamente, dois R^{23a} podem ser combinados, em conjunto com o átomo de N ao qual eles estão fixados, para formarem um grupo heterocíclico de 5 a 7 elementos; e

25

r é 2, 3, 4, ou 5.

Ainda em outras concretizações, a presente invenção proporciona compostos da Fórmula (I) ou seu

sal farmaceuticamente aceitável, sua forma estereoisomérica ou tautomérica, em que:

5 R^1 é alquila C_1-C_8 , alquenila C_2-C_8 , alquinila C_2-C_8 , ou cicloalquila C_3-C_7 ;

R^2 é H;

10 Q é $-B(OH)_2$, $-B(OR^{14})_2$, ou um éster borônico cíclico, em que o dito éster borônico cíclico contém de 2 a 20 átomos de carbono, e, opcionalmente, um heteroátomo que pode ser N, S, ou O;

R^{14} é H, alquila C_1-C_4 , cicloalquila, cicloalquilaalquila, arilo, ou aralquila;

X é $R^A C(=O)-$, $R^A NHC(=O)-$, $R^A S(=O)_2-$, $R^A OC(=O)-$, $R^A SC(=O)-$, ou R^A ;

15 R^A é alquila C_1-C_{20} opcionalmente substituído com R^{20} ; alquenila C_2-C_{20} opcionalmente substituído com R^{20} ; alquinila C_2-C_{20} opcionalmente substituído com R^{20} ; carbociclilo opcionalmente substituído com 1-5 R^{22} ; ou

20 heterocarbociclilo opcionalmente substituído com 1-5 R^{22} ;

R^{20} é selecionado a partir do grupo que consiste de:

25 $-OR^{20a}$, $-SR^{20a}$, $-S(=O)R^{20a}$, $-S(=O)_2R^{20a}$, $-S(=O)_2NHR^{20a}$, $-SC(=O)R^{20a}$, $-C(=O)R^{20a}$, $-C(=O)NHR^{20a}$, $-C(=O)O-R^{20a}$, ftalimido, $-(O\text{-alquila})_r$, $-O\text{-alquila-OH}$, $-(O\text{-alquila})_r\text{-OH}$, $-OR^{20c}$, $-SR^{20c}$, $-O\text{-alquila-}R^{20c}$, $-S\text{-alquila-}R^{20c}$, $-S(=O)-R^{20c}$, $-S(=O)_2-R^{20c}$, $-S(=O)_2-NHR^{20c}$, $-SC(=O)R^{20c}$, $-C(=O)R^{20c}$, $-C(=O)OR^{20c}$, -

$C(=O)NHR^{20c}$, carbociclilo opcionalmente substituído com 1-5 R^{22} ; e heterocarbociclilo opcionalmente substituído com 1-5 R^{22} ;

5 R^{20a} é alquila C_1-C_{20} , alquenila C_2-C_{20} , ou alquinila C_2-C_{20} ; em que o dito alquila, alquenila, ou alquinila é opcionalmente substituído por um ou mais halo, alquila C_1-C_4 , arilo, heteroarilo ou $-NHR^{20b}$;

10 R^{20c} é carbociclilo opcionalmente substituído com 1-5 R^{22} ; ou heterocarbociclilo opcionalmente substituído com 1-5 R^{22} ;

R^{22} é selecionado a partir do grupo que consiste de:
alquila C_1-C_{10} , alquenila C_2-C_{10} , alquinila C_2-C_{10} , fenilo, halo, haloalquila, alcoxila, tialcoxila,
15 amino, alquilamino, dialquilamino, carboxila, alquila- $OC(=O)-$, alquila- $C(=O)-$, arilo- $OC(=O)-$, alquila- $OC(=O)NH-$, arilo- $OC(=O)NH-$, alquila- $C(=O)NH-$,
alquila- $C(=O)O-$, $(alquil-O)_r$ -alquila, $HO-(alquila-O)_r$ -alquila -, $-OH$, $-SH$, $-CN$, $-N_3$, $-CNO$,
20 $-CNS$, alquila $-S(=O)-$, alquila $-S(=O)_2-$, $H_2NS(=O)-$, e $H_2NS(=O)_2-$; e

r é 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10.

Ainda em outras concretizações:

X é $R^A C(=O)-$, $R^A NHC(=O)-$, $R^A S(O)_2-$, ou R^A ; R^A é C_1-C_{14} alquila opcionalmente substituído com R^{20} ; R^{20} é $-(O-alquila)_r-OH$ ou $-(O-alquila)_r-(O-alquila)$; e r é 1, 2, 3, 4, ou 5. Em outras concretizações, o O -alquila é metóxi, etóxi, ou propóxi.

Ainda em outras concretizações, a presente invenção proporciona compostos da Fórmula (I) ou de seus isômeros farmacologicamente aceitáveis, suas formas estereoisoméricas ou tautoméricas, em que:

- 5 R^1 é 2-propilo;
- R^2 é $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}-\text{NO}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, ou $-\text{CH}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$;
- R^9 é H;
- R^{10} é metilo-C(=O)-, etilo-C(=O)-, propilo-C(=O)-,
10 butilo-C(=O)-, pentilo-C(=O)-, 2-(etoxicarbonilo)etilo-C(=O)-, 4-metilo-fenilo-C(=O)-, ciclopropilo-C(=O)-, 4-fluoro-fenilo-C(=O)-, 4- H_2NSO_2 -fenilo-C(=O)-, 4- H_3CSO_2 -fenilo-C(=O)-, 4-fenilo-fenilo-C(=O)-, 3,4-dimetóxi-
15 benzilo-C(=O)-, 3-piridinilo-C(=O)-, 2-(hidróxi)-piridin-3-il-C(=O)-, 6-(morfolino)-piridin-3-il-C(=O)-, 2-(piridin-4-il)tiazol-4-il-C(=O)-, 2-pirazinil-C(=O)-, 2,5-dimetilo-pirazolil-C(=O)-, N-metilo-2-pirrolil-C(=O)-, 2-pirrolidinil-C(=O)-,
20 2-tiofenilo-C(=O)-, 5-isoxazolil-C(=O)-, 4-(tetrazol-5-il) fenilo-C(=O)-, (5-tetrazolil) CH_2 -C(=O)-, N- H_3CSO_2 -piperidinil-C(=O)-, butilo-OC(=O)-, (benzil)-OC(=O)-, (9-fluorenilmetilo)-OC(=O)-, pentilo-NHC(=O)-, propilo-NHC(=O)-,
25 fenilo-NHC(=O)-, 4-metilo-fenilo-NHC(=O)-, metilo-S(=O) $_2$ -, 4-fluoro-fenilo-S(=O) $_2$ -, 4-cyano-fenilo-S(=O) $_2$ -, 1-metilo-imidazol-4-il-S(=O) $_2$ -, 2-

tiofenilo-S(=O)₂-, (4-metilo-fenilo)-NHC(=O)NH-S(=O)₂-, e

(4-metilo-fenilo)-S(=O)₂NHC(=O)-,

alternativamente, R⁹ e R¹⁰ em conjunto com o átomo N ao
5 qual eles estão fixados formam pirrolil ou pirazolil;

Q é -B(OH)₂, éster borônico de pinanodiol, éster bicicloexil-1,1'-diol borônico, ou éster 1,2-diciclohexil-etano-1,2-diol borônico;

10 X é R^AC(=O)-, R^ANHC(=O)-, R^AS(=O)₂-, ou R^AOC(=O)-;

R^A é CH₃-, C₂H₅-, C₃H₇-, C₄H₉-, C₅H₁₁-, C₆H₁₃-, C₇H₁₅-,
C₈H₁₇-, C₉H₁₉-, C₁₀H₂₁-, C₁₁H₂₃-, C₁₂H₂₅-, C₁₃H₂₇-,
adamantil-, bicicloeptanil-,

alquila C₁₋₃ substituído com R²⁰;

15 alquenila C₂₋₁₀ substituído com R²⁰;

ciclopropilo substituído com 0-3 R²¹;

ciclopentilo substituído com 0-2 R²¹;

cicloexilo substituído com 0-2 R²¹;

fenilo substituído com 0-3 R²¹;

20 naftílio- substituído com 0-2 R²¹;

pirazinilo substituído com 0-1 R²¹;

quinolinilo substituído com 0-1 R²¹;

imidazolil substituído com 0-1 R²¹;

tetraidrofuranil substituído com 0-1 R²¹;

25 oxotiazolidinil substituído com 0-1 R²¹;

benzotiazolil substituído com 0-1 R²¹;

tiazolil substituído com 0-2 R²¹;

furanil substituído com 0-2 R²¹;

pirrolidinil substituído com 0-1 R^{21} ;
piperidinil substituído com 0-1 R^{21} ;
piperazinil substituído com 0-1 R^{21} ; or
piridinil substituído com 0-1 R^{21} ;

- 5 R^{20} é selecionado a partir do grupo que consiste de:
hidróxi-, metóxi-, etóxi-, propóxi-, butóxi-, pen-
tóxi-, hexilóxi-, heptilóxi-, octilóxi-, metoxie-
tóxi-, metoxietóxi-etóxi-, metilo-S-, etilo-S-, oc-
tilo-S-, metilo-C(=O)S-, (acetilamino)metilo-S-,
10 amino-, metiloamino-, dimetiloamino-, metilo-
C(=O)-, fenilo-C(=O)-, (H_3CSO_2) fenilo-C(=O)-,
tiofenilo-C(=O)-, metilo-OC(=O)-, etilo-OC(=O)-,
butilo-OC(=O)NH-, metilo-C(=O)NH-, metoxietóxi-
metilo-C(=O)NH-, $H_2NC(=O)-$, metilo-NHC(=O)-,
15 etilo-NHC(=O)-, propilo-NHC(=O)-, fenilo-NHC(=O)-,
 $H_2NC(=O)NH-$, $H_2NS(=O)_2-$, octilo-S(=O) $_2-$, fenilo-
S(=O) $_2-$, metilofenilo-S(=O) $_2-$, tiofenilo-S(=O) $_2-$,
ciclopentilo-, cicloexilo-, cicloheptilo-,
adamantil-, bicicloheptanil-, ciclopentenil-,
20 fenilo-, metoxi-fenilo-, metilo-fenilo-, dimetilo-
fenilo-, etilo-fenilo-, propilo-fenilo-, butilo-
fenilo-, fluoro-fenilo-, difluoro-fenilo-, cloro-
fenilo-, bromo-fenilo-, iodo-fenilo-, dimetil-
amino-fenilo-, cicloexilóxi-, 2-isopropilo-5-
25 metilo-cicloexilóxi-, naphthil-, metoxinaftil-,
naftilóxi-, fenóxi-, (metilo-fenilo)oxi-, (etilo-
fenilo)oxi-, (propilo-fenilo)oxi-, (butilo-fenilo)
oxi-, (fluoro-fenilo)oxi-, (cloro-fenilo)oxi-,

(bromo-fenilo)oxi-, naftil-S-, benzil-S-, (metilo-fenilo)metilo-S-, pirimidinil-S-, piperidinil-, N-metilo-piperidinil-, N-propilo-piperidinil-, ftalimido-, tiofenilo-, metilo-tiofenilo-, imidazolil-, furanil-, tetrazolil-, oxopirrolidinil-, indolil-, e metilo-indolil-; e

R²¹ é selecionado a partir do grupo que consiste de: metilo-, etilo-, propilo-, butilo-, pentilo-, hexil-, heptil-, etenil-, propenil-, butenil-, metoxi-, etóxi-, propoxi-, fenóxi-, fluoro-, cloro-, bromo-, metilo-C(=O)-, butilo-OC(=O)-, butilo-OC(=O)NH-, fenilo-, metoxifenilo-, fluorofenilo-, clorofenilo-, bromofenilo-, pirrolil-, e piridinil-.

Observa-se que determinando aspectos da invenção que são, por razões de clareza, descritos no contexto de concretizações separadas, podem ser proporcionados também em combinação em uma única concretização. Inversamente, vários aspectos da invenção que são, por razões de brevidade, descritos no contexto de uma única concretização, podem ser proporcionados também separadamente ou em qualquer subcombinação que seja adequada.

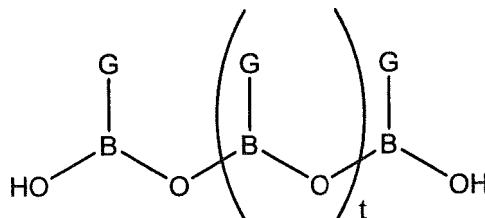
Da maneira que é utilizada neste contexto, a frase "ácido borônico" refere-se a um composto que contém uma metade B(OH)₂. Em algumas concretizações, compostos de ácido borônico podem formar anidridos oligoméricos por desidratação da metade borônica. Por e-

xemplo, Snyder, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*,
3611, expõem ácidos aril borônicos oligoméricos. Assim, a não ser que de outro modo indicado, "ácido borô-
nico", ou uma fórmula química que contém uma metade -
5 $B(OH)_2$, destina-se a abranger ácidos borônicos livres,
anidridos oligoméricos, incluindo, sendo que não se fi-
ca limitado aos mesmos, dímeros, trímeros, tetrâmeros,
bem como as suas misturas.

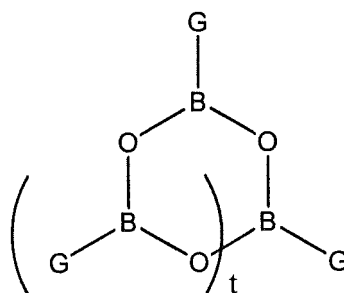
Da maneira que é utilizado neste contexto,
10 "anidrido de ácido borônico" ou "anidrido borônico" re-
fere-se a um composto formado pela combinação de duas
ou mais moléculas de um composto de ácido borônico da
Fórmula (I), com perda de uma ou mais moléculas de água
a partir das metades de ácido borônico. Quando contac-
15 tado com água, o composto de anidrido de ácido borônico
pode ser hidratado para liberar o composto de ácido bo-
rônico livre. Em algumas concretizações, a estrutura
de anidrido de ácido borônico pode conter duas, três,
quatro ou mais unidades de ácido borônico e pode ter
20 uma configuração cíclica ou linear. Em algumas concre-
tizações, o composto de anidrido de ácido borônico e-
xiste substancialmente em uma forma oligomérica única;
entretanto, os anidridos de ácido borônico também a-
brangem misturas de diferentes anidridos de ácido boro-
25 nico oligomérico bem como ácidos borônicos livres.

Exemplos não limitativos de anidridos de
ácido borônico da invenção incluem compostos da Fórmula

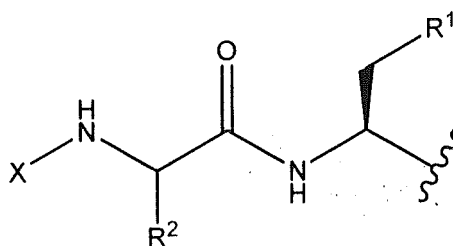
(II) e (III) onde G é uma metade da Fórmula (IV) e t é 0 a 10 ou 1, 2, 3, ou 4.



(II)



(III)



(IV)

Em algumas concretizações, pelo menos cerca de 80% do ácido borônico presente em um composto de anidrido de ácido borônico existe em uma forma de anidrido oligomérico simples. Em outras concretizações, pelo menos cerca de 85, cerca de 90, cerca de 95, ou cerca de 99% do ácido borônico presente no anidrido de ácido borônico existe em uma forma de anidrido oligomérico simples. Em algumas concretizações, o composto de anidrido de ácido borônico consiste essencialmente de

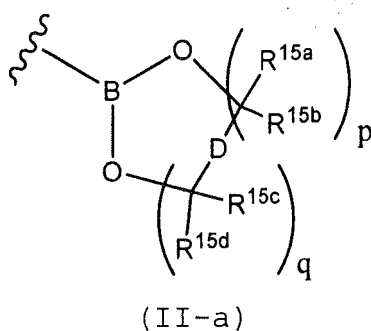
um único anidrido de ácido borônico oligomérico. Ainda em outras concretizações, o composto de anidrido de ácido borônico consiste em um único anidrido de ácido borônico oligomérico. Em outras concretizações, o composto de anidrido de ácido borônico contém uma boroxina da Fórmula (III), em que t é 1.

Os compostos de anidrido de ácido borônico podem ser preparados a partir do correspondente composto de ácido borônico por exposição a condições de desidratação, incluindo, por exemplo, cristalização, liofilização, exposição a calor, e/ou exposição a um agente de secagem. Alguns solventes de cristalização adequados incluem acetate de etilo, diclorometano, hexanos, éter, benzeno, acetonitrilo, etanol, bem como as suas misturas.

Da maneira que é utilizado neste contexto, a frase "éster borônico" ou "éster de ácido borônico" refere-se a um derivado de éster de um composto de ácido borônico. Da maneira que é utilizado neste contexto, "éster borônico cíclico" destina-se a significar uma metade borônica cíclica estável da fórmula geral $B(OR)(OR)$, em que os dois substituintes R são encadeados entre si formando uma metade cíclica (por exemplo, grupos de cicloalquila de 3- a 10-elementos) opcionalmente substituído ainda com um ou mais substituintes ou fundido com (partilhando pelo menos uma aglutinação) um ou mais outros grupos de carbociclilo ou heterocarbociclilo. O éster borônico cíclico pode conter de 2 a 20

átomos de carbono, e opcionalmente, um heteroátomo que pode ser N, S, ou O. Ésteres borônicos cíclicos são amplamente conhecidos na técnica. Exemplos de ésteres borônicos cíclicos incluem, sendo que não se fica limitado aos mesmos, éster borônico de pinanodiol, éster borônico de pinacol, éster borônico 1,2-etanodiol, éster borônico de 1,3-propanodiol, éster borônico de 1,2-propanodiol, éster borônico de 2,3-butanodiol, éster borônico de 1,1,2,2-tetrametilo-etanodiol, éster borônico de 1,2-diisopropilo-etanodiol, éster borônico de 5,6-decanodiol, éster borônico de 1,2-dicicloexiletanodiol, bicicloexil-1,1'-diol, éster borônico de dietanolamina, e éster borônico de 1,2-difenilo-1,2-etanodiol.

Em algumas concretizações, "éster borônico cíclico" tem a Fórmula (II-a):



em que:

D está ausente, O, S, NR^{16} , ou $CR^{15e}R^{15f}$;
 R^{15a} , R^{15b} , R^{15c} , R^{15d} , R^{15e} , R^{15f} são, cada um deles, independentemente, H, alquila C_1-C_{10} , cicloalquila C_3-C_7 , arilo ou heteroarilo, em que o dito alquila C_1-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} , arilo ou heteroarilo são,

cada um deles, opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 halo, alquila C₁-C₄, alcoxila C₁-C₄, haloalcoxila C₁-C₄, OH, amino, alquilamino, dialquilamino, arilo, ou heteroarilo;

5 ou R^{15a} e R^{15b} em conjunto com os átomos de carbono aos quais eles estão fixados formam cicloalquila C₃-C₁₀ ou um grupo de heterocicloalquila de 3- a 10- elementos, cada um deles opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 halo, alquila C₁-C₄, alcoxila C₁-C₄, halo-
10 alcoxila C₁-C₄, OH, amino, alquilamino, dialquilamino, arilo, ou heteroarilo;

 ou R^{15c} e R^{15d} em conjunto com os átomos de carbono aos quais eles estão fixados formam cicloalquila C₃-C₁₀ ou um grupo de heterocicloalquila de 3- a 10-
15 elementos, cada um deles opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 halo, alquila C₁-C₄, alcoxila C₁-C₄, haloalcoxila C₁-C₄, OH, amino, alquilamino, dialquilamino, arilo, ou heteroarilo;

 ou R^{15b} e R^{15c} em conjunto com os átomos de
20 carbono aos quais eles estão fixados e a metade D intermediária formam arilo, heteroarilo, C₃-C₁₀ cicloalquila ou um grupo de heterocicloalquila de 3- a 10-elementos, cada um deles opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 halo, alquila C₁-C₄, alcoxila C₁-C₄, haloalcoxila C₁-
25 C₄, OH, amino, alquilamino, dialquilamino, arilo, ou heteroarilo;

R¹⁶ é H ou C₁-C₆ alquil; e

p e q são, cada um deles, independentemente, 1, 2 ou 3.

Em algumas concretizações, D está ausente.

Em algumas concretizações, D é NR^{16} .

5 Em algumas concretizações, D é NH .

Em algumas concretizações, D é CH_2 .

De acordo com algumas concretizações, R^{15a} e R^{15b} em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão fixados formam cicloalquila $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ ou um grupo de
10 heterocicloalquila de 3- a 10-elementos, cada um deles
opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 halo, alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxila $\text{C}_1\text{-C}_4$, haloalcoxila $\text{C}_1\text{-C}_4$, OH, amino, alquilamino, dialquilamino, arilo, ou heteroarilo; e
 R^{15c} e R^{15d} em conjunto com os átomos de carbono aos
15 quais eles estão fixados formam cicloalquila $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ ou
um grupo de heterocicloalquila de 3- a 10-elementos,
cada um deles opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou
4 halo, alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxila $\text{C}_1\text{-C}_4$, haloalcoxila $\text{C}_1\text{-C}_4$, OH, amino, alquilamino, dialquilamino, arilo, ou
20 heteroarilo.

Em algumas concretizações, R^{15a} e R^{15b} em conjunto com os átomos de carbono aos quais eles estão fixados, formam ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, cicloexilo ou cicloeptilo; e R^{15c} e R^{15d} em conjunto
25 com os átomos de carbono aos quais eles estão fixados, formam ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, cicloexilo ou cicloeptilo.

Em algumas concretizações, D está ausente e R^{15b} e R^{15c} em conjunto com os átomos de carbono aos quais eles estão fixados formam anelo, heteroanelo, cicloalquila C_3-C_{10} ou um grupo de heterocicloalquila de 3- a 10-elementos, cada um deles opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 halo, alquila C_1-C_4 , alcoxila C_1-C_4 , haloalcoxila C_1-C_4 , OH, amino, alquilamino, dialquilamino, anelo, ou heteroanelo.

Em algumas concretizações, D está ausente e R^{15b} e R^{15c} em conjunto com os átomos de carbono aos quais eles estão fixados formam cicloalquila C_3-C_{10} opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 halo, alquila C_1-C_4 , alcoxila C_1-C_4 , haloalcoxila C_1-C_4 , OH, amino, alquilamino, dialquilamino, anelo, ou heteroanelo.

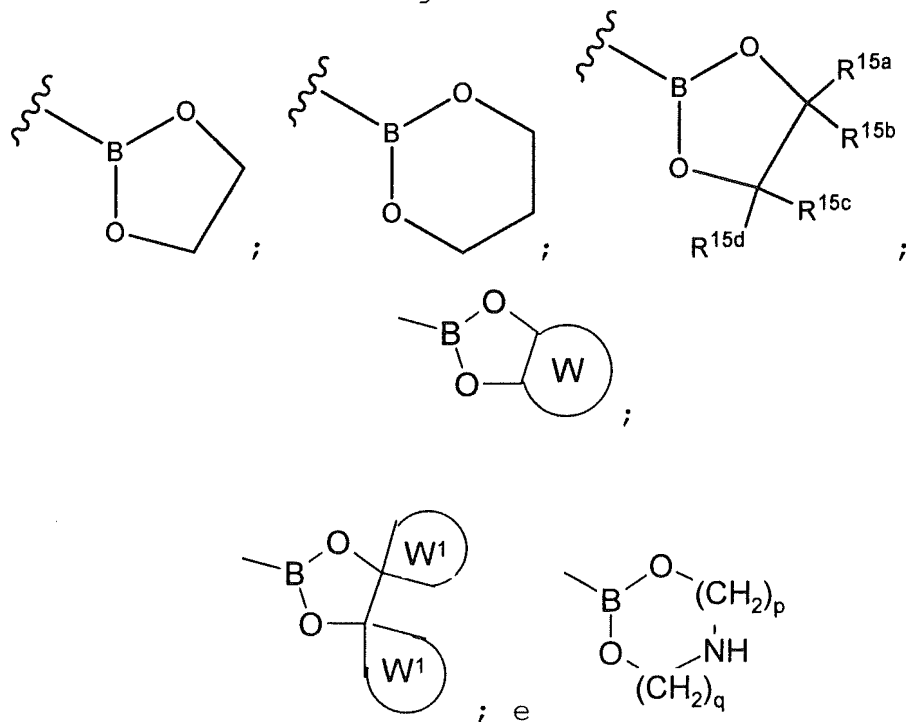
Em algumas concretizações, D está ausente e R^{15b} e R^{15c} em conjunto com os átomos de carbono aos quais eles estão fixados formam cicloalquila C_3-C_{10} opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 halo ou alquila C_1-C_4 .

Em algumas concretizações, D está ausente e R^{15b} e R^{15c} em conjunto com os átomos de carbono aos quais eles estão fixados formam um grupo de cicloalquila C_7-C_{10} bicíclico opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 halo ou alquila C_1-C_4 .

Em algumas concretizações, p e q são cada um deles 1.

Em algumas concretizações, pelo menos um de R^{15a} , R^{15b} , R^{15c} , R^{15d} é outro que não H.

Outros exemplos de "ésteres borônicos cíclicos", tais como definidos neste contexto, incluem, éster borônicos com as seguintes estruturas:



em que: W é um anel de cicloalquila C₄-C₁₀ substituído ou não-substituído ou um anel de fênilo substituído ou não-substituído; W¹ é, independentemente em cada ocorrência, um anel de cicloalquila C₃-C₆ substituído ou não-substituído. Os grupos R^{15a}, R^{15b}, R^{15c}, R^{15d}, R^{15e}, R^{15f}, p e q são definidos tais como proporcionados anteriormente.

Da maneira que é utilizado neste contexto, o termo "alquila" ou "alquileno" destinam-se a fazer referência a um grupo de hidrocarbonetos saturados, os quais são de cadeia normal ou ramificada. Grupos de alquila exemplificativos incluem metilo (Me), etilo (Et), propilo (por exemplo, n-propilo e isopropilo),

butilo (por exemplo, n-butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo), pentilo (por exemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo) e assemelhados. Um grupo de alquila pode conter de 1 a cerca de 20, de 2 até cerca de 20, de 1 até cerca de 10, de 1 até cerca de 8, de 1 até cerca de 6, de 1 até cerca de 4, ou de 1 até cerca de 3 átomos de carbono.

Da maneira que é utilizado neste contexto, "alquenila" refere-se a um grupo de alquila que tem uma ou mais aglutinações de carbono-carbono duplas. Grupos de alquenila exemplificativos incluem etenil, propenil, butenil, pentenil, hexenil, butadienil, pentadienil, hexadienil, e assemelhados.

Da maneira que é utilizado neste contexto, "alquinila" refere-se a um grupo de alquila que é dotado de uma ou mais aglutinações de carbono-carbono triplas. Grupos de alquinila exemplificativos incluem etinil, propinil, butinil, pentinil, e assemelhados.

Da maneira que é utilizado neste contexto, "haloalquila" refere-se a um grupo de alquila que é dotado de um ou mais substituintes de halogênio. Grupos de haloalquila exemplificativos incluem CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CCl_3 , CHCl_2 , C_2Cl_5 , e assemelhados. Um grupo de alquila em que todos os átomos de hidrogênio são substituídos com átomos de halogênio pode ser chamado de "perhaloalquila." Exemplos de grupos perhaloalquila incluem CF_3 e C_2F_5 .

Da maneira que são utilizados neste contexto, grupos de "carbociclilo" são metades de hidrocarbonetos cíclicos saturados (isto é, não contêm aglutinações duplas ou triplas) ou não-saturados (isto é, contêm uma ou mais aglutinações duplas ou triplas). Grupos de carbociclilo podem ser mono- ou policíclicos. Grupos de carbociclilo exemplificativos incluem ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, cicloexilo, cicloeptilo, ciclopentenilo, 1, 3-ciclopentadienilo, cicloexenilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, adamantilo, fenilo, e assemelhados. Grupos de carbociclilo podem ser aromáticos (por exemplo, "arilo") ou não-aromáticos (por exemplo, "cicloalquila"). Em algumas concretizações, os grupos de carbociclilo podem ter de 3 até cerca de 20, de 3 até cerca de 10, ou de 3 até cerca de 7 átomos de carbono.

Da maneira que é utilizado neste contexto, "arilo" refere-se grupos de carbociclilo aromaticos que incluem hidrocarbonetos monociclicos ou policíclicos aromaticos, tais como, por exemplo, fenilo, naftilo, antracenilo, fenantrenio, indanilo, indenilo, e assemelhados. Em algumas concretizações, os grupos de arilo têm de 6 até cerca de 18 átomos de carbono de formação de anel.

Da maneira que é utilizado neste contexto, "cicloalquila" refere-se a grupos de carbociclilo não-aromáticos que incluem grupos de alquila, alquenila, e alquinila ciclizada. Os grupos de cicloalquila podem

incluir sistemas de anéis bi- ou poli-cíclicos. Exemplos de grupos de cicloalquila incluem ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, cicloexilo, cicloeptilo, ciclopentenilo, cicloexenilo, cicloexadienilo, cicloeptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, adamantilo, e assemelhados. Igualmente incluídos na definição de cicloalquila estão as metades que têm um ou mais anéis aromáticos fundidos (isto é, que têm uma aglutinação em comum com) o anel de cicloalquila, por exemplo, derivados benzo de ciclopentano (indanil), cicloexano (tetraidronaftil), e outros assemelhados. Em algumas concretizações, os grupos de cicloalquila podem ter 3, 4, 5, 6, ou 7 átomos de carbono de formação de anel. Em algumas concretizações, os grupos de cicloalquila podem ter 0, 1 ou 2 aglutinações de formação de anel duplas ou triplas.

Da maneira que é utilizado neste contexto, grupos de "heterocarbociclilo" podem ser grupos de carbociclilo saturado ou não saturado, em que um ou mais dos átomos de carbono de formação de anel do grupo de carbociclilo é substituído com um heteroátomo tal como O, S, ou N. Grupos de heterocarbociclilo podem ser aromáticos (por exemplo, "heteroarilo") ou não-aromáticos (por exemplo, "heterocicloalquila"). Os grupos de heterocarbociclilo podem corresponder a grupos de heteroarilo hidrogenado e parcialmente hidrogenado. Os grupos de heterocarbociclilo podem conter adicionalmente a pelo menos um heteroátomo, de cerca de

1 até cerca de 20, cerca de 2 até cerca de 10, ou cerca de 2 até cerca de 7 átomos de carbono e podem ser fixados através de um átomo de carbono ou um heteroátomo. Exemplos de grupos de heterocarbociclilo incluem morfolino, tiomorfolino, piperazinil, tetraidrofuranil, tetratrotienil, 2,3-diidrobenzofuril, 1,3-benzodioxol, benzo-1,4-dioxano, piperidinil, pirrolidinil, isoxazolidinil, isotiazolidinil, pirazolidinil, oxazolidinil, tiazolidinil, imidazolidinil, e assemelhados.

10 Da maneira que são utilizados neste contexto, grupos de "heteroarilo" são grupos de heterocarbociclilo aromáticos e incluem hidrocarbonetos monocíclicos e policíclicos aromáticos que têm pelo menos um elemento de anel de heteroátomo, tal como enxofre, oxigênio, ou nitrogênio. Os grupos de heteroarilo incluem, sem limitação, piridil, pirimidinil, pirazinil, piridazinil, triazinil, furil, quinolil, isoquinolil, tienil, imidazolil, tiazolil, indolil, pirrolil, oxazolil, benzofuril, benzotienil, benzotiazolil, isoxazolil, 20 pirazolil, triazolil, tetrazolil indazolil, 1,2,4-tiadiazolil, isotiazolil, benzotienil, purinil, carbazolil, benzimidazolil, e outros assemelhados. Em algumas concretizações, os grupos de heteroarilo podem ter de 3 até cerca de 20 átomos de carbono de formação de 25 anel, e em outras concretizações desde cerca de 3 até cerca de 12 átomos de carbono de formação de anel. Em algumas concretizações, os grupos de heteroarilo têm de

1 até cerca de 4, de 1 até cerca de 3, ou de 1 a 2 heteroátomos.

Da maneira que é utilizado neste contexto, "heterocicloalquila" refere-se a um grupo de heterocarbociclilo não-aromático que inclui grupos de alquila, alquenila, e alquinila ciclizada, onde um ou mais dos átomos de carbono de formação de anel é substituído por um heteroátomo, tal como um átomo de O, N, ou S. Carbono de formação de anel e heteroátomos tais como S e N podem ser ainda oxidados em uma metade de heterocicloalquila. Por exemplo, o carbono de formação de anel ou heteroátomo pode ser uma ou duas metades de sulfido (por exemplo, $>C=O$, $>S=O$, $>S(=O)_2$, $N \rightarrow O$, e assim por diante). Igualmente incluídos na definição de heterocicloalquila estão as metades que têm um ou mais anéis aromáticos fundidos (isto é, que têm uma aglutinação em comum com) ao anel heterocíclico não-aromático, por exemplo, derivatives de ftalimidil, naftalimidil piromelítico diimidil, ftalanil, e benzo dos heterociclos saturados, tais como os grupos de indoleno e isoindoleno. Em algumas concretizações, grupos de heterocicloalquila têm de 3 até cerca de 20 átomos de formação de anel. Em algumas concretizações, grupos de heterocicloalquila têm 3, 4, 5, 6, ou 7 átomos de formação de anel. Em algumas concretizações, os grupos de heterocicloalquila têm 0, 1, ou 2 aglutinações de formação de anel duplas ou triplas.

Da maneira que é utilizado neste contexto, "halo" ou "halogênio" inclui fluoro, cloro, bromo, e iodo.

Da maneira que é utilizado neste contexto, 5 "alcoxila" refere-se a um grupo de -O-alquila. Grupos de alcoxila exemplificativos incluem metoxilo, etoxilo, propoxilo (por exemplo, n-propoxilo e isopropoxilo), t-butoxilo, e outros assemelhados. Em algumas concretizações, os grupos de alcoxila têm de 1 a 20, 1 a 12, 1 10 a 8, 1 a 6, 1 a 4 ou 1 a 3 átomos de carbono.

Da maneira que é utilizado neste contexto, "alcoxialcoxila" refere-se to um grupo de -O-alquil-O-alquila.

Da maneira que é utilizado neste contexto, 15 "tioalcoxila" refere-se a um grupo de alcoxila em que o átomo de O é substituído por um átomo de S.

Da maneira que é utilizado neste contexto, "arilóxi" refere-se a um grupo de -O-arilo. Um exemplo do grupo de arilóxi é fenoxilo.

20 Da maneira que é utilizado neste contexto, "tioarilóxi" refere-se a um grupo de arilóxi em que o átomo de O é substituído por um átomo de S.

Da maneira que é utilizado neste contexto, "aralquila" refere-se uma metade de alquila substituído 25 por um grupo aril. Exemplos de grupos de aralquila incluem benzilo e grupos de naftilmetilo. Em algumas concretizações, os grupos de aralquila têm de 7 a 11 átomos de carbono.

Da maneira que é utilizado neste contexto, "amino" refere-se a um grupo de -NH_2 . "Alquilamino" refere-se a um grupo de amino substituído por um grupo de alquila e "dialquilamino" refere-se a um grupo de amino substituído por dois grupos de alquila. Inversamente, "aminoalquila" refere-se a um grupo de alquila substituído por um grupo de amino.

Da maneira que é utilizado neste contexto, "carbonilo" refere-se a >C=O .

Da maneira que é utilizado neste contexto, "carbóxi" ou "carboxila" refere-se a -COOH .

Da maneira que é utilizado neste contexto, "hidroxila" refere-se a -OH .

Da maneira que é utilizado neste contexto, "mercapto" refere-se a -SH .

Da maneira que é utilizado neste contexto, "ureido" refere-se a -NHCONH_2 .

Da maneira que é utilizado neste contexto, "sulfinil" refere-se a >SO .

Da maneira que é utilizado neste contexto, "sulfonil" refere-se a >SO_2 .

Da maneira que é utilizado neste contexto, "oxi" refere-se a -O- .

Os termos químicos expostos anteriormente podem ser combinados para se referir a metades que têm uma combinação de grupos químicos. Este termo combinação é lido de uma maneira geral de forma tal que um termo mencionado é compreendido como sendo um substitu-

inte de um termo que se segue. Por exemplo, "alquil-carbonilalquenila" refere-se a um grupo de alquenila substituído por um grupo de carbonilo que por sua vez é substituído por um grupo de alquila. Os termos seguintes também podem exemplificar essas combinações.

Da maneira que é utilizado neste contexto, "carbocicliloalquila" refere-se a uma metade de alquila substituído por um grupo de carbociclilo. Grupos de carbocicliloalquilas exemplificativos incluem "aralquila" (alquila substituído por arilo) e "cicloalquilalquil" (alquila substituído por cicloalquila).

Da maneira que é utilizado neste contexto, "carbocicliloalquenila" refere-se a uma metade de alquenila substituído por um grupo de carbociclilo. Exemplos de grupos de carbocicliloalquenila incluem "aralquenila" (alquenila substituído por arilo) e "cicloalquilalquenila" (alquenila substituído por cicloalquila).

Da maneira que é utilizado neste contexto, "carbocicliloalquinila" refere-se a uma metade de alquinila substituído por um grupo de carbociclilo. Grupos de carbocicliloalquinila exemplificativos incluem "aralquinila" (alquinila substituído por arilo) e "cicloalquilalquinila" (alquinila substituído por cicloalquilo).

Da maneira que é utilizado neste contexto, "heterocarbocicliloalquila" refere-se a uma metade de alquila substituído por um grupo de heterocarbociclilo.

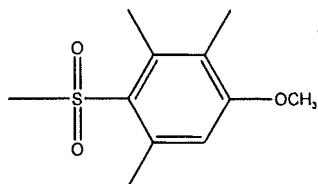
Grupos de heterocarbocicliloalquilas exemplificativos incluem "heteroarilalquila" (alquila substituído por heteroarilo) e "heterocicloalquilalquila" (alquila substituído por heterocicloalquilo).

5 Da maneira que é utilizado neste contexto, "heterocarbocicliloalquenila" refere-se a uma metade de alquenila substituído por um grupo de heterocarbociclilo. Grupos de heterocarbocicliloalquenila exemplificativos incluem "heteroarilalquenila" (alquenila substituído por heteroaril) e "heterocicloalquilalquenila" (alquenila substituído por heterocicloalquilo).

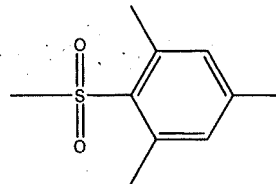
Da maneira que é utilizado neste contexto, "heterocarbocicliloalquinila" refere-se a uma metade de alquinila substituído por um grupo de heterocarbociclilo. 15 Grupos de heterocarbocicliloalquinila exemplificativos incluem "heteroarilalquinila" (alquinila substituído por heteroarilo) e "heterocicloalquinilalquila" (alquinila substituído por heterocicloalquila).

Da maneira que é utilizada neste contexto, 20 a frase "grupo de proteção" refere-se a um grupo funcional químico que pode ser anexado seletivamente e removido em relação a funcionalidades, tais como grupos de hidroxila, grupos de amino, e grupos de carboxila. Grupos de proteção são usualmente introduzidos em um 25 composto químico para tornar essa funcionalidade inerte a condições de reação química às quais o composto é exposto. Qualquer um de uma variedade de grupos de proteção pode ser empregado com a presente invenção. O

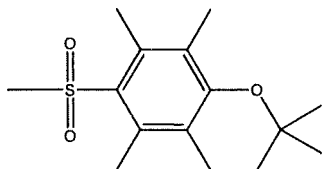
grupo de proteção de uma metade de amino pode ser chamado de um "grupo de proteção de amino" e um grupo de proteção de uma metade de guanidino pode ser chamado de um "grupo de proteção de guanidino". Grupos de proteção de amino e guanidino podem ter as fórmulas aril-SO₂-, alquila-SO₂-, arilo-C(=O)-, aralquila-C(=O)-, alquila-C(=O)-, arilo-OC(=O)-, aralquila-OC(=O)-, alquila-OC(=O)-, arilo-NHC(=O)-, alquila-NHC(=O)-, e semelhantes, em que os ditos grupos de alquila, arilo e arquila podem ser substituídos ou não-substituídos. Grupos de proteção de amino e guanidino exemplificativos também podem incluir t-butiloxicarbonil (BOC), fluorenilmetoxicarbonil (Fmoc), benzilóxicarbonil (Cbz), e um grupo de ftalimido. Outros grupos de proteção incluem as seguintes metades:



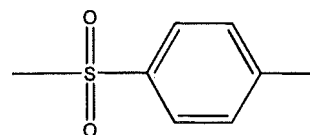
MTR



MTS;



PMC



; e TOS.

Outros grupos de proteção representativos podem ser encontrados em T.W. Green e P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd. Ed., Wiley & Sons, Inc.,

New York (1999), que fica incorporado neste contexto por referência na sua totalidade.

Da maneira que é utilizado neste contexto, "substituído" indica que pelo menos um átomo de hidrogênio de um grupo químico é substituído por uma metade de não-hidrogênio. Exemplos de substituintes incluem F, Cl, Br, I, alquila C₁-C₆, alquenila C₁-C₆, alquinila C₁-C₆, haloalquila, NR^ER^F, N₃, NO₂, CN, CNO, CNS, C(=O)OR^E, R^ECO, R^EC(=O)O, R^ECONR^E, R^ER^FNCO, ureido, OR^E, SR^E, SO₂-alquila, SO₂-arilo, e SO₂-NR^ER^F, em que R^E e R^F são cada um deles, independentemente, H ou alquila C₁-C₆. Alternativamente, R^E e R^F podem ser combinados com o nitrogênio ao qual eles estão fixados, para formarem um anel heterocíclico de 5 a 7 elementos, por exemplo, pirrolidinil, piperidinil, morfolinil, piperazinil, e N-metilopiperazinil. Quando um grupo químico neste contexto é "substituído", ele pode ter até a valência plena de substituição, a partir do momento em que o composto resultante seja um composto estável ou estrutura estável; por exemplo, um grupo de metilo pode ser substituído por 1, 2, ou 3 substituintes, um grupo de metileno pode ser substituído por 1 ou 2 substituintes, um grupo de fenilo pode ser substituído por 1, 2, 3, 4, ou 5 substituintes, e outros assemelhados.

Da maneira que é utilizado neste contexto, "grupo retirante" refere-se a qualquer grupo que pode ser substituído por um nucleófilo quando da substituição nucleofílica. Grupos retirantes exemplificativos

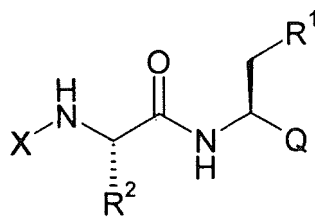
incluem, halo (F, Cl, Br, I), hidroxila, alcoxila, mercapto, tioalcoxilo, triflato, alquilsulfonil, alquilsulfonato substituído, arilsulfonato, arilsulfonato substituído, heterociclossulfonato ou tricloroacetimidato. Exemplos representativos incluem p-(2,4-dinitroanilino)benzenesulfonato, benzenossulfonato, metilossulfonato, p-metilobenzenossulfonato, p-bromobenzenossulfonato, tricloroacetimidato, acilóxi, 2,2,2-trifluoroetanossulfonato, imidazolsulfonil e 2,4,6-triclorofenilo.

Da maneira que é utilizado neste contexto, "composto estável" ou "estrutura estável" refere-se a um composto que é suficientemente robusto para sobreviver a isolamento a um grau de pureza de utilidade em relação a uma mistura de reação, e de preferência capaz de formulação em agente terapêutico eficaz. A presente invenção refere-se apenas a compostos estáveis.

Os compostos descritos neste contexto podem ser assimétricos (por exemplo, ter um ou mais estereocentros). Todos os estereoisômeros tais como enantiômeros e diastereômeros, são pretendidos, a não ser que de outro modo indicado. Os compostos da presente invenção que contêm átomos de carbono substituídos assimetricamente podem ser isolados em formas racêmicas ou opticamente ativas. Métodos de como se prepararem formas opticamente ativas a partir de materiais de partida opticamente ativos são conhecidos na técnica, tais como por resolução de misturas racêmicas ou por síntese

estéreo-seletiva. Muitos isômeros geométricos de olefinas, aglutinações duplas C=N, e assemelhados também podem estar presentes nos compostos descritos neste contexto, e todos esses isômeros estáveis são considerados na presente invenção. Isômeros geométricos cis e trans dos compostos da presente invenção encontram-se descritos e podem ser isolados como uma mistura de isômeros ou como formas isoméricas separadas.

Adicionalmente ao que ficou exposto anteriormente, os compostos descritos neste contexto podem ter centros assimétricos que resultam em um enantiômero de um composto da Fórmula (I) que demonstra atividade biológica superior sobre o enantiômero oposto. As duas configurações são consideradas parte da invenção. Por exemplo, o substituinte R² de um composto da Fórmula (I) pode existir seja ele em uma configuração S ou R. Um exemplo de uma configuração enantiomérica preferida da invenção é um composto da Fórmula (I-s):



(I-s)

sendo que não se pretende ficar limitado a este exemplo. Quando requerida, a separação do material racêmico pode ser conseguida por meio de métodos que são conhecidos na técnica.

Os compostos da invenção também podem incluir formas tautoméricas, tais como ceto-enol tautômeros. As formas tautoméricas podem estar em equilíbrio ou estericamente travadas em uma forma de substituição
5 apropriada.

Os compostos da invenção também podem incluir todos os isótopos de átomos que se apresentam nos compostos intermediários ou finais. Os isótopos incluem aqueles átomos que têm o mesmo número atômico, mas
10 números de massas diferentes. Por exemplo, isótopos de hidrogênio incluem trítio e deutério.

A frase "farmaceuticamente aceitável" é empregada neste contexto para fazer referência àqueles compostos, materiais, composições, e/ou formas de dosagem que são, dentro do escopo do julgamento médico seguro, adequados para o uso em contacto com os tecidos dos seres humanos e animais sem toxicidade, irritação, resposta alérgica excessivas, ou outros problemas ou complicações comensurados com uma relação benefício/risco razoável.
15 20

A presente invenção também inclui sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos descritos neste contexto. Da maneira que é utilizado neste contexto, "sais farmaceuticamente aceitáveis" referem-se a
25 derivados dos compostos expostos, em que o composto de origem é modificado por conversão de uma metade de ácido ou base existente para a sua forma de sal. Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, sendo que

não se fica limitado aos mesmos, sais ácidos de resíduos básicos minerais ou orgânicos, tais como aminas; sais de resíduos ácidos alcalinos ou orgânicos, tais como ácidos carboxílicos; e outros assemelhados. Os

5 sais farmacêuticamente aceitáveis da presente invenção incluem os sais não tóxicos convencionais ou os sais de amônio quaternário do composto de origem formado, por exemplo, a partir de ácidos orgânicos ou inorgânicos não tóxicos. Por exemplo, esses sais não-tóxicos tais

10 como sais não tóxicos convencionais incluem aqueles derivados de sais inorgânicos, tais como clorídrico, bromídrico, sulfúrico, sulfâmico, fosfórico, nítrico e assemelhados; e os sais preparados a partir de ácidos orgânicos tais como acético, propiônico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico,

15 ascórbico, pamóico, maléico, hidroximaléico, fenilacético, glutâmico, benzóico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzóico, fumárico, toluenossulfônico, metanosulfônico, etano dissulfônico, oxálico, isetiônico, e

20 outros assemelhados. Os sais farmacêuticamente aceitáveis da presente invenção podem ser sintetizados a partir do composto de origem que contém uma metade básica ou ácida por meio de métodos químicos convencionais. De uma maneira geral, esses sais podem ser preparados

25 por reação das formas de ácido ou base livres destes compostos com uma quantidade estequiométrica da base ou ácido apropriado em água ou em um solvente orgânico, ou em uma mistura dos dois; uma maneira geral, meios não

aquosos, tais como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, ou acetonitrilo são preferidos. Listas de sais que são adequados podem ser encontradas em *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 e no *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), ficando as exposições de cada um deles incorporadas neste contexto por referência.

Síntese

10 Os compostos da invenção, incluindo os seus sais e solvatos, podem ser preparados utilizando-se técnicas conhecidas de síntese orgânica e podem ser sintetizados de acordo com qualquer uma das numerosas vias sintéticas conhecidas.

15 As reações para a preparação de compostos da invenção podem ser realizadas em solventes adequados que podem ser facilmente selecionados por aquele versado na técnica de síntese orgânica. Solventes adequados podem ser substancialmente não reativos com os materiais de partida (reagentes), os intermediários, ou produtos sob as temperaturas nas quais as reações são realizadas, isto é, temperaturas que podem variar desde a temperatura de congelamento do solvente até à temperatura de ebulição do solvente. Uma determinada reação
20 pode ser realizada em um solvente ou uma mistura de mais de um solvente. Na dependência da etapa de reação

particular, podem selecionar-se solventes adequados para uma etapa de reação particular.

A preparação de compostos da invenção pode envolver a proteção e desproteção de vários grupos químicos. A necessidade para proteção e desproteção, e a
5 seleção de grupos de proteção apropriados pode ser facilmente determinada por aquele versado na técnica. A química de grupos de proteções pode ser encontrada, por exemplo, em T.W. Greene e P.G.M. Wuts, *Protective*
10 *Groups in Organic Synthesis*, 3rd. Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999), que fica incorporado neste contexto por referência na sua totalidade.

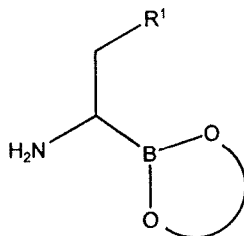
As reações podem ser monitoradas de acordo com qualquer método adequado que seja conhecido na técnica. Por exemplo, a formação de produto pode ser mo-
15 nitorada por meios espectrocópicos, tais como espectroscopia de ressonância magnética nuclear (por exemplo, ^1H ou ^{13}C), espectroscopia de infravermelho, espectrofotometria (por exemplo, UV-visível), ou espectrometria de massa, ou por cromatografia tal como cromato-
20 grafia líquida de alto desempenho (HPLC) ou cromatografia de camada fina.

Os compostos da invenção podem ser preparados de acordo com métodos para preparar ácidos amino-
25 borônicos, os seus ésteres, e compostos relacionados descritos na técnica, tais como na patente U.S. No. 4.537.773, e na patente U.S. No. 5.614.649, cada uma das quais fica incorporada neste contexto por referên-

cia na sua totalidade. Em algumas concretizações, os presentes compostos podem ser preparados por acoplamento sucessivo de componentes de três fragmentos (F1, F2, e F3).

5 **Fragmento F1**

A síntese dos compostos da invenção pode envolver um fragmento que contém boro (F1) dotado de uma estrutura indicada pela Fórmula (A).

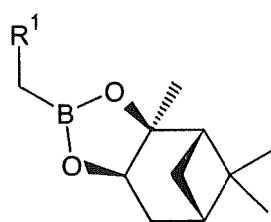


(A)

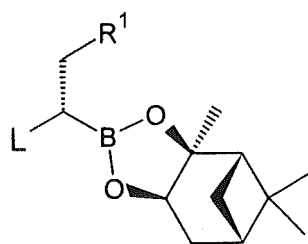
A metade de éster borônico de F1 pode incluir, por exemplo, um éster de diol, tal como está indicado pela conexão em arco dos átomos de oxigênio na Fórmula (A).

A estereoquímica no átomo de carbono alfa para o átomo de boro na Fórmula (A) pode ser controlada utilizando-se um grupo de éster borônico assimétrico na preparação de F1. Por exemplo, ésteres de ácido borônico de pinanodiol podem facilitar a preparação do fragmento F1 estereoquimicamente puro ou substancialmente estereoquimicamente puro. Como um exemplo, o fragmento F1 pode ser preparado por reação de um composto da Fórmula (B) (mostrando um éster borônico de pinanodiol obtido a partir de (+)-pinanodiol) com uma

base forte (por exemplo, diisopropiloamido de lítio ou dicicloexilamido de lítio) na presença de diclorometano ou dibromometano, seguido por adição de um ácido de Lewis, (por exemplo, $ZnCl_2$, $ZnBr_2$, ou $FeCl_3$) para proporcionar um composto da Fórmula (C) (onde L é halo) tendo um estereocentro recém introduzido no carbono alfa para o boro.



(B)

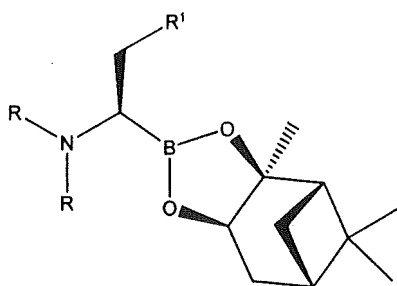


(C)

10

O composto da Fórmula (C) pode, por sua vez, ser levado a reagir com uma amida alcalina (por exemplo, bis(trimetilsilil)amida de lítio, bis(trimetilosilil)amida de sódio, e bis(trimetilsilil)amida de potássio ou outro nucleófilo que inverta efetivamente o estereocentro recém formado (tal como por um mecanismo do tipo SN_2) e introduza um grupo de amina (NR_2) no local do grupo de halo (por exemplo, cloro), formando um composto da Fórmula (D) (onde R pode ser, por exemplo, alquila, $Si(alquila)_3$, arilo, ou aralquila).

20

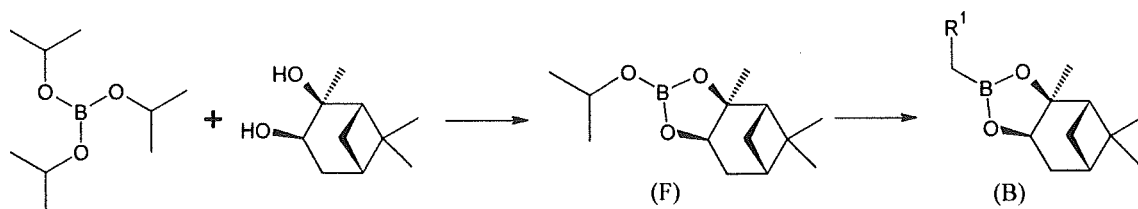


(D)

O composto da Fórmula (D) pode ser ainda levado a reagir com um agente capaz de converter o grupo de NR_2 para NH_2 , ou um sal do mesmo, para formar um fragmento F1 substancialmente capaz de acoplamento com um outro fragmento através da amina. Um agente adequado para converter o grupo de NR_2 em NH_2 pode ser um ácido prótico, tal como HCl , tal como quando R é um grupo de silil (por exemplo, trimetilsilil).

O composto da Fórmula (B) também pode ser preparado de acordo com um procedimento de duas etapas que envolvem a reação de um trialcoxiborano, preferentemente triisopropoxiborano, com (1S, 2S, 3R, 5S)-(+)-pinanodiol, para proporcionar um intermediário de monoalcoxila [(1S, 2S, 3R, 5S)-(+)-pinanodiol] borano, em que dois dos grupos de alcoxila do borano de trialcoxila foram substituídos por (1S, 2S, 3R, 5S)-(+)-pinanodiol. Este alcoxila borano de pinanodiol misturado, na reação com o derivado organometálico apropriado, por exemplo, o reagente de Grignard $\text{R}^1\text{CH}_2\text{MgBr}$ ou o alquila lítio $\text{R}^1\text{CH}_2\text{Li}$, proporciona o composto (B) com bons rendimentos e purezas. O processo desenvolvido a partir de triisopropoxiborano para proporcionar o borano de

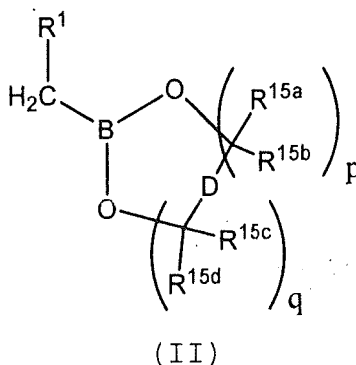
isopropóxi de pinanodiol misturado intermediário (F) e os compostos da fórmula (B) encontra-se ilustrado no esquema seguinte



5

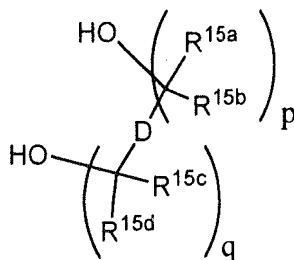
e exemplificado no Exemplo A.2, neste contexto.

Conseqüentemente, a presente invenção está relacionada ainda com métodos para a preparação de compostos da Fórmula (II):



10

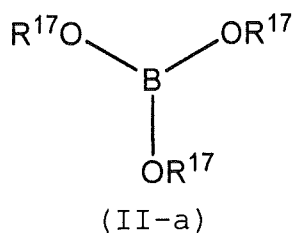
em que os constituintes variáveis se encontram definidos anteriormente neste contexto, pelo processo de a) fazer reagir um diol da Fórmula (II-b):



15

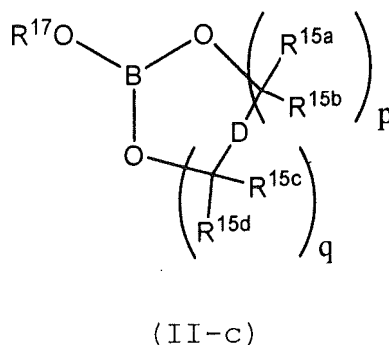
(II-b)

com um trialcoxiborano da Fórmula (II-a) apropriado:



em que cada R^{17} é, independentemente, alquila $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ou cicloalquila $\text{C}_3\text{-C}_{10}$;

5 durante um tempo e sob condições adequadas para a formação de um intermediário de trialcoxiborano misturado da Fórmula (II-c):



10 e fazer reagir o intermediário da Fórmula (II-c) com um de i) um reagente da fórmula $\text{R}^1\text{CH}_2\text{MX}^{\text{hal}}$, em que M é um metal e X^{hal} é um átomo de halogênio, ou ii) um reagente da fórmula $\text{R}^1\text{CH}_2\text{Li}$, durante um tempo e sob condições que são adequadas para a formação do composto da Fórmula

15 la (II).

Em algumas concretizações, R^{17} é $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquil.

Em algumas concretizações, R^{17} é isopropilo.

20 Em algumas concretizações, o diol da Fórmula (II-b) é pinanodiol, pinacol, bicicloexil-1,1'-diol, 1,2-etanodiol, 1,3-propanodiol, 1,2-propanodiol,

2,3-butanodiol, 1,1,2,2-tetrametiloetanodiol, 1,2-diisopropiloetanodiol, 5,6-decanodiol, 1,2-dicicloexil-etanodiol, bicicloexil-1,1'-diol, dietanolamina, ou 1,2-difenilo-1,2-etanodiol.

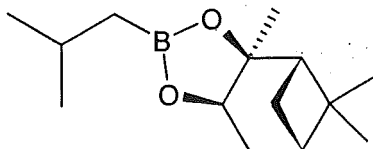
5 Em algumas concretizações, o diol da Fórmula (II-b) é pinanodiol.

Em algumas concretizações, a Fórmula $R^1CH_2MX^{hal}$ é um reagente de Grignard.

Em algumas concretizações, a Fórmula
10 $R^1CH_2MX^{hal}$ é R^1CH_2MgBr .

Em algumas concretizações, R^1 é isopropi-
lo.

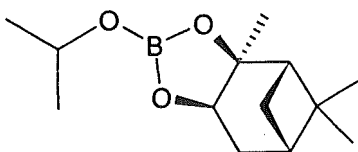
Em algumas concretizações, a presente invenção proporciona um processo para a preparação de um
15 composto da Fórmula (II-i):



(II-i)

que compreende:

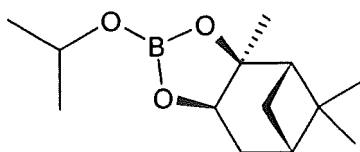
a) fazer reagir (1S, 2S, 3R, 5S)-(+)-pinanodiol com
20 triisopropóxi borano durante um tempo e sob condições adequadas para a formação de um intermediário da Fórmula (II-ii):



(II-ii)

e b) fazer reagir o intermediário da Fórmula (II-ii) com brometo de isobutilo magnésio durante um tempo e sob condições adequadas para a formação de um intermediário da Fórmula (II-i).

5 Em algumas concretizações, a presente invenção proporciona um composto da Fórmula (II-ii):



(II-ii).

As etapas de reação podem ser realizadas em qualquer solvente adequado que não seja reativo com os reagentes e produtos e permita a combinação de reagentes sob baixas temperaturas (por exemplo, temperaturas mais frias do que a temperatura ambiente). Solventes que são adequados incluem éteres tais como dimetoximetano, tetraidrofurano, 1,3-dioxana, 1,4-dioxana, furano, dietil éter, dimetil éter de etileno glicol, dietil éter de etileno glicol, dimetil éter de dietileno glicol, dietil éter de dietileno glicol, dimetil éter de trietileno glicol, anisol, ou t-butil metil éter. Em algumas concretizações, o solvente éter contém tetraidrofurano e/ou dietil éter.

As reações dos processos descritos neste contexto podem ser realizadas sob temperaturas apropriadas que podem ser facilmente determinadas por aquele versado na técnica. As temperaturas de reação serão

dependentes de, por exemplo, os pontos de fusão e de
ebulição dos reagentes e do solvente, se estiverem pre-
sentes; a termodinâmica da reação (por exemplo, pode
haver necessidade em realizar reações vigorosamente e-
5 xotérmicas sob temperaturas reduzidas); e a cinética da
reação (por exemplo, uma barreira a alta energia de a-
tivação pode necessitar de temperaturas elevadas).
"Temperatura elevada" refere-se a temperaturas acima da
temperatura ambiente (cerca de 22°C) e "temperatura re-
10 duzida" refere-se a temperaturas abaixo da temperatura
ambiente.

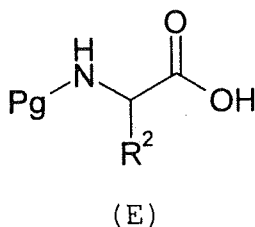
Em algumas concretizações, temperaturas
adequadas são temperaturas reduzidas. A reação do tri-
alcoxiborano e diol para preparar um intermediário de
15 trialcoxiborano misturado pode ser realizada, por exem-
plo, a uma temperatura de cerca de -20 até cerca de
10°C. Em algumas concretizações, a reação do trialco-
xiborano e diol pode ser realizada a cerca de 0°C. A
reação do intermediário de trialcoxiborano misturado
20 com o reagente organometálico $R^1CH_2MX^{hal}$ ou o reagente
de alquila lítio R^1CH_2Li pode ser realizada, por exem-
plo, à temperatura de cerca de -100 até cerca de -20°C.
Em algumas concretizações, a reação do intermediário de
trialcoxiborano misturado e $R^1CH_2MX^{hal}$ é realizada a
25 cerca de -78°C.

As reações dos processos descritos neste
contexto podem ser realizadas ao ar ou sob uma atmosfe-
ra inerte. Tipicamente, as reações que contêm reagen-

tes ou produtos que são substancialmente reativos com o ar podem ser realizadas utilizando-se técnicas sintéticas sensíveis ao ar, que são amplamente conhecidas daqueles versados na técnica.

5 B. Fragmento F2

A seção mediana de compostos da presente invenção pode ser representada pelo fragmento F2 que se acopla ao fragmento F1 por formação de aglutinação de peptídeo para formar um intermediário F2-F1. Métodos
10 para se promover o acoplamento de compostos através da aglutinações de peptídeos, ou aglutinações de amida, são amplamente conhecidos na técnica e descritos, por exemplo, em *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*, Vol. I., eds. Gross, et al., Academic Press, 1979. Um
15 exemplo de fragmento F2 é proporcionado na Fórmula (E) (Pg é um grupo de proteção de amino, R² é definido neste contexto). Adicionalmente, proteção do grupo de amino dos ácidos amínicos utilizando-se Boc ou outros grupos de proteção de amino é amplamente conhecida na
20 técnica.



Os compostos da Fórmula (E) que são amino-ácidos ou derivados de amino-ácidos encontram-se dispo-
25 níveis comercialmente ou são preparados por meio de métodos de rotina. Por exemplo, aza-serinas podem ser

preparadas uma maneira geral pela Reordenação de Hoffman (Hoffman's Reação) utilizando-se, por exemplo, asparagina, onde a amida da cadeia lateral de asparagina é convertida para uma amina (que pode ser subsequentemente protegida). Métodos para a realização das Reordenações de Hoffman, tais como para aminoácidos, são conhecidos na técnica e também proporcionados nos Exemplos mais adiante. Adicionalmente, aza-serinas podem ser preparadas tais como expostas em Zhang, et al. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 6918-6920. Derivados de Boc-cianoarginina podem ser preparados tais como expostos em Wagenaar et al., *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4331-4338. A síntese de fragmentos F2 em que R^2 é - $CH_2CH_2CH_2NHC(=NR^4)NH-Y$, - $CH_2CONR^5R^6$, - $CH_2NHCONR^5R^6$, - $CH_2NR^9R^{10}$, ou - $CH(R^7)ZR^8$ encontra-se ainda exposta no mesmo. Os fragmentos F2 podem ser obtidos a partir de fontes comerciais ou produzidos por meio de métodos conhecidos daqueles versados na técnica.

C. Fragmentos F3

Um outro fragmento (F3) pode ser acoplado ao fragmento F2 do intermediário F2-F1 por meio de qualquer um de vários meios tais como por substituição nucleófila ou reações onde, por exemplo, F2 contém um nucleófilo (por exemplo, amina) e F3 contém um eletrófilo (por exemplo, CO, SO₂, e assemelhados) e opcionalmente um grupo retirante (por exemplo, halo, hidroxila, alcoxila, alquilsulfonil, arilsulfonil, e assemelha-

dos). Fragmentos F3 exemplificativos podem ter a fórmula R^XCOX^L , $R^XSO_2X^L$, R^XNCO , ou R^XHCO , (por exemplo, R^X pode ser R^A , R^B , ou R^C tal como definidos neste contexto e X^L pode ser um grupo retirante). O acoplamento de

5 R^XCOX^L (tal como quando X^L é OH) ao intermediário F2-F1 pode ser realizado de acordo com procedimentos padrão para formação de aglutinação de peptídeos para se prepararem compostos que têm a fórmula F3-F2-F1, onde os

10 fragmentos F3 e F2 são acoplados por intermédio de uma aglutinação de amida. Em outras concretizações, F3 e F2 podem ser acoplados por uma ligação de sulfonilamino preparada por reação de $R^XSO_2X^L$ com o intermediário F2-F1, em que uma metade de amino no intermediário F2-F1 desloca o grupo retirante X^L de $R^XSO_2X^L$. Adicionalmen-

15 te, a reação de R^XNCO com uma metade de amino do intermediário F2-F1 pode resultar em uma ligação de uréia (-HNCONH-), enquanto a reação de R^XHCO com uma metade de amino do intermediário F2-F1 seguida por redução da metade de imina resultante pode formar uma ligação de a-

20 mina. Outros meios de acoplamento são conhecidos na técnica e são igualmente adequados. Fragmentos F3 podem ser obtidos a partir de fontes comerciais ou preparados por meio de métodos conhecidos na técnica.

Determinados compostos da invenção em que

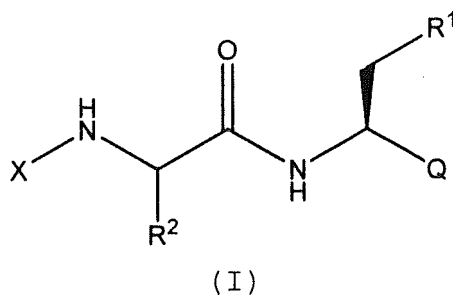
25 R^2 é $-(CH_2)_dCH(R^7)NR^9R^{10}$ podem ser preparados por remoção de um grupo de proteção de amino R^{10} para formar o correspondente composto desprotegido, em que R^{10} é H. Este composto desprotegido pode ser levado a reagir com

um reagente que tem a fórmula $R^{10a}X^L$, em que R^{10a} tem o mesmo significado que R^{10} com a exceção de H e X^L é um grupo retirante, tal como halo ou um derivado de ácido sulfônico, ou em que R^{10a} e X^L tomados em conjunto re-
 5 apresentam, por exemplo, um alquila, carbociclilo ou i-socianato de heterocarbociclilo reativo, ou um alquila, carbociclilo, sulfonilisocianato de heterocarbociclilo. Por exemplo, o composto do Exemplo D.26 pode ser preparado pela desproteção do grupo de benzilóxicarbonilo do
 10 Exemplo D.16.6 para proporcionar o Exemplo D.17, a partir do qual o nitrogênio de azaserina pode ser subsequentemente acilado.

A presente invenção proporciona ainda métodos para a preparação de compostos de azaserina (por
 15 exemplo, onde R^2 é $-CH_2NH_2$) da Fórmula I. De uma maneira geral, o grupo de azaserina pode ser gerado por remoção de um grupo de benzilóxicarbonil ($-C(=O)OCH_2$ (C_6H_5)) que é fixado a um dos nitrogênios do grupo de azaserina (por exemplo, compostos da Fórmula I onde R^2
 20 é $-CH_2NR^9R^{10}$ e R^9 é H e R^{10} é $-C(=O)OCH_2(C_6H_5)$). A remoção do grupo de benzilóxicarbonil pode ser realizada por tratamento com um agente de redução, tal como um reagente de hidrogenação. Em algumas concretizações, o reagente de hidrogenação contém H_2 que é opcionalmente
 25 usado na presença de um catalisador de metal (por exemplo, Pd/C 10%). A hidrogenação pode ser ainda realizada na presença de um ácido prótico tal como HCl e em um solvente de hidrogenação adequado que contém, por exem-

plo, um álcool e/ou um solvente de éter. Em algumas concretizações, o solvente de hidrogenação contém um étere tal como 1,4-dioxana. Em outras concretizações, o solvente de hidrogenação contém um álcool tal como metanol. Em outras concretizações, o solvente de hidrogenação contém uma mistura de álcool e éter. Um exemplo de preparação de um composto de azaserina de acordo com este processo é proporcionado, por exemplo, no Exemplo D.17. Os parâmetros de reação incluindo temperatura, pressão, atmosfera e assemelhados são facilmente determinados por aquele versado na técnica da síntese química e o desenvolvimento da reação pode ser monitorado por meio de métodos de rotina incluindo, por exemplo, NMR.

Conseqüentemente, a presente invenção proporciona um processo para a preparação de compostos da Fórmula (I):



em que:

R^1 é alquila C_1-C_6 , alquenila C_2-C_6 , alquinila C_2-C_6 , ou C_3-C_7 cicloalquila;

R^2 é $-CH_2NH_2$;

Q é $-B(OR^{14})_2$, ou um éster borônico cíclico, em que o dito éster borônico cíclico contém de 2 a 20 áto-

mos de carbono e, opcionalmente, um heteroátomo que pode ser N, S, ou O;

R^{14} é alquila C_1-C_4 , cicloalquila, cicloalquilalquila, arilo, ou aralquila;

5 X é $R^A C(=O)-$;

R^A é alquila C_1-C_{20} opcionalmente substituído com R^{20} ;

alquenila C_2-C_{20} opcionalmente substituído com R^{20} ;

alquinila C_2-C_{20} opcionalmente substituído com R^{20} ;

carbociclilo opcionalmente substituído com 1-5

10 R^{21} ; ou

heterocarbociclilo opcionalmente substituído com 1-5 R^{21} ;

R^{20} é selecionado a partir do grupo que consiste de:

-CN, halo, haloalquila-, alquila C_1-C_4 , alquenila C_2-C_4 , alquinila C_2-C_4 , $-CO_2H$, $-C(=O)CO_2H$, $-C(=O)$

NH_2 , $-C(=O)H$, $-S(=O)NH_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NH(alquila)$, $-N(alquila)_2$, $-NHC(=O)NH_2$,

$-NHC(=O)R^{20a}$, $-NHC(=O)OR^{20a}$, $-OR^{20a}$, $-SR^{20a}$, $-$

$S(=O)R^{20a}$, $-S(=O)_2R^{20a}$, $-S(=O)_2-NHR^{20a}$, $-SC(=O)R^{20a}$, $-$

20 $C(=O)R^{20a}$, $-C(=O)NHR^{20a}$, $-C(=O)O-R^{20a}$, $-NHS(=O)_2R^{20a}$,

$-NHR^{20b}$, ftalimido, $-(O-alquila)_r$, $-O-alquila-OH$, $-$

$(O-alquila)_r-OH$, $-OR^{20c}$, $-SR^{20c}$, $-O-alquila-R^{20c}$, $-S-$

alquila- R^{20c} , $-S(=O)-R^{20c}$, $-S(=O)_2-R^{20c}$, $-S(=O)_2-$

NHR^{20c} , $-SC(=O)R^{20c}$, $-C(=O)R^{20c}$, $-C(=O)OR^{20c}$, $-$

25 $C(=O)NHR^{20c}$, carbociclilo opcionalmente substituído

com 1-5 R^{21} ; e heterocarbociclilo opcionalmente

substituído com 1-5 R^{21} ;

- R^{20a} é alquila C_1-C_{20} , alquenila C_2-C_{20} , ou alquinila C_2-C_{20} ; em que o dito alquila, alquenila, ou alquinila é opcionalmente substituído por um ou mais halo, alquila C_1-C_4 , arilo, heteroarilo ou $-NHR^{20b}$;
- 5 R^{20b} é um grupo de proteção de amino;
- R^{20c} é carbociclilo opcionalmente substituído com 1-5 R^{22} ; ou heterocarbociclilo opcionalmente substituído com 1-5 R^{22} ;
- 10 R^{21} é selecionado a partir do grupo que consiste de: alquila C_1-C_{20} , alquenila C_2-C_{20} , alquinila C_2-C_{20} , alcoxila C_1-C_{20} , tialcoxila C_1-C_{20} , $-OH$ $-CN$, halo, haloalquila, $-NH_2$, $-NH(\text{alquila})$, $-N(\text{alquila})_2$, $-NHC(=O)O\text{-alquila}$, $-NHC(=O)\text{alquil}$, $-C(=O)O\text{-alquila}$, $-C(=O)\text{alquila}$, $-S(=O)\text{-alquila}$, $-S(=O)_2\text{-alquila}$, $-S(=O)\text{-arilo}$, $-S(=O)_2\text{-arilo}$, carbociclilo opcionalmente substituído com 1-5 R^{22} , e heterocarbociclilo opcionalmente substituído com 1-5 R^{22} ;
- 15 R^{22} é selecionado a partir do grupo que consiste de:
- 20 alquila C_1-C_{10} , alquenila C_2-C_{10} , alquinila C_2-C_{10} , fenilo, halo, haloalquila, alcoxila, tialcoxila, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxil, alquila- $OC(=O)\text{-}$, alquila- $C(=O)\text{-}$, arilo- $OC(=O)\text{-}$, alquila- $OC(=O)NH\text{-}$, arilo- $OC(=O)NH\text{-}$, alquila- $C(=O)NH\text{-}$, alquila- $C(=O)O\text{-}$, $(\text{alquila-O})_r\text{-alquila}$, $HO\text{-(alquila-O)}_r\text{-alquila}$, $-OH$, $-SH$, $-CN$, $-N_3$, $-CNO$, $-CNS$, alquil- $S(=O)\text{-}$, alquil- $S(=O)_2\text{-}$, $H_2NS(=O)\text{-}$, e $H_2NS(=O)_2\text{-}$; e
- 25

r é 2, 3, 4, ou 5;

que compreende:

fazer reagir um composto da Fórmula (I) em que R^2 é -
 $CH_2NH-C(=O)OCH_2(C_6H_5)$; com um reagente de hidrogena-
5 ção adequado durante um tempo e sob condições
adequadas para a formação do composto da Fórmula
(I), em que R^2 é $-CH_2NH_2$, a partir do momento em
que o agente de hidrogenação seja seletivo para o
grupo de benzilóxicarbonil de R^2 .

10 Em algumas concretizações, o agente de hi-
drogenação é H_2 na presença de Pd/C 10% e HCl em 1,4-
dioxano.

Conversão de Éster Borônico/Ácido Borônico

Os compostos da invenção que contêm éste-
15 res borônicos, tais como ésteres de pinanodiol, podem
ser hidrolisados por meio de qualquer disposição ade-
quada para preparar os correspondentes derivados ($-B(OH)_2$)
de ácido borônico. As condições de hidrólise
podem incluir contactar um éster borônico com ácido ex-
20 cedente, tal como um ácido prótico, tal como HCl.

Inversamente, os ácidos borônicos podem
ser esterificados por contacto do composto ácido ($-B(OH)_2$)
com um [álcool, tal como um diol, durante tempo
suficiente para produzir o correspondente éster. A re-
25 ação de esterificação pode ser catalisada por ácido ou
por base.

[0187] A invenção será descrita de maneira ampla-
mente detalhada por meio dos exemplos específicos. Os

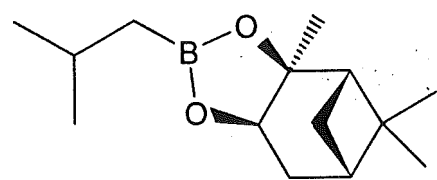
exemplos seguintes são apresentados para propósitos i-
lustrativos e não se destinam a limitar a invenção de
maneira alguma. Aqueles versados na técnica reconhece-
rão facilmente uma variedade de parâmetros que não são
5 de maior importância que poderão ser alterados ou modi-
ficados para proporcionarem essencialmente os mesmos
resultados.

EXEMPLOS

Exemplo A.1

10 **Síntese de sal de cloridrato de (1R)-1-[(3aS,4S,
6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-
benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutilamina**

*Etapas 1: 2-(2-metilpropil)-(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-
3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol*

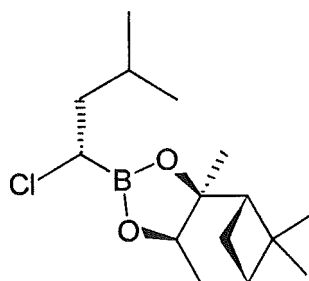


15

Uma mistura de (+)-pinanodiol (23,9 g, 0,140 mol) e ácido 2-metilpropilborônico (15 g, 0,147 mol) em dietil éter (300 ml) foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 24 horas. A mistura
20 foi secada sobre sulfato de sódio anídrico e purificada por meio de cromatografia de coluna (Sílica gel 230-400 malhas), eluição com mistura de hexano:acetato de etilo 90:10. O produto foi obtido na forma de um óleo transparente (32,6 g, rendimento 94%).

^1H NMR (DMSO- d_6): 4,28 (1H, dd, $J=8,8$ Hz, 2,0); 2,30 (1H, m); 2,18 (1H, m); 1,96 (1H, t, $J=5,3$); 1,86 (1H, m); 1,78 (1H, set, $J=6,8$); 1,68 (1H, m); 1,30 (3H, s); 1,25 (3H, s); 1,01 (1H, d); 0,9 (6H, d, $J=6,6$); 0,81 5 (3H, s); 0,69 (2H, m).

Etapa 2: 2-[(1S)-1-cloro-3-metilbutil]-(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol

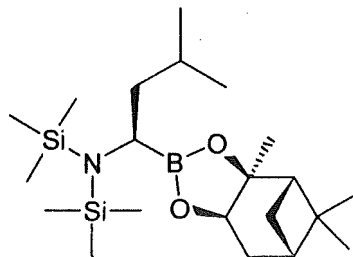


10 Uma solução de diisopropilamida de lítio foi preparada pela adição de solução de butil lítio 10,0 M em hexano (25,4 ml, 0,254 mol) a uma solução de diisopropilamina (35,7 ml, 0,254 mol) em tetraidrofurano seco (60 ml), a -50°C , e deixando-se a temperatura 15 subir para -30°C . Esta solução foi transferida por meio de cânula para uma solução de 2-(2-metilpropil)-(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol da Etapa 1 (50 g, 0,212 mol) e CH_2Cl_2 (50 ml, 0,848 mol) em tetraidrofurano seco (700 20 ml), enquanto se mantinha a temperatura abaixo de -70°C . Uma solução 1,0 M de cloreto de zinco seco em dietil éter (339 ml, 0,339 mol) foi então adicionada durante um período de 30 minutos enquanto se mantinha a

temperatura interna abaixo de -70°C . A mistura de reação foi submetida a agitação a -78°C durante 3 horas, então deixada aquecer para a temperatura ambiente. Depois da remoção dos solventes por evaporação rotativa o
5 resíduo foi dividido entre éter de petróleo (1000 ml) e uma solução de cloreto de amônio aquosa a 10% (800 ml). A camada aquosa foi ainda extraída com éter de petróleo (300 ml). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio anídrico e concentradas. O pro-
10 duto foi obtido na forma de um óleo castanho (59,0 g, rendimento de 98%) contendo cerca de 9% mol/mol do material de partida (^1H -NMR), e foi usado na etapa subsequente sem outra purificação.

^1H NMR (DMSO- d_6): 4,43 (1H, dd, $J=8,8$, 1,8); 3,59 (1H, m);
15 2,33 (1H, m); 2,21 (1H, m); 2,01 (1H, m); 1,88 (1H, m); 1,84-1,55 (5H, m); 1,34 (3H, s); 1,26 (3H, s); 1,09 (1H, , $J=10,1$); 0,9 (3H, d, $J=6,8$); 0,87 (3H, d, $J=6,4$); 0,82 (3H, s).

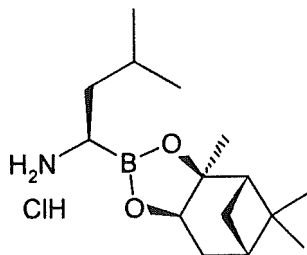
Etapa 3: *N,N*-Bis(trimetilsilil)-(1*R*)-1-[(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-hexaidro-3*a*,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutilamina



Uma solução 1,0 M de bis(trimetil-silil)amida de lítio em tetraidrofurano (189 ml, 0,189 mol) foi adicionada, durante 30 minutos, a uma solução de 2-[(1S)-1-cloro-3-metilbutil]-(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol
5 bruto da Etapa 2 (59,0 g, pureza de 91%, 0,189 mol) em tetraidrofurano (580 ml) enquanto se refrigerava a -78°C. A mistura de reação foi deixada aquecer lentamente para a temperatura ambiente durante a noite. O
10 solvente foi removido por meio de evaporação rotativa e o resíduo coletado com hexano seco (800 ml). A suspensão resultante foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 2 horas, então o sólido foi removido por filtração em uma torta de celite, que foi então la-
15 vada com hexano seco (3 x 100 ml). O filtrado foi concentrado para proporcionar um produto satisfatoriamente puro como um óleo castanho (79 g) em rendimento praticamente quantitativo. O produto foi usado para a etapa subsequente sem qualquer outra purificação.

20 ¹H NMR (DMSO-d₆): 4,33 (1H, dd, J=1,5 Hz, 8,6); 2,58 (1H, m); 2,29 (1H, m); 2,18 (1H, m); 1,95 (1H, t, J=5,9); 1,85 (1H, m); 1,9-1,55 (3H, m); 1,31 (3H, s); 1,24 (3H, s); 1,17 (1H, m); 1,01 (1H, d, J=10,6); 0,85 (3H, d, J=6,6), 0,83 (3H, d, J=6,6); 0,80 (3H, s); 0,08
25 (18H, s).

Etapa 4: Sal de cloridrato de (1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutilamina



- 5 **[00191]** A uma solução de N,N-Bis(trimetilsilil)-
 (1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-
 metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutilamina
 bruto da Etapa 3 (79 g, 0,193 mol) em uma mistura de
 dioxana (100 ml) e dietil éter (200 ml), foi adicionada
10 uma solução 4 N de cloreto hidrogênio em dioxana (193
 ml, 0,772 mol), enquanto se refrigerava a 0°C. A mis-
 tura foi então submetida a agitação sob temperatura am-
 biente durante 4 horas e concentrada. O resíduo foi
 recolhido com hexano anídrico (500 ml) e adicionou-se
15 uma solução 2 M de cloreto de hidrogênio em dietil éter
 (48 ml, 0,096 mol). A mistura foi submetida a agitação
 at 0°C durante 1 hora, então concentrada. O resíduo
 foi recolhido com hexano anídrico e a suspensão resul-
 tante foi submetida a agitação sob temperatura ambiente
20 durante a noite. O sólido foi coletado por filtração e
 secado sob vacuo, proporcionando 38,1 g do produto
 (rendimento de 66%). Uma segunda colheita (4,13 g,

rendimento de 7%) foi obtida a partir dos licores principais.

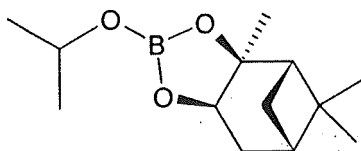
^1H NMR (DMSO- d_6): 7,85 (3H, br); 4,45 (1H, dd, $J=9,2$ Hz); 2,78 (1H, m); 2,34 (1H, m); 2,21 (1H, m); 2,01 (1H, t, $J=5,3$); 1,89 (1H, m); 1,82-1,65 (2H, m); 1,49 (1H, m); 1,38 (3H, s); 1,27 (3H, s); 1,12 (1H, d, $J=1,12$); 0,87 (6H, d, $J=6,6$); 0,83 (3H, s).

Exemplo A.2

Síntese alternativa de 2-(2-metilpropil)-

(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol.

Etapas 1: 2-(1-metiletóxi)-(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol.



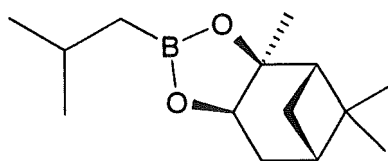
A uma solução de (1S, 2S, 3R, 5S)-(+)-pinanodiol (50,0 g, 0,293 mol) em tetraidrofurano anídrico (350 ml) adicionou-se lentamente triisopropóxi borano enquanto se submetia a agitação lentamente a 0°C sob nitrogênio. Depois de 2 horas o solvente foi removido por evaporação rotativa. O resíduo oleoso foi redissolvido em hexano (150 ml) e a solução foi filtrada para se remover uma quantidade muito pequena de um sólido branco. O filtrado foi concentrado por evaporação rotativa para proporcionar o produto na forma de um óleo transparente (62,6 g, rendimento de 90%).

244

^1H NMR (DMSO- d_6): 4,31-4,20 (2H, m); 2,34-2,16 (2H, m); 1,96 (1H, t, $J=5,5$); 1,90-1,85 (1H, m); 1,74-1,67 (1H, m); 1,32 (3H, s); 1,31 (1H, d, $J=7,6$); 1,25 (3H, s); 1,14 (3H, d, $J=6,1$); 1,13 (3H, d, $J=6,1$); 0,81 (3H, s).

5

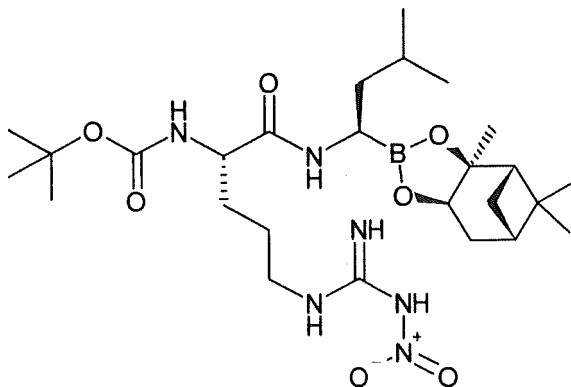
Etapa 2: 2-(2-metilpropil)-(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol.



Uma solução 2M de brometo de isobutil mag-
 10 nésio em dietil éter (131,5 ml, 0,263 mol) foi adicio-
 nada gota a gota, em 1 hora, a uma solução de 2-(1-
 metiletóxi)-(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-
 4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol obtida na Etapa 1
 (62,6 g, 0,263 mol), em tetraidrofurano anídrico (330
 15 ml) enquanto se submetia a agitação a -78°C , sob nitro-
 gênio. A mistura foi então deixada aquecer para tempe-
 ratura ambiente, então transferida em uma mistura de
 ácido sulfúrico 2N (150 ml) e diisopropil éter (250
 ml). Depois de agitação durante 10 minutos, uma solu-
 20 ção saturada de NaCl foi adicionada e as camadas foram
 separadas. A fase orgânica foi lavada com salmoura
 (100 ml), secada sobre sulfato de sódio e concentrada.
 O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna
 (sílica gel) eluição com dietil éter a 5% em hexano. O
 25 produto foi obtido na forma de um óleo transparente
 (38,45 g, rendimento de 62%).

Exemplo B.1

1,1-Dimetiletil éster de ácido carbâmico, N-[(1S)-1-
 [[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6
 -metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]ami-
 5 no]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-.



Método A: HOAt/HATU

A uma solução de BocNH(NO₂)ArgOH (15,7 g, 49,3 mmol) em DMF anídrico (100 ml), adicionaram-se HA-
 10 TU hexafluorofosfato de (O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio; 18,7 g, 49,3 mmol) e HOAt (1-hidróxi-7-azabenzotriazol; 6,71 g, 49,3 mmol). A mistura foi refrigerada para 0°C e adicionou-se N-metilmorfolina (13,6 ml, 0,123 mol). Depois de 10 mi-
 15 nutos adicionou-se sal de cloridrato de (1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutilamina do Exemplo A.1 (12,4 g, 41,1 mmol). O banho de refrigeração foi removido e a mistura foi submetida a agitação sob
 20 temperatura ambiente durante 4,5 horas. A mistura foi diluída com etil acetato (800 ml), lavada com uma solução de ácido cítrico a 2% (2x 150 ml), solução de NaH-

CO₃ a 2% (2 x 150 ml) e solução de NaCl a 2% (2 x 150 ml). As fases aquosas foram ainda extraídas com etil acetato (150 ml). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio e concentradas. O resí-
5 duo oleoso resultante foi redissolvido em etil acetato (500 ml) e a solução foi lavada com água fria (200 ml). As fases aquosas foram ainda extraídas com etil acetato (500 ml). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio e concentradas. O resíduo foi
10 dissolvido em dietil éter (100 ml) e a solução foi adicionada lentamente a hexano (600 ml) enquanto se submetia a agitação. O sólido branco foi coletado por meio de filtração (43,4 g) e purificado por cromatografia de coluna eluindo-se inicialmente com mistura 50:50 de he-
15 xano:etil acetato e, então, com etil acetato. As frações que continham o produto foram concentradas, o resíduo foi dissolvido em dietil éter (100 ml) e a solução resultante foi adicionada lentamente a hexano (600 ml) enquanto se submetia a agitação. O sólido branco
20 foi coletado por meio de filtração (15,2 g, rendimento de 66%).

Método B: IBCF

[00196] A uma suspensão de BocNH(NO₂)ArgOH (5,82 g, 18,2 mmol) em diclorometano anídrico (100 ml) foi
25 adicionado N-metilmorfolina (2,0 ml, 18,2 mmol). A mistura foi refrigerada para -15°C, então adicionou-se cloroformato de isobutilo (2,37 ml, 18,2 mmol). A mis-

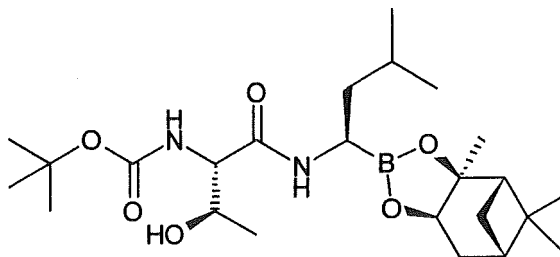
tura foi submetida a agitação a -15°C durante 10 minutos, então sal de cloridrato de (1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutilamina obtido
 5 como no Exemplo A.1 foi adicionado (5,0 g, 16,6 mmol), imediatamente seguido por mais N-metilmorfolina (2,0 ml, 18,2 mmol). A mistura de reação foi submetida a agitação durante 1.5 horas a -15°C, então deixada aquecer para a temperatura ambiente e dividida entre etil
 10 acetato (150 ml), água (150 ml) e ácido clorídrico 0,1N (10 ml). A fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de NaHCO₃, secada sobre sulfato de sódio anídrico e concentrada. O resíduo oleoso (9,25 g) foi purificado por cristalização a partir de etil acetato,
 15 proporcionando três colheitas de produto satisfatoriamente puro (5,03 g, rendimento de 54%).

¹H NMR (DMSO-d₆): 8,80 (1H, br); 8,50 (1H, br), 7,87 (2H, br); 7,01 (1H, d, J=7,9), 4,07 (1H, dd, J=7,9); 4,0 (1H, m); 3,12 (2H, m); 2,55 (1H, m); 2,2 (1H, m);
 20 2,01 (1H, m); 1,83 (1H, t, J=5,1); 1,78 (1H, m); 1,74-1,44 (7H, m); 1,38 (9H, s); 1,33 (1H, d, J=10,3); 1,24 (5H, s); 1,22 (3H, s); 0,84 (6H, d, J=6,6); 0,81 (3H, s)

Exemplo B.2

25 1,1-Dimetiletil éster de ácido carbâmico, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-

4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil] amino]carbonil]-2-hidroxipropil]-



Boc-L-treonina (870 mg, 3,97 mmol, 1,2 e-
5 equiv.) foi dissolvido em DMF seco (30 ml) sob temperatura ambiente. A esta solução, adicionou-se TBTU tetrafluoroborato de (N,N,N',N'-tetrametil-O-(benzotriazol-1-il)urônio; 1270 mg, 3,97 mmol, 1,2 equiv.) e a mistura foi refrigerada a 0°-5°C. Então NMM (0,9 ml,
10 8,27 mmol, 2,5 equiv.) e sal de cloridrato de (1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutilamina, do Exemplo A.1 (1000 mg, 3,3 mmol, 1 equiv.), foram adicionados. A mistura foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 16 horas, então foi extraída com
15 etil acetato (100 ml) lavada com as seguintes soluções: ácido cítrico a 2% (50 ml), bicarbonato de sódio a 2% (50 ml), NaCl a 2% (50 ml). A solução orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anídrico, filtrada e evaporada sob pressão reduzida para proporcionar 1290 mg de
20 sólido vítreo. Rendimento 84,3%.

P. f. 25°-30°C

¹H NMR (DMSO-d₆): 8,88 (1H, br); 6,49 (1H, d, J=8,4 Hz); 4,88 (1H, d, J=5,8); 4,05 (1H, dd); 3,93 (1H, m);

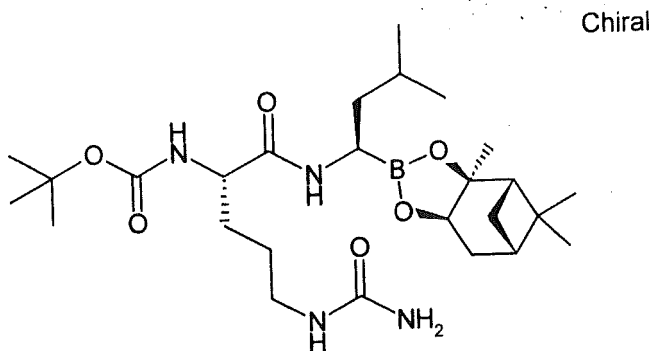
(1H, m); 2,51 (1H, m); 2,19 (1H, m); 2,01 (1H, m); 1,83
(1H, t, J=5,9), 1,78 (1H, m); 1,68 (1H, m); 1,62 (1H,
m); 1,39 (9H, s); 1,34 (1H, d, J=10,0); 1,24 (3H, s);
1,22 (3H, s); 1,06 (3H, d, J=6,4); 0,85 (6H, d, J=6,4);
5 0,80 (3H, s)

Exemplo B.3

Outros compostos intermediários

Partindo-se do intermediário apropriado e
seguindo-se qualquer um dos procedimentos descritos no
10 Exemplo B.1 e B.2, prepararam-se os intermediários re-
portados adiante.

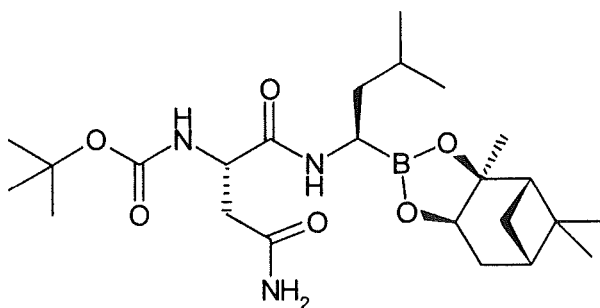
(2S)-2-[(1,1-Dimetiletoxicarbonil)amino]-5-
ureidopentanamida, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-
3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-
15 3-metilbutil]



¹H NMR (DMSO-d₆): 8,85 (1H, br); 7,01 (1H, d, J=8,0
Hz); 5,9 (1H, t, J=5,7); 5,36 (2H, br); 4,03 (2H, m);
20 2,93 (2H, m); 2,19 (1H, m); 2,0 (1H, m); 1,83 (1H, t,
J=5,3); 1,78 (1H, m); 1,68 (1H, m); 1,62 (1H, m); 1,52
(2H, m); 1,38 (9H, s); 1,33 (1H, d, J=9,9); 1,24 (3H,

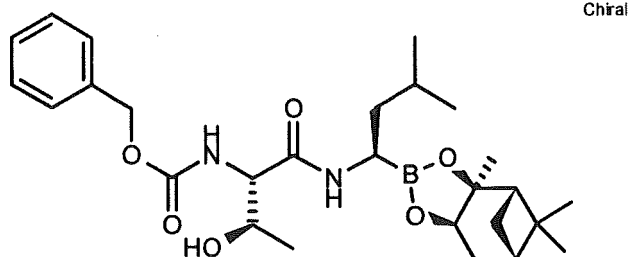
s); 1,22 (2H, s); 0,86 (3H, d, J=6,6); 0,84 (3H, d, J=6,6); 0,80 (3H, s).

(2S)-3-(Aminocarbonil)-2-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]propanamida, N-[(1R)-1-
5 [(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-
1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]



¹H NMR (DMSO-d₆): 8,74 (1H, br); 7,28 (1H, br); 6,95
10 (2H, m); 4,36 (1H, m); 4,07 (1H, m); 2,55 (1H, m); 2,38
(2H, m); 2,2 (1H, m); 2,02 (2H, m); 1,84 (1H, t, J=5,5);
(1H, m); 1,79 (1H, m); 1,68 (1H, m); 1,63 (1H, m);
1,38 (9H, s); 1,33 (1H, d, J=10); 1,24 (3H, s);
1,22 (2H, s); 0,85 (3H, d, J=6,4); 0,83 (3H, d, J=6,4);
15 0,81 (3H, s),

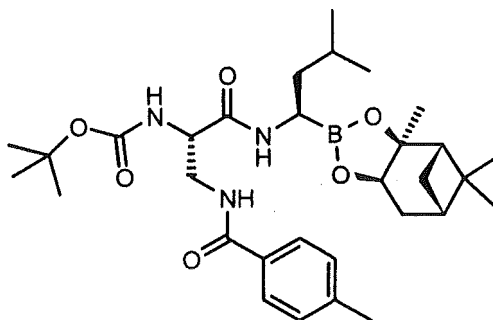
Benzil éster de ácido carbâmico, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbo-
nil]-2-hidroxipropil].



P. f., 57-60°C, ^1H NMR (DMSO- d_6): 8,66 (1H, s); 7,40-7,29 (5H, m); 7,09 (1H, d, $J=8,75$); 5,06 (2H, s); 4,90 (1H, $J=5,68$); 4,11-3,99 (2H, m); 3,91-3,77 (1H, m); 2,58-2,53 (1H, m); 2,26-2,14 (1H, m); 2,07-1,97 (1H, s); 1,84 (1H, t, $J=5,52$); 1,81-1,75 (1H, m); 1,73-1,58 (2H, m); 1,33 (2H, d, $J=10,1$); 1,27-1,20 (7H, m); 1,06 (3H, t, $J=6,27$); 0,91-0,79 (9H, m).

Exemplo B.4

10 (2S)-2-[(1,1-Dimetiletoxicarbonil)amino]-3-[(4-metilbenzoil)amino]propanamida, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]-



15

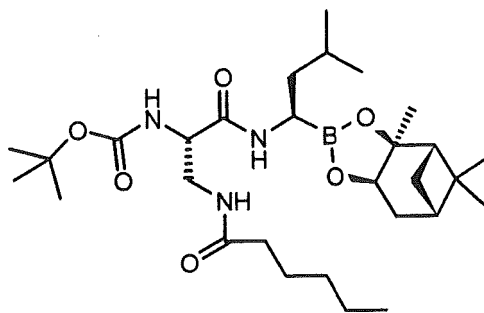
Ácido (2S)-2-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-3-[(4-metilbenzoil)amino]-propanóico, (650 mg, 2 mmol, 1,2 equiv.) do Exemplo G.6, foi dissolvido em DMF

seco (15 ml), sob nitrogênio, e TBTU (640 mg, 2 mmol, 1,2 equiv.) foi adicionado sob temperatura ambiente. A mistura foi refrigerado a 0°-5°C com banho de gelo e NMM (0,55 ml, 5 mmol, 2,5 equiv.) e sal de cloridrato de (1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil-amina, (500 mg, 1,65 mmol, 1 equiv.) do Exemplo A.1, foram adicionados. A mistura foi submetida a agitação durante a noite, vazada em água (200 ml) e extraída com etil acetato (100 ml). A camada orgânica foi lavada com as seguintes soluções: ácido cítrico a 2% (20 mL), bicarbonato de sódio a 2% (20 ml), NaCl a 2% (20 ml). A solução orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anídrico, filtrada e evaporada para proporcionar 740 mg de sólido vítreo (Rendimento quantitativo).

¹H NMR (DMSO-d₆) 8,76 (1H, br); 8,28 (1H, t, J=5,31 Hz); 7,71 (2H, d, J=7,9); 7,26 (2H, d, J=7,9); 6,97 (1H, d, J=8,0); 4,27 (1H, m); 4,07 (1H, dd, J=8,2, 1,5); 3,48 (2H, m), 2,58 (1H, m); 2,35 (3H, s); 2,19 (1H, m); 2,02 (1H, m); 1,83 (1H, t, J=4,9); 1,78 (1H, m); 1,62 (2H, m); 1,35 (12H, m); 1,24 (3H, s); 1,23 (3H, s); 0,82 (3H, d); 0,80 (3H, d); 0,78 (3H, s).

Exemplo B.5

2-S-[(1,1-Dimetilethoxycarbonil)amino]-3-(hexanoil-amino)-propionamida, N-[(1S)-1-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]



Dissolveu-se ácido 2-S-[(1,1-dimetil-
etoxycarbonil)amino]-3-(hexanoilamino)propionico, (300
mg, 1 mmol, 1,2 equiv.) do Exemplo G.7 em DMF seco (25
5 ml), sob nitrogênio, e TBTU (318 mg, 1 mmol, 1,2 e-
quiv.) foi adicionado sob temperatura ambiente. A mis-
tura foi refrigerada a 0°-5°C com banho de gelo e adi-
cionaram-se NMM (0,27 ml, 2,47 mmol, 2,47 equiv.) e sal
de crolidrato de (1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-
10 3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-
3-metilbutilamina, (250 mg, 0,82 mmol, 1 equiv.) do E-
xemplo A.1. A mistura foi submetida a agitação 3 ho-
ras, vazada em água (150 ml) e extraída com etil aceta-
to (100 ml). A camada orgânica foi lavada com as se-
15 guintes soluções: ácido cítrico a 2% (50 mL), bicarbo-
nato de sódio a 2% (50 ml), NaCl a 2% (50 ml). A solu-
ção orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anídri-
co, filtrada e evaporada para proporcionar 450 mg de
sólido vítreo. Rendimento quantitativo.

20 Dados analíticos:

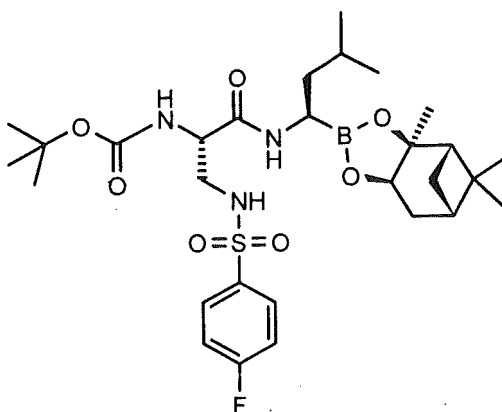
^1H NMR (DMSO- d_6).

δ_{H} : 8,71 (1H, br d, $J=2,6$ Hz); 7,73 (1H, br t, $J=5,9$
Hz); 6,81 (1H, d, $J=8,2$); 4,10 (2H, m); 3,24 (2H, m);

2,56 (1H, m); 2,19 (1H, m); 2,03 (3H, m); 1,83 (1H, t, J=5,5); 1,78 (1H, m); 1,64 (2H, m); 1,47 (2H, m); 1,36 (9H, s); 1,4-1,15 (9H, m); 1,24 (3H, s); 1,21 (3H); 0,83 (9H, m); 0,79 (3H, s)

5 **Exemplo B.6**

2-S-[(1,1-Dimetiletoxicarbonil) amino]-3-(4-fluorossulfonilamino)propionamida, N-[(1S)-1-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil] amino] carbonil]



10

Ácido 2-S-[(1,1-dimetiletoxicarbonil) amino]-3-(4-fluorossulfonilamino)propionico, (1,39 g, 3,83 mmol, 1,2 equiv.) do Exemplo G.8, foi dissolvido em DMF seco (20 ml), sob nitrogênio, e TBTU (1,23 g, 3,83 mmol, 1,2 equiv.) foi adicionado sob temperatura ambiente. A mistura foi refrigerado a 0°-5°C com banho de gelo e adicionaram-se NMM (1 ml, 9,57 mmol, 3 equiv.) e sal de crolridrato de (1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutilamina, (0,96 g, 3,19 mmol, 1 equiv.) do Exemplo A.1. A mistura foi submetida a agitação 2 ho-

20

ras, vazada em água (200 ml) e extraída com etil acetato (100 ml). A camada orgânica foi lavada com as seguintes soluções: ácido cítrico a 2% (50 mL), bicarbonato de sódio a 2% (50 ml), NaCl a 2% (50 ml). A solução orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anídrico, filtrada e evaporada com dietil éter para proporcionar 1,5 g de sólido branco. Rendimento 77%.

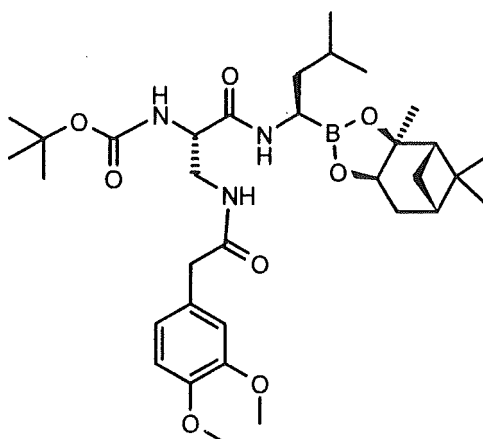
Dados analíticos:

^1H NMR (DMSO- d_6).

10 $\square_{\text{H}}$: 8,54 (1H, d, $J=2,9$ Hz); 7,91 (2H, m); 7,75 (1H, t, $J=5,9$); 7,50 (2H, t, $J=8,8$); 6,83 (1H, d, $J=8,4$); 4,19 (1H, br d, $J=8,2$); 4,14 (1H, m); 3,01 (2H, m); 2,69 (1H, m); 2,25 (1H, m); 2,09 (1H, m); 1,90 (1H, t, $J=5,7$); 1,85 (1H, m); 1,8-1,6 (2H, m); 1,5-1,2 (5H, m); 15 1,43 (9H, s); 1,29 (6H, s); 0,89 (6H, d, $J=6,4$); 0,86 (3H, s).

Exemplo B.7

2-S-[(1,1-Dimetiletotoxicarbonil)amino]-3-(3,4-dimetoxifenilacetamido)propionamida, N-[(1S)-1-[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]



Ácido 2-S-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-3-(3,4-dimetoxifenilacetamido)-propiónico, (0,73 g, 1,90 mmol, 1,2 equiv.) do Exemplo G.9, foi dissolvido em DMF seco (20 ml), sob nitrogênio, e TBTU (0,61 g, 1,90 mmol, 1,2 equiv.) foi adicionado sob temperatura ambiente. A mistura foi refrigerado a 0°-5°C com banho de gelo e NMM (0,52 ml, 4,7 mmol, 2,5 equiv.) e adicionou-se sal de cloridrato de (1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutilamina, (0,47 g, 1,6 mmol, 1 equivalente) do Exemplo A.1. A mistura foi submetida a agitação 2 horas, vazada em água (200 ml) e extraída com etil acetato (100 ml). A camada orgânica foi lavada com as seguintes soluções: ácido cítrico a 2% (50 mL), bicarbonato de sódio a 2% (50 ml), NaCl a 2% (50 ml). A solução orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anídrico, filtrada e evaporada com dietil éter para proporcionar 0,95g de produto bruto que foi purificado por cromatografia de sílica gel (eluente etil acetato)

para proporcionar 0,3 g de espuma branca. Rendimento 30%.

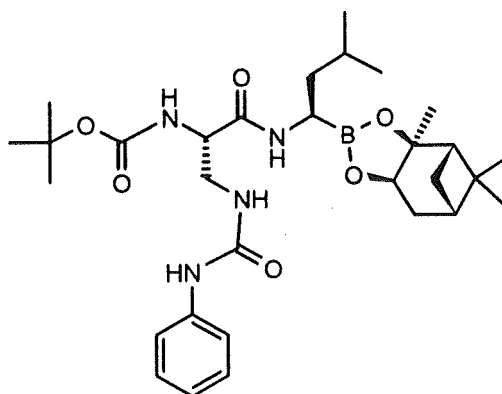
Dados analíticos: TLC sílica gel (eluente etil acetato 100%, R.f.=0,50)

5 ^1H NMR (DMSO- d_6).

δ_{H} : 8,69 (1H, d, $J=2,6$ Hz); 7,90 (1H, t, $J=5,7$); 6,85 (2H, m); 6,74 (1H, dd, $J=1,5, 8,1$); 6,85 (3H, m); 4,12 (2H, m); 3,73 (3H, s); 3,72 (3H, s); 3,34 (2H, s); 3,31 (2H, m); 2,58 (1H, m); 2,20 (1H, m); 2,03 (1H, m); 1,85 (1H, t, $J=5,3$); 1,79 (1H, m); 1,66 (2H, m); 1,38 (9H, s); 1,40-1,15 (3H, m); 1,25 (3H, s); 1,23 (3H, s); 0,83 (6H, d, $J=6,6$); 0,81 (3H, s).

Exemplo B.8

2-S-[(1,1-Dimetiletoxicarbonil)amino]-3-(3-feniluréido)
15 propionamida, N-[(1S)-1-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexa-
idro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-
2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]



Dissolveu-se ácido 2-S-[(1,1-dimetiletoxi-
20 carbonil)amino]-3-(3-feniluréido)propionico, (0,41 g,
1,26 mmol, 1,2 equiv.) do Exemplo G.10, em DMF seco (20

ml), sob nitrogênio, e TBTU (0,40 g, 1,26 mmol, 1,2 equiv.) foi adicionado sob temperatura ambiente. A mistura foi refrigerada a 0°-5°C com banho de gelo e adicionaram-se NMM (0,346 ml, 3,15 mmol, 2,5 equiv.) e sal
5 de cloridrato de (1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metibutilamina, (0,31 g, 1 mmol, 1 equiv.) do Exemplo A.1. A mistura foi submetida a agitação 2 horas, vazada em água (200 ml) e extraída com etil acetato (100
10 ml). A camada orgânica foi lavada com as seguintes soluções: ácido cítrico a 2% (50 mL), bicarbonato de sódio a 2% (50 ml), NaCl a 2% (50 ml). A solução orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anídrico, filtrada e evaporada com dietil éter (50 ml) para proporcionar
15 0,58 g de sólido branco. Rendimento 96,6%.

Dados analíticos: TLC sílica gel (eluente etil acetato 100%, R.f.=0,47), p.f. 128°-130°C.

¹H NMR (DMSO-d₆).

δ_H: 8,79 (1H, d, J=2,7 Hz); 8,69 (1H, s); 7,38 (2H, d, J= 7,9); 7,22 (2H, t, J= 8,1); 7,00 (1H, d, J= 8,1);
20 6,90 (1H, t, J=7,3); 6,16 (1H, t, J=5,7); 4,12 (2H, m); 3,45 (1H, m); 3,17 (1H, m); 2,60 (1H, m); 2,21 (1H, m); 2,04 (1H, m); 1,85 (1H, t, J=5,3); 1,79 (1H, m); 1,66 (2H, m); 1,38 (9H, s); 1,40-1,15 (3H, m); 1,26 (3H, s);
25 1,23 (3H, s); 0,84 (6H, d, J=6,6); 0,81 (3H, s).

Exemplo B.9

Síntese de Outros Compostos

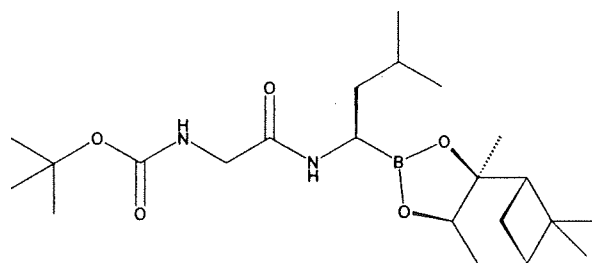
Seguindo-se os procedimentos dos procedimentos dos Exemplos B.4-B.8, os compostos seguintes podem ser preparados pela reação de sal de cloridrato de (1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutilamina do Exemplo A.1 e intermediários dos Exemplos G.11, G.12 e G.13.

B.9 .1	2-S-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-3-(acetamido-)propionamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]i].	
B.9 .2	2-S-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-3-(9-fluorenilmetiloxicarbamoil)etil]-propionamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]].	
B.9 .3	2-S-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-2-[(pentilureido)etil]-N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]].	
B.9 .4	2-S-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-2-(metanossulfonamido)etil]-N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]].	

B.9 .5	2-S-[(1,1-dimetiletoxicarbonil) amino]-2-[(etoxicarbonilsuccinil)-amida)etil]-N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-	
B.9 .6	2-S-[(1,1-dimetiletoxicarbonil) amino]-3-(benziloxicarbamoil)etil]-propionamida,N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil].	
B.9 .7	2-S-[(1,1-dimetiletoxicarbonil) amino]-3-[2-(1H-pirazol)etil]-N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]	

Exemplo B.10

1,1-Dimetiletil éster de ácido carbâmico, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-1-metilbutil]amino]carbonil]-metil



Este composto foi preparado seguindo-se o procedimento do Exemplo B.1 Método B partindo-se de sal

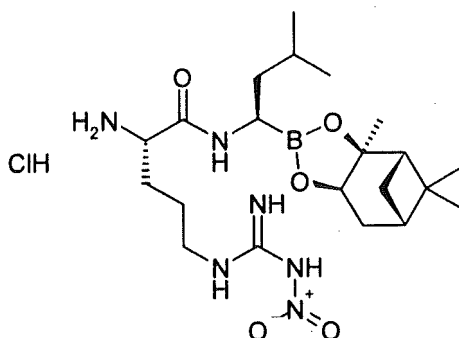
de cloridrato de (1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutilamina do Exemplo A.1 e N-(1,1-dimetiletoxicarbonil)glicina disponível comercialmente.

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 8,84 (1H, s); 7,08 (1H, t, $J=5,93$ Hz); 4,06 (1H, d, $J=7,48$ Hz); 3,67 (2H, t, $J=5,32$ Hz); 2,60-2,48 (1H, m); 2,24-2,16 (1H, m); 2,06-1,96 (1H, m); 1,84 (1H, t, $J=5,50$ Hz); 1,82-1,76 (1H, m); 1,74-1,58 (2H, m); 1,39 (10H, bs); 1,23 (9H, d, $J=8,18$ Hz);
10 0,87-0,83 (6H, m); 0,82 (3H, bs).

Exemplo C.1

(2S)-2-amino-5-

[[imino(nitroamino)metil]amino]pentanamida, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]; sal de clo-
15 ridrato



Método A

Uma solução de cloreto de hidrogênio 4 N
20 em dioxana (15 ml) foi adicionada a uma solução de 1,1-dimetiletil éster de ácido carbâmico, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-

4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]a-
mino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-
do Exemplo B.1, (4,04 g, 7,06 mmol) em uma mistura de
dioxana (40 ml) e dietil éter (7 ml), enquanto se re-
5 frigerava a 0°C. A mistura de reação foi deixada aque-
cer para a temperatura ambiente e submetida a agitação
durante mais 4 horas. O solvente foi removido por eva-
poração rotativa, o resíduo foi tratado com dietil e-
ther (50 ml) e a mistura foi submetida a agitação sob
10 temperatura ambiente durante três dias. O sólido re-
sultante foi coletado por meio de filtração, proporcio-
nando 3,18 g de produto puro (Rendimento de 90%).

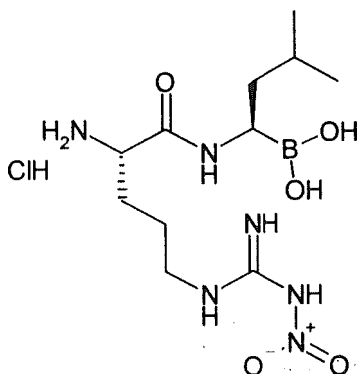
Método B

1,1-Dimetiletil éster de ácido carbâmico,
15 N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-
trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-
metilbutil]-amino]-carbonil]-4-[[imino(nitroamino)-
metil]-amino]butil]- do Exemplo B.1, (3 g, 5,3 mmol)
foi dissolvido em Et₂O (40 ml) e uma solução de cerca
20 de HCl a 10% em Et₂O (20 mL) foi adicionada gota a gota
a 0°C sob nitrogênio. A mistura de reação foi deixada
aquecer para a temperatura ambiente e submetida a agi-
tação durante mais 5 horas. O solvente foi decantado e
o resíduo, lavado duas vezes com Et₂O (20 mL), foi se-
25 cado *in vacuo* para proporcionar o composto do título na
forma de um pó branco (2,43 g, rendimento de 91%).

^1H NMR (DMSO- d_6): 8,56 (2H, br); 8,22 (3H, br); 7,97 (2H, br); 4,28 (1H, dd, $J=8,6$ Hz, 2,01); 3,77 (1H, m); 3,04 (1H, m); 2,28 (1H, m); 2,11 (2H, m), 1,92 (1H, t, $J=5,5$); 1,83 (1H, m); 1,79-1,59 (4H, m); 1,59-1,37 (3H, m); 1,31 (4H, s); 1,24 (3H, s); 1,19 (1H, d, $J=10,4$); 0,88 (3H, d, $J=6,0$); 0,86 (3H, d, $J=6,0$); 0,81 (3H, s).

Exemplo C.2

Ácido borônico, [(1R)-1-[[(2S)-2-amino-5-[[imino(nitro-amino)metil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil],
10 sal de cloridrato



Dissolveu-se cuidadosamente 1,1-dimetil-
etil éster de ácido carbâmico, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-
[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-
15 1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbo-
nil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]- do Exem-
plo B.1, (3.1 g, 5.48 mmol), sob nitrogênio a 0°C, em
20 ml de HCl 37%; a mistura resultante foi deixada a-
quecer para a temperatura ambiente e submetida a agita-
20 ção durante a noite. A mistura de reação foi lavada
com Et₂O até remoção completa do pinanodiol; a solução

aquosa foi concentrada para secagem e secada *in vacuo* para proporcionar 1,82 g (4,93 mmol, rendimento 90%) do composto do título, o qual foi usado sem qualquer outra purificação.

- 5 ^1H NMR (DMSO + D₂O+TFA): 3,78 (m, 1H); 3,19 (m, 2H); 3,09 (m, 1H); 1,71 (m, 2H); 1,70-1,48 (m, 3H); 1,49-1,23 (m, 2H); 0,89 (d, J=5,8 Hz, 3H); 0,88 (d, J=5,8 Hz, 3H).

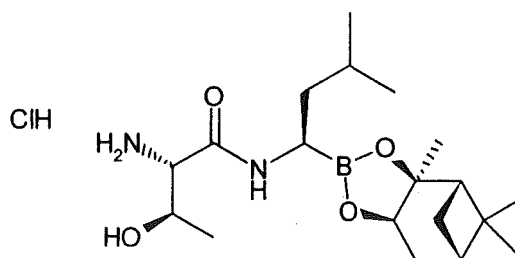
Exemplo C.3

Síntese de outros intermediários

10

Partindo-se do intermediário apropriado e seguindo-se qualquer um dos procedimentos descritos no Exemplo C.1, prepararam-se os intermediários que se encontram reportados adiante:

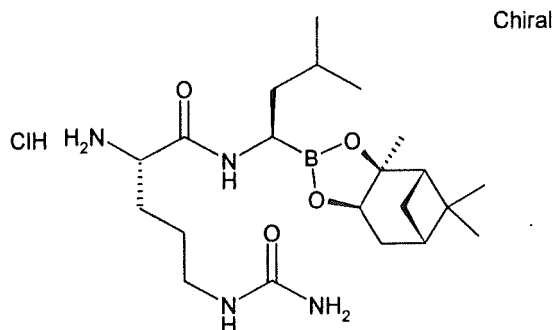
- 15 (2*S*,3*R*)-2-Amino-3-hidroxiбутanamida, N-[(1*R*)-1-[(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-hexaidro-3*a*,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]-, sal de cloridrato



- 20 ^1H NMR (DMSO-*d*₆) δ_{H} : 8,62 (1H, d, J=5,0 Hz); 8,17 (3H, d, J=3,5); 4,28 (1H, dd, J=8,8, 1,8); 3,78 (1H, m); 3,52 (1H, m); 3,00 (1H, m); 2,28 (1H, m); 2,10 (1H, m); 1,92 (1H, t, J=5,7); 1,84 (1H, m); 1,75-1,62 (2H, m);

1,43 (1H, m); 1,31 (3H, s); 1,25 (3H, s); 1,22 (1H, d, J=10,6); 1,14 (3H, d, J=6,2); 0,88 (3H, d, J=6,4); 0,86 (3H, d, J=6,4); 0,81 (3H, s)

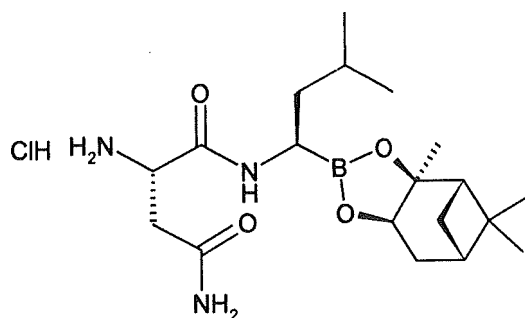
(2S)-2-Amino-5-ureidopentanamida, N-[(1R)-1-
5 [(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]; sal de cloridrato



10 ^1H NMR (DMSO- d_6) 8,51 (1H, d, J= 5,1Hz);
8,17 (3H, br); 6,1 (1H, br); 4,27 (1H, dd, J=8,6 Hz,
1,8); 3,73 (1H, m); 2,99 (1H, m); 2,94 (2H, t); 2,27
(1H, m); 2,10 (1H, m), 1,92 (1H, t, J=5,5); 1,82 (1H,
m); 1,75-1,15 (9H, m); 1,30 (3H, s); 1,23 (3H, m); 0,87
15 (3H, d, J=6,0); 0,85 (3H, d, J=6,0); 0,80 (3H, s).

(2S)-2-Amino-3-carbamoylpropanamida, N-[(1R)-1-
[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]; sal de cloridrato

Chiral

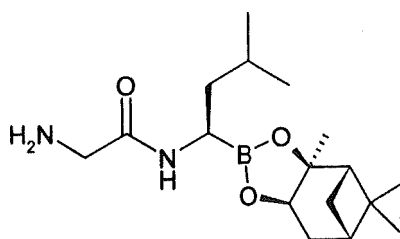


¹H-NMR (DMSO-d₆): 8,46-8,41 (1H, m); 8,06 (3H, bs); 7,67 (1H, s); 7,26 (1H, s); 4,30-4,25 (1H, m); 4,08-4,02 (1H, m); 2,96 (1H, m); 2,60-2,52 (1H, m); 2,36-2,24 (1H, m); 2,20-2,10 (1H, m); 1,95 (1H, t, J=5,5); 1,88-1,83 (1H, m); 1,75-1,60 (2H, m); 1,46-1,36 (1H, m); 1,32 (3H, s); 1,30-1,18 (6H, m); 0,86 (6H, t, J=6,7); 0,82 (3H, s).

10

2-Aminoacetamida, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-1-metilbutil]; sal de cloridrato

Chiral



15

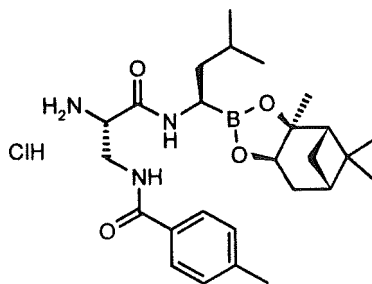
ClH

¹H-NMR (DMSO-d₆): 8,50 (1H, s); 8,20 (3H, bs); 4,29 (1H, d, J=7,70 Hz); 3,15 (2H, bs); 3,05 (1H, s); 2,36-2,24 (1H, m); 2,20-2,10 (1H, m); 1,95 (1H, t, J=5,38 Hz); 1,85 (1H, s); 1,75-1,60 (2H, m); 1,50-1,38 (1H, m); 1,35-1,30 (3H, m); 1,28-1,25 (4H, m); 1,24-1,17 (1H, m); 0,86 (6H, t, J=5,94 Hz); 0,84 (3H, s).

20

Exemplo C.4

(2S)-2-Amino-3-[(4-metilbenzoil)amino]propanamida, N-
 [(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-
 metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]-, sal
 5 de cloridrato.



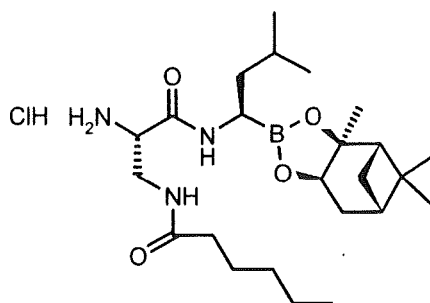
(2S)-2-[(1,1-Dimetiletoxicarbonil)amino]-
 3-[(4-metilbenzoil)-amino]-propanamida, N-[(1R)-1-
 [(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-
 1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]-, Exemplo
 10 B.4, (740 mg, 1,65 mmol, 1 equiv.), foi dissolvido em
 1,4-dioxana (20 ml). A esta solução, foi adicionado
 HCl 4N em 1,4-dioxana (5 ml, 19,8 mmol, 12 equiv.) e a
 solução submetida a agitação durante a noite sob tempe-
 15 ratura ambiente. O solvente foi removido sob pressão
 reduzida para proporcionar 800 mg de um sólido vítreo
 (rendimento quantitativo).

^1H NMR (DMSO- d_6) 8,63 (1H, d, $J=5,5$ Hz); 8,38 (1H, t,
 $J=8,4$ Hz); 8,34 (3H, br); 7,80 (2H, t, $J=8,2$); 7,28
 20 (2H, d, $J=8,2$ Hz); 4,15 (1H, dd, $J=8,8, 1,8$); 4,02 (1H,
 br); 3,66 (1H, m); 3,55 (1H, m); 2,99 (1H, m); 2,35
 (3H, s); 2,19 (1H, m); 2,06 (1H, m); 1,86 (1H, t,
 $J=5,7$); 1,80 (1H, m); 1,64 (2H, m); 1,41 (1H, m); 1,33-

1,19 (2H, m); 1,27 (3H, s), 1,21 (3H, s); 1,16 (1H, d, J=10,6); 0,82 (3H, d); 0,80 (3H, d); 0,78 (3H, s).

Exemplo C.5

2-S-amino-3-(hexanoilamino)-propionamida, N-[(1S)-1-
5 [[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-
metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]ami-
no]carbonil], sal de cloridrato.



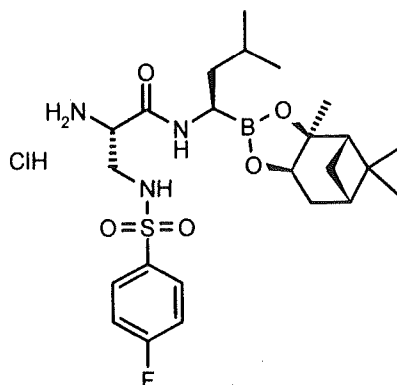
2-S-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-3-
10 (hexanoilamino)propionamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,
4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-
benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil], do
Exemplo B.5, (450 mg, 0,8 mmol, 1 equiv.), foi dissol-
vido em 1,4-dioxana (15 ml). A esta solução, adicio-
15 nou-se HCl 4N em 1,4-dioxana (2,45 ml, 0,98 mmol, 12
equiv.) e a solução submetida a agitação durante a noi-
te sob temperatura ambiente. O solvente foi removido
sob pressão reduzida para proporcionar 400 mg de um só-
lido vítreo. Rendimento quantitativo.
20 Dados analíticos: ^1H NMR (DMSO- d_6).

δ_{H} : 8,54 (1H, d, J=5,3 Hz); 8,18 (3H, br); 7,74 (1H, t,
J=5,7); 4,29 (1H, dd, J=1,8, 8,8); 3,83 (1H, m); 3,40

(2H, m); 3,00 (1H, m); 2,29 (1H, m); 2,11 (1H, m); 2,08 (2H, t, J=7,5); 1,93 (1H, t, J=5,5); 1,84 (1H, m); 1,75-1,15 (11H, m); 1,32 (3H, s); 1,24 (3H, s); 0,86 (3H, d, J=6,6); 0,84 (3H, d, J=6,6); 0,81 (3H, s).

5 Exemplo C.6

2-S-amino-3-(4-fluorossulfonilamino)propionamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil], sal de cloridrato.



10

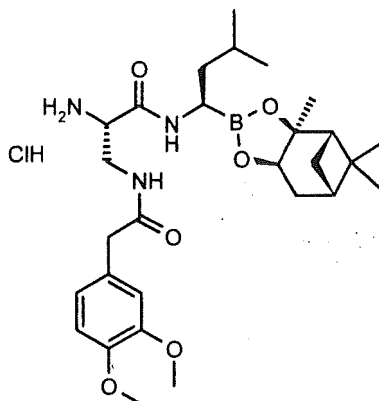
2-S-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-3-(4-fluorosulfonylamino)propionamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbo-
 15 nil], do Exemplo B.6, (0,7 g, 1,14 mmol, 1 equiv.), foi dissolvido em 1,4-dioxana (20 ml). A esta solução foi adicionado HCl 4N em 1,4-dioxana (3,4 ml, 13,68 mmol, 12 equiv.) e a solução submetida a agitação durante a
 20 noite sob temperatura ambiente. O solvente foi removido sob pressão reduzida para proporcionar 440 mg de um sólido branco. Rendimento 71%. Dados analíticos:

^1H NMR (DMSO- d_6).

δ_{H} : 8,54 (1H, d, $J=5,5$ Hz); 8,26 (3H, br); 7,89 (3H, m); 7,48 (3H, t, $J=8,8$); 4,26 (1H, dd, $J=1,3, 8,6$); 3,84 (1H, m); 3,06 (2H, m); 2,97 (1H, m); 2,25 (1H, m);
5 2,03 (1H, m); 1,83 (2H, m); 1,64 (2H, m); 1,42 (1H, m); 1,35-1,15 (3H, m); 1,28 (3H, s); 1,22 (3H, s); 1,11 (1H, d, $J=10,8$); 0,85 (6H, m); 0,80 (3H, s).

Exemplo C.7

2-S-amino-3-(3,4-dimetoxifenilacetamido)propionamida,
10 N-[(1S)-1-[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil], sal de cloridrato.



Dissolveu-se 2-S-[(1,1-dimetiletoxicarbo-
15 nil)amino]-3-(3,4-dimetoxifenilacetamido)-propionamida, N-[(1S)-1-[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil], do Exemplo B.7, (0,3 g, 0,47 mmol, 1 equiv.), em 1,4-dioxana (20 ml). A esta
20 solução, foi adicionado HCl 4N em 1,4-dioxana (1,43 ml, 5,71 mmol, 12 equiv.) e a solução submetida a agitação

durante a noite sob temperatura ambiente. O solvente foi removido sob pressão reduzida, adicionou-se dietil éter e evaporou-se para proporcionar 230 mg de um sólido branco. Rendimento 85%.

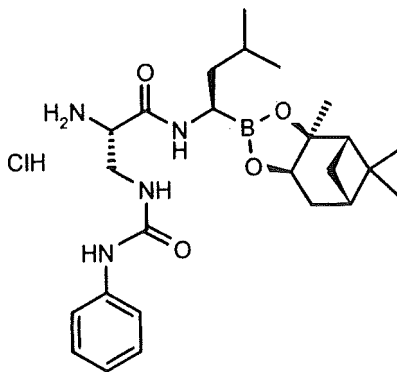
5 Dados analíticos:

^1H NMR (DMSO- d_6).

δ_{H} : 8,57 (1H, br); 8,12 (3H, br); 7,91 (1H, t, $J=5,7$ Hz); 6,86 (2H, m); 6,76 (1H, dd, $J=1,8, 8,2$); 4,26 (1H, br d, $J=7,3$); 3,82 (1H, m); 3,72 (3H, s); 3,71 (3H, s);
 10 3,36 (2H, s); 3,34 (2H, m); 2,99 (1H, m); 2,26 (1H, m); 2,10 (1H, m); 1,92 (1H, t, $J=5,3$); 1,83 (1H, m); 1,67 (2H, m); 1,45-1,15 (3H, m); 1,31 (3H, s); 1,23 (3H, s); 0,86 (3H, d, $J=6,6$); 0,84 (3H, d, $J=6,6$); 0,80 (3H, s).

15 **Exemplo C.8**

2-S-Amino-3-(3-fenil-ureido)-propionamida, N-[(1S)-1-[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino] carbonil], sal de cloridrato.



2-S-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-3-(3-phenylureido)propionamida, N-[(1S)-1-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil], do Exemplo B.8, (0,58 g, 0,1 mmol, 1 equiv.), foi dissolvido em 1,4-dioxana (25 ml). A esta solução adicionou-se HCl 4N em 1,4-dioxana (3 ml, 12,1 mmol, 12 equiv.) e a solução submetida a agitação durante a noite sob temperatura ambiente. O solvente foi removido sob pressão reduzida, adicionou-se dietil éter e evaporou-se para proporcionar 0,52 g do produto desejado. Rendimento 100%.

Dados analíticos:

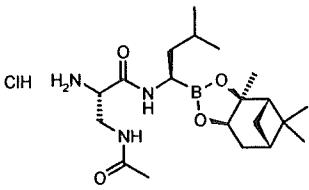
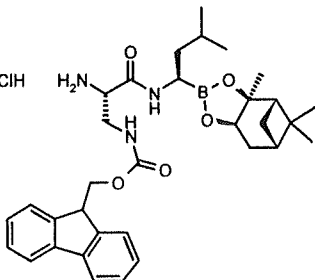
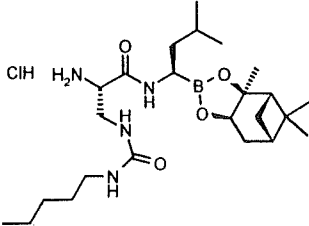
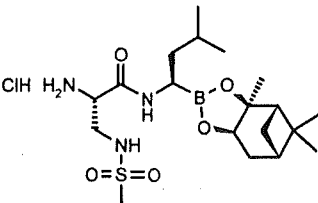
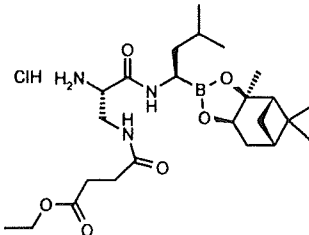
^1H NMR (DMSO- d_6).

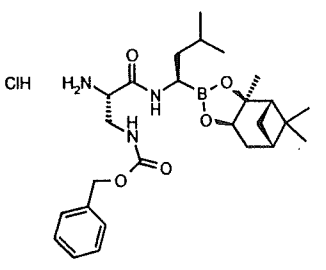
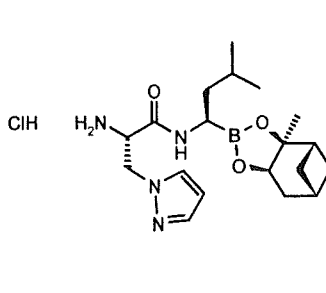
δ_{H} : 8,82 (1H, s); 8,59 (1H, d, $J=5,7$ Hz); 8,18 (3H, br); 7,40 (2H, d, $J=7,9$); 7,22 (2H, t, $J=8,1$); 6,90 (1H, t, $J=7,3$); 6,31 (1H, t, $J=5,7$); 4,26 (1H, dd, $J=1,5, 8,6$); 3,89 (1H, m); 3,48 (1H, m); 3,36 (1H, m); 3,01 (1H, m); 2,24 (1H, m); 2,10 (1H, m); 1,92 (1H, t, $J=5,3$); 1,82 (1H, m); 1,67 (2H, m); 1,50-1,15 (3H, m); 1,31 (3H, s); 1,21 (3H, s); 0,85 (3H, d, $J=6,6$); 0,84 (3H, d, $J=6,6$); 0,79 (3H, s).

Exemplo C.9

Síntese de outros compostos

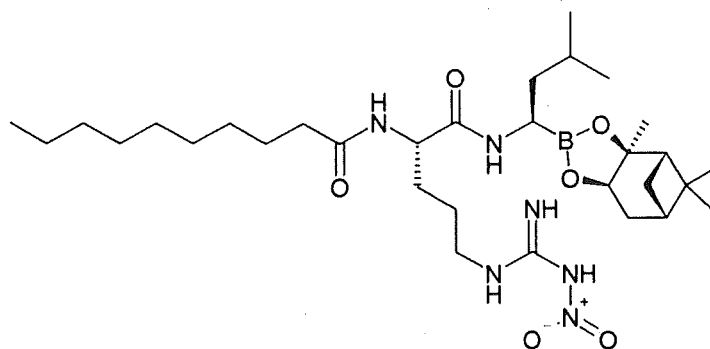
Seguindo-se os procedimentos dos Exemplos C.4-C.8, os compostos expostos em seguida podem ser preparados a partir de intermediários do Exemplo B.9.

C.9.1	2-S-amino-3-(acetamido)-propionamida, N-[(1S)-1-[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil], sal HCL.	
C.9.2	2-S-amino-3-(9-fluorenilmetiloxicarbamoil)-propionamida, N-[(1S)-1-[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil], sal HCL.	
C.9.3	2-S-amino-3-(pentiluréido)-propionamida, N-[(1S)-1-[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil], sal HCL.	
C.9.4	2-S-amino-3-(metanossulfonamido)-propionamida, N-[(1S)-1-[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil], sal HCL.	
C.9.5	2-S-amino-3-[(etoxicarbonilsuccinil)-amidaetil]-)-propionamida, N-[(1S)-1-[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil], Sal HCL.	

C.9.6	2-S-amino-3-(benziloxicarbamoil)-propionamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]], Sal HCL.	
C.9.7	3-[2-(1H-pirazol)etil]-N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]] Sal H-CL.	

Exemplo D.1

Decanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-



A uma solução de ácido decanóico (0,84 g, 4,3 mmol) em DMF anídrico (30 ml) adicionaram-se HATU (1,84 g, 4,83 mmol) e HOAt (0,66 g, 4,83 mmol). Depois de agitação sob temperatura ambiente durante 15 minutos a mistura foi refrigerada para 0°C e adicionou-se N-

metilmorfolina (1,33 ml, 12,1 mmol). Depois de mais 20 minutos, adicionou-se (2S)-2-amino-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]pentanamida, sal de cloridrato de N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]-do Exemplo C.1 (2,2 g, 4,03 mmol). A mistura foi deixada aquecer para a temperatura ambiente e submetida a agitação durante 5 horas, então diluída com etil acetato (150 ml), lavada com uma solução de ácido cítrico a 2% (2 x 100 ml), solução of NaHCO₃ a 2% (2 x 100 ml), e solução of NaCl a 2% (2 x 100 ml). As fases orgânicas foram secadas sobre sulfato de sódio e concentradas. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna eluição com misturas de AcOEt/n-Hexano de 80/20 a 100/0. O sólido resultante foi triturado com dietil éter, coletado por filtração e secado sob vácuo, proporcionando 1,8 g de produto (rendimento de 72%).

P.F. 89-94°C

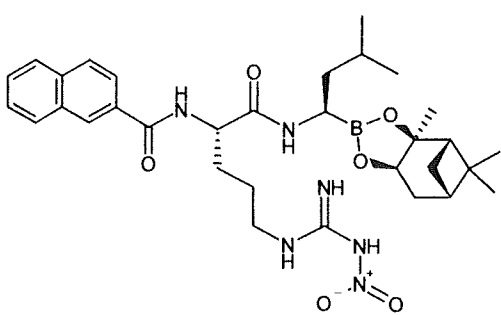
El. Anal. Calc.: C 59,99% H 9,26% N 13,54%

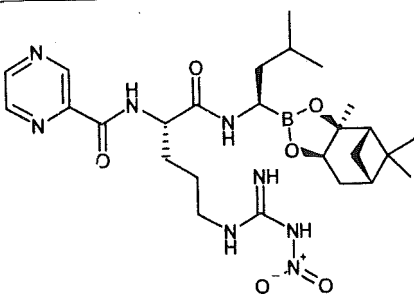
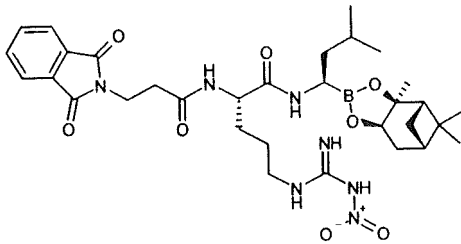
20 Encon. C 59,47% H 9,51% N 13,42%

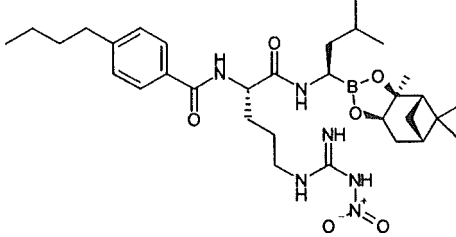
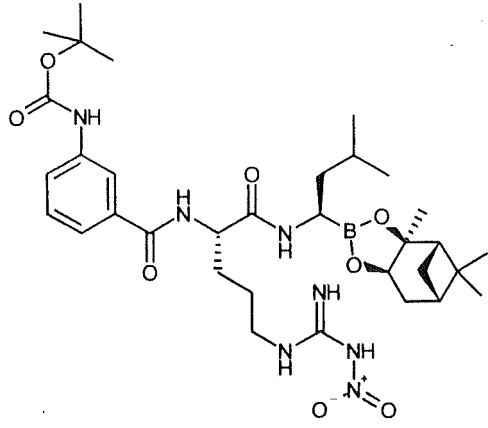
¹H NMR (DMSO-d₆): 8,82 (1H, d, J=2,7 Hz); 8,53 (1H, br); 7,99 (1H, d, J=8,05); 7,88 (2H, br); 4,33 (1H, m); 4,08 (1H, dd, J=1,6, 8,6); 3,14 (2H, m); 2,56 (1H, m); 2,20 (1H, m); 2,11 (2H, m); 2,01 (1H, m); 1,84 (1H, t, J=5,7); 1,79 (1H, m); 1,74-1,58 (3H, m); 1,57-1,39 (5H, m); 1,32 (1H, d, J=9,9); 1,24 (19H, m); 0,85 (9H, m); 0,80 (3H, s).

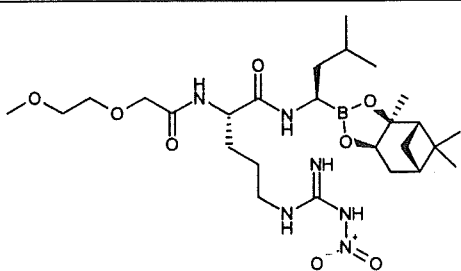
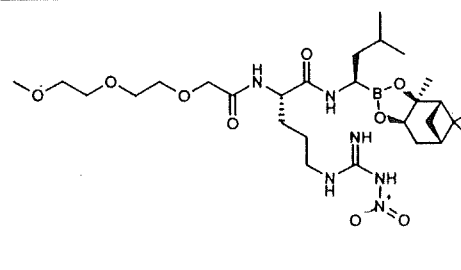
Iniciando-se com o (2S)-2-amino-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-pentanamida, sal de cloridrato de N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil] do Exemplo C.1 e os ácidos carboxílicos apropriados, outros compostos preparados fundamentalmente de acordo com os procedimentos experimentais anteriores estão reportados na Tabela D-1.

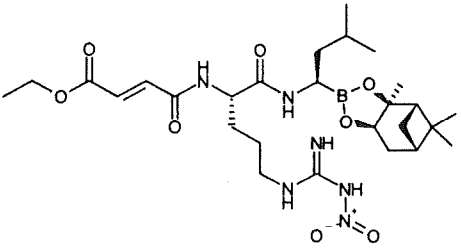
Tabela D-1

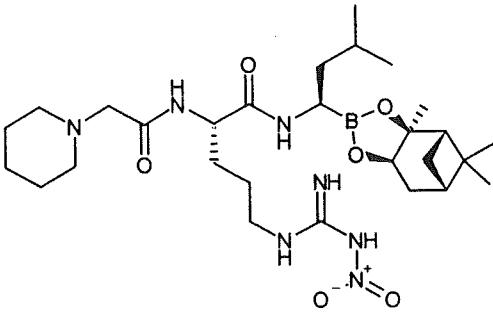
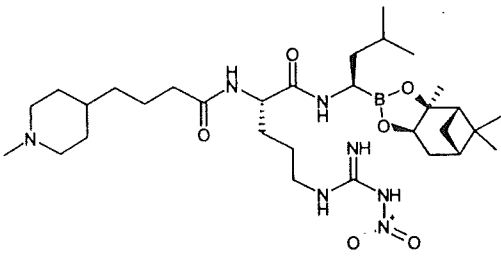
Ex #	Estrutura	Nome químico e Dados analíticos
D.1.1		Nome químico: Naftalen-2-carboxamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]car-bonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: 1H-NMR (DMSO-d₆): 8,97 (1H, d, J= 2,8 Hz); 8,71 (1H, d, J= 8,0 Hz); 8,54 (1H, br); 8,50 (1H, s); 8,1-7,9 (4H, m); 7,85 (2H, br); 7,6 (2H, m); 4,63 (1H, m); 4,09 (1H, m); 3,20 (2H, m); 2,61 (1H, m); 2,20 (1H, m); 2,01 (1H, m); 1,9-1,2 (11H, m); 1,23 (3H, s); 1,21 (3H, s); 0,85 (6H, d, J=6,6); 0,79 (3H, s).

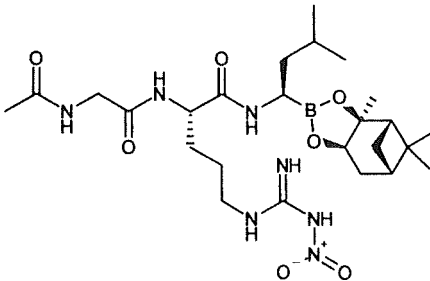
D.1.2	 Chiral	Nome químico: 2-Pirazinocarboxamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]- Dados analíticos: ¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,18 (1H, d, J=1,3 Hz); 8,89 (1H, d, J= 2,4); 8,8-8,65 (3H, m); 8,5 (2H, br); 4,59 (1H, m); 4,15 (1H, dd, J= 1,8, 8,6); 3,14 (2H, m); 2,72 (1H, m); 2,20 (1H, m); 2,02 (1H, m); 1,9-1,2 (11H, m); 1,23 (3H, s); 1,21 (3H, s); 0,83 (6H, 2 d, J=6,6); 0,79 (3H, s).
D.1.3	 Chiral	Nome químico: 3-(1,3-Dioxo-1,3-diidro-isoindol-2-il)-propanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: ¹H-NMR (DMSO-d₆): 8,79 (1H, br); 8,51 (1H, br); 8,44 (1H, d, J= 7,8 Hz); 8,2-7,6 (2H, br); 7,85 (4H, m); 4,30 (1H, m); 4,08 1H, dd, J= 1,8, 8,6); 3,78 (2H, t, J=6,3); 3,11 (2H, m); 2,59 (3H, m); 2,20 (1H, m); 2,01 (1H, m); 1,9-1,2 (11H, m); 1,23 (3H, s); 1,22 (3H, s); 0,84 (6H, d, J=6,6); 0,80 (3H, s),

D.1.4	 Chiral	Nome químico: 4-Butilbenzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitro-amino)metil]amino]butil] Dados analíticos: 1H-NMR (DMSO-d6): 8,93 (1H, d, J= 2,9 Hz); 8,51 (1H, br); 8,24 (1H, d, J= 7,8); 8,2-7,6 (2H, br); 7,86 (2H, d, J=8,2); 7,29 (2H, d, J=8,2); 4,56 (1H, m); 4,07 (1H, dd, J= 1,8, 8,6); 3,16 (2H, m); 2,63 (2H, t, J=7,7); 2,57 (1H, dt, J= 2,5, 7,1); 2,20 (1H, m); 2,01 (1H, m); 1,9-1,2 (15H, m); 1,23 (3H, s); 1,22 (3H, s); 0,90 (3H, d, J=7,3); 0,84 (6H, d, J=6,6); 0,80 (3H, s).
D.1.5		Nome químico: 3-[(1,1-dimetiletóxi)carboxilamino]benzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitro-amino)metil]amino]butil]- Dados analíticos: 1H-NMR (DMSO-d6): 9,48 (1H, s); 8,88 (1H, d, J=2,8 Hz); 8,51 (1H, br); 8,42 (1H, d, J= 8,0); 7,6-8,4 (2H, br); 7,97 (1H, s); 7,55 (1H, dd, J=7,8, 1,1); 7,47 (1H, d, J=7,8); 7,34 (1H, t, J=7,8); 4,55 (1H, m); 4,09 (1H, dd, J= 1,8, 8,6); 3,17 (2H, m); 2,60 (1H, dt, J= 2,9,

		8,4); 2,20 (1H, m); 2,02 (1H, m); 1,9-1,2 (11H, m); 1,48 (9H, s); 1,23 (3H, s); 1,21 (3H, s); 0,85 (6H, d, J=6,6); 0,80 (3H, s).
D.1.6		Nome químico: 2-(2-metoxietóxi)acetamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil Dados analíticos: ¹H-NMR (DMSO-d₆): 8,74 (1H, d, J=2,8 Hz); 8,51 (1H, br); 8,2-7,4 (2H, br); 7,69 (1H, d, J= 8,6); 4,39 (1H, m); 4,12 (1H, dd, J= 1,8, 8,6); 3,91 (2H, s); 3,57 (2H, m); 3,46 (2H, t, J=4,6); 3,26 (3H, s); 3,13 (2H, m); 2,63 (1H, m); 2,21 (1H, m); 2,03 (1H, m); 1,9-1,2 (11H, m); 1,24 (3H, s); 1,21 (3H, s); 0,85 (3H, d, J=6,6); 0,83 (3H, d, J= 6,6); 0,80 (3H, s).
D.1.7		Nome químico: 2-[2-(2-metoxietóxi)etoxi]acetamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil Dados analíticos:

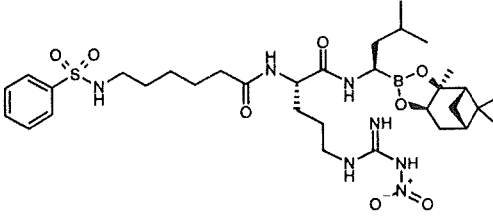
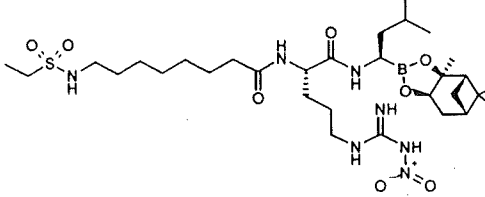
		1H-NMR (DMSO-d6): 8,74 (1H, d, J=2,8 Hz); 8,52 (1H, br); 8,2-7,6 (2H, br); 7,69 (1H, d, J= 8,6); 4,40 (1H, m); 4,11 (1H, dd, J= 1,8, 8,6); 3,91 (2H, s); 3,6-3,4 (8H, m); 3,23 (3H, s); 3,13 (2H, m); 2,63 (1H, m); 2,20 (1H, m); 2,02 (1H, m); 1,9-1,2 (11H, m); 1,24 (3H, s); 1,21 (3H, s); 0,84 (3H, d, J=6,6); 0,83 (3H, d, J= 6,6); 0,79 (3H, s).
D.1.8		Nome químico: (E)-3-(Etoxicarbonil)acrilamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: 1H-NMR (DMSO-d6): 8,78 (1H, d, J=8,6 Hz); 8,77 (1H, s); 8,55 (1H, br); 8,3-7,6 (2H, br); 7,12 (1H, d, J=15,5); 6,58 (1H, d, J=15,5); 4,45 (1H, m); 4,19 (2H, q, J=7,1); 4,12 (1H, dd, J= 1,8, 8,6); 3,15 (2H, m); 2,63 (1H, dt, J= 3,3, 8,6); 2,21 (1H, m); 2,04 (1H, m); 1,9-1,2 (11H, m); 1,25 (3H, s); 1,24 (3H, t, J=6,9); 1,23 (3H, s); 0,85 (3H, d, J=6,6); 0,83 (3H, d, J= 6,6); 0,80 (3H, s).

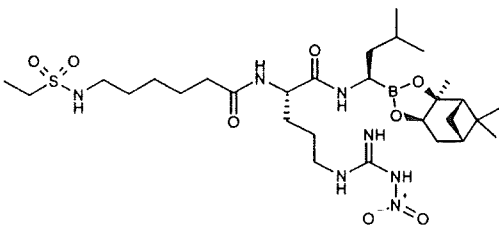
D.1.9		Nome químico: 2-Piperidin-1-il-acetamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: ¹H-NMR (DMSO-d₆): 8,79 (1H, d, J=1,8 Hz); 8,53 (1H, br); 8,3-7,5 (2H, br); 7,79 (1H, br); 4,37 (1H, m); 4,12 (1H, dd, J=1,8, 8,6); 3,13 (2H, m); 2,87 (2H, br); 2,62 (1H, m); 2,36 (4H, m); 2,20 (1H, m); 2,03 (1H, m); 1,9-1,2 (17H, m); 1,24 (3H, s); 1,21 (3H, s); 0,83 (6H, d, J= 6,6); 0,79 (3H, s).
D.1.1 0		Nome químico: 4-(1-Metil-piperidin-4-il)-butanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: ¹H-NMR (DMSO-d₆): 8,82 (1H, d, J=2,7 Hz); 8,51 (1H, br); 8,01 (1H, d, J=8,0 Hz); 8,3-7,5 (2H, br); 6,94 (1H, t, J=5,8); 4,33 (1H, m); 4,07 (1H, dd, J=1,8, 8,6); 3,13 (2H, m); 2,78 (2H, br); 2,68 (3H, br s); 2,55 (1H, m); 2,19 (1H, m); 2,10 (2H, t,

		J=7,5); 2,00 (1H, m); 1,85-1,1 (22H, m); 1,23 (3H, s); 1,21 (3H, s); 0,83 (6H, 2 d, J=6,6); 0,79 (3H, s).
D.1.1 1	 Chiral	Nome químico: 2-Acetilamino-acetamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: 1H-NMR (DMSO-d6): 8,67 (1H, d, J=2,7 Hz); 8,51 (1H, br); 8,14 (1H, t, J=5,7); 8,08 (1H, d, J=8,0 Hz); 8,3-7,5 (2H, br); 4,34 (1H, m); 4,09 (1H, dd, J= 1,8, 8,6); 3,68 (2H, m); 3,13 (2H, m); 2,56 (1H, m); 2,20 (1H, m); 2,01 (1H, m); 1,84 (3H, s); 1,85-1,2 (11H, m); 1,24 (3H, s); 1,21 (3H, s); 0,83 (6H, d, J=6,6); 0,79 (3H, s).

Seguindo-se o procedimento descrito anteriormente para o Exemplo D.1 e utilizando-se como material de partida o sal de cloridrato de (2S)-2-amino-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]pentanamida, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]- do Exemplo C.1 e os ácidos carboxílicos apropriados, preparam-se os compostos relacionados na Tabela D-1A.

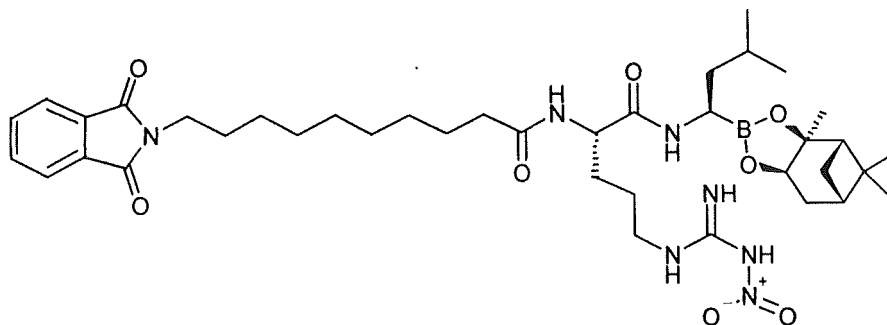
Tabela D-1A

Ex #	Estrutura	Nome químico e Dados analíticos
D.1.12		Nome químico: 6- Benzenossulfonilaminohexan amida, N-[(1S)-1-[[[(1R)- 1-[(3aS,4S,6S,7aR)- hexaidro-3a,5,5-trimetil- 4,6-metano-1,3,2- benzodioxaborol-2-il]-3- metilbutil]amino]carbonil] -4- [[imino(nitroamino)metil]a mino]butil] Dados analíticos: ¹H-NMR (DMSO-d₆): 8,83 (1H, d, J= 2,8 Hz); 8,51 (1H, br); 7,97 (1H, d, J= 7,8 Hz); 8,2-7,6 (2H, br); 7,77 (2H, m); 7,65-7,5 (4H, m); 4,31 (1H, m); 4,05 (1H, dd, J= 1,8, 8,6); 3,12 (2H, m); 2,69 (2H, q, J=7,0); 2,54 (1H, m); 2,20 (1H, m); 2,05 (2H, t, J=7,5); 2,01 (1H, m); 1,85-1,1 (21H, m); 1,22 (3H, s); 1,21 (3H, s); 0,82 (6H, d, J=6,6); 0,79 (3H, s).
D.1.13		Nome químico: 8- (Etanossulfonilamino)octan amida, N-[(1S)-1-[[[(1R)- 1-[(3aS,4S,6S,7aR)- hexaidro-3a,5,5-trimetil- 4,6-metano-1,3,2- benzodioxaborol-2-il]-3- metilbutil]amino]carbonil] -4- [[imino(nitroamino)metil]a mino]butil] Dados analíticos: ¹H-NMR (DMSO-d₆): 8,81 (1H, br s); 8,51 (1H, br);

		7,98 (1H, d, J= 7,8 Hz); 8,3-7,5 (2H, br); 6,93 (1H, t, J=5,7): 4,32 (1H, m); 4,06 (1H, dd, J= 1,8, 8,6); 3,13 (2H, m); 2,95 (2H, q, J=7,3); 2,87 (2H, q, J=6,7); 2,55 (1H, m); 2,19 (1H, m); 2,10 (2H, t, J=7,0); 2,00 (1H, m); 1,85-1,1 (17H, m); 1,23 (3H, s); 1,21 (3H, s); 1,16 (3H, t, J= 7,3); 0,83 (6H, d, J=6,6); 0,79 (3H, s).
D.1.14		Nome químico: 6-(Etanossulfonilamino)hexan amida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: ¹H-NMR (DMSO-d₆): 8,83 (1H, d, J=2,7 Hz); 8,51 (1H, br); 8,00 (1H, d, J= 8,0 Hz); 8,3-7,5 (2H, br); 6,94 (1H, t, J=5,8): 4,32 (1H, m); 4,06 (1H, dd, J= 1,8, 8,6); 3,13 (2H, m); 2,95 (2H, q, J=7,3); 2,87 (2H, q, J=6,7); 2,55 (1H, m); 2,19 (1H, m); 2,10 (2H, t, J=7,5); 2,00 (1H, m); 1,85-1,1 (17H, m); 1,24 (3H, s); 1,21 (3H, s); 1,16 (3H, t, J= 7,5); 0,83 (6H, d, J=6,6); 0,79 (3H, s).

Exemplo D.2

10-(1,3-Dioxo-1,3-diidro-isoindol-2-il)-decanamida, N-
 [(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-
 trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-
 5 metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]
 amino]butil]-;



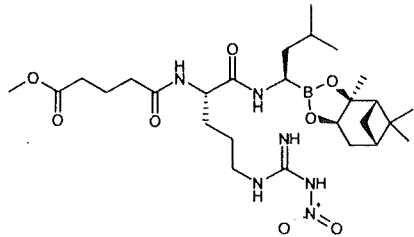
A uma solução de ácido 10-(1,3-dioxo-1,3-
 diidro-isoindol-2-il)-decanóico (353 mg, 1,11 mmol),
 10 preparado de acordo com o Exemplo G.1, em diclorometano
 anídrico (10 ml), adicionou-se metilmorfolina (122 µl,
 1,11 mmol). A mistura foi refrigerada para -15°C, en-
 tão adicionou-se lentamente isobutil cloroformato (144
 µl, 1,11 mmol). Depois de 15 minutos adicionaram-se
 15 ainda sal de cloridrato de (2S)-2-amino-5-
 [[imino(nitroamino)metil]amino] pentanamida, N-[(1R)-1-
 [(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-
 1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]- do Exemplo
 C.1 (508 mg, 1,01 mmol) e N-metilmorfolina (122 µl,
 20 1,11 mmol). A mistura de reação foi submetida a agita-
 ção a -15 até 10 °C durante 4 horas, então concentrada
 para pequeno volume e dividida entre etil acetato (20
 ml) e água (10 ml). A fase aquosa foi, além disso, ex-
 traída com etil acetato (10 ml). As fases orgânicas

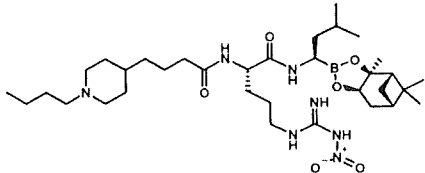
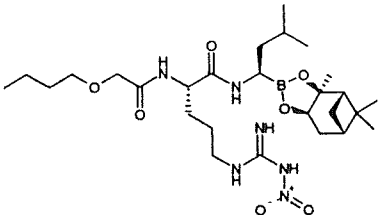
combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio e concentradas. O resíduo foi coletado com etil acetato (3 ml) e a solução foi adicionada gota a gota a hexano (120 ml) enquanto se submetia a agitação sob temperatura ambiente. O sólido foi coletado por decantação e secado sob vácuo (730 mg, 94%).

^1H NMR (DMSO- d_6): 8,81 (1H, d, $J=2,7$ Hz); 8,52 (1H, br); 7,98 (1H, d, $J=8,05$); 7,88 (2H, br); 7,85 (4H, m); 4,34 (1H, m); 4,06 (1H, dd, $J=7,1$); 3,56 (2H, t, $J=7,14$); 3,14 (2H, m); 2,55 (1H, m); 2,19 (1H, m); 2,10 (2H, t, $J=7,14$); 2,0 (1H, m); 1,82 (1H, t, $J=5,7$); 1,78 (1H, m); 1,73-1,35 (10H, m); 1,31 (1H, d, $J=9,9$); 1,24 (19H, m); 0,84 (9H, m); 0,79 (3H, s).

Outros compostos preparados fundamentalmente de acordo com os procedimentos experimentais retro estão reportados na Tabela D-2.

Tabela D-2

Ex #	Estrutura	Nome químico e Dados analíticos
D.2.1		Nome químico: 4-(metoxycarbonyl)butanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: ^1H-NMR (DMSO-d_6): 8.79 (1H, d, $J=2.7$ Hz); 8.51 (1H, br); 8.04 (1H, d, $J=7.9$ Hz); 8.3-7.5 (2H, br); 4.31 (1H, m); 4.07 (1H, dd, $J=1,8, 8.6$);

		3.57 (3H, s); 3.13 (2H, m); 2.55 (1H, m); 2.28 (2H, t, J=7.7); 2.20 (1H, m); 2.28 (2H, t, J=7.5); 2.01 (1H, m); 1.85-1.2 (13H, m); 1.23 (3H, s); 1.21 (3H, s); 0.83 (6H, d, J=6.6); 0.79 (3H, s).
D.2.2		Nome químico: 4-(1-Butil-piperidin-4-il)-butanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: 1H-NMR (DMSO-d6): 8,78 (1H, d, J=2,7 Hz); 8,51 (1H, br); 7,97 (1H, d, J=8,0 Hz); 8,3-7,5 (2H, br); 4,32 (1H, m); 4,07 (1H, dd, J=1,8, 8,6); 3,13 (2H, m); 2,78 (2H, br d, J=11,2); 2,55 (1H, m); 2,19 (3H, m); 2,09 (2H, t, J=7,5); 2,00 (1H, m); 1,85-1,0 (26H, m); 1,23 (3H, s); 1,21 (3H, s); 0,85 (3H, t, J=7,9); 0,83 (6H, 2 d, J=6,6); 0,79 (3H, s).
D.2.3		Nome químico: 2-Butoxiacetamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: 1H-NMR (DMSO-d6): 8,74 (1H, d, J=2,8 Hz); 8,51 (1H, br); 8,3-7,5 (2H, br); 7,61 (1H, d, J=8,0); 4,39 (1H, m); 4,12 (1H, br d, J=8,2); 3,85 (2H, s); 3,42 (2H, t, J=6,4); 3,13 (2H, m); 2,64 (1H, m); 2,20 (1H, m); 2,03 (1H, m); 1,95-1,2 (15H, m); 1,24 (3H, s); 1,21 (3H, s); 0,87 (3H, s).

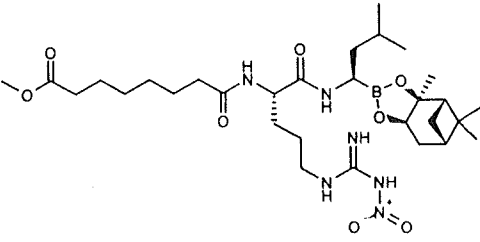
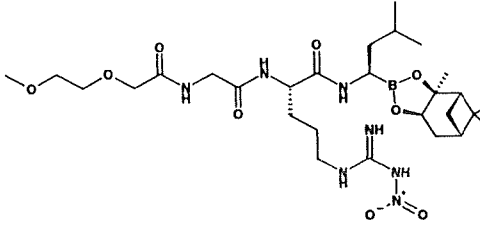
		t, J=7,3); 0,83 (6H, d, J=6,6); 0,79 (3H, s).
--	--	---

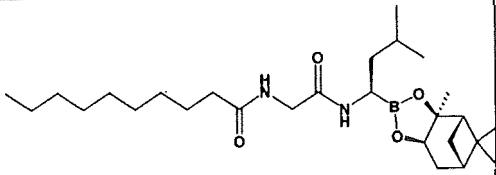
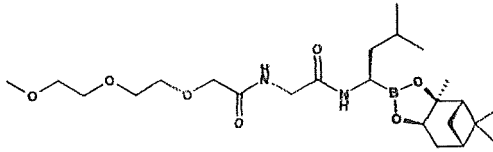
Outros compostos preparados de acordo com o procedimento reportado anteriormente no Exemplo D.2 estão expostos na Tabela D-2A. O composto do Exemplo D.2.6, foi preparado partindo-se de 2-aminoacetamida, sal de cloridrato de N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]-amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]-amino]-butil], do Exemplo D.14. Os compostos do exemplo D.2.7 e D.2.8 foram preparados a partir de 2-aminoacetamida, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-1-metilbutil]; sal de cloridrato do Exemplo C.3. Os compostos dos Exemplos 2.9 e 2.10 foram preparados a partir de (2S)-2-amino-5-ureidopentanamida, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]; sal de cloridrato do Exemplo C.3

Tabela D-2A

20

Ex #	Estrutura	Nome químico e Dados analíticos
D.2.4		Nome químico: 12-[(1,1-dimethiletoxi)carbo- nilamino] dodecanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imi-

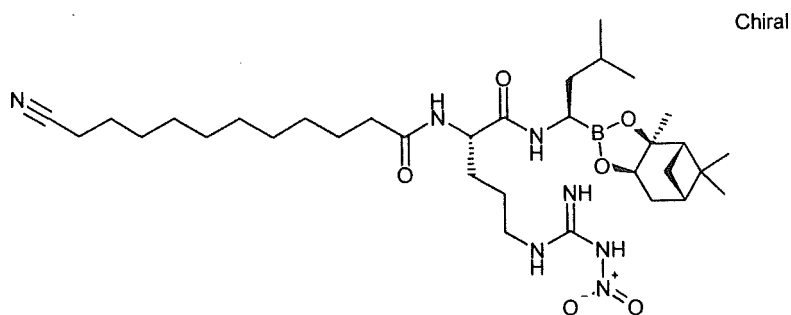
		no(nitroamino)metil]amino]butil]- Dados analíticos: ¹H NMR (DMSO-d₆) 8,81 (1H, d, J=2,4); 8,52 (1H, br); 7,98 (1H, d, J=8,05); 7,85 (2H, v, br); 6,73 (1H, t, J=5,3); 4,33 (1H, m); 4,07 (1H, d, J=8,4); 3,14 (2H, m); 2,88 (2H, q, J=6,6); 2,56 (1H, m); 2,19 (1H, m); 2,10 (2H, t, J=7,1); 2,01 (1H, m); 1,83 (1H, t, J=5,7); 1,78 (1H, m); 1,73-1,41 (8H, m); 1,36 (9H, s); 1,33-1,15 (25H, m); 0,84 (6H, d, J=6,5); 0,80 (3H, s).
D.2.5		Nome químico: 4-(metoxicarbonil)heptan- amida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: ¹H-NMR (DMSO-d₆): 8,80 (1H, br s); 8,51 (1H, br); 7,98 (1H, d, J= 8,0 Hz); 8,3-7,5 (2H, br); 4,32 (1H, m); 4,06 (1H, br d, J= 8,4); 3,12 (2H, m); 2,55 (1H, m); 2,26 (2H, t, J= 7,3); 2,18 (1H, m); 2,09 (2H, t, J= 7,1); 2,01 (1H, m); 1,85-1,2 (19H, m); 1,23 (3H, s); 1,21 (3H, s); 0,83 (6H, d, J=6,6); 0,79 (3H, s).
D.2.6		Nome químico: 2-[2-(2-metoxietoxi)acetil-amino] acetamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitro-

		amino) metil]amino]butil Dados analíticos: ¹H-NMR (DMSO-d₆): 8,71-8,68 (1H, m); 8,53 (1H, m); 8,15 (1H, d, J=8,1); 8,10-7,60 (3H, m); 4,40-4,33 (1H, m); 4,13-4,08 (1H, m); 3,92 (2H, s); 3,82-3,78 (2H, m); 3,64-3,58 (2H, m); 3,52-3,46 (2H, m); 3,27 (3H, s); 2,62-2,56 (1H, m); 2,26-2,16 (1H, m); 2,08-2,00 (1H, m); 1,85 (1H, t, J=5,5); 1,82-1,76 (1H, m); 1,72-1,60 (3H, m); 1,59-1,40 (4H, m); 1,32-1,26 (4H, m); 1,25 (3H, s); 1,22 (3H, s); 0,86-0,83 (6H, m); 0,81 (3H, s).
D.2.7		Nome químico: Decanamida, N-[1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]metil] Dados analíticos: ¹H-NMR (DMSO-d₆): 8,85 (1H, s); 8,11 (1H, t, J=5,9); 4,07-4,03 (1H, m); 3,83-3,78 (2H, d, J=6,4); 2,24-2,16 (1H, m); 2,11 (2H, t, J=7,40); 2,05-1,95 (1H, m); 1,84 (1H, t, J=5,6); 1,81-1,75 (1H, m); 1,74-1,60 (2H, m); 1,54-1,45 (2H, m); 1,35-1,30 (1H, d, J=10,1); 1,28-1,20 (21H, m); 0,90-0,84 (9H, m); 0,81 (3H, s).
D.2.8		Nome químico: 2-[2-(2-metoxietoxi) etoxi]acetamida, N-[1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]metil]

		Dados analíticos: ¹H-NMR (DMSO-d₆): 8,81 (1H, m); 7,97 (1H, t, J=6,0); 4,09-4,04 (1H, m); 3,93 (2H, s); 3,85 (2H, d, J=6,0); 3,64-3,57 (2H, m); 3,57-3,50 (4H, m); 3,45-3,40 (2H, m); 3,23 (3H, s); 2,58-2,52 (1H, m); 2,24-2,15 (1H, m); 2,05-1,97 (1H, m); 1,83 (1H, t, J=5,6); 1,80-1,76 (1H, m); 1,72-1,58 (2H, m); 1,31 (1H, d, J=10,1); 1,28-1,25 (2H, m); 1,23 (3H, s); 1,21 (3H, s); 0,86-0,82 (6H, m); 0,80 (3H, s).
D.2.9		Nome químico: Decanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-5-ureidopentil]-
D.2.1 0		Nome químico: 4-Butilbenzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-5-ureidopentil]-

Exemplo D.3

11-Ciano-undecanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-



PS-Carbodiimida (*N*-cicloexilcarbodiimida-
N'-propiloximetil polistireno, 769 mg, 1 mmol, carga
 1,31 mmol/g) e HOAt (1-hidróxi-7-azabenzotriazol, 115
 5 mg, 0,85 mmol) foram adicionados a uma solução de 11-
 cianoundecanóico (115 mg, 0,54 mmol) em diclorometano
 (DCM) (9 ml). Depois de agitação durante 10 minutos
 adicionaram-se (2*S*)-2-amino-5-
 [[imino(nitroamino)metil]amino]pentanamida, *N*-[(1*R*)-1-
 10 [(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-hexaidro-3*a*,5,5-trimetil-4,6-metano-
 1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]-, sal de áci-
 do clorídrico do Exemplo C.1 (251 mg, 0,50 mmol) e DI-
 PEA (0,128 ml, 0,75 mmol). A suspensão foi submetida a
 agitação durante a noite sob temperatura ambiente e en-
 15 tão o PS-Carbodiimide foi removido por filtragem e la-
 vado várias vezes com DCM (4 x 6 ml).

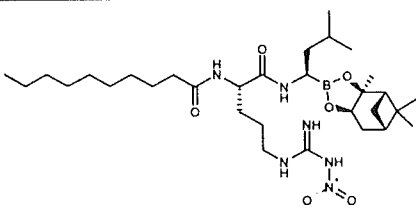
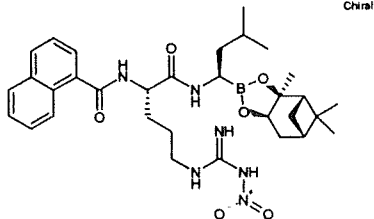
A fase orgânica foi levada a passar atra-
 vés de um cartucho VARIAN CHEM ELUT para extração de
 líquido-líquido pré-condicionado com NaHCO₃ aquoso sa-
 20 turado e finalmente lavada com DCM (15 mL). O solvente
 foi evaporado e a reação bruta foi purificada com colu-
 na ISOLUTE SPE-SI (DCM 9, MeOH 1) de fase normal para
 proporcionar 200 mg do composto desejado (rendimento
 61%).

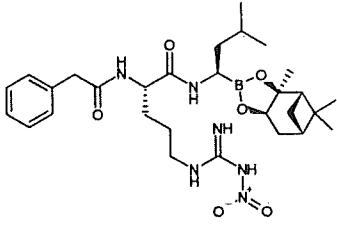
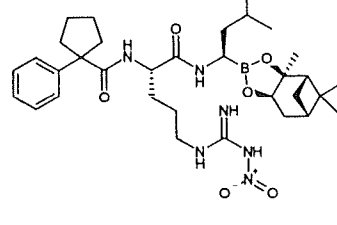
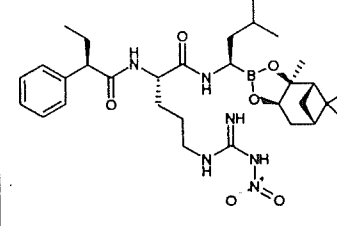
25 NMR (CDCl₃): 7,53 (s, br, 2H); 7,36 (d, br, *J*=4,7 Hz,
 1H); 6,88 (d, *J*=8,2 Hz, 1H); 4,46 (m, 1H); 4,15 (dd,
J=8,5, 1,9 Hz, 1H); 3,19 (m, 2H); 2,93 (m, 1H); 2,23

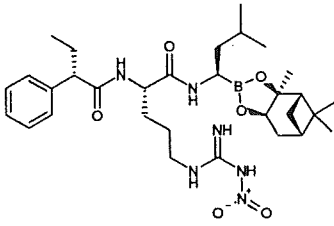
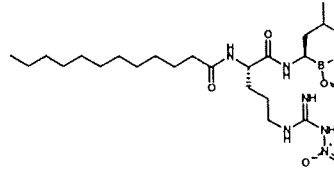
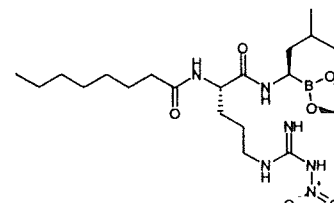
(t, J=7,2 Hz, 2H); 2,21 (m, 1H); 2,09 (t, J=7,5, 2H);
 2,04 (m, 1H); 1,88 (t, J=5,4 Hz, 1H); 1,77 (m, 1H);
 1,69 (m, 1H); 1,64-1,43 (m, 9H); 1,40-1,26 (m, 4H);
 1,26 (s, 3H); 1,24-1,12 (m, 16H); 0,80 (d, J=6,6, 3H);
 5 0,79 (d, J= 6,6, 3H); 0,73 (s, 3H),
 LC-MS 659,7, MH+, ESI POS; AQA; spray 4 kV/skimmer:
 20V/sonda 250 C.

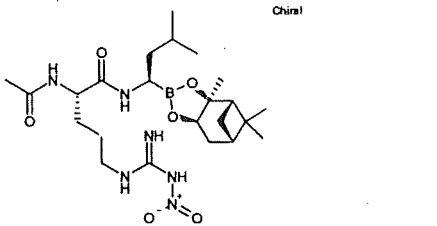
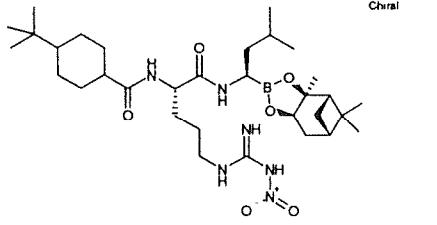
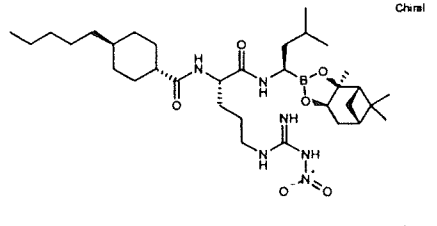
Outros compostos preparados fundamental-
 mente de acordo com os procedimentos experimentais re-
 10 tro estão reportados na Tabela D-3.

Tabela D-3

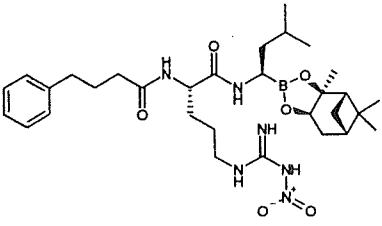
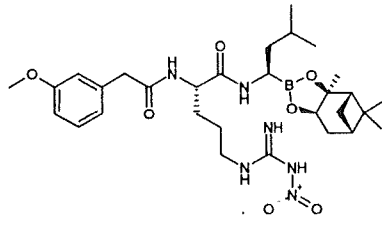
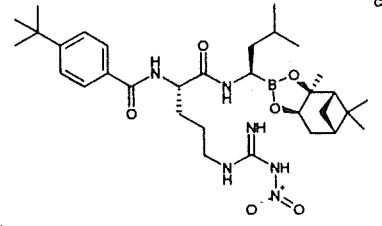
Ex #	Estrutura	Nome químico e Dados analíticos
D.3.1		Nome químico: Decanamida, N-[(1S)-1- [[[(1R)-1-[(3aS,4S, 6S,7aR)-hexaidro- 3a,5,5-trimetil-4,6- metano-1,3,2- benzodioxaborol-2-il]- 3-metilbutil]amino] carbonil]-4-[[imino(ni- troamino)metil]amino]bu- til] Dados analíticos: MS: MH+ 621,5
D.3.2		Nome químico: Naphthalen-1- carboxamida, N-[(1S)-1- [[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S, 7aR)-hexaidro-3a,5,5- trimetil-4,6-metano- 1,3,2-benzodioxaborol- 2-il]-3- metilbutil]amino]carbon- il]-4- [[imino(nitroamino)meti- l]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 621,4

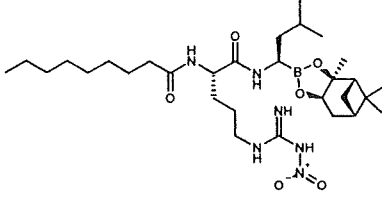
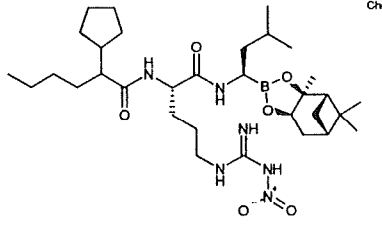
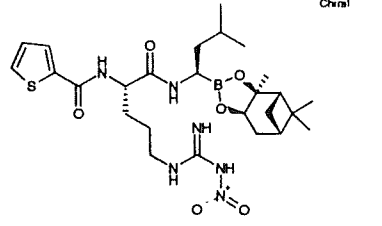
D.3.3	 Chiral	Nome químico: 2-Fenilacetamida, N- [(1S)-1-[[[(1R)-1- [(3aS,4S,6S,7aR)- hexaidro-3a,5,5- trimetil-4,6-metano- 1,3,2-benzodioxaborol- 2-il]-3- metilbutil]amino]carbon il]-4- [[imino(nitroamino)meti l]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 585,3
D.3.4	 Chiral	Nome químico: 1-Fenilciclopentano- carboxamida, N-[(1S)-1- [[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S, 7aR)-hexaidro-3a,5,5- trimetil-4,6-metano- 1,3,2-benzodioxaborol- 2-il]-3- metilbutil]amino] carbonil]-4-[[imino(ni- troamino)metil]amino]bu til] Dados analíticos: MS: MH+ 639,4
D.3.5	 Chiral	Nome químico: (2R)-2- Fenilbutanamida, N- [(1S)-1-[[[(1R)-1- [(3aS,4S,6S,7aR)- hexaidro-3a,5,5- trimetil-4,6-metano- 1,3,2-benzodioxaborol- 2-il]-3- metilbutil]amino]carbon il]-4- [[imino(nitroamino)meti l]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 613,4

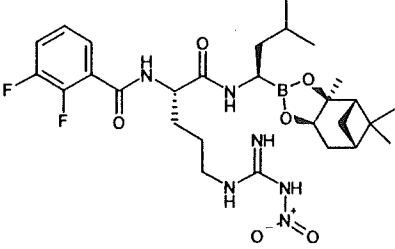
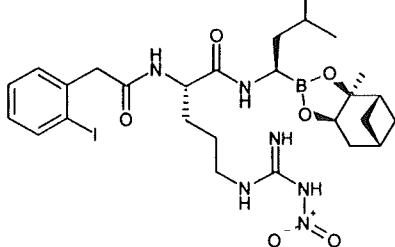
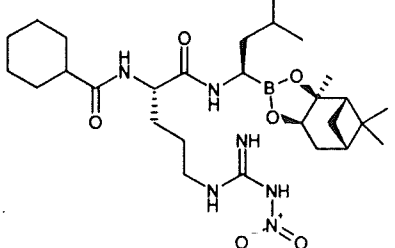
D.3.6	 Chiral	Nome químico: (2S)-2- Fenilbutanamida, N- [(1S)-1-[[[(1R)-1- [(3aS,4S,6S,7aR)- hexaidro-3a,5,5- trimetil-4,6-metano- 1,3,2-benzodioxaborol- 2-il]-3- metilbutil]amino] carbonil]-4- [[imino(nitroamino)meti l]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 613,4
D.3.7	 Chiral	Nome químico: Dodecanamida, N-[(1S)- 1-[[[(1R)-1- [(3aS,4S,6S,7aR)- hexaidro-3a,5,5- trimetil-4,6-metano- 1,3,2-benzodioxaborol- 2-il]-3- metilbutil]amino] carbonil]-4- [[imino(nitroamino)meti l]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 649,5
D.3.8	 Chiral	Nome químico: Octanamida, N-[(1S)-1- [[[(1R)-1- [(3aS,4S,6S,7aR)- hexaidro-3a,5,5- trimetil-4,6-metano- 1,3,2-benzodioxaborol- 2-il]-3- metilbutil]amino]carbon il]-4- [[imino(nitroamino)meti l]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 593,4

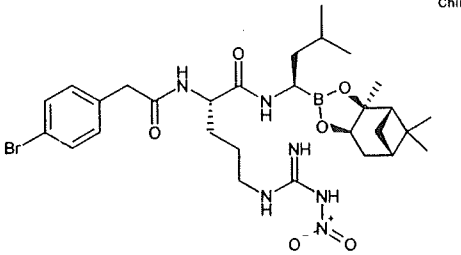
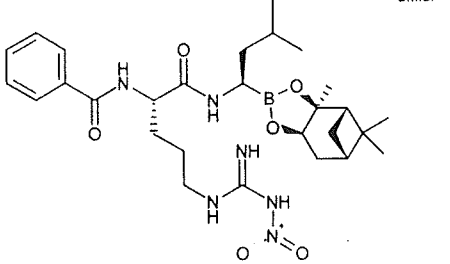
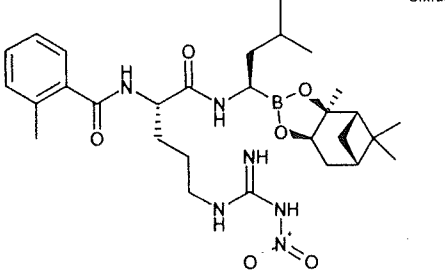
D.3.9		Nome químico: Acetamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaídrido-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH⁺ 509,3
D.3.10		Nome químico: 4-(1,1-Dimetiletil)cicloexanocarboxamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaídrido-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH⁺ 633,5
D.3.11		Nome químico: trans-4-Pentilcicloexanocarboxamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaídrido-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH⁺ 647,5

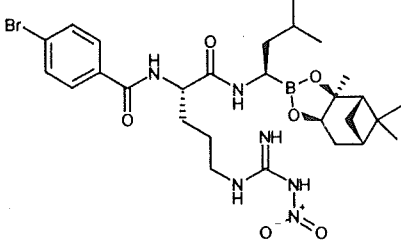
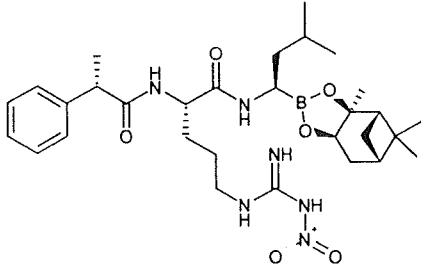
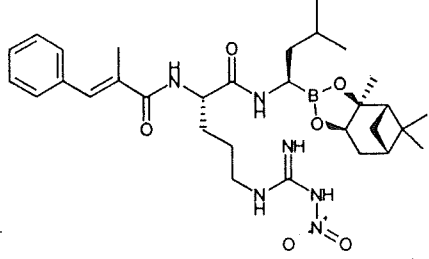
297

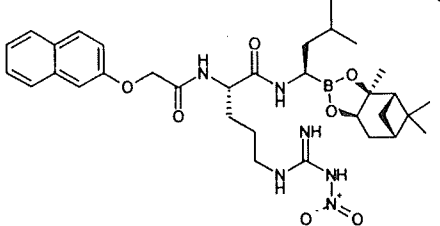
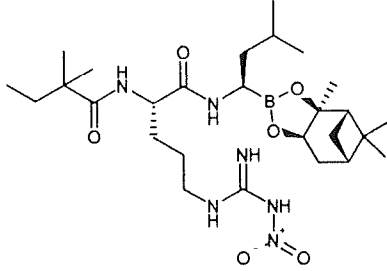
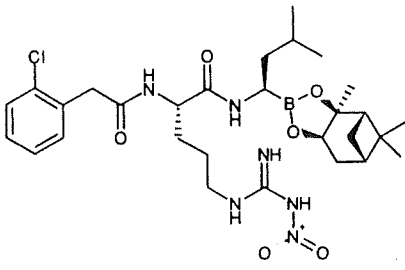
D.3.12	 Chiral	Nome químico: 4-Fenilbutanamida, N- [(1S)-1-[[[(1R)-1- [(3aS,4S,6S,7aR)- hexaidro-3a,5,5- trimetil-4,6-metano- 1,3,2-benzodioxaborol- 2-il]-3- metilbutil]amino] carbonil]-4- [[imino(nitroamino)meti l]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 613,4
D.3.13	 Chiral	Nome químico: 2-(3- Metoxifenil)acetamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1- [(3aS,4S,6S,7aR)- hexaidro-3a,5,5- trimetil-4,6-metano- 1,3,2-benzodioxaborol- 2-il]-3- metilbutil]amino] carbonil]-4- [[imino(nitroamino)meti l]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 615,3
D.3.14	 Chiral	Nome químico: 4-(1,1- Dimetiletil)benzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1- [(3aS,4S,6S,7aR)- hexaidro-3a,5,5- trimetil-4,6-metano- 1,3,2-benzodioxaborol- 2-il]-3- metilbutil]amino] carbonil]-4- [[imino(nitroamino)meti l]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 627,5

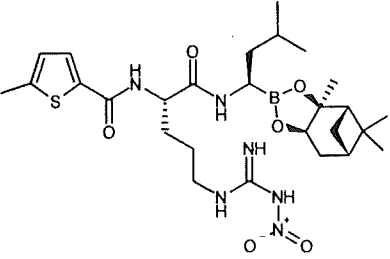
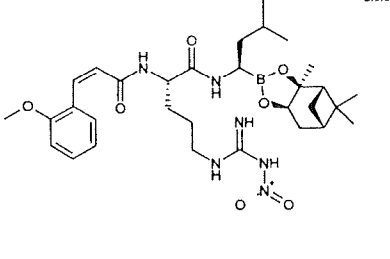
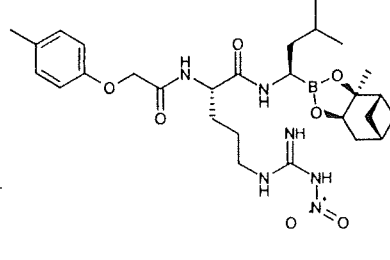
D.3.15	 Chemical structure of Nonanamida derivative, featuring a nonanamide chain linked to a complex boronate ester system with a nitro group.	Nome químico: Nonanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 607,4
D.3.16	 Chemical structure of Cyclopentilexanamida derivative, featuring a cyclopentylexanamide chain linked to a complex boronate ester system with a nitro group.	Nome químico: (RS)-2-Ciclopentilexanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 633,5
D.3.17	 Chemical structure of Thien-2-carboxamida derivative, featuring a thien-2-carboxamide chain linked to a complex boronate ester system with a nitro group.	Nome químico: Tiofeno-2-carboxamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 577,2

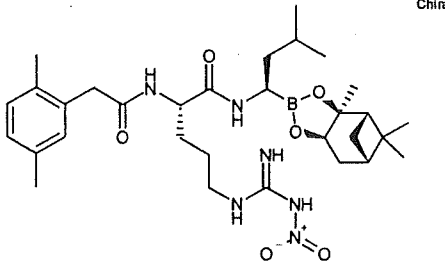
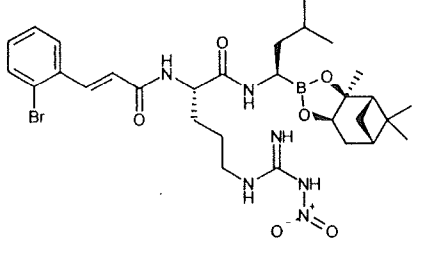
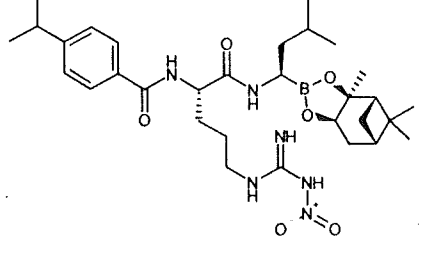
D.3.18	 Chiral	Nome químico: 2,3-Difluorobenzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 607,3
D.3.19	 Chiral	Nome químico: 2-(2-Iodofenil)acetamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 711,3
D.3.20	 Chiral	Nome químico: Cicloexanocarboxamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 577,3

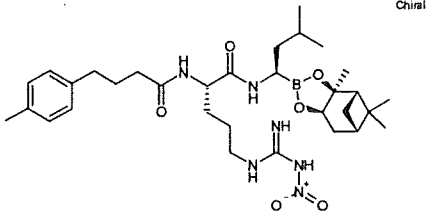
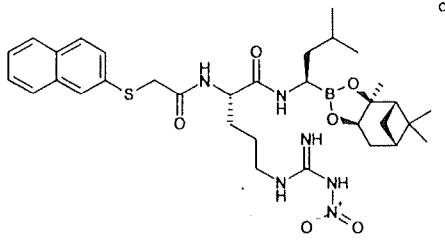
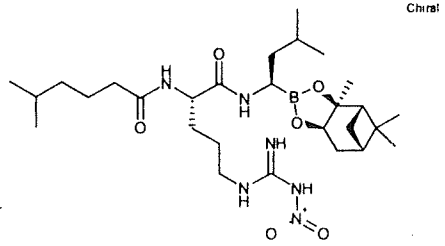
D.3.21		Nome químico: 2-(4-Bromofenil)acetamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 663,2
D.3.22		Nome químico: Benzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 571,3
D.3.23		Nome químico: 2-Metilbenzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 585,3

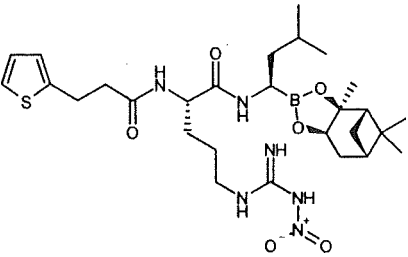
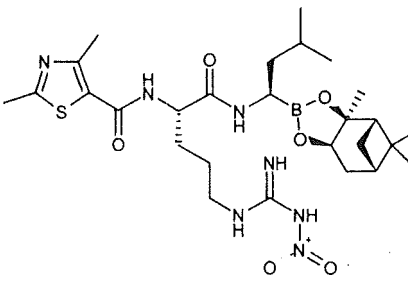
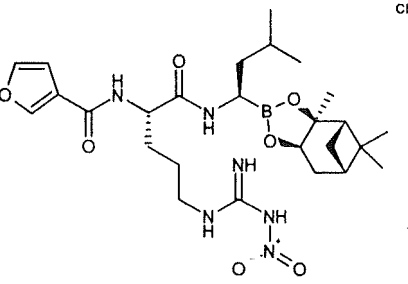
D.3.24		Nome químico: 4-Bromobenzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 649,3
D.3.25		Nome químico: (2S)-2-Fenilpropanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 599,3
D.3.26		Nome químico: (E)-2-Metil-3-fenilacrilamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 611,4

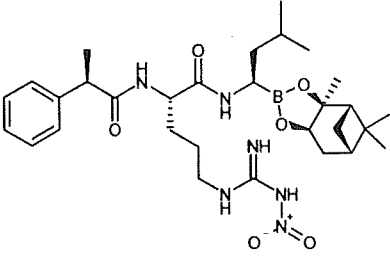
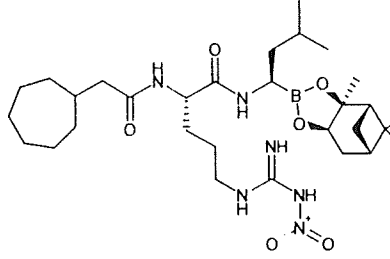
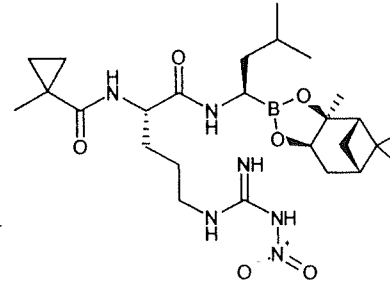
D.3.27		Nome químico: 2-[(Naftalen-2-il)oxi]acetamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 651,4
D.3.28		Nome químico: 2,2-Dimetilbutanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 565,4
D.3.29		Nome químico: 2-(2-Clorofenil)acetamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 619,3

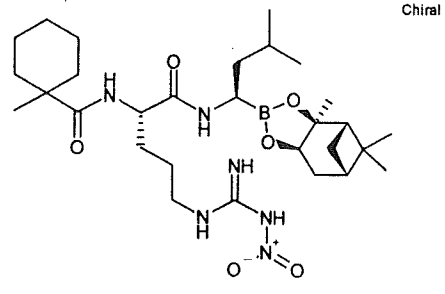
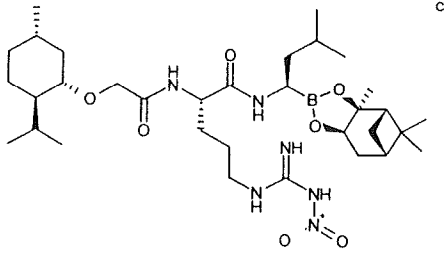
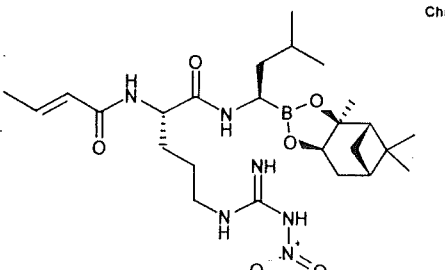
D.3.30		Nome químico: 5-Metiltiofeno-2-carboxamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 591,3
D.3.31		Nome químico: cis-3-(2-Metoxifenil)acrilamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 627,4
D.3.32		Nome químico: (2-Metilfenoxi)acetamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 615,4

D.3.33		Nome químico: 2-(2,5-Dimetilfenil)acetamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 613,4
D.3.34		Nome químico: trans-3-(2-Bromofenil)acrilamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 675,3
D.3.35		Nome químico: 4-Isopropilbenzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 613,4

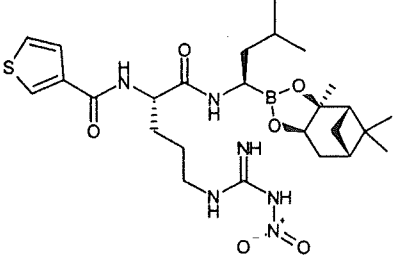
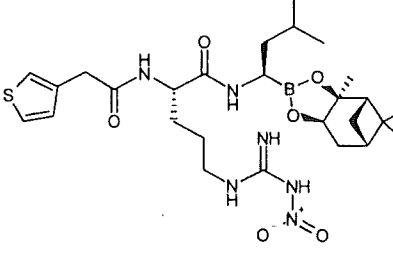
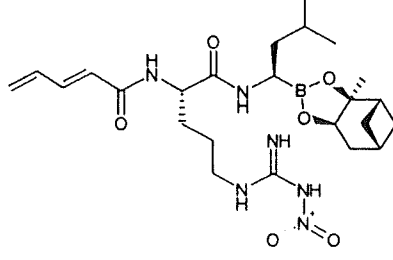
D.3.36		Nome químico: 4-(4-Metilfenil)butanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 627,4
D.3.37		Nome químico: 2-(2-Naftilsulfanil)acetamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 667,3
D.3.38		Nome químico: 5-Metilexanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 579,4

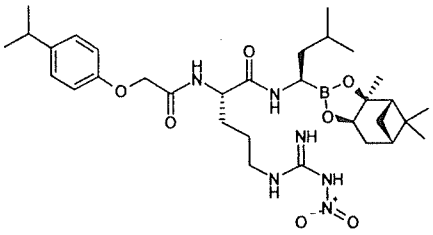
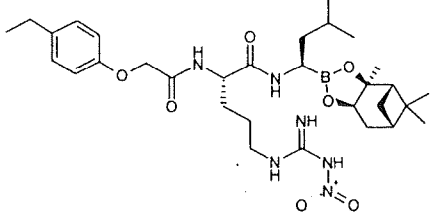
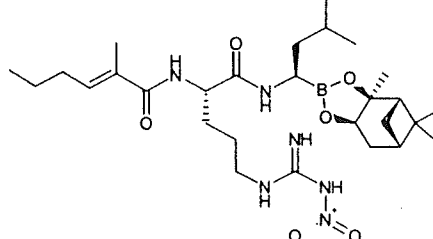
D.3.39		Nome químico: 3-Tiofen-2-il-propanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 605,4
D.3.40		Nome químico: 2,4-Dimetiltiazol-5-carboxamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 606,4
D.3.41		Nome químico: Furan-3-carboxamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 561,3

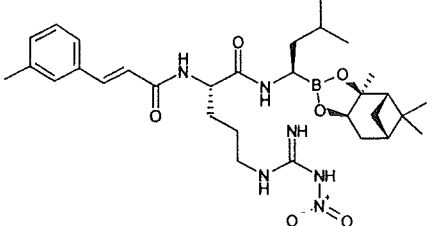
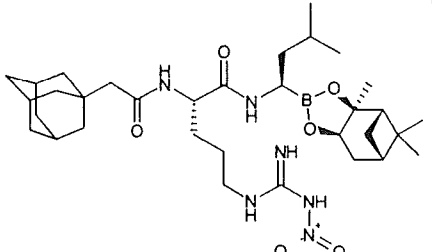
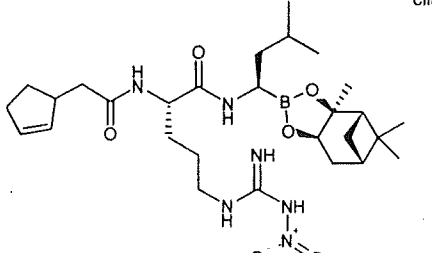
D.3.42	 Chiral	Nome químico: (2R)-2- Fenilpropanamida, N- [(1S)-1-[[[(1R)-1- [(3aS,4S,6S,7aR)- hexaidro-3a,5,5- trimetil-4,6-metano- 1,3,2-benzodioxaborol- 2-il]-3- metilbutil]amino carbonil]-4- [[imino(nitroamino)meti l]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 599,4
D.3.43	 Chiral	Nome químico: 2-Cicloeptilacetamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1- [(3aS,4S,6S,7aR)- hexaidro-3a,5,5- trimetil-4,6-metano- 1,3,2-benzodioxaborol- 2-il]-3- metilbutil]amino] carbonil]-4- [[imino(nitroamino)meti l]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 605,4
D.3.44	 Chiral	Nome químico: 1- Metilciclopropanocarbox amida, N-[(1S)-1- [[[(1R)-1- [(3aS,4S,6S,7aR)- hexaidro-3a,5,5- trimetil-4,6-metano- 1,3,2-benzodioxaborol- 2-il]-3- metilbutil]amino] carbonil]-4- [[imino(nitroamino)meti l]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 549,3

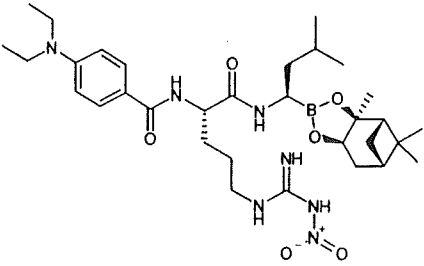
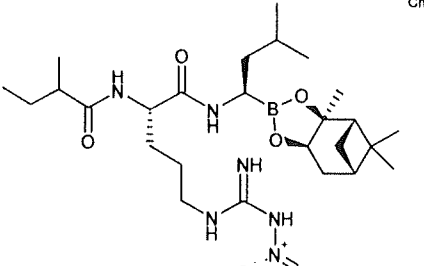
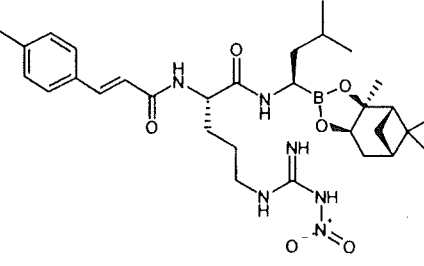
D.3.45	 Chiral	Nome químico: 1-Metil- cicloexanocarboxamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1- [(3aS,4S,6S,7aR)- hexaidro-3a,5,5- trimetil-4,6-metano- 1,3,2-benzodioxaborol- 2-il]-3- metilbutil]amino]carbon il]-4- [[imino(nitroamino)meti l]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 591,3
D.3.46	 Chiral	Nome químico: 2-[(1S,2R,5S)-2- Isopropil-5- metilcicloexil]oxiaceta mida, N-[(1S)-1- [[[(1R)-1- [(3aS,4S,6S,7aR)- hexaidro-3a,5,5- trimetil-4,6-metano- 1,3,2-benzodioxaborol- 2-il]-3- metilbutil]amino]carbon il]-4- [[imino(nitroamino)meti l]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 663,3
D.3.47	 Chiral	Nome químico: (E)-2-Butenamida, N- [(1S)-1-[[[(1R)-1- [(3aS,4S,6S,7aR)- hexaidro-3a,5,5- trimetil-4,6-metano- 1,3,2-benzodioxaborol- 2-il]-3- metilbutil]amino] carbonil]-4- [[imino(nitroamino)meti l]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 535,6

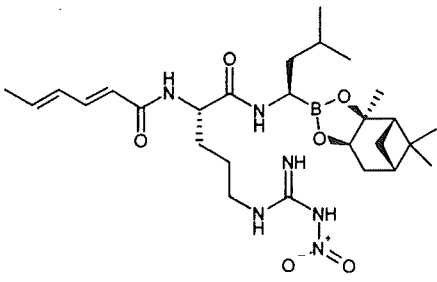
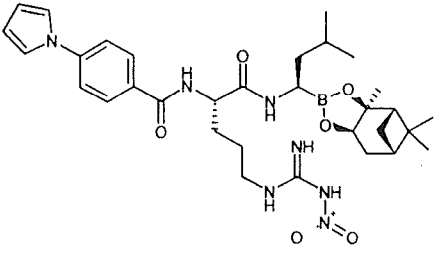
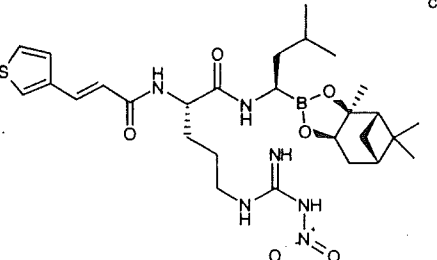
D.3.48	Chiral	Nome químico: 3-Metilbutanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 551,3
D.3.49	Chiral	Nome químico: 3-Fenilpropanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 599,3
D.3.50		Nome químico: 4-(4-Metoxifenil)-butanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 643,4

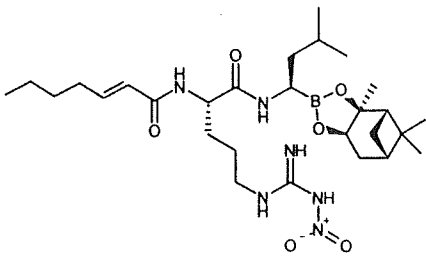
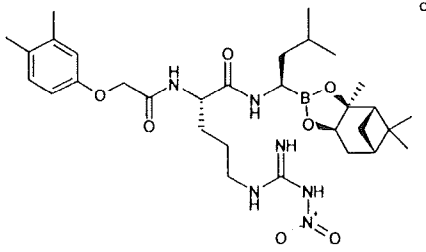
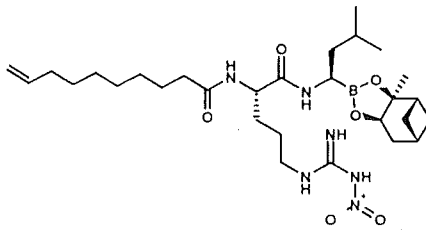
D.3.51	 Chiral	Nome químico: Tiofeno-3-carboxamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 577,2
D.3.52	 Chiral	Nome químico: 2-Tiofeno-3-il-acetamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 591,4
D.3.53	 Chiral	Nome químico: Ácido (E)-penta-2,4-dienóico amida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 547,3

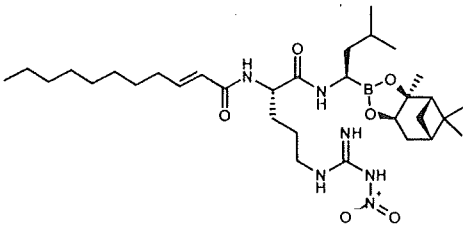
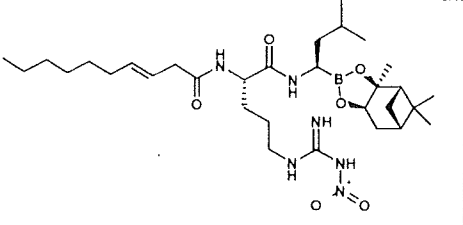
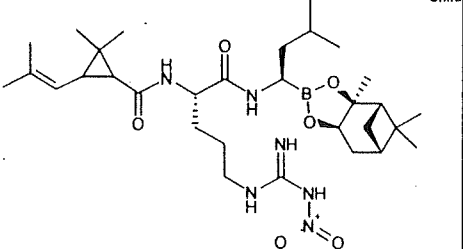
D.3.54		Nome químico: 2-(4-Isopropilfenoxi)acetamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH⁺ 643,4
D.3.55		Nome químico: 2-(4-Etilfenóxi)acetamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH⁺ 629,4
D.3.56		Nome químico: Ácido (E)-2-metilex-2-enóico amida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH⁺ 577,2

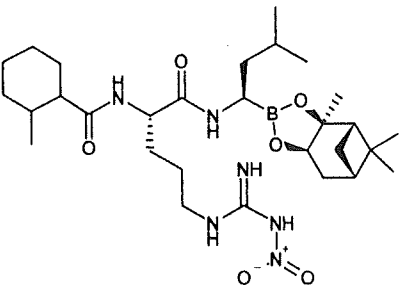
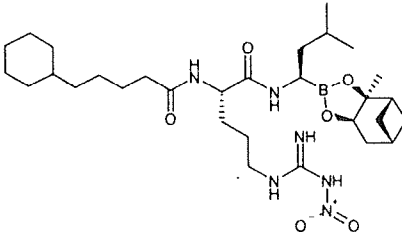
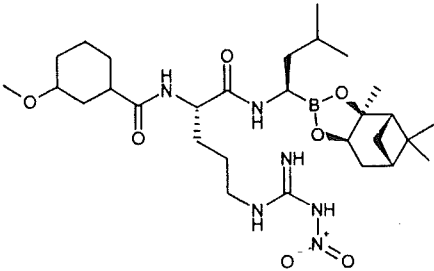
D.3.57		Nome químico: 3-(3-Metilfenil)acrilamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 611,4
D.3.58		Nome químico: 2-Adamantan-1-ilacetamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 643,3
D.3.59		Nome químico: (RS)-2-Ciclopent-2-enilacetamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 575,3

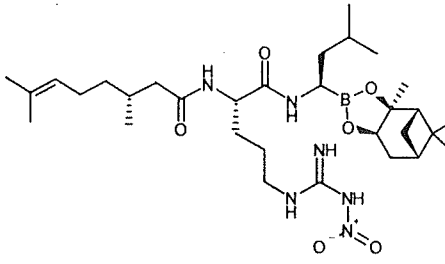
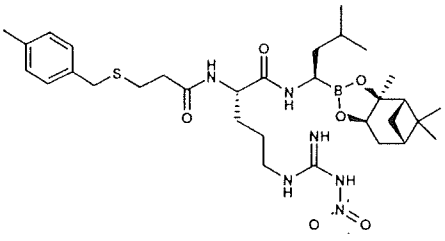
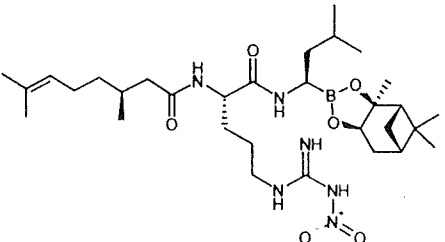
D.3.60		Nome químico: 4- Diethylaminobenzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1- [(3aS,4S,6S,7aR)- hexaidro-3a,5,5- trimetil-4,6-metano- 1,3,2-benzodioxaborol- 2-il]-3- metilbutil]amino]carbon- il]-4- [[imino(nitroamino)meti- l]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 642,4
D.3.61		Nome químico: (RS)-2- Metilbutanamida, N- [(1S)-1-[[[(1R)-1- [(3aS,4S,6S,7aR)- hexaidro-3a,5,5- trimetil-4,6-metano- 1,3,2-benzodioxaborol- 2-il]-3- metilbutil]amino] carbonil]-4- [[imino(nitroamino)meti- l]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 551,3
D.3.62		Nome químico: 3-(4- Metilfenil)acrilamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1- [(3aS,4S,6S,7aR)- hexaidro-3a,5,5- trimetil-4,6-metano- 1,3,2-benzodioxaborol- 2-il]-3- metilbutil]amino] carbonil]-4- [[imino(nitroamino)meti- l]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 611,4

D.3.63		Nome químico: Ácido hexa-2,4-dienóico amida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 561,5
D.3.64		Nome químico: 4-Pirrol-1-il-benzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 636,3
D.3.65		Nome químico: (E)-3-Tiiofen-3-il-acrilamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 603,3

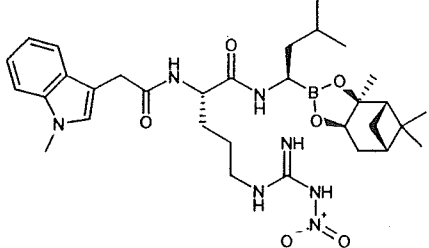
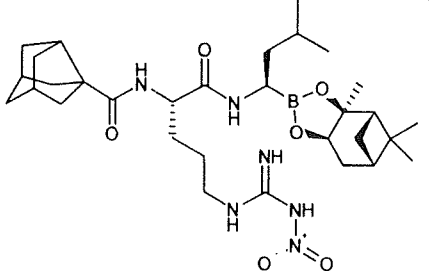
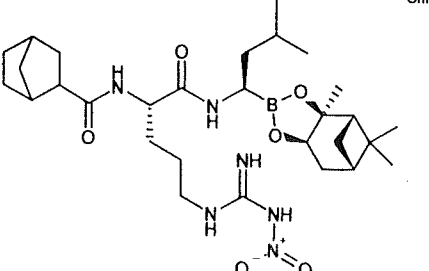
D.3.66	 Chiral	Nome químico: Hept-2-enamida, N- [(1S)-1-[[[(1R)-1- [(3aS,4S,6S,7aR)- hexaidro-3a,5,5- trimetil-4,6-metano- 1,3,2-benzodioxaborol- 2-il]-3- metilbutil]amino]carbon il]-4- [[imino(nitroamino)meti l]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 577,3
D.3.67	 Chiral	Nome químico: 2-(3,4- Dimetilfenoxi)acetamida , N-[(1S)-1-[[[(1R)-1- [(3aS,4S,6S,7aR)- hexaidro-3a,5,5- trimetil-4,6-metano- 1,3,2-benzodioxaborol- 2-il]-3- metilbutil]amino]carbon il]-4- [[imino(nitroamino)meti l]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 629,3
D.3.68	 Chiral	Nome químico: Dec-9-enamida, N- [(1S)-1-[[[(1R)-1- [(3aS,4S,6S,7aR)- hexaidro-3a,5,5- trimetil-4,6-metano- 1,3,2-benzodioxaborol- 2-il]-3- metilbutil]amino]carbon il]-4- [[imino(nitroamino)meti l]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 619,3

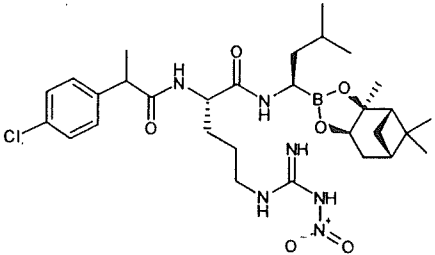
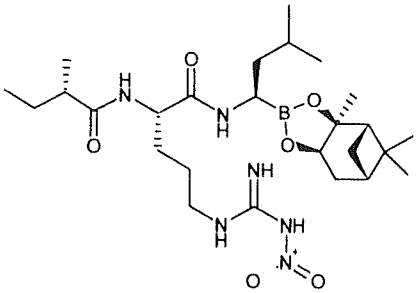
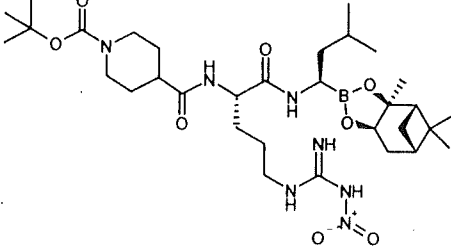
D.3.69		Nome químico: Ácido (E)-undec-2-enóico amida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 633,4
D.3.70		Nome químico: Ácido (E)-dec-3-enóico amida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 619,4
D.3.71		Nome químico: 2,2-Dimetil-3-(2-metilpropenil)-ciclopropanocarboxamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 616,9

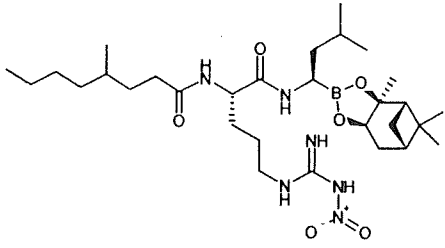
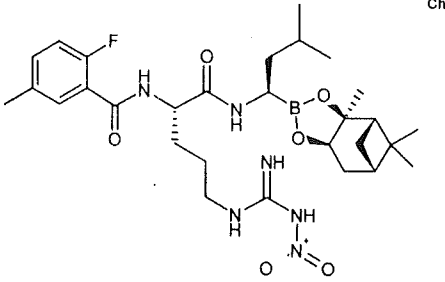
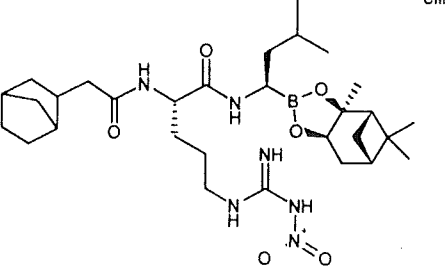
D.3.72	 Chiral	Nome químico: 2-Metilcicloexanocarboxamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 591,4
D.3.73	 Chiral	Nome químico: 5-Cicloexilpentanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 633,5
D.3.74	 Chiral	Nome químico: 3-Metoxicicloexanocarboxamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 607,3

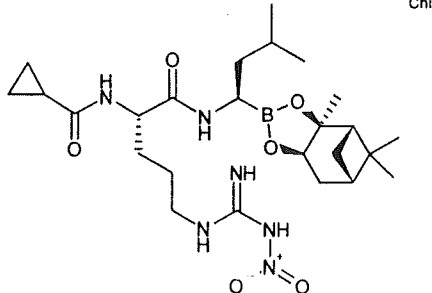
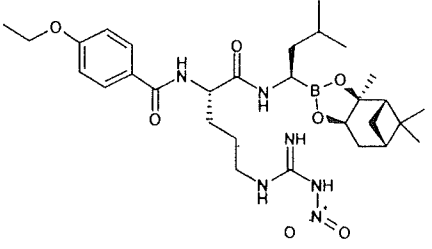
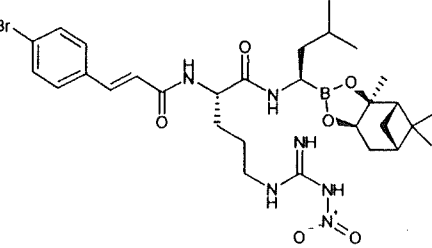
D.3.75		Nome químico: Ácido (3R)-3,7-Dimetil-oct-6-enoic amida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 619,4
D.3.76		Nome químico: 3-[(4-metilbenzil)sulfanil]propanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 659,3
D.3.77		Nome químico: Ácido (3S)-3,7-dimetil-oct-6-enóico amida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 619,4

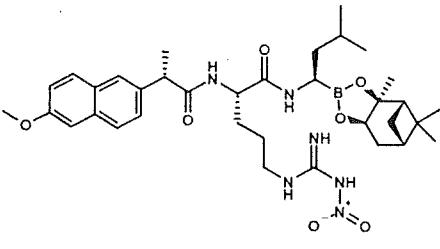
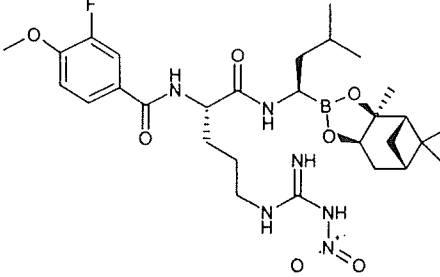
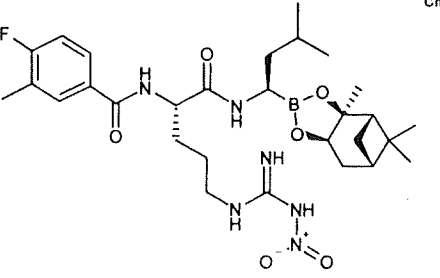
D.3.78		Nome químico: (RS)-4-Etiloctanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 621,4
D.3.79		Nome químico: 5-Fluoro-2-metoxibenzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 619,2
D.3.80		Nome químico: 2-(4-Bromofenoxi)-acetamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 679,6

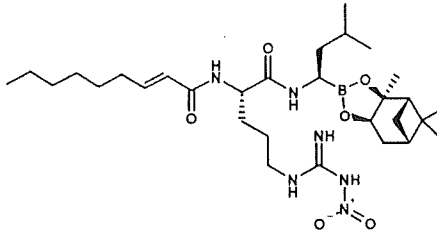
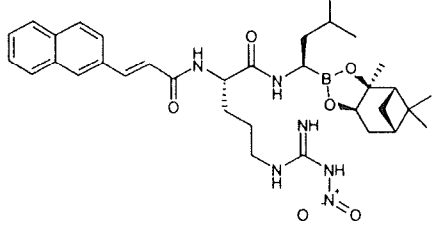
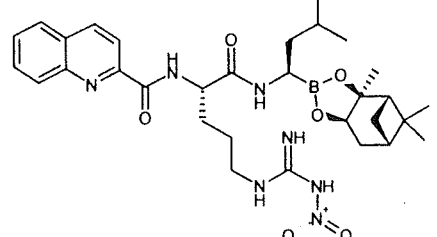
D.3.81		Nome químico: 2-(1-Metil-1H-indol-3-il)acetamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 638,3
D.3.82		Nome químico: Hexaidro-2,5-metanopentaleno-3a(1H)-carboxamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 615,2
D.3.83		Nome químico: Biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 589,2

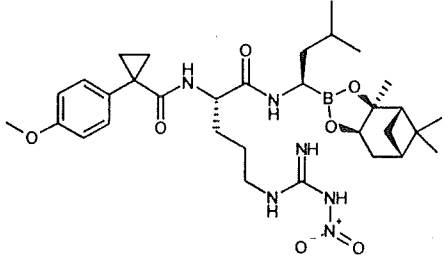
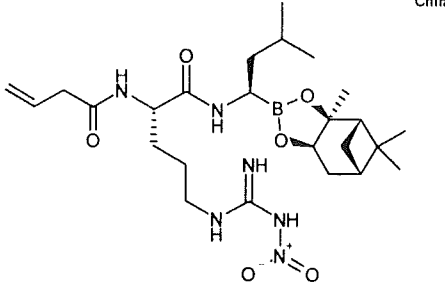
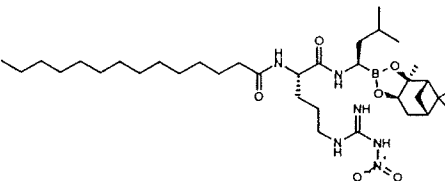
D.3.84		Nome químico: (RS)-2-(4-Clorofenil)propionamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 633,6
D.3.85		Nome químico: (2S)-2-Metilbutanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 551,8
D.3.86		Nome químico: (4RS)-1-[(1,1-Dimetiletóxi)carbonil]-piperidine-4-carboxamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 678,4

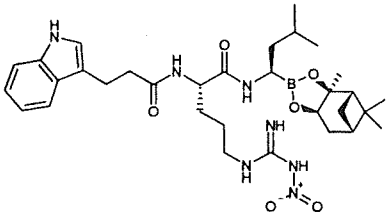
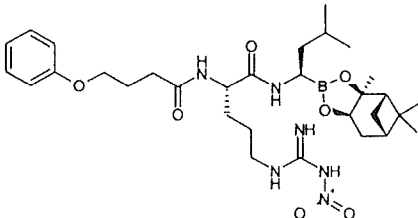
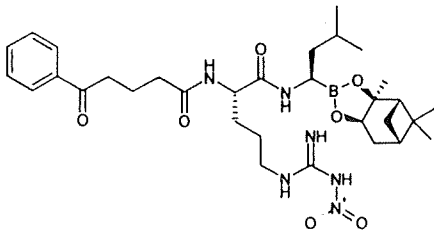
D.3.87		Nome químico: (RS)-4-Metiloctanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 607,3
D.3.88		Nome químico: 2-Fluoro-5-metilbenzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 603,2
D.3.89		Nome químico: 2-(Biciclo[2.2.1]hept-2-il)acetamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 603,8

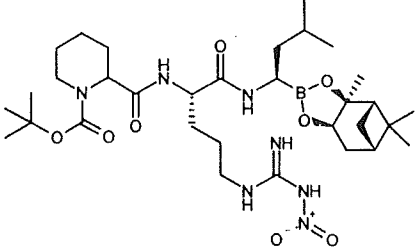
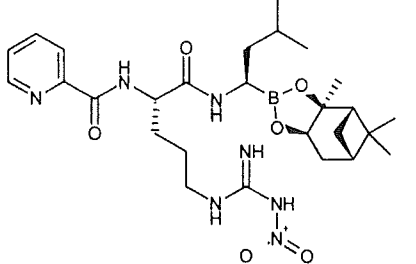
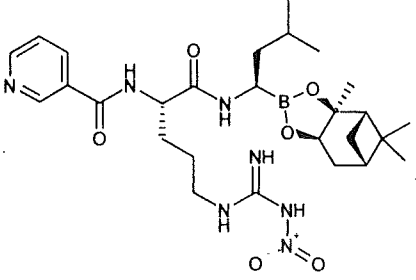
D.3.90		Nome químico: Ciclopropanocarboxamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 535,3
D.3.91		Nome químico: 4-Etoxibenzoamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 615,2
D.3.92		Nome químico: (E)-3-(4-Bromofenil)acrilamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 675,1

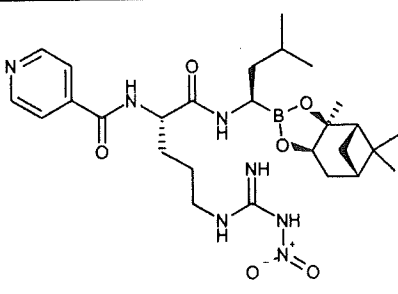
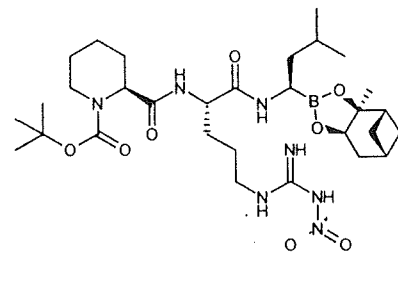
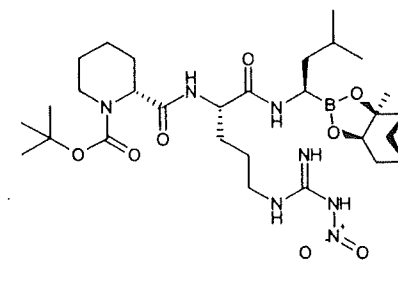
D.3.93		Nome químico: (2S)-2-(6-Metoxinaftalen-2-il)-propanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 679,3
D.3.94		Nome químico: 3-Fluoro-4-metoxibenzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 619,5
D.3.95		Nome químico: 4-Fluoro-3-metilbenzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 603,2

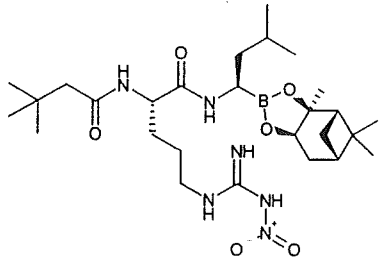
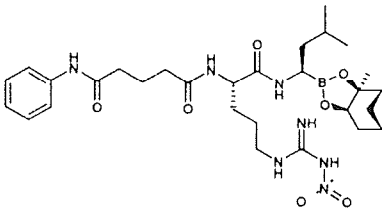
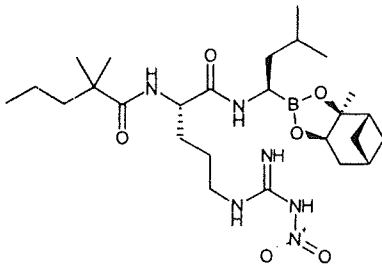
D.3.96		Nome químico: Ácido non-2-enóico amida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH⁺ 605,3
D.3.97		Nome químico: (E)-3-(Naftalen-2-il)acrilamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH⁺ 647,3
D.3.98		Nome químico: Quinolina-2-carboxamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH⁺ 622,3

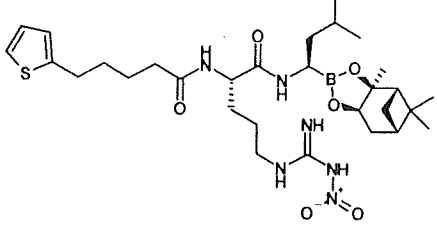
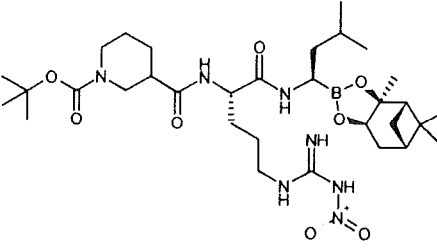
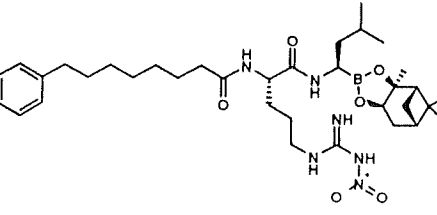
D.3.99		Nome químico: 1-(4-Metoxifenil)-ciclopropanocarboxamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]] Dados analíticos: MS: MH+ 641,4
D.3.101		Nome químico: 3-Butenamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]] Dados analíticos: MS: MH+ 535,0
D.3.102		Nome químico: Tetradecanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]] Dados analíticos: MS: MH+ 677,3

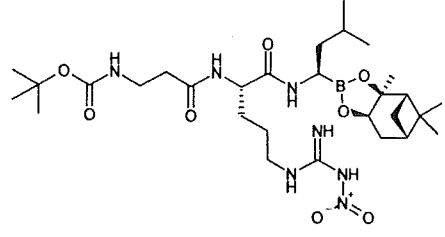
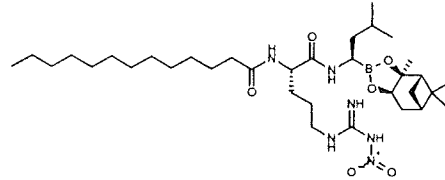
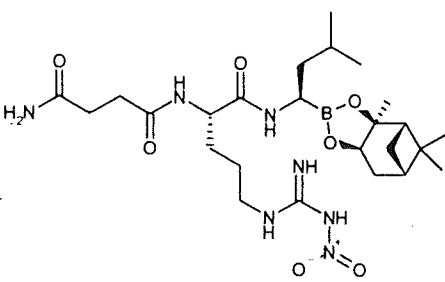
D.3.103		Nome químico: 3-(1H-Indol-3-il)-propanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 638,2
D.3.104		Nome químico: 4-Fenoxibutanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 628,9
D.3.105		Nome químico: 5-Oxo-5-fenil-pentanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 641,1

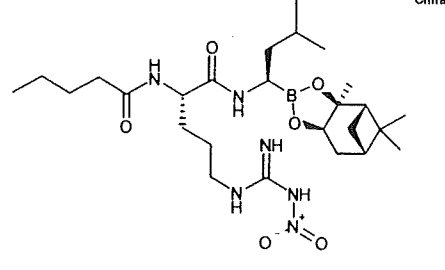
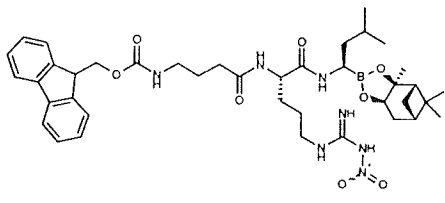
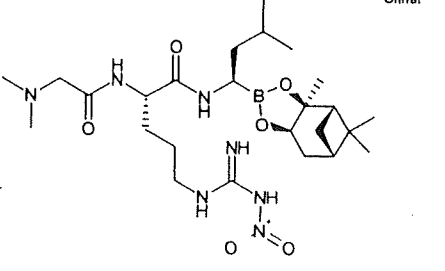
D.3.106		Nome químico: (2RS)-1-((1,1-dimetiletóxi)carbonil)-piperidina-2-carboxamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 678,2
D.3.107		Nome químico: Piridina-2-carboxamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 572,1
D.3.108		Nome químico: Piridina-3-carboxamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 572,1

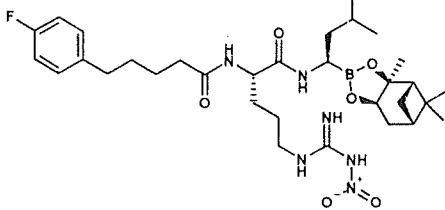
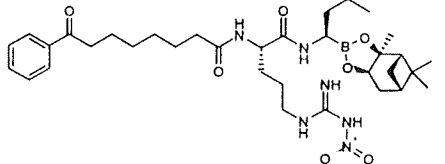
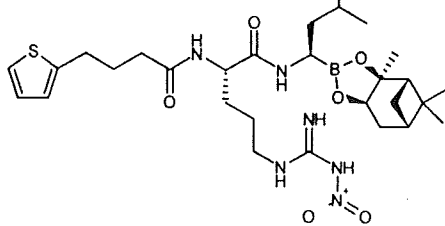
D.3.109	 Chiral	Nome químico: Piridina-4-carboxamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 572,5
D.3.110	 Chiral	Nome químico: (2S)-1-((1,1-dimetiletóxi)carbonil)-piperidine-2-carboxamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 678,1
D.3.111	 Chiral	Nome químico: (2R)-1-((1,1-Dimetiletóxi)carbonil)-piperidine-2-carboxamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 678,2

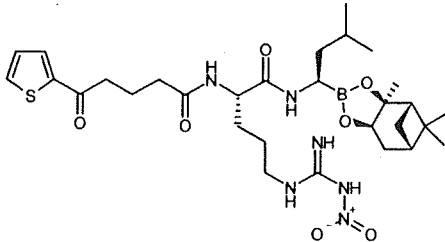
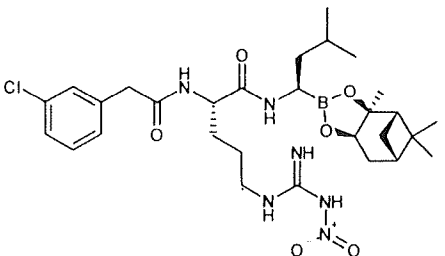
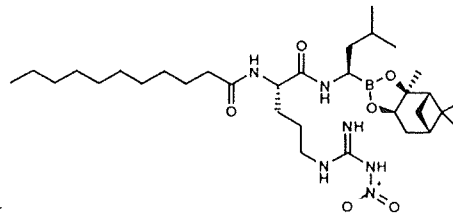
D.3.112	 Chiral	Nome químico: 3,3-Dimetil- butanamida, N-[(1S)-1- [[[(1R)-1- [(3aS,4S,6S,7aR)- hexaidro-3a,5,5- trimetil-4,6-metano- 1,3,2-benzodioxaborol- 2-il]-3-metilbutil] amino]carbonil]-4- [[imino(nitroamino)meti l]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 565,0
D.3.113	 Chiral	Nome químico: 4- [(Fenilamino)carbonil]b utanamida, N-[(1S)-1- [[[(1R)-1- [(3aS,4S,6S,7aR)- hexaidro-3a,5,5- trimetil-4,6-metano- 1,3,2-benzodioxaborol- 2-il]-3- metilbutil]amino]carbon il]-4- [[imino(nitroamino)meti l]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 656,2
D.3.114	 Chiral	Nome químico: 2,2- Dimetilpentanamida, N- [(1S)-1-[[[(1R)-1- [(3aS,4S,6S,7aR)- hexaidro-3a,5,5- trimetil-4,6-metano- 1,3,2-benzodioxaborol- 2-il]-3- metilbutil]amino]carbon il]-4- [[imino(nitroamino)meti l]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 579,2

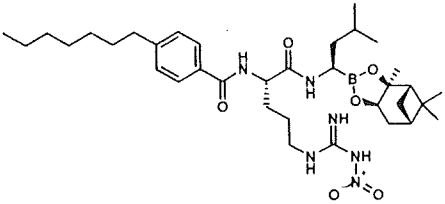
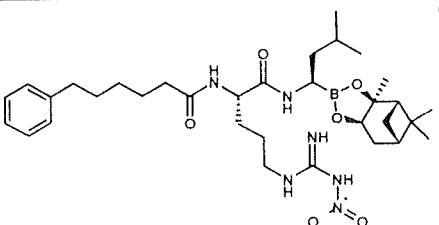
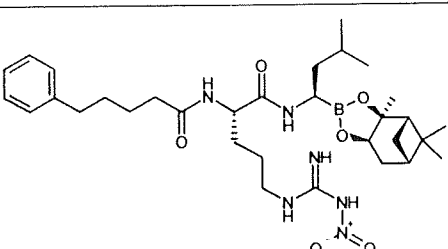
D.3.115		Nome químico: 5-Tiofen-2-il-pentanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH⁺ 633,2
D.3.116		Nome químico: (3RS)-1-((1,1-dimetiletóxi)carbonil)-piperidina-3-carboxamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH⁺ 678,0
D.3.117		Nome químico: 8-Fenil-octanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH⁺ 669,1

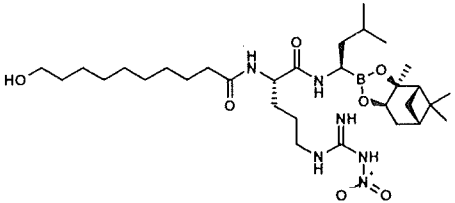
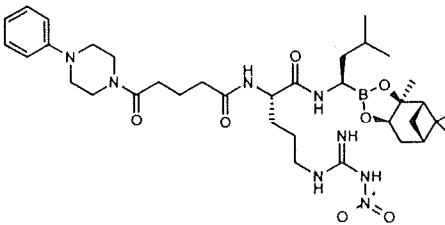
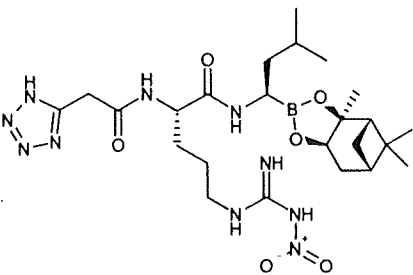
D.3.118		Nome químico: 3-[[[(1,1-Dimetiletóxi)carbonil]amino]propanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 638,2
D.3.119		Nome químico: Tridecanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 663,3
D.3.120		Nome químico: Succinamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 566,1

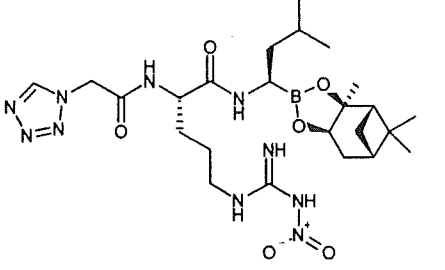
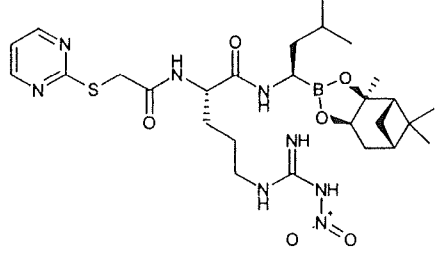
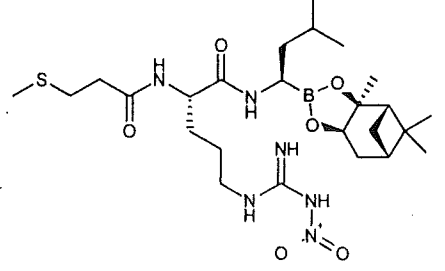
D.3.121	 Chiral	Nome químico: Pentanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 551,2
D.3.122	 Chiral	Nome químico: [[[(9H-Fluoren-9-il)metóxi]carbonil]amino]butanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 775,3
D.3.123	 Chiral	Nome químico: 2-(Dimetilamino)acetamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 552,5

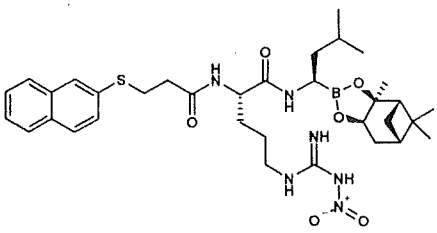
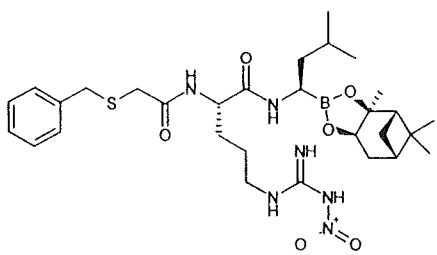
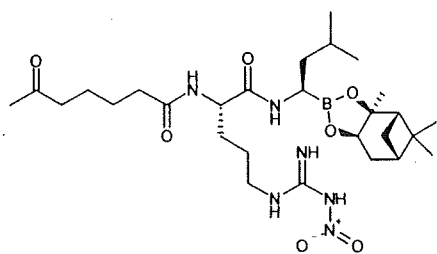
D.3.124		Nome químico: 5-(4-Fluorofenil)- pentanamida, N-[(1S)-1- [[[(1R)-1- [(3aS,4S,6S,7aR)- hexaidro-3a,5,5- trimetil-4,6-metano- 1,3,2-benzodioxaborol- 2-il]-3- metilbutil]amino]carbon il]-4- [[imino(nitroamino)meti l]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 645,2
D.3.125		Nome químico: 8-Oxo-8- feniloctanamida, N- [(1S)-1-[[[(1R)-1- [(3aS,4S,6S,7aR)- hexaidro-3a,5,5- trimetil-4,6-metano- 1,3,2-benzodioxaborol- 2-il]-3- metilbutil]amino]carbon il]-4- [[imino(nitroamino)meti l]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 683,1
D.3.126		Nome químico: 4-(Tiofen-2- il)butanamida, N-[(1S)- 1-[[[(1R)-1- [(3aS,4S,6S,7aR)- hexaidro-3a,5,5- trimetil-4,6-metano- 1,3,2-benzodioxaborol- 2-il]-3- metilbutil]amino]carbon il]-4- [[imino(nitroamino)meti l]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 619,0

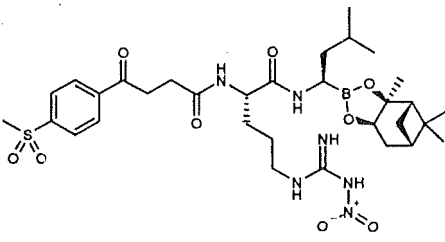
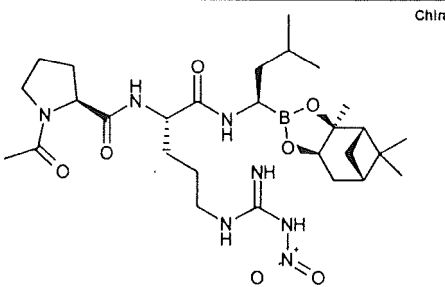
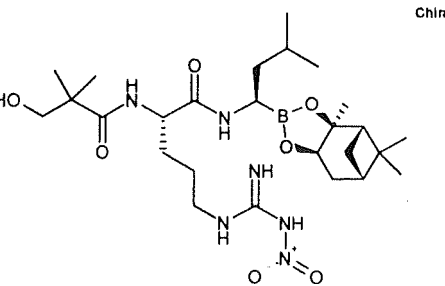
D.3.127		Nome químico: 5-Oxo-5-(tiofen-2-il)pentanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH⁺ 647,1
D.3.128		Nome químico: 2-(3-Clorofenil)acetamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 619,1
D.3.129		Nome químico: Undecanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 635,2

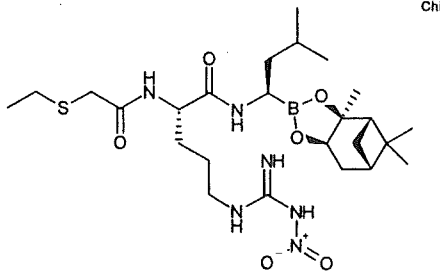
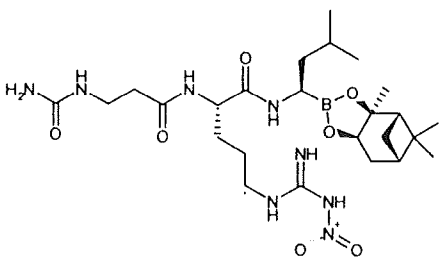
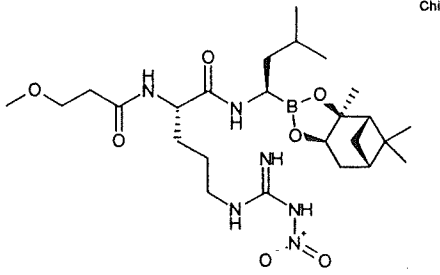
D.3.130		Nome químico: 4-Heptilbenzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 669,6
D.3.131		Nome químico: 6-Fenilexanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 641,5
D.3.132		Nome químico: 5-Fenilpentanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 627,5

D.3.133		Nome químico: 10-Hidroxidecanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 637,7
D.3.134		Nome químico: 5-Oxo-5-(4-fenilpiperazin-1-il)pentanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 725,4
D.3.135		Nome químico: 2-(1H-Tetrazol-5-il)acetamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 577,0

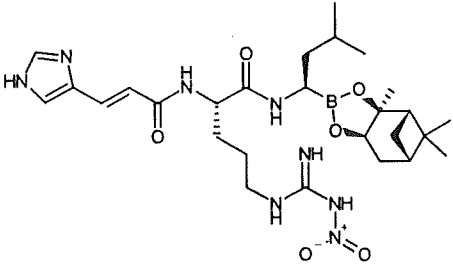
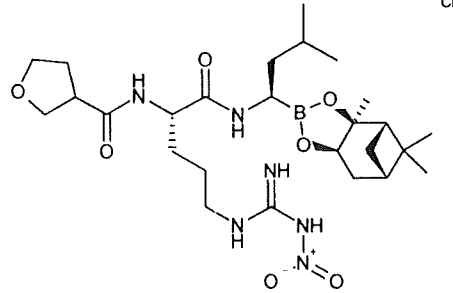
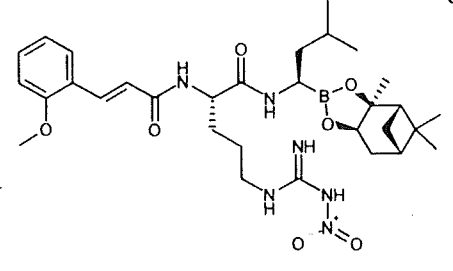
D.3.136		Nome químico: 2-(Tetrazol-1-il)acetamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 576,9
D.3.137		Nome químico: 2-(Pirimidin-2-ilsulfanil)acetamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 618,9
D.3.138		Nome químico: 3-Metilsulfanilpropanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 569,4

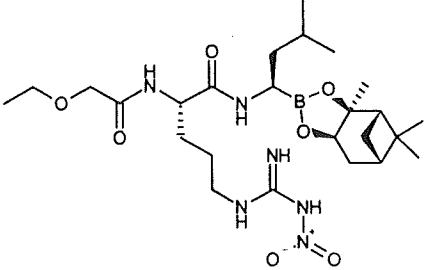
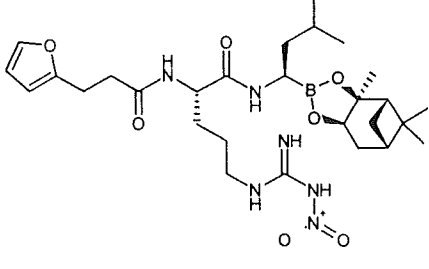
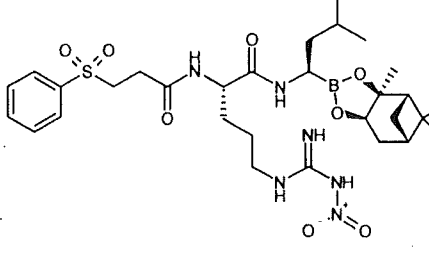
D.3.139		Nome químico: 3-(Naftalen-2-ilsulfanil)-propanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 681,5
D.3.140		Nome químico: 2-[(Fenilmetil)sulfanil]acetamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 631,5
D.3.141		Nome químico: 6-Oxoeptanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 593,5

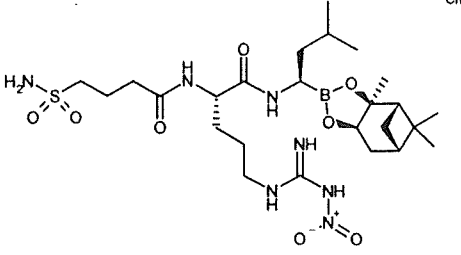
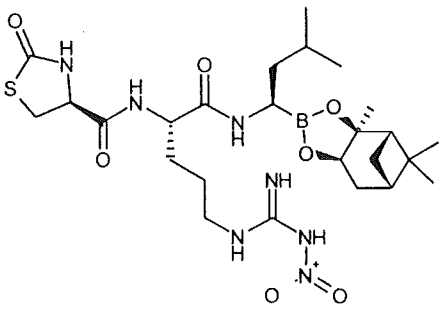
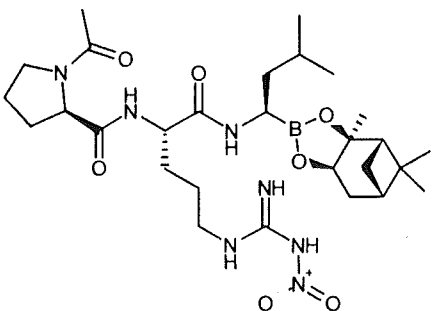
D.3.142		Nome químico: 4-(4-Metanossulfonilfenil)-4-oxobutanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 705,0
D.3.143		Nome químico: (2S)-1-Acetilpirrolidina-2-carboxamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 605,9
D.3.144		Nome químico: 3-Hidroxy-2,2-dimetilpropanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 566,9

D.3.145		Nome químico: 2-Etilsulfanilacetamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 569,8
D.3.146		Nome químico: 3-Ureidopropanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 581,5
D.3.147		Nome químico: 3-Metoxipropanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 552,9

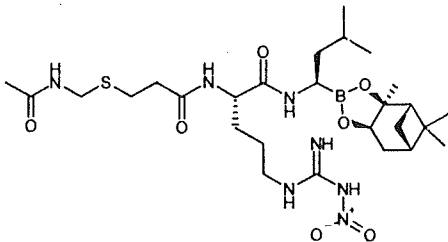
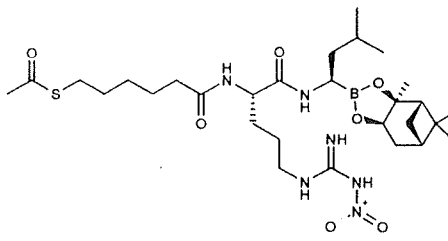
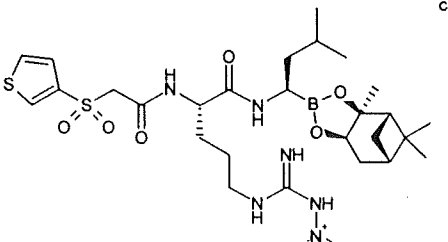
D.3.148		Nome químico: 2-Metilsulfanilacetamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 555,
D.3.149		Nome químico: 3H-Imidazol-4-carboxamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 561,0
D.3.150		Nome químico: 7-Oxo-octanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 607,1

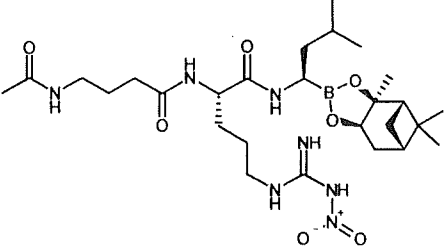
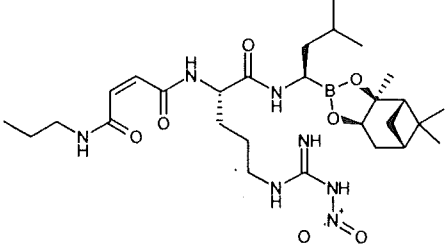
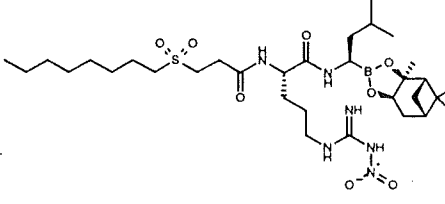
D.3.151		Nome químico: (E)-3-(Imidazol-4-il)acrilamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 587,4
D.3.152		Nome químico: (RS)-Tetraidrofuran-3-carboxamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 565,3
D.3.153		Nome químico: (E)-3-(2-Metoxifenil)acrilamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 627,7

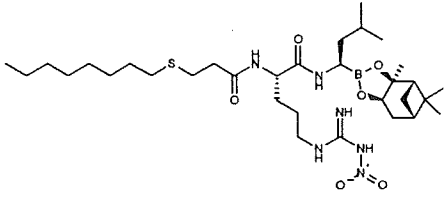
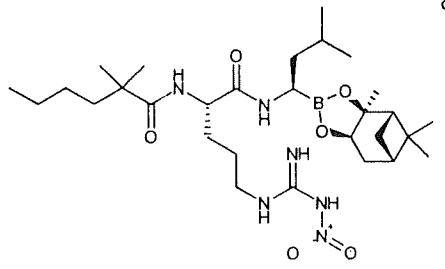
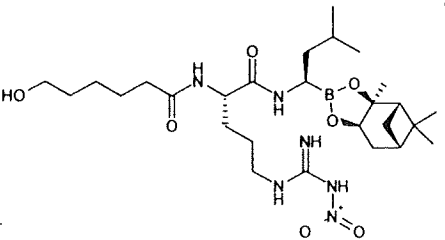
D.3.154		Nome químico: 2-Etoxiacetamida, N- [(1S)-1-[[[(1R)-1- [(3aS,4S,6S,7aR)- hexaidro-3a,5,5- trimetil-4,6-metano- 1,3,2-benzodioxaborol- 2-il]-3- metilbutil]amino]carbon il]-4- [[imino(nitroamino)meti l]amino]butil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 553,0
D.3.155		Nome químico: 3-Furan-2-il- propanamida, N-[(1S)-1- [[[(1R)-1- [(3aS,4S,6S,7aR)- hexaidro-3a,5,5- trimetil-4,6-metano- 1,3,2-benzodioxaborol- 2-il]-3- metilbutil]amino]carbon il]-4- [[imino(nitroamino)meti l]amino]butil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 589,5
D.3.156		Nome químico: 3- (Benzenossulfonil)propa namida, N-[(1S)-1- [[[(1R)-1- [(3aS,4S,6S,7aR)- hexaidro-3a,5,5- trimetil-4,6-metano- 1,3,2-benzodioxaborol- 2-il]-3- metilbutil]amino]carbon il]-4- [[imino(nitroamino)meti l]amino]butil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 663,0

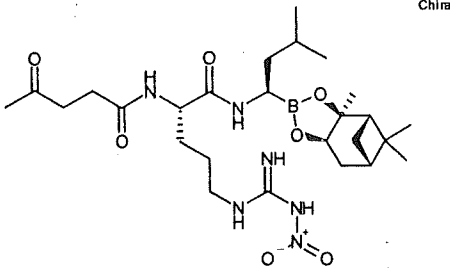
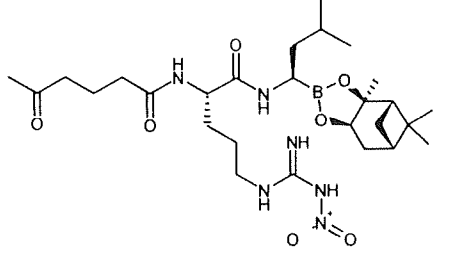
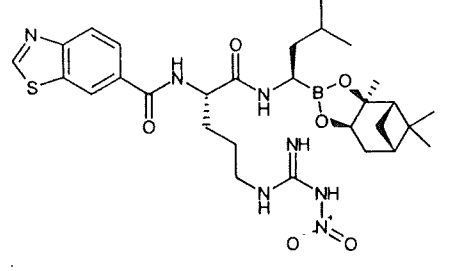
D.3.157		Nome químico: 4-Sulfamoylbutanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 615,8
D.3.158		Nome químico: (4S)-2-Oxo-1,3-thiazolidina-4-carboxamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 595,8
D.3.159		Nome químico: (2R)-1-Acetilpirrolidina-2-carboxamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 605,9

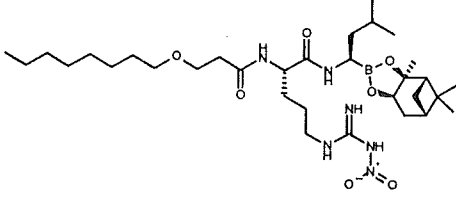
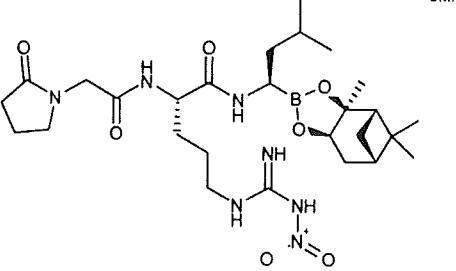
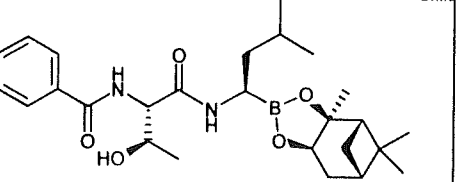
346

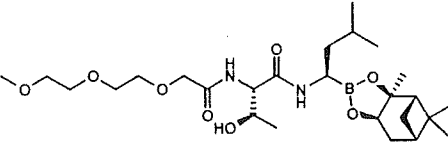
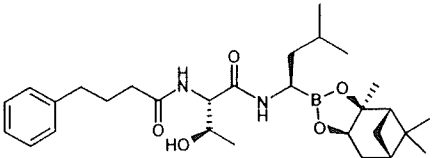
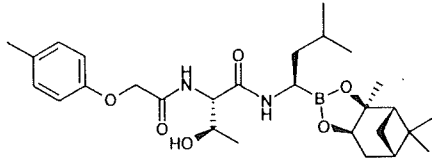
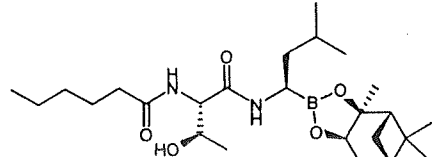
D.3.160		Nome químico: 3- [(Acetilamino)metilsulfanil]-propanamida, N- [(1S)-1-[[[(1R)-1- [(3aS,4S,6S,7aR)- hexaidro-3a,5,5- trimetil-4,6-metano- 1,3,2-benzodioxaborol- 2-il]-3- metilbutil]amino]carbonil]-4- [[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 626,0
D.3.161		Nome químico: 6- (Acetilsulfanil)hexanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1- [(3aS,4S,6S,7aR)- hexaidro-3a,5,5- trimetil-4,6-metano- 1,3,2-benzodioxaborol- 2-il]-3- metilbutil]amino]carbonil]-4- [[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 638,9
D.3.162		Nome químico: (2-Tiofeno-2-sulfonil)acetamida, N- [(1S)-1-[[[(1R)-1- [(3aS,4S,6S,7aR)- hexaidro-3a,5,5- trimetil-4,6-metano- 1,3,2-benzodioxaborol- 2-il]-3- metilbutil]amino]carbonil]-4- [[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 655,0

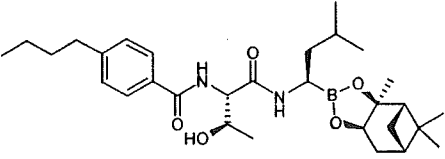
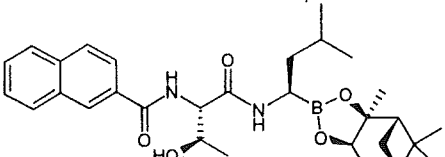
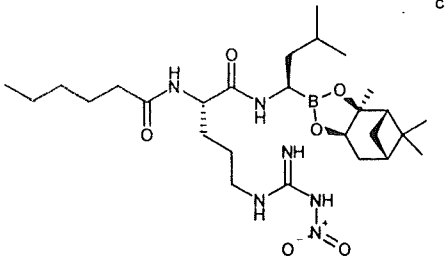
D.3.163		Nome químico: 4-(Acetilamino)butanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 593,7
D.3.164		Nome químico: (2Z)-3-(Propilaminocarbonil)-2-propenamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 606,1
D.3.165		Nome químico: 3-(Octilsulfonil)propanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 699,29

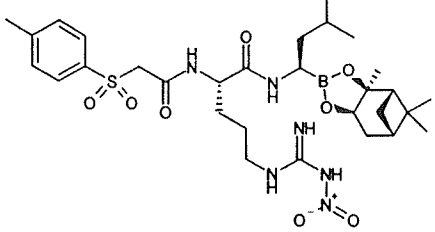
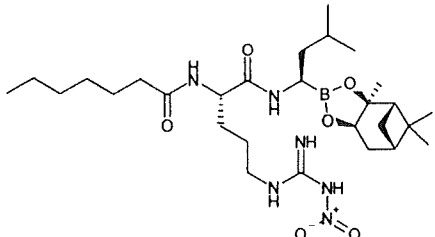
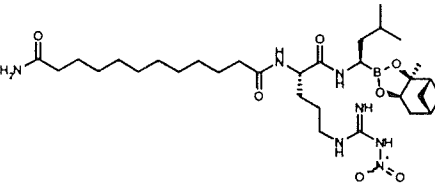
D.3.166		Nome químico: 3-(Octilsulfanil)propanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 667,35
D.3.167		Nome químico: 2,2-Dimetilexanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 593,65
D.3.168		Nome químico: 6-Hidroxiexanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 581,16

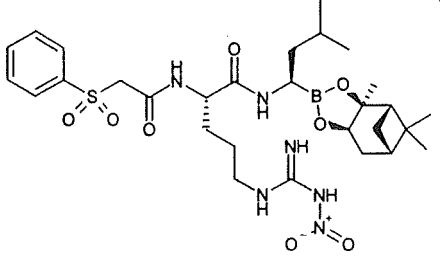
D.3.169		Nome químico: 4-Oxopentanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 565,60
D.3.170		Nome químico: 5-Oxoexanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 579,17
D.3.171		Nome químico: Benzotiazol-6-carboxamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 628,70

D.3.172		Nome químico: 3-(Octiloxi)propanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 651,33
D.3.173		Nome químico: 2-(2-Oxo-pirrolidin-1-il)-acetamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 592,75
D.3.174		Nome químico: Benzamida, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-hidroxipropil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 471,47

D.3.175		Nome químico: 2-[2-(2-Metoxietoxi)etoxi]aceta- mida, N-[(1S,2R)-1- [[[(1R)-1-[(3aS,4S, 6S,7aR)-hexaidro- 3a,5,5-trimetil-4,6- metano-1,3,2-benzo- dioxaborol-2-il]-3- metilbutil]amino]carbon il]-2-hidroxipropil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 527,12
D.3.176		Nome químico: 4-Fenilbutanamida, N- [(1S,2R)-1-[[[(1R)-1- [(3aS,4S,6S,7aR)- hexaidro-3a,5,5- trimetil-4,6-metano- 1,3,2-benzodioxaborol- 2-il]-3- metilbutil]amino]carbon il]-2-hidroxipropil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 513,10
D.3.177		Nome químico: (4-Metilfenoxi)aceta- mida, N-[(1S,2R)-1- [[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,- 7aR)-hexaidro-3a,5,5- trime-til-4,6-metano- 1,3,2-benzodioxaborol- 2-il]-3- metilbutil]amino]carbon il]-2-hidroxipropil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 515,57
D.3.178		Nome químico: Hexanamida, N- [(1S,2R)-1-[[[(1R)-1- [(3aS,4S,6S,7aR)- hexaidro-3a,5,5- trimetil-4,6-metano- 1,3,2-benzodioxaborol- 2-il]-3- metilbutil]amino]carbon il]-2-hidroxipropil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 465,40

D.3.179		Nome químico: 4-Butilbenzamida, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-hidroxiopropil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 527,16
D.3.180		Nome químico: Naftaleno-2-carboxamida, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-hidroxiopropil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 521,14
D.3.181		Nome químico: Hexanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 565,33

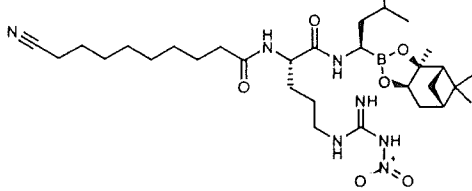
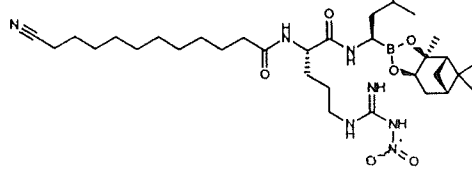
D.3.182		Nome químico: 2-(4-Metilbenzenossulfonyl)acetamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 663,30
D.3.183		Nome químico: Heptanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 579,34
D.3.184		Nome químico: 11-(Carbamoyl)undecanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 678,44

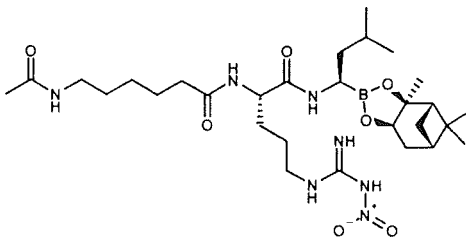
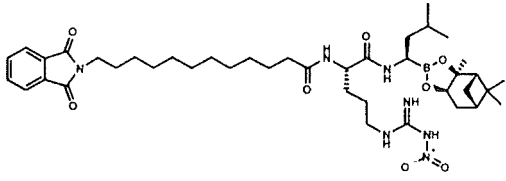
D.3.185		Nome químico: 2-(Benzenossulfonil)acetamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 649,28
---------	---	--

Outros compostos preparados de acordo com o Exemplo D.3 anterior encontram-se reportados na Tabela D-3A.

5

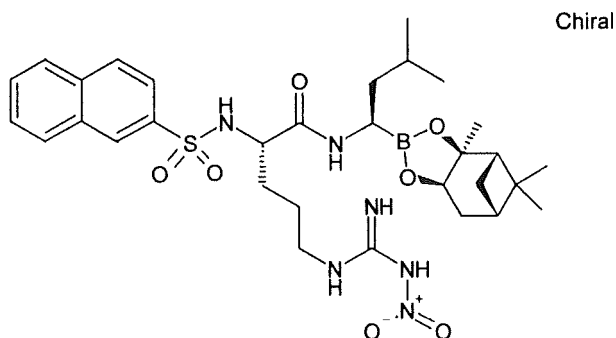
Tabela D-3A

Ex #	Estrutura	Nome químico e Dados analíticos
D.3.186		Nome químico: 9-Cianononamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH⁺ 632,5
D.3.187		Nome químico: 11-Cianoundecanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]

		Dados analíticos: MS: MH⁺ 659,7; 1H-NMR (CD-Cl₃): 7,53 (s, br, 2H); 7,36 (d, br, J=4,7 Hz, 1H); 6,88 (d, J=8,2 Hz, 1H); 4,46 (m, 1H); 4,15 (dd, J=8,5, 1,9 Hz, 1H); 3,19 (m, 2H); 2,93 (m, 1H); 2,23 (t, J=7,2 Hz, 2H); 2,21 (m, 1H); 2,09 (t, J=7,5, 2H); 2,04 (m, 1H); 1,88 (t, J=5,4 Hz, 1H); 1,77 (m, 1H); 1,69 (m, 1H); 1,64-1,43 (m, 9H); 1,40-1,26 (m, 4H); 1,26 (s, 3H); 1,24-1,12 (m, 16H); 0,80 (d, J=6,6, 3H); 0,79 (d, J=6,6, 3H); 0,73 (s, 3H).
D.3.188		Nome químico: 6-(Acetilamino)hexanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imi-no(nitroamino)metil]amino]butil]] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 622,3
D.3.189		Nome químico: 12-(1,3-Dioxo-1,3-diidro-isoindol-2-il)-dodecanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]] Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 794,42

Exemplo D.4

Naftaleno-2-sulfonamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-
[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-
1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbo-
5 nil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-.



A uma solução de sal de cloridrato de
(2S)-2-amino-5-[[imino(nitroamino)metil]-amino]-penta-
10 namida, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-
trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-
metilbutil]-, do Exemplo C.1 (70 mg, 0,14 mmol) em DCM
(4 ml), adicionaram-se TEA (0,04 ml, 0,31 mmol) e clo-
reto de naftaleno-2-sulfonil (35,1 mg, 0,16 mmol) sob
15 temperatura ambiente. Depois de agitação durante a
noite adicionou-se uma segunda parte de TEA (0,04 ml,
0,31 mmol) e cloreto de naftaleno-2-sulfonil (35,1 mg,
0,16 mmol) e deixou-se a reação sob agitação durante
mais uma noite. A mistura de reação foi então lavada
20 com K₂CO₃ aquoso saturado e a fase orgânica separada
foi concentrada para secagem. O bruto de reação foi
purificado em cartucho de SPE-SI de fase normal para

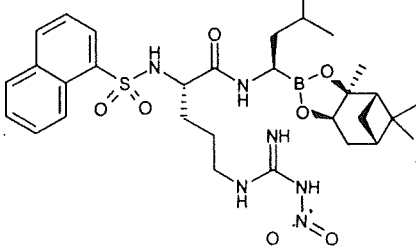
proporcionar o composto do título (64 mg, rendimento de 70%).

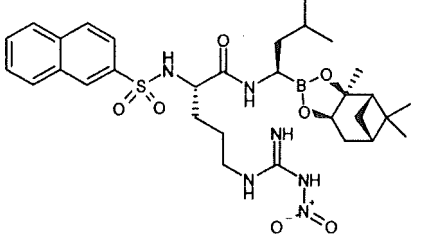
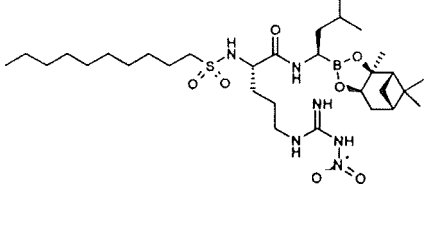
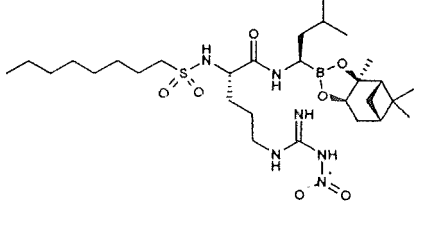
NMR (CDCl₃): 8,42 (s, br, 1H); 7,96 (dd, J=7,5, 2,2 Hz, 1H); 7,95 (d, J=8,5 Hz, 1H); 7,89 (d, br, J=7,9 Hz, 1H); 7,81 (dd, J=8,8, 1,9 Hz, 1H); 7,68-7,57 (m, 2H); 7,23 (s br, 2H); 6,23 (s br, 1H); 6,03 (d, J=8,5 Hz, 1H); 4,19 (dd, J=9,1, 2,2 Hz, 1H); 3,92 (s, br, 1H); 3,31 (m, 2H); 2,97 (m, 1H); 2,26 (m, 1H); 2,12 (m, 1H); 1,93 (t, J=5,7 Hz, 1H); 1,90-1,68 (m, 6H); 1,30 (s, 3H); 1,28 (m, 1H); 1,25 (s, 3H); 1,06 (m, 4H); 0,79 (s, 3H); 0,58 (d, J=9,4 Hz, 3H); 0,56 (d, J=9,4 Hz, 3H).

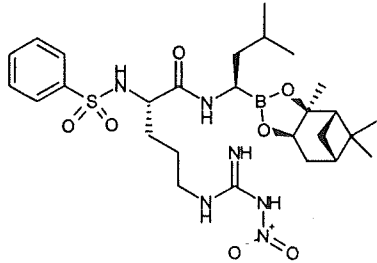
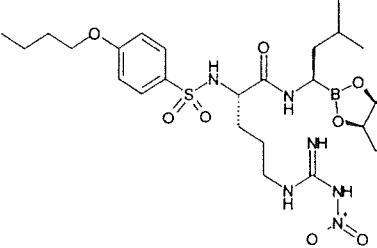
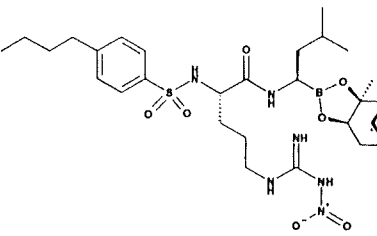
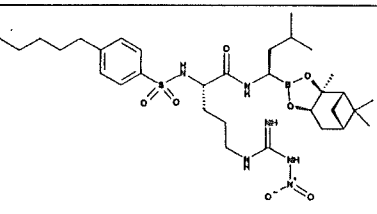
LC-MS 657.3, MH⁺, ESI POS; AQA ; spray 4 kV/skimmer: 20 V/ sonda 250 C.

Outros compostos preparados fundamentalmente de acordo com os procedimentos experimentais retro estão reportados na Tabela D-4.

Tabela D-4

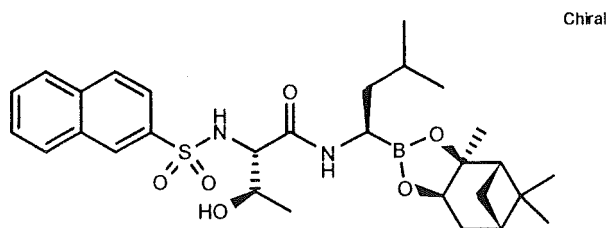
Ex #	Estrutura	Nome químico e Dados analíticos
D.4.1		Nome químico: Naftaleno-1-sulfonamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH⁺ 657,3

D.4.2		Nome químico: Naftaleno-2-sulfonamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH⁺ 657,3; ¹H-NMR (CDCl₃): 8,42 (s, br, 1H); 7,96 (dd, J=7,5, 2,2 Hz, 1H); 7,95 (d, J=8,5 Hz, 1H); 7,89 (d, br, J=7,9 Hz, 1H); 7,81 (dd, J=8,8, 1,9 Hz, 1H); 7,68-7,57 (m, 2H); 7,23 (s br, 2H); 6,23 (s br, 1H); 6,03 (d, J=8,5 Hz, 1H); 4,19 (dd, J=9,1, 2,2 Hz, 1H); 3,92 (s, br, 1H); 3,31 (m, 2H); 2,97 (m, 1H); 2,26 (m, 1H); 2,12 (m, 1H); 1,93 (t, J=5,7 Hz, 1H); 1,90-1,68 (m, 6H); 1,30 (s, 3H); 1,28 (m, 1H); 1,25 (s, 3H); 1,06 (m, 4H); 0,79 (s, 3H); 0,58 (d, J=9,4 Hz, 3H); 0,56 (d, J=9,4 Hz, 3H).
D.4.3		Nome químico: Decano-1-sulfonamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH⁺ 671,4
D.4.4		Nome químico: Octanossulfonamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]

		]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 643,4
D.4.5		Nome químico: Benzenossulfonamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: MH+ 607,3
D.4.6		Nome químico: 4-Butoxienzenossulfonamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: [M+H]+ 679,5
D.4.7		Nome químico: 4-Butil-benzenossulfonamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: [M]H+ 663,5
D.4.8		Nome químico: 4-Pentil-benzenossulfonamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] Dados analíticos: MS: [M]H+ 677,3

Exemplo D.4.9

**Naftaleno-2-sulfonamida, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-
[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-
5 1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-
metilbutil]amino]carbonil]-2-hidroxi-
propil].**



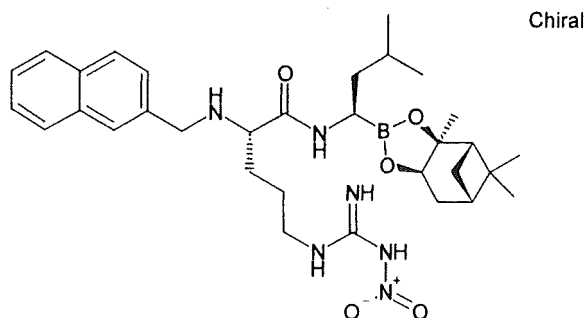
Cloreto de naftaleno-2-sulfonil (144 mg, 0,637 mmol) foi adicionado a uma solução de (2S)-amino-
10 (3R)-hidróxi-butírico amida, sal de cloridrato de N-
[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-
trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-
metilbutil]amino]-carbonil], do Exemplo C.3, e NMM
(0,175 ml, 1,59 mmol) em diclorometano anídrico, en-
15 quanto se submetia a agitação a 0°C sob nitrogênio.
Depois de 6 horas a mistura foi deixada aquecer para a
temperatura ambiente e submetida a agitação durante a
noite. Uma solução de NaHCO₃ a 10% (10 ml) foi adicio-
nada e as camadas foram separadas. A fase aquosa foi
20 ainda extraída com diclorometano (5 ml). As fases or-
gânicas foram lavadas com uma solução de NaH₂PO₄ a 20%,
secadas sobre sulfato de sódio e concentradas. O resí-
duo foi purificado por cromatografia de coluna (Sílica
gel, 25 g) eluição com uma mistura 1:1 (v/v) de hexano

e etil acetato. O produto foi obtido na forma de um sólido vítreo branco (219 mg, rendimento de 74%), mas continha ainda uma certa quantidade de pinanodiol. Uma amostra desse produto (160 mg) foi triturada com uma
5 mistura de dietil éter (3 ml) e hexano (3 ml) para proporcionar o produto puro na forma de um sólido branco (80 mg, rendimento de 27%). P.f. 147-149°C.

¹H NMR (DMSO-d₆): 8,40 (1H, s); 8,28-8,22 (1H, m); 8,11 (1H, d, J=7,7); 8,05 (1H, d, J=8,7); 8,01 (1H, d, J=7,8); 7,81 (1H, dd, J=8,7, 1,7); 7,75 (1H, s br,);
10 7,72-7,61 (2H, m); 4,84 (1H, s br,); 4,03 (1H, dd, J=8,5, 1,7); 3,82-3,72 (2H, m); 2,41-2,33 (1H, m); 2,20-2,10 (1H, m); 2,02-1,93 (1H, m); 1,82-1,72 (2H, m); 1,58-1,50 (1H, m); 1,36-1,24 (1H, m); 1,20 (3H, s);
15 1,18 (3H, s); 0,99 (3H, d, J=6,1); 0,94-0,82 (2H, m); 0,77 (3H, s); 0,63 (3H, d, J=7,1); 0,61 (3H, d, J=7,1).

Exemplo D.5

(2S)-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2-naftilmetil)-amino]-pentanamida, N-[(1R)-1-
20 [(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil].



Fez-se passar uma solução de (2S)-2-amino-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]pentanamida, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]-, sal de clo-
5 ridrato do Exemplo C.1 (88 mg, 0,175 mmol) em MeOH (4 ml) através de um cartucho ISOLUTE PSA a fim de se obter o material de partida na forma de uma base livre. A uma solução da base livre em MeOH (4 ml), adiciona-
10 ram-se 2-naftaldeído (45 mg, 0,28 mmol) e NaCNBH₃ (18 mg, 0,28 mmol) sob temperatura ambiente; adicionou-se AcOH até que o pH da solução foi 4-5. A mistura de reação foi submetida a agitação durante a noite, então adicionou-se H₂O (1 ml) e a solução resultante foi con-
15 centrada; o resíduo, dissolvido em AcOEt, foi lavado com salmoura e a fase orgânica foi concentrada para secagem. Purificação por cromatografia instantânea de sílica gel (DCM/MeOH/NH₄OH, 97,5/2,5/0,25) do bruto de reação, proporcionou o composto desejado (30 mg, rendi-
20 mento de 28%).

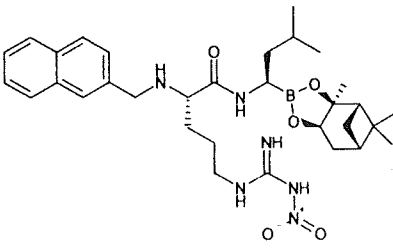
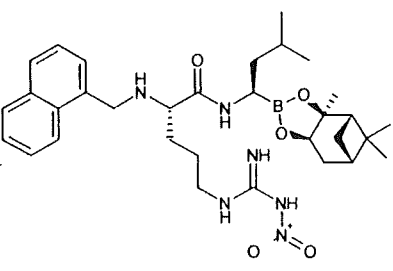
NMR (CDCl₃+D₂O): 7,81 (m, 3H); 7,71 (s, br, 1H); 7,52-7,38 (m, 3H); 4,66 (s, br, 1H); 4,27 (dd, J=8,8, 1,9 Hz, 1H); 3,91 e 3,83 (ABq, 2H); 3,39-3,11 (m, 3H); 2,30 (m, 1H); 2,13 (m, 1H); 1,98-1,45 (m, 8H); 1,45 (m, 2H);
25 1,38 (s, 3H); 1,23 (s, 3H); 1,22 (m, 1H); 0,91 (d, J=6,3 Hz, 6H); 0,81 (s, 3H).

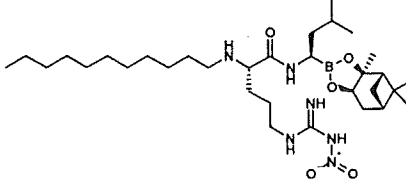
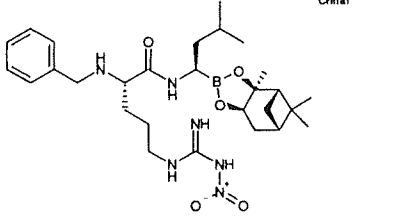
LC-MS 607.1, MH⁺. ESI POS; AQA ; spray 4 kV/escumadeira: 20 V/sonda 250 C.

Outros compostos preparados fundamentalmente de acordo com os procedimentos experimentais anteriores estão reportados na Tabela D-5.

Tabela D-5

5

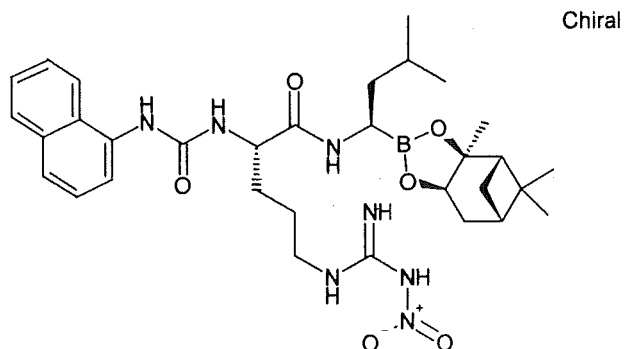
Ex #	Estrutura	Nome químico e Dados analíticos
D.5.1		Nome químico: (2S)-4- [[Imino(nitroamino)metil]amino]]-2-[(2-naftilmetil)-amino]- pentanamida, N-[(1R)-1- [(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro- 3a,5,5-trimetil-4,6-metano- 1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3- metilbutil] Dados analíticos: MS: MH+ 607,1; 1H-NMR (CDCl3+D2O): 7,81 (m, 3H); 7,71 (s, br, 1H); 7,52-7,38 (m, 3H); 4,66 (s, br, 1H); 4,27 (dd, J=8,8, 1,9 Hz, 1H); 3,91 e 3,83 (ABq, 2H); 3,39- 3,11 (m, 3H); 2,30 (m, 1H); 2,13 (m, 1H); 1,98-1,45 (m, 8H); 1,45 (m, 2H); 1,38 (s, 3H); 1,23 (s, 3H); 1,22 (m, 1H); 0,91 (d, J=6,3 Hz, 6H); 0,81 (s, 3H).
D.5.2		Nome químico: (2S)-4- [[Imino(nitroamino)metil]amino]]-2-[(1-naftilmetil)-amino]- pentanamida, N-[(1R)-1- [(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro- 3a,5,5-trimetil-4,6-metano- 1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3- metilbutil] Dados analíticos: MS: MH+ 607,2

D.5.3		Nome químico: (2S)-4- [[imino(nitroamino)metil]amino]]-2-[undecilamino]- pentanamida, N-[(1R)-1- [(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro- 3a,5,5-trimetil-4,6-metano- 1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3- metilbutil] Dados analíticos: MS: MH⁺ 621,2
D.5.4		Nome químico: (2S)-4- [[imino(nitroamino)metil]amino]]-2-[(fenilmetil)amino]- pentanamida, N-[(1R)-1- [(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro- 3a,5,5-trimetil-4,6-metano- 1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3- metilbutil] Dados analíticos: MS: MH⁺ 557,2

Exemplo D.6

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-N'-(1-naftil) uréia.

5



A uma solução de (2S)-2-amino-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-pentanamida, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-

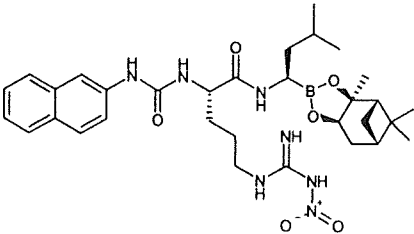
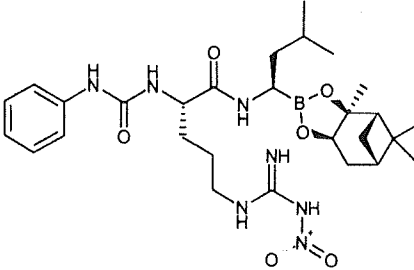
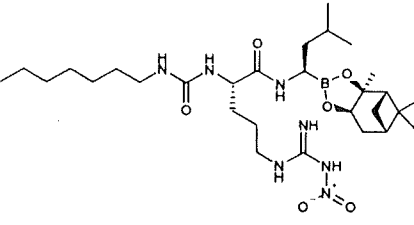
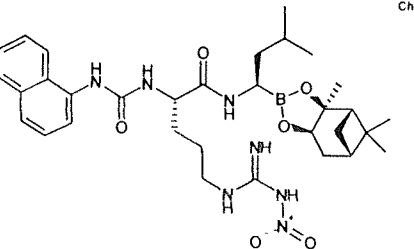
1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]-, foram adicionados sal de cloridrato do Exemplo C.1 (50 mg, 0,10 mmol) em CH₃CN (4 ml), TEA (0,014 ml, 0,10 mmol) e nafenaleno-1-isocianato (0,014 ml, 0,10 mmol) sob temperatura ambiente. A mistura de reação foi submetida a agitação durante 4 horas e então concentrada para secagem. O resíduo dissolvido em DCM foi lavado com H₂O: a camada orgânica foi separada e o solvente removido sob vácuo. Purificação por cromatografia instantânea de sílica gel (DCM 95, MeOH 5) proporcionou o composto do título na forma de um pó branco (60 mg, rendimento de 94%).

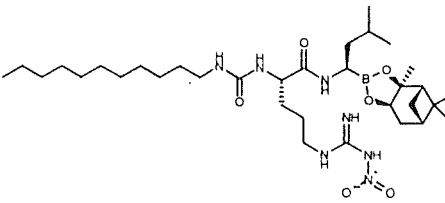
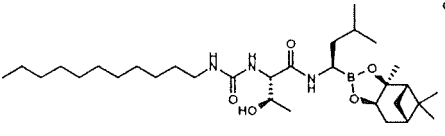
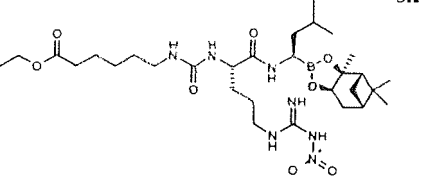
NMR (CDCl₃): 8,08 (s, br, 1H); 7,98 (m, 1H); 7,79 (m, 2H); 7,57 (d, J=8,2 Hz, 1H); 7,51-7,35 (m, 4H); 7,36 (d, J=7,5 Hz, 1H); 7,17 (s, br, 1H); 6,67 (d, br, J=6,6 Hz, 1H); 4,49 (m, 1H); 4,20 (dd, J=8,5, 1,9 Hz, 1H); 3,39 (m, 1H); 3,20 (m, 1H); 3,04 (m, 1H); 2,26 (m, 1H); 2,08 (m, 2H); 1,93 (t, J=5,6 Hz, 1H); 1,89-1,55 (m, 7H); 1,39 (m, 1H); 1,32 (s, 3H); 1,31 (m, 1H); 1,21 (s, 3H); 1,20 (m, 1H); 0,85 (d, J=6,0 Hz, 6H); 0,79 (s, 3H).

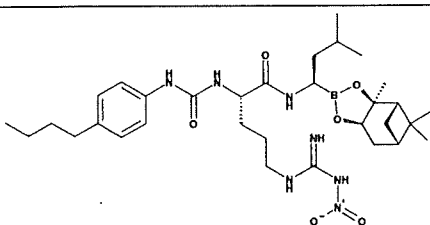
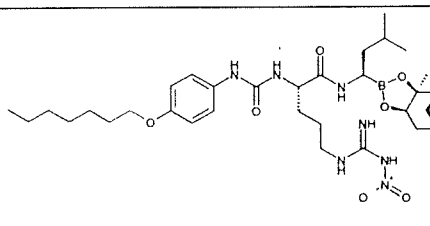
LC-MS 636,3, MH⁺. ESI POS; AQA; spray 4 kV/escumadeira: 20 V/sonda 250°C.

Outros compostos preparados fundamentalmente de acordo com os procedimentos experimentais anteriores estão reportados na Tabela D-6.

Tabela D-6

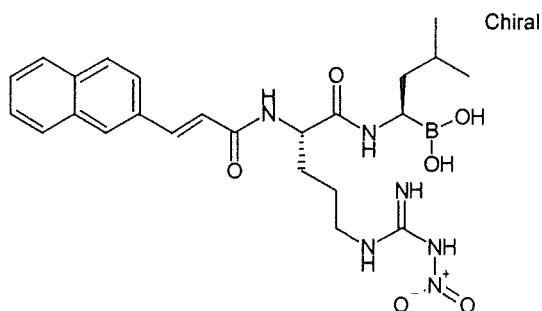
Ex #	Estrutura	Nome químico e Dados analíticos
D.6.1		Nome químico: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-N'-(2-naftil) uréia Dados analíticos: MS: MH+ 636,4
D.6.2		Nome químico: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-N'-fenil uréia Dados analíticos: MS: MH+ 586.3
D.6.3		Nome químico: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-N'-heptil uréia Dados analíticos: MS: MH+ 608,4
D.6.4		Nome químico: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-N'-(1-naftil) uréia

		Dados analíticos: MS: MH+ 636,3; 1H-NMR (CDCl₃): 8,08 (s, br, 1H); 7,98 (m, 1H); 7,79 (m, 2H); 7,57 (d, J=8,2 Hz, 1H); 7,51-7,35 (m, 4H); 7,36 (d, J=7,5 Hz, 1H); 7,17 (s, br, 1H); 6,67 (d, br, J=6,6 Hz, 1H); 4,49 (m, 1H); 4,20 (dd, J=8,5, 1,9 Hz, 1H); 3,39 (m, 1H); 3,20 (m, 1H); 3,04 (m, 1H); 2,26 (m, 1H); 2,08 (m, 2H); 1,93 (t, J=5,6 Hz, 1H); 1,89-1,55 (m, 7H); 1,39 (m, 1H); 1,32 (s, 3H); 1,31 (m, 1H); 1,21 (s, 3H); 1,20 (m, 1H); 0,85 (d, J=6,0 Hz, 6H); 0,79 (s, 3H).
D.6.5		Nome químico: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amin]o]butil]-N'-undeciluréia Dados analíticos: MS: MH+ 664,4
D.6.6		Nome químico: N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-hidroxipropil]-N'-undeciluréia Dados analíticos: MS: [MH]+ 564,40
D.6.7		Nome químico: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amin]o]butil]-N'-undeciluréia

		[[imi- no(nitroamino)metil]amino]but il]-N'-[5- (etoxicarbonil)pentil] uréia Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 652,40
D.6.8		Nome químico: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1- [(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro- 3a,5,5-trimetil-4,6-metano- 1,3,2-benzodioxaborol-2-il]- 3-metilbutil]amino]carbonil]- 4- [[imi- no(nitroamino)metil]amino]but il]-N'-(4-butilfenil) uréia Dados analíticos: MS: [M]⁺H⁺ 642,5
D.6.9		Nome químico: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1- [(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro- 3a,5,5-trimetil-4,6-metano- 1,3,2-benzodioxaborol-2-il]- 3-metilbutil]amino]carbonil]- 4- [[imi- no(nitroamino)metil]amino]but il]-N'-(4-heptiloxilfenil) uréia Dados analíticos: MS: [M]⁺H⁺ 700,7

Exemplo D.7

Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)
metil]amino]-2-[[(E)-3-(naftalen-2-il)prop-2-
enoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-.



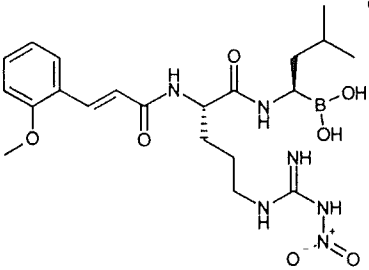
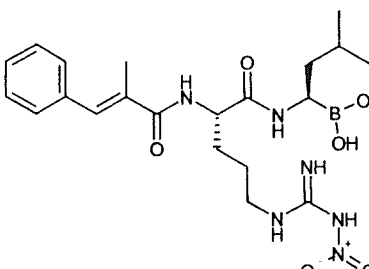
A uma suspensão de PS-HOBT (1-hidroxibenzotriazol-6-sulfonamídometil polistireno, 277 mg, 0,31 mmol, carga de 1,12 mmol/g) em DCM (6 ml) e 5 DMF (0,6 ml), foram adicionados ácido 3-naftalen-2-il-acrílico (91,2 mg, 0,46 mmol), DIC (Diisopropilcarbodiimida, 0,22 ml, 1,40 mmol) e DIPEA (0,05 ml, 0,19 mmol). A suspensão foi submetida a agitação durante 3 horas sob temperatura ambiente e então a resina foi 10 filtrada sob nitrogênio e lavada várias vezes com DMF (3 x 5 ml), DCM (3x5 ml), DMF (3x5 ml) e THF (3x5 ml). A resina bem secada foi colocada em suspensão em DCM (6 ml) e DMF (0,6 ml) e adicionaram-se [(1R)-1-[[[(2S)-2-amino-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-ácido borônico, sal de 15 cloridrato do Exemplo C.2 (50 mg, 0,14 mmol) e DIPEA (0,06 ml, 0,20 mmol). A mistura de reação foi submetida a agitação durante a noite sob temperatura ambiente. A resina foi removida por filtração e lavada com DMF 20 (10 ml) e DCM (2 ml) e o solvente foi concentrado para secagem. Purificação do composto bruto por cartucho de ISOLUTE SPE-SI de fase normal (DCM 1, MeOH 1), proporcionou o composto do título (25 mg, rendimento de 35%).

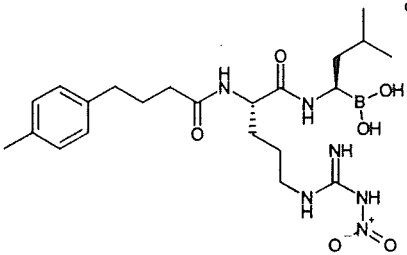
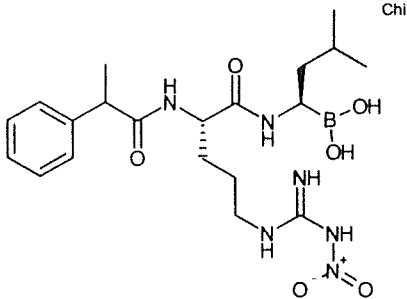
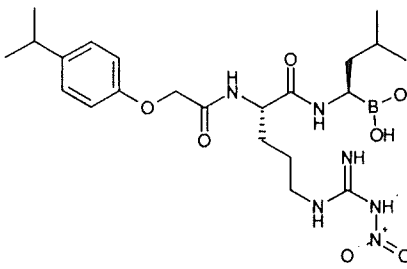
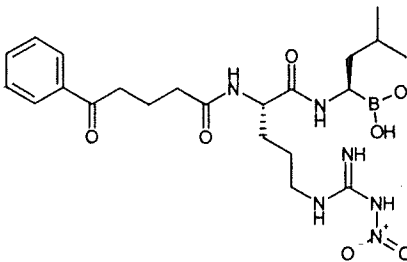
NMR (DMSO+D₂O, 343 K): 8,06 (s, 1H); 7,95 (d, J=9,0 Hz, 1H); 7,94 (m, 2H); 7,72 (d, 1H); 7,61 (d, J=14,9 Hz, 1H); 7,55 (d, J=9,0 Hz, 1H); 7,55 (m, 2H); 6,89 (d, J=14,9 Hz, 1H); 4,40 (m, 1H); 3,30-3,10 (m, 3H); 1,82 (m, 1H); 1,73-1,53 (m, 4H); 1,50-1,32 (m, 2H); 0,87 (d, J=6,1 Hz, 3H); 0,86 (d, J=6,1 Hz, 3H).

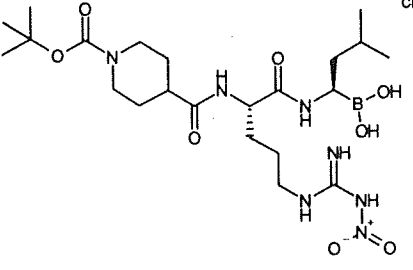
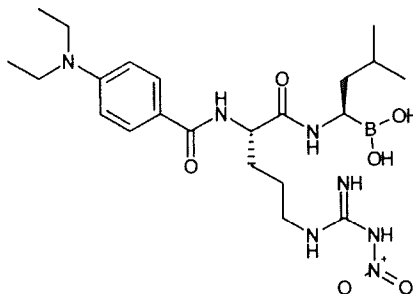
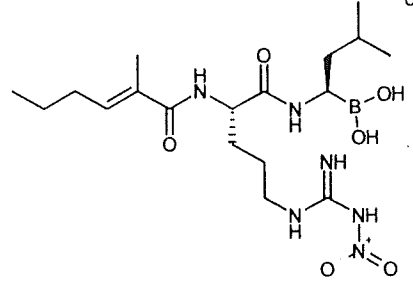
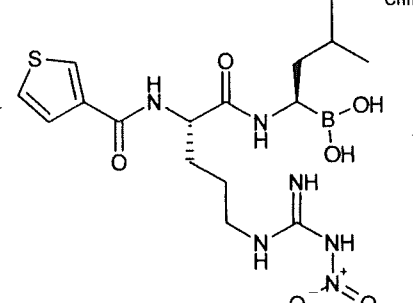
LC-MS 495,0, [M-18]H⁺. ESI POS; AQA ; spray 5 kV/escumadeira: 15 V/ sonda 250°C.

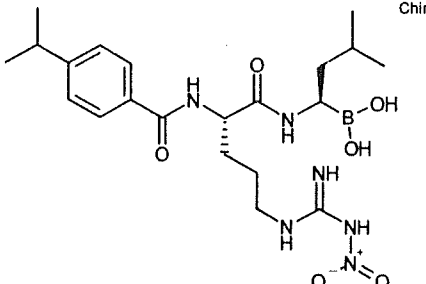
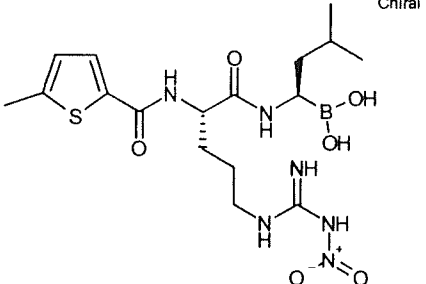
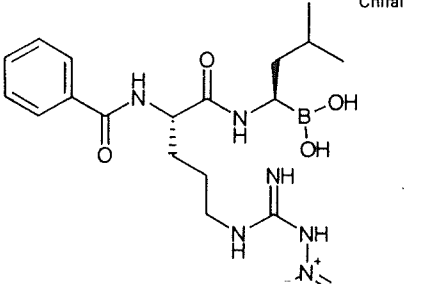
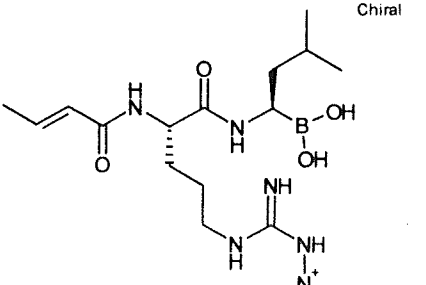
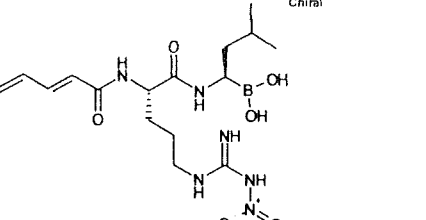
Outros compostos preparados fundamentalmente de acordo com os procedimentos experimentais anteriores estão reportados na Tabela D-7.

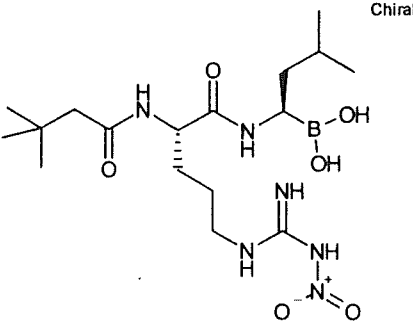
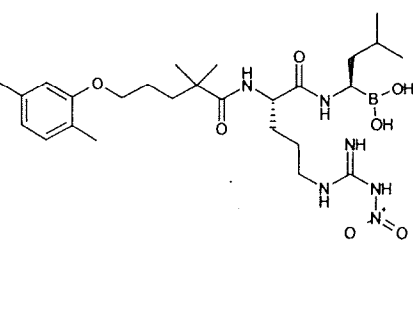
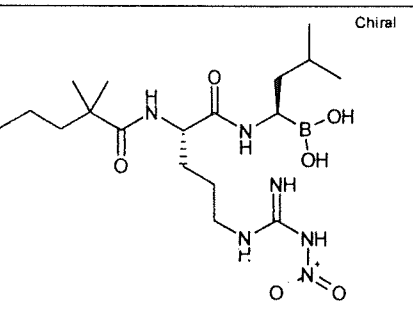
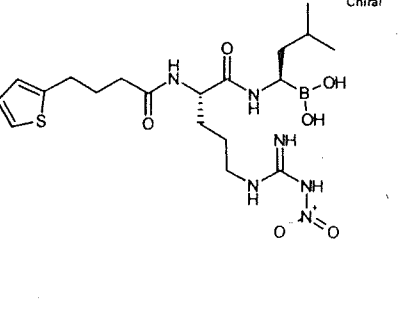
Tabela D-7

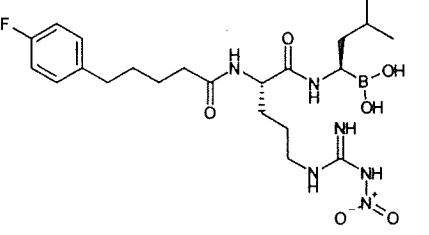
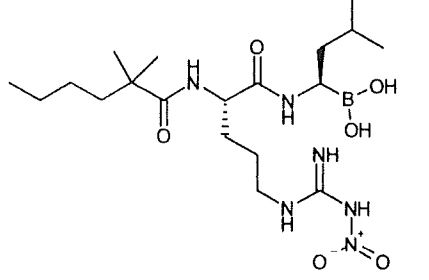
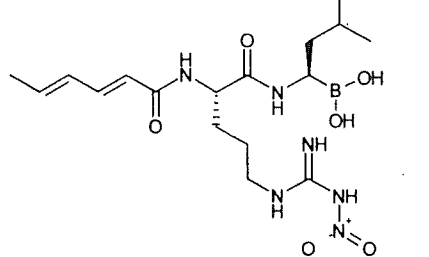
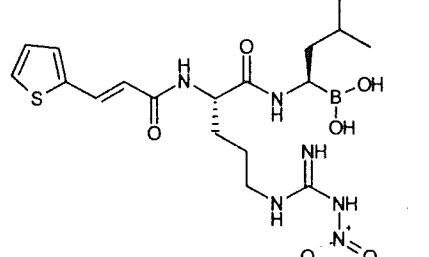
Ex #	Estrutura	Nome químico e Dados analíticos
D.7.1		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[[(2E)-3-(2-metoxifenil)-1-oxoprop-2-enil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: MH⁺ 475.0
D.7.2		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[[(E)-2-metil-3-fenilacril]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 458,0

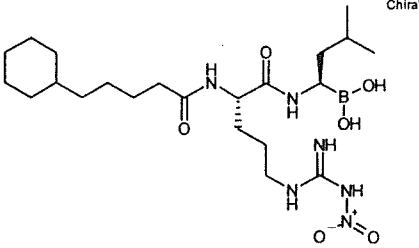
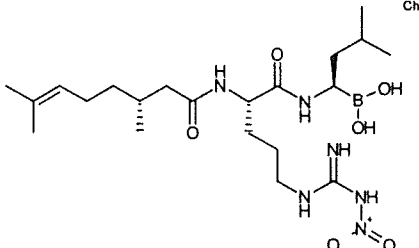
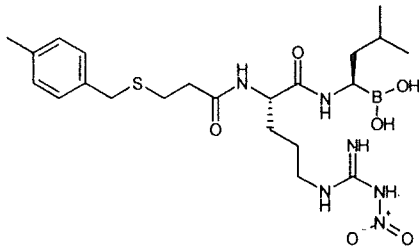
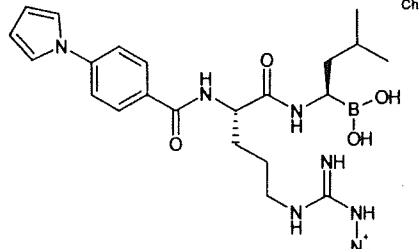
D.7.3		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(4-(4-metilfenil)butanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 474,0
D.7.4		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2RS)-2-phenilpropanoate]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 447,2
D.7.5		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2-(4-isopropilfenóxi)acetil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 491,5
D.7.6		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(5-oxo-5-phenilpentanoate]amino)-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 489,5

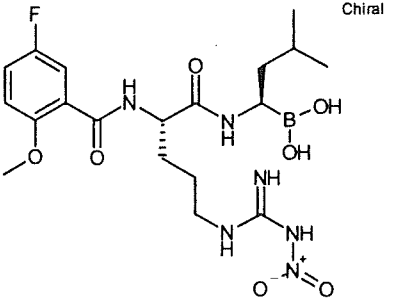
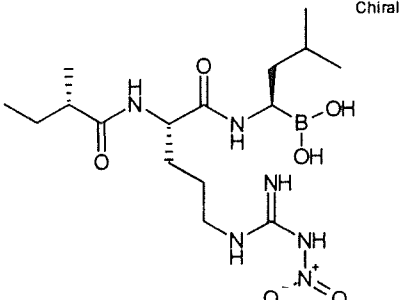
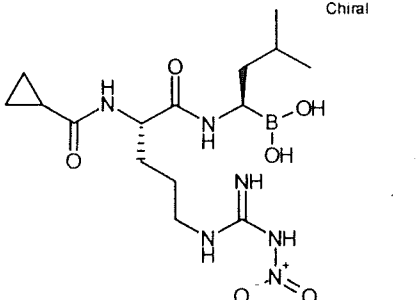
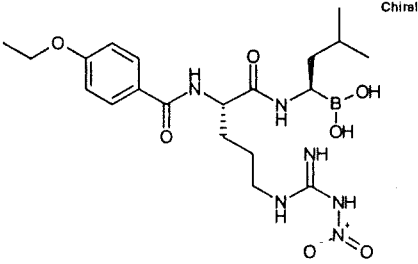
D.7.7		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[[(4RS)-1-[(1,1-dimetiletóxi)carbonil]piperidina-4-carbonil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 526,1
D.7.8		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(4-dietilaminobenzoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 508,1
D.7.9		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(E)-2-metilex-2-enoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 443,0
D.7.10		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(tiofen-3-carbonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 425,6

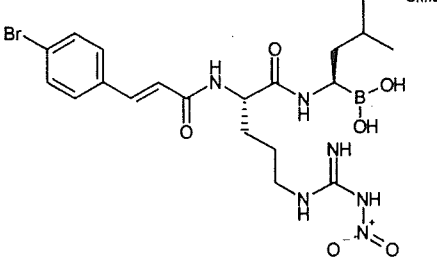
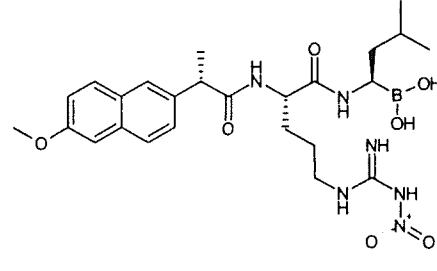
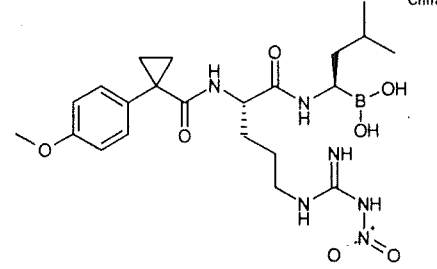
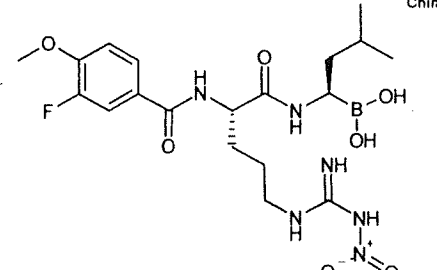
D.7.11		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(4-isopropilbenzoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 461,3
D.7.12		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(5-metiltiofeno-2-carbonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 439,3
D.7.13		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(benzoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 419,4
D.7.14		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(E)-2-butenoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 383,2
D.7.15		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(E)-penta-2,4-dienoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]

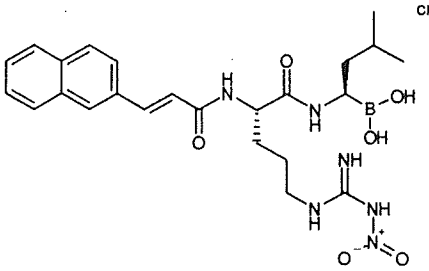
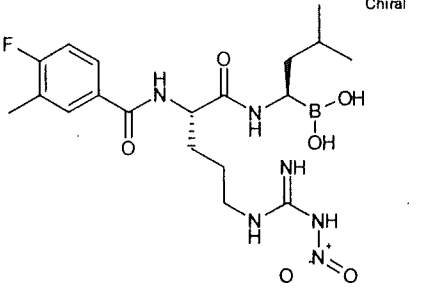
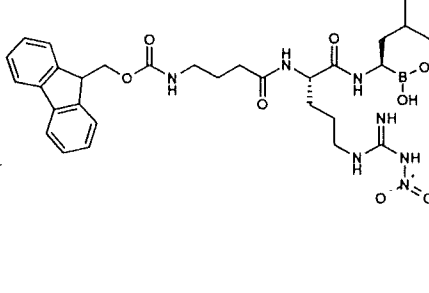
		oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 395,4
D.7.16		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(3,3-dimetilbutanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 413,0
D.7.17		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[5-(2,5-dimetilfenóxi)-2,2-dimetilpentanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 547,2
D.7.18		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2,2-dimetilpentanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 427,5
D.7.19		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[4-(tiofen-2-il)butanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 467,5

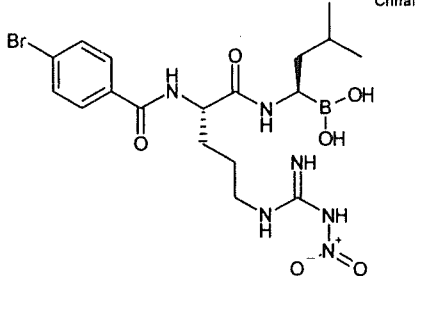
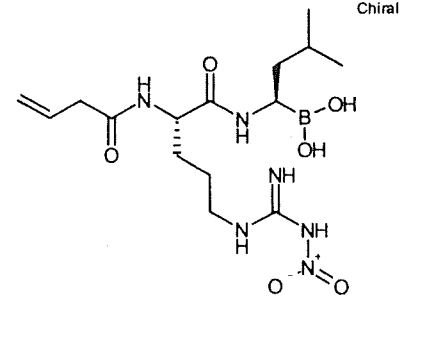
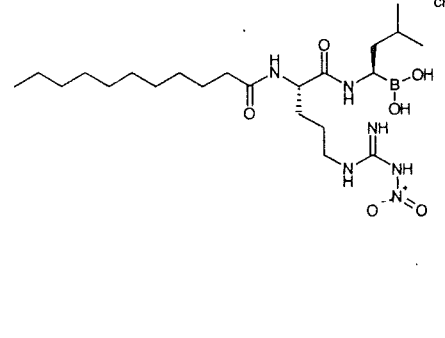
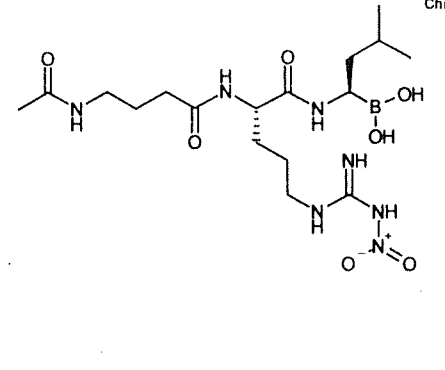
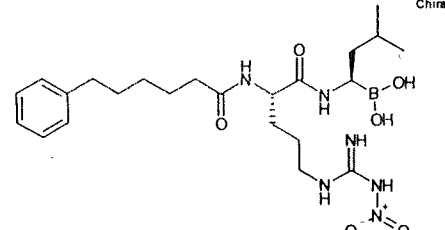
D.7.20		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[5-(4-fluorofenil)pentanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 493,4
D.7.21		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2,2-dimetilexanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 441,0
D.7.22		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(hex-2,4-enoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 409,3
D.7.23		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[3-(tiofen-2-il)propenoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 451,4

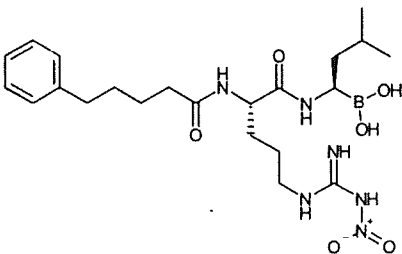
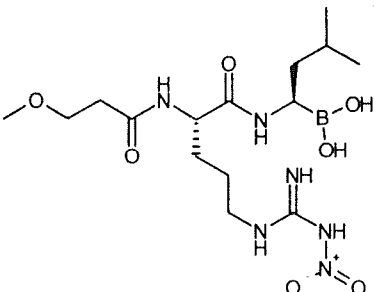
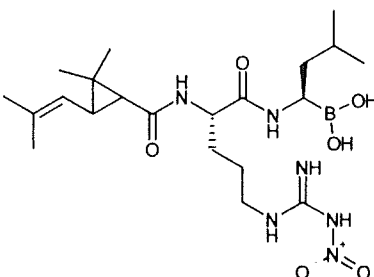
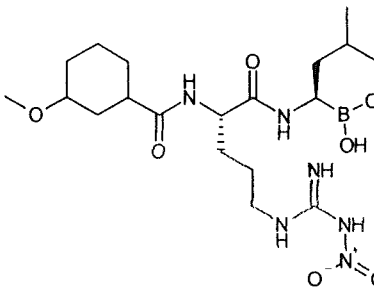
D.7.24		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1- [[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amin o]-2-[(5- cicloexilpentanoil)amino]-1- oxopentil]amino]-3- metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 481,1
D.7.25		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1- [[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amin o]-2-[(3R)-3,7-dimetiloct-6- enoil)amino]-1- oxopentil]amino]-3- metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 467,3
D.7.26		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1- [[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amin o]-2-[[3-[(4- metilbenzil)sulfanil]propanoi l]amino]-1-oxopentil]amino]- 3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 507,0
D.7.27		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1- [[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amin o]-2-[(4-pirrol-1- ilbenzoil)amino]-1- oxopentil]amino]-3- metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 484,4

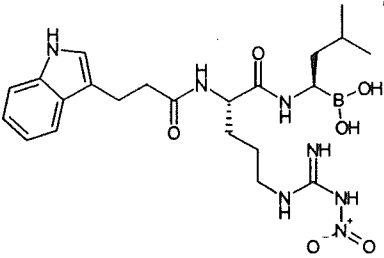
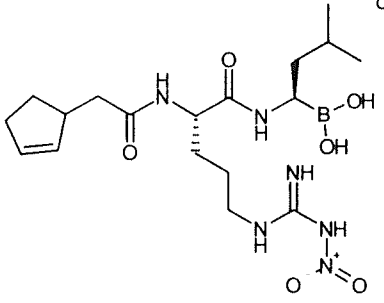
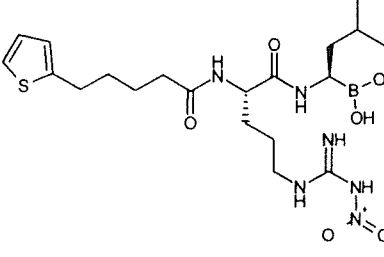
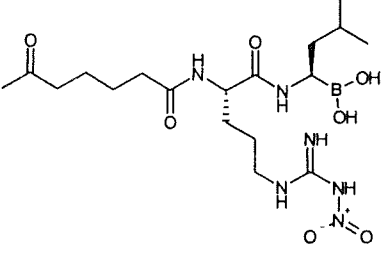
D.7.28		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(5-fluoro-2-metóxibenzoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 466,9
D.7.29		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2S)-2-metilbutanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 399,0
D.7.30		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(ciclopropanocarbonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 383,0
D.7.31		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(4-etóxibenzoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 463,5

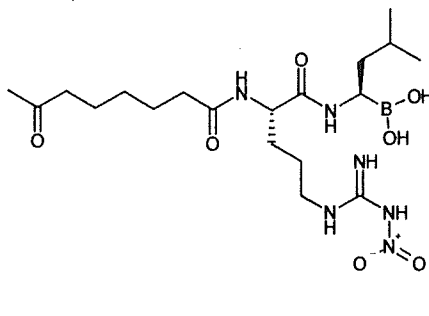
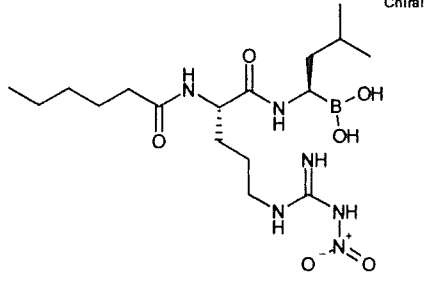
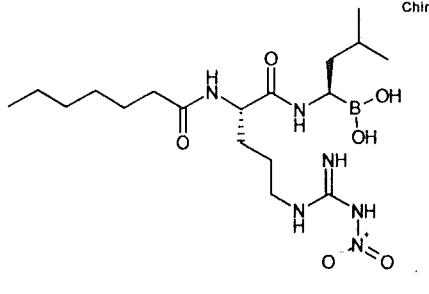
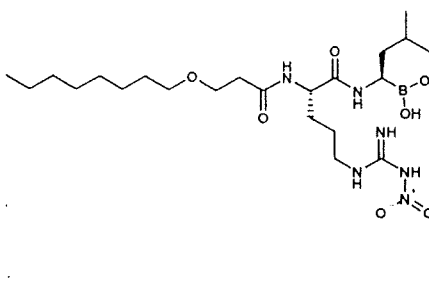
D.7.32		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(E)-3-(4-bromofenil)prop-2-enoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 523,6
D.7.33		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2S)-2-(6-metóxinaftalen-2-il)-propanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 527,5
D.7.34		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[1-(4-metoxifenil)-cyclopropanecarbonil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 489,4
D.7.35		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(3-fluoro-4-metóxi)benzoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 466,9

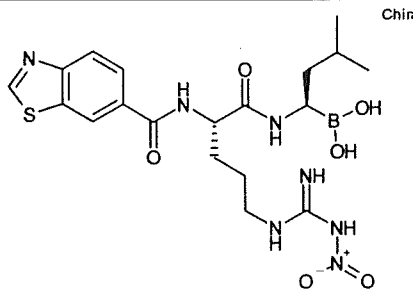
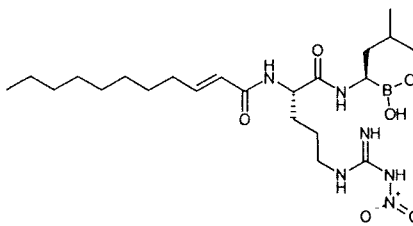
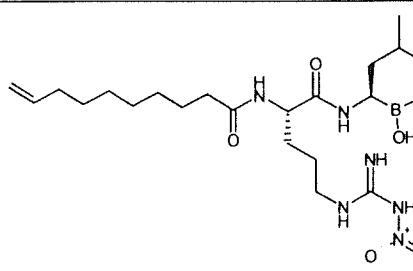
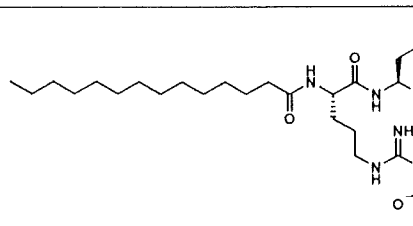
D.7.36		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[[(E)-3-(naphthalen-2-il)prop-2-enil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 495,0; 1H-NMR: (DMSO-D₂O, 343 K): 8,06 (s, 1H); 7,95 (d, J=9,0 Hz, 1H); 7,94 (m, 2H); 7,72 (d, 1H); 7,61 (d, J=14,9 Hz, 1H); 7,55 (d, J=9,0 Hz, 1H); 7,55 (m, 2H); 6,89 (d, J=14,9 Hz, 1H); 4,40 (m, 1H); 3,30-3,10 (m, 3H); 1,82 (m, 1H); 1,73-1,53 (m, 4H); 1,50-1,32 (m, 2H); 0,87 (d, J=6,1 Hz, 3H); 0,86 (d, J=6,1 Hz, 3H).
D.7.37		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[[(4-fluoro-3-metilbenzil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 451,3
D.7.38		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[[[[(9H-fluoren-9-il)metóxi]carbonil]amino]buta noil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 622,2

D.7.39	 Chiral	Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(4-bromobenzoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 497,1
D.7.40	 Chiral	Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(3-butenoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 383,2
D.7.41	 Chiral	Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(undecanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 483,4
D.7.42	 Chiral	Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[4-(acetilamino)butanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 442,2
D.7.43	 Chiral	Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(6-phenylhexanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-

		Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 489,27
D.7.44		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(5-fenilpentanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]- Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 475,23
D.7.45		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(3-metóxiopropanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]- Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 401,16
D.7.46		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[2,2-dimetil-3-(2-metilpropenil)-ciclopropanecarbonil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]- Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 465,29
D.7.47		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(3-metóxicicloexanocarbonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]- Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 455,57

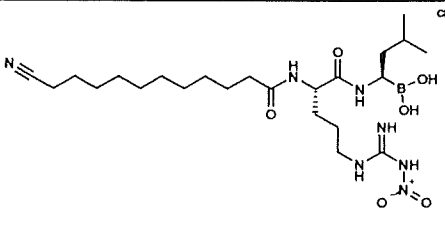
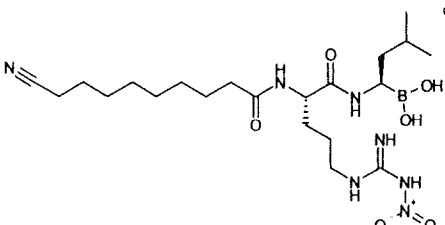
D.7.48	 Chiral	Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[3-(1H-indol-3-yl)-propanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]- Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 486,24
D.7.49	 Chiral	Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(RS)-2-ciclopent-2-enil-acetil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 422,99
D.7.50	 Chiral	Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(5-thiophen-2-yl)-pentanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 481,19
D.7.51	 Chiral	Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(6-oxo-heptanoil]amino)-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 441,24

D.7.52		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(7-oxo-octanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 455,47
D.7.53		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(hexanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 413,06
D.7.54		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(heptanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 427,14
D.7.55		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(3-octiloxi-propanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 499,17

D.7.56	 Chiral	Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(benzotiazol-6-carbonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 476,31
D.7.57	 Chiral	Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(undec-2-enoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 481,41
D.7.58	 Chiral	Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(9-decenoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 467,31
D.7.59	 Chiral	Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(tetradecanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 525,10

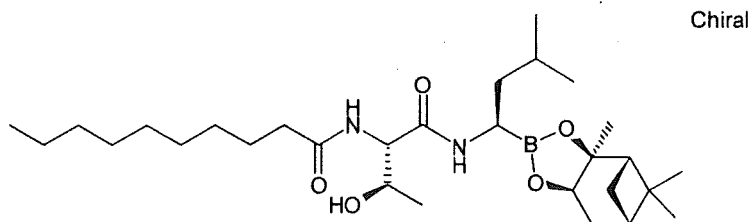
Outros compostos preparados de acordo com o procedimento retro para o Exemplo D.7 estão reportados na Tabela D-7A.

Tabela D-7A

Ex #	Estrutura	Nome químico e Dados analíticos
D.7. 60		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1- [[(2S)-5- [[imi- no(nitroamino)metil]amino]-2- [(11-cianoundecanoil)amino]- 1-oxopentil]amino]-3- metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H+ 508,5
D.7. 61		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1- [[(2S)-5- [[imi- no(nitroamino)metil]amino]-2- [(9-cianononanoil)amino]-1- oxopentil]amino]-3- metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H+ 480,1

Exemplo D.8

Decanamida, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-
5 hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-hidroxi-
propil]-



10 Ácido decanóico (220 mg, 1,28 mmol, 1,2 equiv.) foi dissolvido em DMF seco (15 ml) sob temperatura ambiente, TBTU (410 mg, 1,28 mmol, 1,2 equiv.) foi

adicionado e a solução resultante foi submetida a agitação durante 10'. A mistura foi refrigerada a 0°-5°C, adicionou-se NMM (0,35 ml, 3,2 mmol, 3 equiv.) e então adicionou-se (2S)-amino-(3R)-hidróxi-butírico amida, N-
 5 [(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil] sal de cloridrato do Exemplo C.3 , (430 mg, 1,067 mmol, 1 equiv.). A solução foi submetida a agitação durante 2 horas, então foi vazada
 10 em água (200 ml) e extraída with etil acetato (100 ml). A camada orgânica foi lavada com as seguintes soluções: ácido cítrico a 2% (20 ml), bicarbonato de sódio a 2% (20ml), NaCl a 2% (25ml). A solução orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anídrico, filtrada e
 15 evaporada sob pressão reduzida para proporcionar 600 mg de óleo que foi purificado por cromatografia de sílica gel (etil acetato / n-hexano 1/1) para proporcionar 540 mg de sólido branco que foi colocado em suspensão durante a noite em dietil éter (5 ml) e n-hexano (20 ml).
 20 A suspensão foi filtrada para proporcionar 110 mg do sólido branco. Rendimento 20%.

Dados analíticos: p.f. 108°-110°C, TLC sílica gel (n-hexano / etil acetato 1/1 r.f. 0,33).

E.A. calculado C (66,91%), H (10,26%), N (5,38%), B (2,08%); encontrado C (66,82%), H (10,61%), N (5,35%),
 25 B (1,93%).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_H: 8,81 (1H, br); 7,68 (1H, d, J=8,80 Hz); 4,93 (1H, d, J=5,2); 4,28 (1H, dd, J=8,8, 4,3);

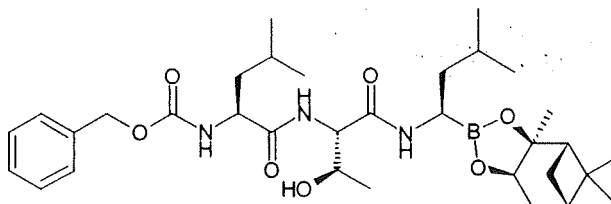
4,05 (1H, dd, J=8,6, 1,8); 3,92 (1H, m); 2,52 (1H, m);
2,20 (1H, m), 2,17 (2H, t, J=7,1); 2,00 (1H, m); 1,83
(1H, t, J=5,8); 1,78 (1H, m); 1,64 (1H, m); 1,62 (1H,
m); 1,49 (2H, m); 1,34 (1H, d, J=10,0); 1,31-1,17 (21H,
5 m); 1,04 (3H, d, J=6,4); 0,91-0,83 (9H, m); 0,81 (3H,
s).

Outros compostos preparados de acordo com
o procedimento exposto anteriormente incluem os seguin-
tes:

10 Exemplo D.8.1

(2S)-2-[(Benziloxicarbonil)amino]-4-metilpentanamida,
N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-
3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-
3-metilbutil]amino]carbonil]-2-hidroxipropil]-

15



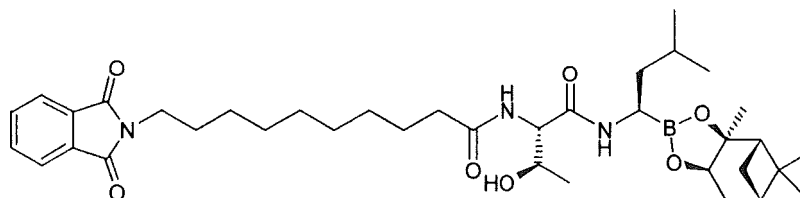
Dados analíticos: TLC (CHCl₃ 9 / MeOH 1,
R_f, 0,63), p.f. 38°-40°C, E_A, calculado C (64,60%), H
(8,54%), N (6,85%); encontrado C (62,44%), H (8,24%), N
20 (7,47%).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ_H: 8,78 (1H, br); 7,82 (1H, d, J=8,60
Hz); 7,52 (1H, d, J=8,1); 7,40-7,27 (6H, m); 5,02 (2H,
br s); 5,00 (1H, d, J=5,1); 4,28 (1H, dd, J=8,6,
J=4,2); 4,12 (1H, q, J 7,8); 4,05 (1H, dd, J=8,6,
25 J=1,8); 3,94 (1H, m); 2,52 (1H, m); 2,19 (1H, m); 2,01

(1H, m); 1,83 (1H, t, J=5,8); 1,78 (1H, m); 1,74-1,55 (5H, m); 1,46 (2H, m); 1,32 (1H, d, J=10,1); 1,24 (3H, s); 1,22 (3H, s); 1,04 (3H, d, J=6,2); 0,91-0,82 (12H, m); 0,80 (3H, s).

5 Exemplo D.8.2

10-(1,3-dioxo-1,3-diidro-isoindol-2-il)-decanoic-amida -N-[(1S), (2R)-2-hidróxi, 1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S, 7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil] aminocarbonil]-propil]-



10

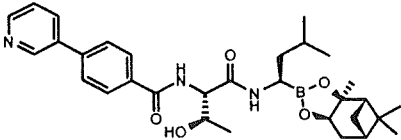
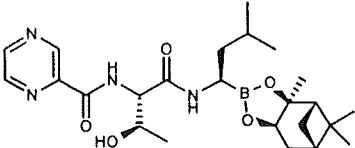
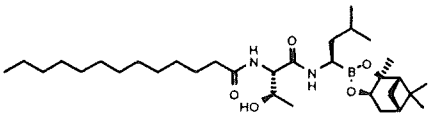
Dados analíticos: TLC (CHCl₃ 9 / MeOH 1 R.f. 0,83), E.A. calculado C (66,52%), H (8,43%), N (6,37%); encontrado C (66,76%), H (8,48%), N (6,31

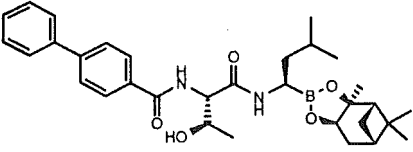
¹H NMR (DMSO-d₆) δ_H: 8,80 (1H, br); 7,85 (4H, m), 7,67 (1H, d, J=8,80 Hz); 4,93 (1H, d, J=5,5), 4,28 (1H, dd, J=8,6, 4,0); 4,04 (1H, dd); 3,92 (1H, m); 3,56 (2H, t, J=8,1); 2,49 (1H, m); 2,23-2,12 (3H, m); 2,00 (1H, m); 1,82 (1H, t, J=6,6); 1,78 (1H, m); 1,73-1,53 (5H, m); 1,48 (2H, m); 1,33 (1H, d, J=10,1); 1,31-1,17 (20H, m); 1,03 (3H, d, J=6,2); 0,84 (6H, d, J=6,6); 0,80 (3H, s).

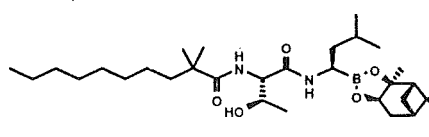
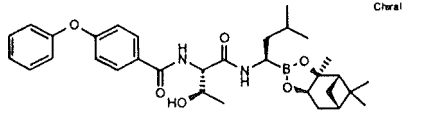
20

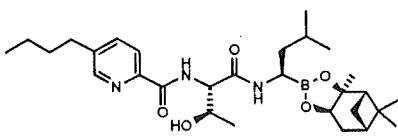
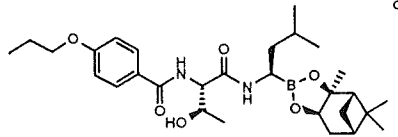
Outros compostos que foram preparados de acordo com os procedimentos expostos anteriormente para os Exemplos D.8, D.8.1 e D.8.2 encontram-se reportados na Tabela D-8.

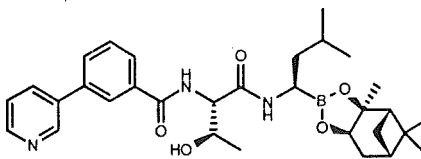
Tabela D-8

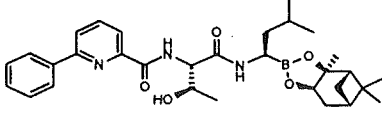
Ex #	Estrutura	Nome químico
D.8.3		Nome químico: 4-(Piridin-3-il)benzamida, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-hidróxipropil]. Dados analíticos: ¹H NMR (DMSO-d₆): 9,02 (1H, s); 8,99 (1H, s); 8,63 (1H, d, J=4,7); 8,22 (1H, d, J=8,4); 8,17 (1H, d, J=8,1); 8,04 (2H, d, J=8,3); 7,89 (2H, d, J=8,3); 7,53 (1H, dd, J=7,8, 4,8); 5,18 (1H, d, J=5,1); 4,53 (1H, dd, J=8,3, 5,1); 4,11-4,01 (2H, m); 2,60-2,53 (1H, m); 2,25-2,15 (1H, m); 2,05-1,97 (1H, m); 1,86-1,75 (2H, m); 1,73-1,58 (2H, m); 1,37-1,24 (3H, m); 1,25 (3H, s); 1,22 (3H, s); 1,13 (3H, d, J=6,2); 0,85 (6H, d, J=6,4); 0,81 (3H, s).
D.8.4		Nome químico: 2-Pirazinacarbossamida, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-hidróxipropil].
D.8.5		Nome químico: Tridecanamida, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-hidróxipropil].

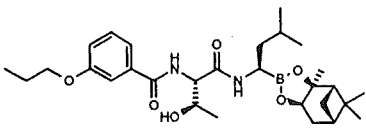
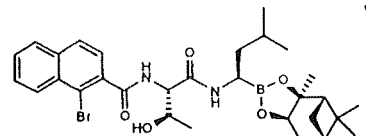
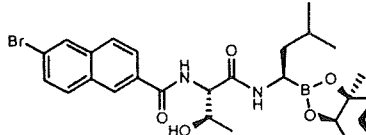
D.8.6		Nome químico: 4-Fenilbenzamida, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-hidróxipropil]]. Dados analíticos: ¹H -NMR (DMSO-d₆): 9,04 (1H, bs); 8,18 (1H, d, J=8,5); 8,00 (2H, d, J=8,5); 7,81 (2H, d, J=8,4); 7,77-7,73 (2H, m); 7,51 (2H, t, J=7,5); 7,43 (1H, t, J=7,3); 5,07 (1H, d, J=6,2); 4,55-4,50 (1H, m); 4,10-4,01 (2H, m); 2,60-2,54 (1H, m); 2,25-2,16 (1H, m); 2,06-1,98 (1H, m); 1,84 (1H, t, J=5,6); 1,82-1,76 (1H, m); 1,74-1,60 (2H, m); 1,35 (1H, d, J=10); 1,30-1,26 (2H, m); 1,25 (3H, s); 1,22 (3H, s); 1,13 (3H, d, J=6,2); 0,87-0,83 (6H, m); 0,81 (3H, s).
-------	---	---

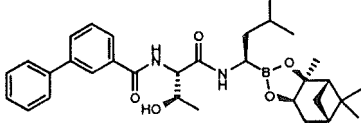
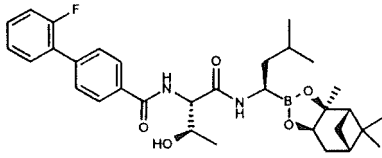
D.8.7		Nome químico: 2,2-Dimetidecanamida, N- [(1S,2R)-1-[[[(1R)-1- [(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro- 3a,5,5-trimetil-4,6-metano- 1,3,2-benzodioxaborol-2-il]- 3-metilbutil]amino]carbonil]- 2-hidróxipropil]. Dados analíticos: ¹H -NMR (DMSO-d₆): 8,93 (1H, bs); 7,03 (1H, d, J=8,6); 5,06 (1H, d, J=5,9); 4,36-4,31 (1H, m); 4,06-4,01 (2H, m); 3,99-3,92 (1H, m); 2,24-2,14 (1H, m); 1,90-1,76 (2H, m); 1,70-1,58 (2H, m); 1,50-1,42 (2H, m); 1,38-1,32 (1H, m); 1,28-1,20 (15H, m); 1,19-1,12 (6H, m); 1,12-1,08 (6H, m); 1,03 (3H, d, J=6,3); 0,87-0,83 (9H, m); 0,81 (3H, s).
D.8.8		Nome químico: (4-Fenóxi)benzamida, N- [(1S,2R)-1-[[[(1R)-1- [(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro- 3a,5,5-trimetil-4,6-metano- 1,3,2-benzodioxaborol-2-il]- 3-metilbutil]amino]carbonil]- 2-hidróxipropil]. Dados analíticos: ¹H -NMR (DMSO-d₆): 9,01 (1H, bs); 8,07 (1H, d, J=8,5); 7,96-7,92 (2H, m); 7,47-7,42 (2H, m); 7,22 (1H, t, J=7,4); 7,11-7,06 (4H, m); 5,04 (1H, d, J=6,2); 4,52-4,47 (1H, m); 4,10-3,98 (2H, m); 2,60-2,52 (1H, m); 2,24-2,16 (1H, m); 2,08-1,98 (1H, m); 1,86-1,74 (2H, m); 1,62-1,58 (2H, m); 1,35 (1H, t, J=10,0); 1,30-1,24 (2H, m); 1,23 (3H, s); 1,22 (3H, s); 1,10 (3H, d, J=6,3); 0,86-0,84 (6H, m); 0,80 (3H, s).

D.8.9		Nome químico: 5-Butil-2-piridinocarboxamida, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-hidróxipropil].
D.8.10		Nome químico: 4-propoxibenzamida, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-hidróxipropil]. Dados analíticos: ¹H NMR (DMSO-d₆): 9,02 (1H, s); 7,95 (1H, d, J=8,6); 7,87 (2H, d, J=8,8); 7,02 (2H, d, J=8,8); 5,03 (1H, d, J=6,2); 4,49 (1H, dd, J=8,4, 4,9); 4,03-3,98 (4H, m); 2,58-2,50 (1H, m); 2,24-2,15 (1H, m); 2,04-1,97 (1H, m); 1,85-1,59 (7H, m); 1,23 (3H, s); 1,22 (3H, s); 1,18 (2H, t, J=7,1); 1,10 (3H, d, J=6,3); 0,99 (3H, t, J=7,4); 0,85 (3H, d, J=6,4); 0,84 (3H, d, J=6,4); 0,81 (3H, s).

D.8.11		Nome químico: 3-(3-Piridil)benzamida, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-hidróxipropil]. Dados analíticos: ¹H -NMR (DMSO-d₆): 9,05-8,95 (2H, m); 8,63 (1H, dd, J= 1,53 Hz, J= 4,76 Hz); 8,39 (1H, J= 8,51 Hz); 8,25 (1H, m); 8,19-8,14 (1H, m); 7,96-7,90 (2H, m); 7,64 (1H, t, J= 7,74 Hz); 7,57-7,51 (1H, m); 5,053 (1H, d, J= 6,06 Hz); 4,54 (1H, dd, J= 5,36 Hz, J= 8,43 Hz); 4,12-4,00 (2H, m); 2,61-2,54 (1H, m); 2,25-2,14 (1H, m); 2,05-1,95 (2H, m); 1,82 (1H, t, J= 5,55 Hz); 1,80-1,74 (1H, m); 1,73-1,56 (1H, m); 1,34 (1H, d, J= 10,04 Hz); 1,31-1,25 (2H, m); 1,22 (6H, d, J= 9,04 Hz); 1,14 (3H, d, J= 6,33 Hz); 0,87-0,83 (6H, m); 0,79 (3H, bs).
--------	---	---

D.8.12		Nome químico: 6-Fenil-2-piridinocarboxamida, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-hidróxipropil]]. Dados analíticos: ¹H -NMR (DMSO-d₆): 9,20-8,95 (1H, m); 8,76 (1H, d, J=8,55 Hz); 8,26-8,16 (4H, m); 8,12 (1H, t, J= 7,77 Hz); 8,02 (1H, d, J= 7,56 Hz); 7,60-7,47 (4H, m); 5,27 (1H, d, J= 4,97 Hz); 4,50 (1H, dd, J= 4,22 Hz, J= 8,50 Hz); 4,16-4,07 (2H, m); 2,65-2,56 (1H, m); 2,25-2,15 (1H, m); 2,09-1,98 (1H, m); 1,84 (1H, t, J= 5,62 Hz); 1,79-1,73 (1H, m); 1,73-1,66 (1H, m); 1,66-1,59 (1H, m); 1,40-1,26 (4H, m); 1,23 (7H, d, J= 10,89 Hz); 1,15-1,10 (4H, m); 0,85 (7H, d, J= 6,56 Hz); 0,79 (1H, bs).
--------	---	---

D.8.13	 Chemical structure of 3-Propoxybenzamide derivative, featuring a benzene ring with a propoxy group at the 3-position, an amide group, and a complex side chain including a boron atom and a cyclohexane ring.	Nome químico: 3-Propoxibenzamida, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-hidróxipropil]. Dados analíticos: ¹H -NMR (DMSO-d₆): 9,05-9,0 (1H, m); 8,11 (1H, d, J= 8,49 Hz); 7,48-7,43 (2H, m); 7,40 (1H, t, J= 7,80 Hz); 7,15-7,10 (1H, m); 5,04 (1H, d, J= 6,26 Hz); 4,49 (1H, dd, J= 5,15, J= 8,43 Hz); 4,10-4,05 (1H, m); 4,05-4,01 (1H, m); 3,99 (2H, t, J= 6,50 Hz); 2,25-2,15 (1H, m); 2,05-1,96 (1H, m); 1,83 (1H, t, J= 5,56 Hz); 1,81-1,72 (3H, m); 1,72-1,57 (2H, m); 1,34 (1H, d, J= 10,06 Hz); 1,31-1,25 (2H, m); 1,24 (4H, bs); 1,22 (3H, bs); 1,10 (3H, d, J= 6,31 Hz); 1,02 (3H, t, J= 7,40 Hz); 0,84 (6H, dd, J= 1,84 Hz, J= 6,56 Hz), 0,81 (3H, bs).
D.8.14	 Chemical structure of 1-Bromonaphthalene-2-carboxamide derivative, featuring a naphthalene ring with a bromine atom at the 1-position, a carboxamide group, and a complex side chain including a boron atom and a cyclohexane ring.	Nome químico: 1-Bromonaftaleno-2-carboxamida, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-hidróxipropil].
D.8.15	 Chemical structure of 6-Bromonaphthalene-2-carboxamide derivative, featuring a naphthalene ring with a bromine atom at the 6-position, a carboxamide group, and a complex side chain including a boron atom and a cyclohexane ring.	Nome químico: 6-Bromonaftaleno-2-carboxamida, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-hidróxipropil].

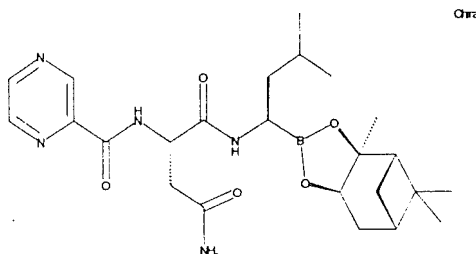
D.8.16		Nome químico: 3-Fenilbenzamida, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-hidróxipropil]]. Dados analíticos: ¹H -NMR (DMSO-d₆): 9,03 (1H, s); 8,34 (1H, d, J=8,5); 8,18 (1H, s); 7,87 (2H, t, J=7,1); 7,75 (2H, d, J=7,8); 7,60 (1H, t, J=7,7); 7,52 (2H, t, J=7,6); 7,42 (1H, t, J=7,4); 5,05 (1H, d, J=6,2); 4,54 (1H, dd, J=8,4, 5,3); 4,10-4,00 (2H, m); 2,60-2,53 (1H, m); 2,24-2,14 (1H, m); 2,05-1,97 (1H, m); 1,82 (1H, t, J=5,5); 1,80-1,74 (1H, m); 1,73-1,57 (2H, m); 1,37-1,22 (3H, m); 1,24 (3H, s); 1,21 (3H, s); 1,13 (3H, d, J=6,2); 0,85 (3H, d, J=6,5); 0,84 (3H, d, J=6,5); 0,80 (3H, s).
D.8.17		Nome químico: 4-(2-Fluorofenil)benzamida, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-hidróxipropil]].

Os ácidos carboxílicos intermediários para a síntese dos exemplos D.8.3, D.8.7, D.8.11, D.8.12 e D.8.13 foram preparados de acordo com procedimentos da literatura. O composto de ácido 2,2-dimetildecanoico foi preparado tal como descrito por Roth et al. em *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 1609-1617. Os compostos de ácido 4-(3-piridil)benzóico, de ácido 3-(3-piril)benzóico e de ácido 6-fenil-2-piridinocarboxílico foram preparados

de acordo com o procedimento descrito por Gong et al. in *Synlett*, **2000**, (6), 829-831. O composto de ácido 3-propoxibenzóico foi preparado de acordo com o procedimento descrito por Jones em *J. Chem. Soc.* **1943**, 430-
5 432.

Exemplo D.8.18

2-Pirazinocarboxamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-
[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-
1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbo-
10 nil]-2-carbamoiletil]



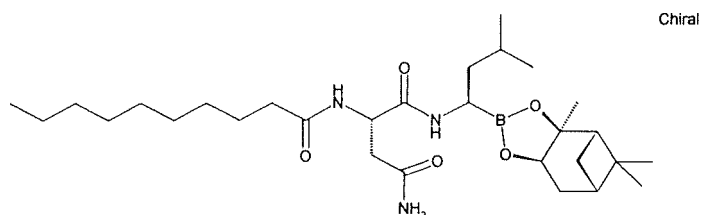
Este composto foi preparado essencialmente de acordo com os procedimentos anteriores para o Exemplo D.8, D.8.1 e D.8.2 partindo-se de (2S)-2-amino-3-carbamoilpropanamida, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-
15 hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]; sal de cloridrato do Exemplo C.3.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,20 (1H, d, J=1,29 Hz); 9,02 (1H, d, J=8,52 Hz); 8,91 (1H, d, J=2,45 Hz); 8,81-8,76 (2H, m); 7,42 (1H, s); 6,95 (1H, s); 5,00-4,80 (1H, m); 4,30-4,08 (1H, m); 2,85-2,72 (1H, m); 2,62-2,56 (2H, m); 2,25-2,15 (1H, m); 2,06-1,98 (1H, m); 1,84 (1H, t, J=5,54 Hz); 1,81-1,76 (1H, m); 1,72-1,58 (2H, m); 1,32-
25 1,26 (1H, m); 1,23 (8H, d, J=5,36 Hz); 0,85-0,79 (9H,

m).

Exemplo D.8.19

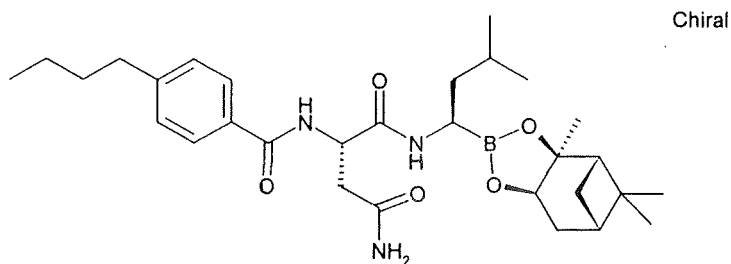
**Decanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-
hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-
5 benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-
carbamoiletil]**



Este composto foi preparado essencialmente
10 de acordo com os procedimentos anteriores para o Exem-
plo D.8, D.8.1 e D.8.2 partindo-se de (2S)-2-amino-3-
carbamoilpropanamida, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-
hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-
benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]; sal de cloridrato
15 do Exemplo C.3.

Exemplo D.8.20

**4-Butilbenzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-
hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-
benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-
20 carbamoiletil]**

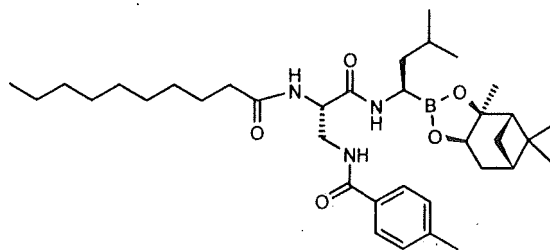


400

Este composto foi preparado essencialmente de acordo com os procedimentos anteriores para o Exemplo D.8, D.8.1 e D.8.2 partindo-se de (2S)-2-amino-3-carbamoylpropanamida, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]; sal de cloridrato do Exemplo C.3.

Exemplo D.9

Decanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-[(4-metilbenzoil)amino]etil]-



Dissolveu-se ácido decanóico (330 mg, 1,95 mmol, 1,2 equiv.) em DMF seco, (20 ml) e adicionou-se TBTU (620 mg, 1,95 mmol, 1,2 equiv.) à temperatura ambiente sob nitrogênio. A solução foi submetida a agitação durante 10', refrigerada para 0°-5°C e NMM (0,53 ml, 4,9 mmol, 3 equiv.) e (2S)-2-amino-3-[(4-metilbenzoil)amino]propanamida, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]-, sal de cloridrato (800 mg, 1,58 mmol, 1 equiv.) do Exemplo C.4, foram adicionados e a mistura resultante foi submetida

a agitação sob temperatura ambiente durante 3 horas. A solução foi vazada em água (200 ml) extraída com etil acetato (100 ml), lavada com soluções de ácido cítrico a 2% (50 ml), bicarbonato de sódio a 2% (50 ml), NaCl a 2% (50 ml). A solução orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anídrico, filtrada, evaporada e colocada em suspensão em dietil éter (20 ml) durante 30'. A suspensão foi filtrada e secada para proporcionar 330 mg de sólido branco. Rendimento 33%.

10 P.F.: 134°C-136°C, TLC, sílica gel, (eluente n-hexano/etil acetato, r.f. 0,5), E.A. calculado C (69,33%), H (9,37%), N (6,74%), B (1.73%); encontrado C (%), H (%), N (23%), B (%).

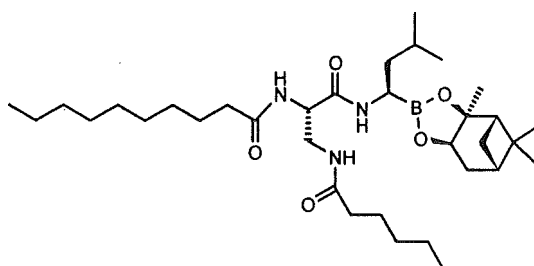
¹H NMR (DMSO-d₆) 8,74 (1H, d, J=3,5 Hz); 8,25 (1H, t, J=5,6); 7,95 (1H, d, J=7,9); 7,71 (2H, d, J=8,1); 7,25 (2H, t, J=8,1); 4,59 (1H, m); 4,1 (1H, dd, J=1,8, 8,8); 3,49 (2H, m); 2,59 (1H, m); 2,35 (3H, s); 2,20 (1H, m); 2,09 (1H, t, J=7,3); 2,02 (1H, m); 1,83 (1H, t, J=5,5); 1,78 (1H, m); 1,62 (2H, m); 1,44 (2H, m); 1,36-1,21 (17H, m); 1,25 (3H, s), 1,22 (3H, s); 0,85 (3H, t, J=6,8); 0,80 (9H, m).

15
20

Exemplo D.10

2-S-Decanoilamino-3-(hexanoilamino)-propionamida, N-[(1S)-1-[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil].

25



Dissolveu-se ácido decanóico (170 mg, 0,98 mmol, 1,2 equiv.) em DMF seco, (15 ml) e adicionou-se TBTU (310 mg, 0,98 mmol, 1,2 equiv.) à temperatura ambiente sob nitrogênio. A solução foi submetida a agitação durante 20', refrigerada para 0°-5°C e NMM (0,271 ml, 2,46 mmol, 2,5 equiv.) e 2-S-amino-3-(hexanoilamino)propionamida, N-[(1S)-1-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonyl], sal de cloridrato (400 mg, 0,82 mmol, 1 equiv.) do Exemplo C.5, foram adicionados e a mistura resultante foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 3 horas. A solução foi vazada em água (150 ml) extraída com etil acetato (100 ml), lavada com soluções de ácido cítrico a 2% (50 ml), bicarbonato de sódio a 2% (50 ml), NaCl a 2% (50 ml). A solução orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anídrico, filtrada, evaporada e colocada em suspensão em dietil éter (20 ml) durante 30'. A suspensão foi filtrada e secada para proporcionar 230 mg de sólido branco. Rendimento 47%.

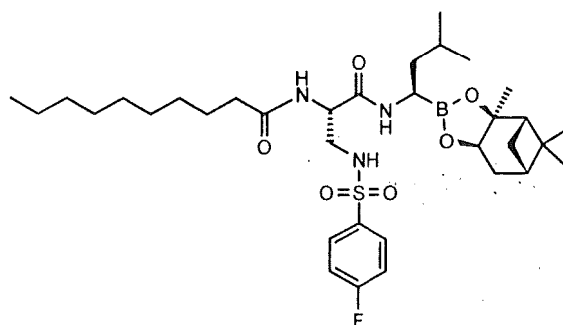
Dados analíticos: P.f. 135°-137°C, TLC sílica gel (eluente hexano /etil acetato 2/1, R.f.= 0,27). E.A. calculado C (67,64%), H (10,35%), N (6,96%); encontrado C

(66,93%), H (10,29%), N (7,14%).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ_H: 8,67 (1H, d, J=2,9 Hz); 7,83 (1H, d, J=8,2); 7,67 (1H, t, J=5,5); 4,41 (1H, m); 4,10 (1H, dd, J=1,5, 8,6); 3,25 (2H, m); 2,56 (1H, m); 2,20 (1H, m); 2,13-1,95 (5H, m); 1,84 (1H, t, J=5,5); 1,78 (1H, m); 1,64 (2H, m); 1,46 (4H, m); 1,35-1,15 (27H, m); 0,84 (9H, m); 0,79 (3H, s).

Exemplo D.11

2-S-Decanoilamino-3-(4-fluorosulfonilamino)propionamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]].



Dissolveu-se ácido decanóico (160 mg, 0,94 mmol, 1,2 equiv.) em DMF seco, (20 ml) e adicionou-se TBTU (300 mg, 0,94 mmol, 1,2 equiv.) à temperatura ambiente sob nitrogênio. A solução foi submetida a agitação durante 20', refrigerada para 0°-5°C e NMM (0,259 ml, 2,36 mmol, 2,5 equiv.) e 2-S-amino-3-(4-fluorossulfonilamino)propionamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbo-

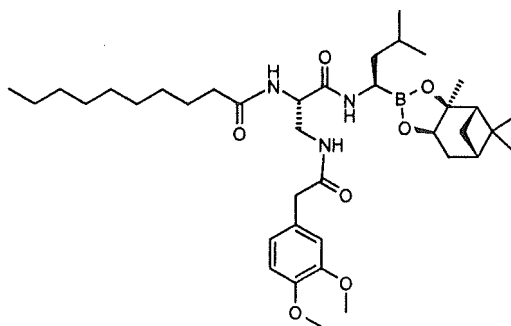
nil], sal de cloridrato (430 mg, 0,78 mmol, 1 equiv.)
do Exemplo C.6, foram adicionados e a mistura resultan-
te foi submetida a agitação sob temperatura ambiente
durante 2 horas. A solução foi vazada em água (200 ml)
5 extraída com etil acetato (100 ml), lavada com as se-
quintes soluções: ácido cítrico a 2% (50 ml), bicarbo-
nato de sódio a 2% (50 ml), NaCl a 2% (50 ml). A solu-
ção orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anídri-
co, filtrada, evaporada e purificada por cromatografia
10 de sílica gel (eluente n-hexano/etil acetato 2/1). O
solvente foi evaporado e n-hexano adicionado para pro-
porcionar 100 mg de sólido branco. Rendimento 19%.

Dados analíticos: P.f. 83°-85°C, TLC sílica gel (eluen-
te de hexano /etil acetato 2/1, R.f.= 0.53).

15 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ_H: 8,45 (1H, d, J=3,8 Hz); 7,83 (3H,
m); 7,63 (1H, t, J=6,2); 7,42 (2H, t, J= 8,8); 4,40
(1H, m); 4,12 (1H, dd, J=1,5, 8,6); 2,95 (2H, m); 2,64
(1H, m); 2,21 (1H, m); 2,17 (2H, t, J=7,3); 2,01 (1H,
m); 1,83 (1H, t, J=5,5); 1,78 (1H, m); 1,62 (2H, m);
20 1,45 (2H, m); 1,4-1,1 (23H, m); 0,87-0,8 (9H, m); 0,79
(3H, s).

Exemplo D.12

2-S-Decanoilamino-3-(3,4-
dimetoxifenilacetamido)propionamida, N-[(1S)-1-[[(1R)-
25 1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-
1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-
metilbutil]amino]carbonil].



Dissolveu-se ácido decanóico (80 mg, 0,48 mmol, 1,2 equiv.) em DMF seco, (20 ml) e adicionou-se TBTU (150 mg, 0,48 mmol, 1,2 equiv.) à temperatura ambiente sob nitrogênio. A solução foi submetida a agitação durante 20', refrigerada para 0°-5°C e NMM (0,13 ml, 1,2 mmol, 2,5 equiv.) e 2-S-amino-3-(3,4-dimetoxifenilacetamido)propionamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonyl], sal de cloridrato (230 mg, 0,4 mmol, 1 equiv.) do Exemplo C.7, foram adicionados e a mistura resultante foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 2 horas. A solução foi vazada em água (200 ml) extraída com etil acetato (100 ml), lavada com as seguintes soluções: ácido cítrico a 2% (50 ml), bicarbonato de sódio a 2% (50 ml), NaCl a 2% (50 ml). A solução orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anídrico, filtrada, evaporada e purificada por cromatografia de sílica gel (eluente n-hexano/etil acetato 1/1). O solvente foi evaporado para proporcionar 100 mg de sólido vítreo. Rendimento 35.7%.

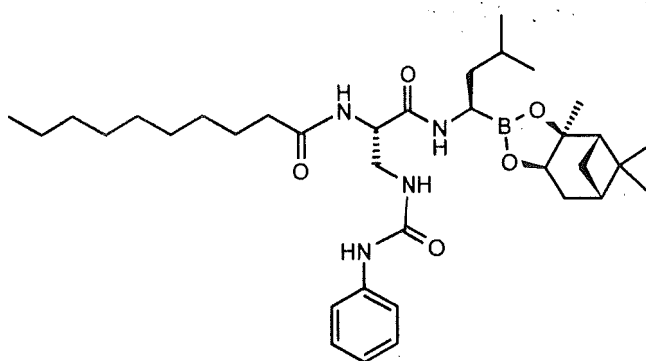
Dados analíticos: TLC sílica gel (eluente hexano /etil

acetato 1/1, R.f.= 0,53). E.A. calculado C (67,13%), H (9,25%), N (6,02%); encontrado C (65,38%), H (9,20%), N (5,49).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ_H: 8,65 (1H, d, J=3,5 Hz); 7,84 (2H, m); 6,83 (2H, m); 6,72 (1H, dd, J=1,7, 8,1); 4,43 (1H, m); 4,10 (1H, dd, J=1,8, 8,6); 3,72 (3H, s); 3,70 (3H, s); 3,30 (2H, s); 3,27 (2H, m); 2,58 (1H, m); 2,19 (1H, m); 2,02 (3H, m); 1,84 (1H, t, J=5,5); 1,78 (1H, m); 1,63 (2H, m); 1,43 (2H, m); 1,35-1,15 (23H, m); 0,87-0,8 (9H, m); 0,79 (3H, s).

Exemplo D.13

2-S-decanoilamino-3-(fenilureido)propionamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]].



Dissolveu-se ácido decanóico (170 mg, 0,99 mmol, 1,2 equiv.) em DMF seco, (20 ml) e adicionou-se TBTU (310 mg, 0,99 mmol, 1,2 equiv.) à temperatura ambiente sob nitrogênio. A solução foi submetida a agitação durante 20', refrigerada para 0°-5°C e NMM (0,27

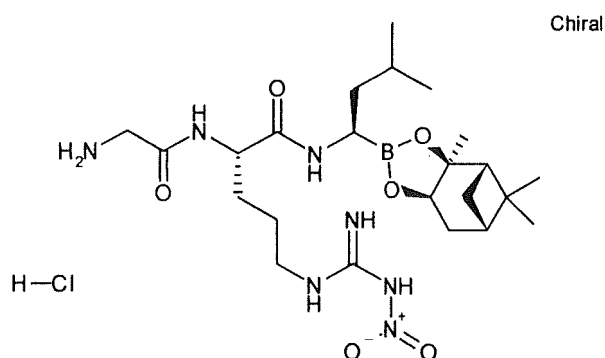
ml, 2,4 mmol, 2,5 equiv.) e 2-S-amino-3-(fenilureido)propionamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonyl], sal de cloridrato (420 mg, 0,82 mmol, 1 equiv.)
5 do Exemplo C.8, foram adicionados e a mistura resultante foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 2 horas. A solução foi vazada em água (200 ml) extraída com etil acetato (100 ml), lavada com as seguintes soluções: ácido cítrico a 2% (50 ml), bicarbonato de sódio a 2% (50 ml), NaCl a 2% (50 ml). A solução orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anídrico, filtrada, evaporada e colocada em suspensão em dietil éter (20 ml) durante 1 hora, filtrada e secada
15 sob vácuo para proporcionar 140 mg de sólido branco que foi purificado por cromatografia de sílica gel (n-hexano/etil acetato 1/1). Rendimento 25%.

Dados analíticos: TLC sílica gel (eluente hexano /etil acetato 1/1, R.f.= 0.4).

20 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ_{H} : 8,73 (1H, d, $J=3,1$ Hz); 8,64 (1H, br s); 7,97 (1H, d, $J=8,2$); 7,36 (2H, d, $J=8,1$); 7,19 (2H, t, $J=8,1$); 6,87 (1H, t, $J=8,1$); 6,1 (1H, t, $J=6,0$); 4,44 (1H, m); 4,10 (1H, dd, $J=1,8, 8,6$); 3,41 (1H, m); 3,22 (1H, m); 2,59 (1H, m); 2,19 (1H, m); 2,10
25 (2H, t, $J=7,3$); 2,02 (1H, m); 1,84 (1H, t, $J=5,5$); 1,78 (1H, m); 1,64 (2H, m); 1,46 (2H, m); 1,35-1,15 (23H, m); 0,87-0,8 (9H, m); 0,79 (3H, s).

Exemplo D.14

2-Aminoacetamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-
hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(ni-
troamino)metil]amino]butil], Sal de cloridrato



A uma solução de N-Boc-Glycine (383 mg, 2,18 mmol), em diclorometano anídrico (20 ml), adicionou-se N-metilmorfolina (275 µl, 2,5 mmol). A mistura foi refrigerada para -15°C, então adicionou-se lentamente cloroformato de isobutil (286 µl, 1,2 mmol). Depois de 15 minutos adicionaram-se (2S)-2-amino-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]pentanamida, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]- sal de cloridrato do Exemplo C.1 (1,00 g, 2,0 mmol) e adicionaram-se ainda N-metilmorfolina (275 µl, 2,5 mmol). A mistura de reação foi submetida a agitação a -15°C-10°C durante 4 horas, então concentrada para um pequeno volume e dividida entre etil acetato (100 ml) e água (50 ml). A fase aquosa foi ainda extraída com etil acetato (20 ml). As fases orgânicas combinadas foram secadas

sobre sulfato de sódio e concentradas. O resíduo foi recolhido com etil acetato (5 ml) e a solução foi adicionada gota a gota a hexano (120 ml) enquanto se submetia a agitação sob temperatura ambiente. O sólido
5 foi coletado por decantação e secado sob vácuo (1,18 g, 95%). Parte deste intermediário Boc-protetido (1,08 g, 1,73 mmol) foi dissolvido em THF (15 ml), então adicionou-se uma solução 4N de HCl em dioxana. Depois de submetida a agitação durante 5 horas sob temperatura
10 ambiente a mistura foi concentrada e o resíduo foi triturado com dietil éter (50 ml). O sólido branco resultante foi coletado por meio de filtração, lavado com dietil éter e secado sob vácuo, para proporcionar 856 mg do composto do título (rendimento de 88%).

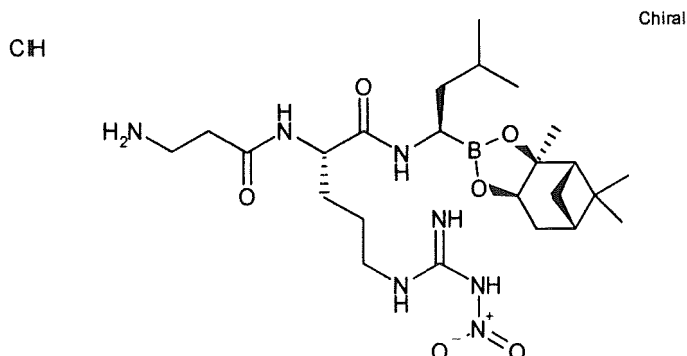
15 ¹H NMR (DMSO-d₆): 8,76 (1H, d, J=3,1Hz); 8,68 (1H, d, J=8,1); 8,56 (1H, br); 8,06 (3H, m); 7,91 (2H, br); 4,43 (1H, m); 4,14 (1H, dd, J=8,6, J=1,6); 3,60 (2H, m); 3,15 (2H, br); 2,67 (1H, m); 2,23 (1H, m); 2,04 (1H, m); 1,87 (1H, t, J=5,8); 1,81 (1H, m); 1,75-1,60
20 (3H, m); 1,52 (3H, m); 1,41-1,28 (3H, m); 1,27 (3H, s); 1,23 (3H, s); 0,86 (3H, d, J=6,4); 0,84 (3H, d, J=6,4); 0,81 (3H, s).

Exemplo D.15

3-Aminopropanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-
25 [(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonyl]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]; sal de

410

cloridrato

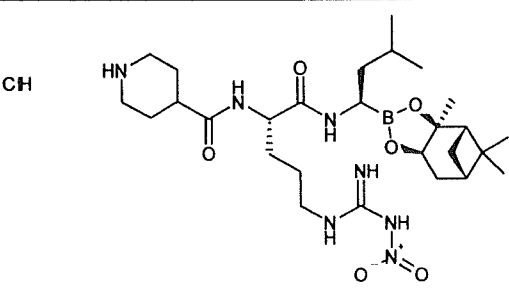
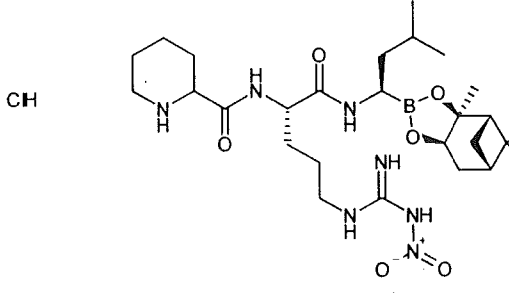
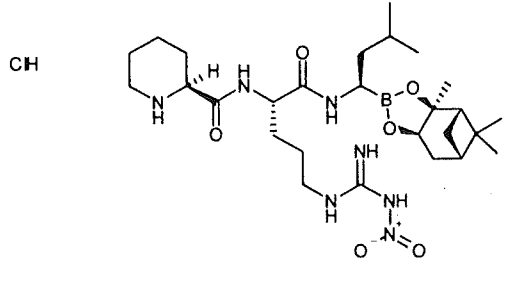


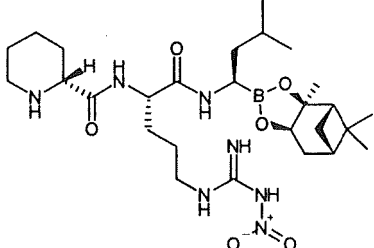
A uma solução de 3-[[[(1,1-dimetil-
etóxi)carbonil]amino]propanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-
5 [(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-
1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbo-
nil]-4-[[imino(nitroamino)metil-]amino]butil]-, do E-
xemplo D.3.118 (42 mg, 0,075 mmol) em dietil éter (1,0
ml), refrigerada para 0°C, adicionou-se uma solução a
10 10% v/v de cloreto de hidrogênio em dietil éter (2 ml).
A mistura foi submetida a agitação durante 5 horas en-
quanto se deixava aquecer para a temperatura ambiente.
O sólido resultante foi coletado por meio de filtração,
lavado com dietil éter (3x3 ml) e secado sob vácuo,
15 proporcionando 33 mg do composto do título (rendimento
de 76%).

LC-MS 538,7, MH+. ESI POS; AQA; spray 4 kV/escumadeira:
20V/sonda 250°C.

Outros compostos preparados de acordo com
20 o exemplo anterior, partindo-se do composto Boc prote-
gido correspondente da Tabela D.3, estão reportados na
Tabela D-15 seguinte.

Tabela D-15

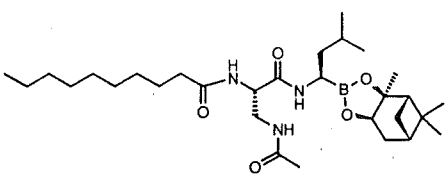
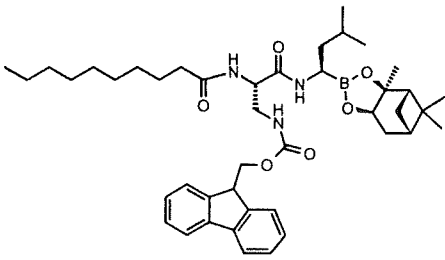
Ex #	Estrutura	Nome químico e Dados analíticos
D.15.1	CH 	Nome químico: (4RS)-Piperidina-4-carboxamida, N-[[[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]], sal de HCl Dados analíticos: MS: MH+ 578,1
D.15.2	CH 	Nome químico: (RS)-Piperidina-2-carboxamida, N-[[[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]], sal de HCl Dados analíticos: MS: [MH]+ 578,2
D.15.3	CH 	Nome químico: (2S)-Piperidina-2-carboxamida, N-[[[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]], HCl salt Dados analíticos: MS: [MH]+ 578,2

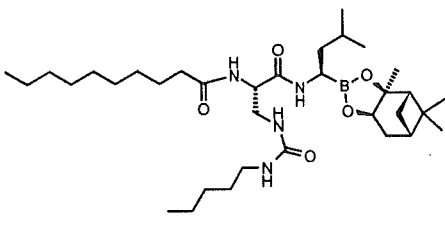
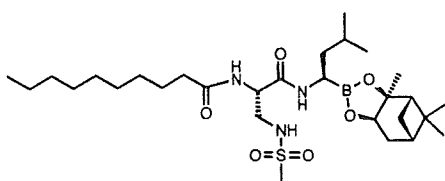
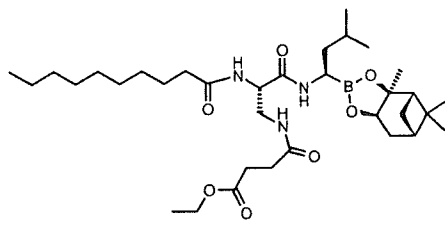
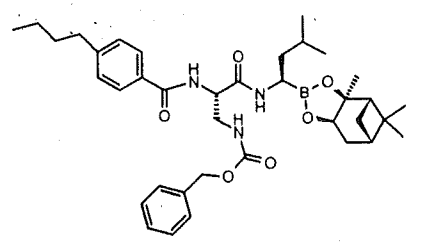
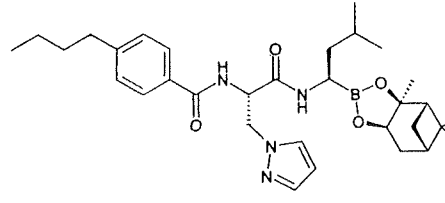
D.15.4	CH 	Nome químico: (2R)-Piperidina-2-carboxamida, N-[[[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]; sal de HCl Dados analíticos: MS: [MH]⁺ 578,8
--------	---	---

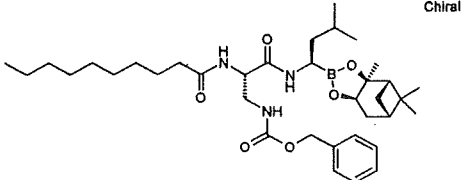
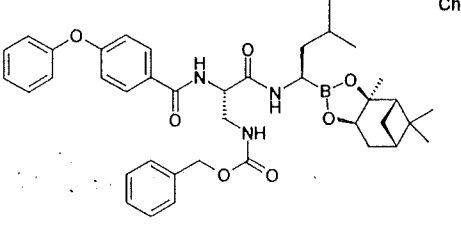
Exemplo D.16

Síntese de Outros Compostos

Seguindo-se os procedimentos dos Exemplos 5 D.9-D.13, os compostos expostos em seguida podem ser preparados pela reação de ácido decanóico com os intermediários do Exemplo C.9.

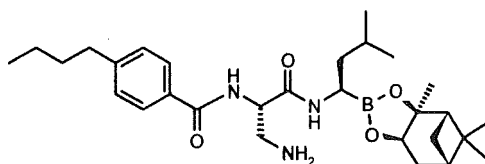
D.16.1	Decanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-(acetamido)etil]-	
D.16.2	Decanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-(9-fluorenilmetiloxicarbamoil)etil]-	

D.16.3	Decanamida, N-[(1S)-1- [[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6- metano-1,3,2-benzodioxaborol- 2-il]-3- metilbutil]amino]carbonil]-2- (pentil-ureido)etil]-	
D.16.4	Decanamida, N-[(1S)-1- [[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6- metano-1,3,2-benzodioxaborol- 2-il]-3- metilbutil]amino]carbonil]-2- (metanossolfonamido)etil]-	
D.16.5	Decanamida, N-[(1S)-1- [[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6- metano-1,3,2-benzodioxaborol- 2-il]-3- metilbutil]amino]carbonil]-2- [(etoxicarbonil-succinil]- amida)etil]-	
D.16.6	4-Butilbenzamida, N-[(1S)-1- [[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6- metano-1,3,2-benzodioxaborol- 2-il]-3-metilbutil]amino] carbonil]-2-[(benziloxicarbo- nilamida)etil]- ¹ H NMR (DMSO-d ₆): 9,79 (1H, d); 8,32 (1H, d); 7,8 (2H, d); 7,3 (8H, m); 5,05 (2H, q) 4,7 (1H, q); 4,1 (1H, d); 3,45 (2H, m); 2,6 (3H, m); 2,2 (1H, m); 2,0 (1H, m); 1,85 (2H, m); 1,65 (4H, m); 1,3 (5H, m); 1,25 (6H, d) 0,9 (3H, t); 0,80 (9H, m). P.f. 95°-100°C.	
D.16.7	4-butilbenzamida, N-[(1S)-1- [[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6- metano-1,3,2-benzodioxaborol- 2-il]-3- metilbutil]amino]carbonil]-2- (1H-pirazol)etil]-	

D.16.8	Decanamida, N-[(1S)-1- [[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6- metano-1,3,2-benzodioxaborol- 2-il]-3-metilbutil]amino] carbonil]-2-[(benziloxicarbo- nilamida)etil]- ¹H NMR (DMSO-d₆): 8,69 (1H, d); 7,85 (1H, d); 7,35 (5H, m); 7,05 (1H, t); 5,05 (2H, m) 4,45 (1H, q); 4,1 (1H, d); 3,3 (2H, m); 2,65 (1H, m); 2,2 (1H, m); 2,1 (3H, m); 1,85 (2H, m); 1,65 (2H, m); 1,45 (2H, m); 1,25 (22H, m); 0,8 (12H,m)	 Chiral
D.16.9	4-Fenoxibenzamida, N-[(1S)-1- [[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6- metano-1,3,2-benzodioxaborol- 2-il]-3-metilbutil]amino] carbonil]-2-[(benziloxicarbo- nilamida)etil]- ¹H NMR (DMSO-d₆): 9,8 (1H, d); 8,4 (1H, d); 7,9 (2H, d); 7,4 (2H, t); 7,3 (6H, m); 7,25 (2H, m); 7,05 (4H, m); 5,05 (2H, q) 4,7 (1H, q); 4,05 (1H, d); 3,45 (2H, m); 2,65 (1H, m); 2,2 (1H, m); 2,0 (1H, m); 1,80 (2H, m); 1,65 (2H, m); 1,3 (4H, m); 1,25 (6H, d) 0,8 (9H, m). P.f. 100°-103°C.	 Chiral

Exemplo D.17

4-Butilbenzamida, sal de N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,
6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-
benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbo-nil]-2-
5 (aminoetil)-cloridrato.



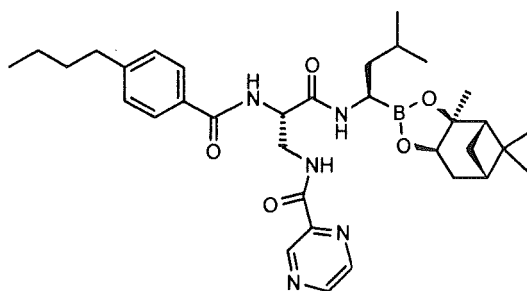
ClH

Dissolveu-se 4-butilbenzamida, N-[(1S)-1-
 [[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-
 4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]a-
 5 mino]carbonil]-2-[(benziloxicarbonilamida)etil]-, do
 Exemplo D.16.6, (400 mg, 0,62 mmol, 1 equiv.), em 1,4-
 dioxana (10 ml) e metanol (5 ml). A esta solução, adi-
 cionaram-se Pd/C 10% (40 mg) e HCl 4N 1,4-dioxana (1.1
 eq.). A mistura foi hidrogenada a 1 bar. Ao final da
 10 reação, Pd/C foi filtrado sobre celite, o solvente re-
 movido sob pressão reduzida para proporcionar uma espu-
 ma branca. Rendimento 95%, 320mg. Dados analíticos:
¹H NMR (DMSO-d₆): 8,76 (1H, d); 8,55 (1H, d); 8,15 (3H,
 br s); 7,95 (2H, d); 7,25 (2H, d); 4,8 (1H, m); 4,2
 15 (1H, d); 2,80 (1H, m); 2,62 (2H, t); 2,23 (1H, m); 2,04
 (1H, m); 1,87 (1H, t); 1,80 (1H, m); 1,75-1,50 (2H, m),
 (2H, m); 1,41-1,20 (6H, d), (6H, m); 1,0-0,80 (3H, d);
 (3H, d); (3H, s), (3H t).

Exemplo D.18

20 2-S-(4-Butilbenzoilamino)-3-(2-pirazinocarbonilamino)-
 N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-
 trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-
 metilbutil]amino]carbonil].

4/b



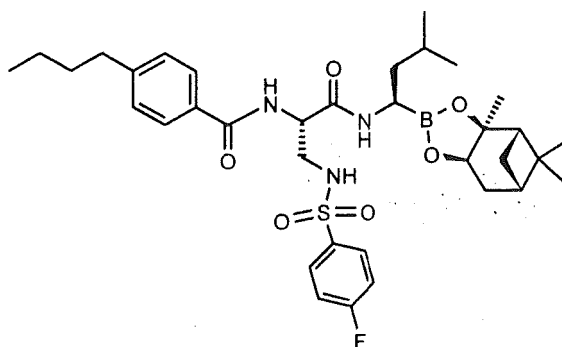
Dissolveu-se ácido 2-pirazino carboxílico, (76 mg, 0,61 mmol, 1,1 equiv.) em DMF seco, (5 ml) e adicionou-se TBTU (200 mg, 0,61 mmol, 1,1 equiv.) à temperatura ambiente sob nitrogênio. A solução foi submetida a agitação durante 15', refrigerada para 0°-5°C e NMM (0,20 ml, 1,85 mmol, 3,3 equiv.) e sal de 4-butilbenzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-(aminoetil)-cloridrato, proveniente do Exemplo D.17, (310 mg, 0,56 mmol, 1 equiv.) foram adicionados e a mistura resultante foi submetida a agitação a 25°C durante 4 horas. A solução foi vazada em água (100 ml) extraída com etil acetato (50 ml), lavada com as seguintes soluções: ácido cítrico a 2% (50 ml), NaCl a 2% (50 ml), bicarbonato de sódio a 2% (50 ml), NaCl a 2% (50 ml). A solução orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anídrico, filtrada, evaporada e colocada em suspensão em dietil éter- 267 - n-hexano durante 1 hora, para proporcionar um sólido branco que foi filtrado e secado sob vácuo para proporcionar um pó branco. Rendimento 52%. 180 mg.

Dados analíticos: P.f. 70°-72°C.

^1H NMR (DMSO- d_6): 9,20 (1H, s); 9,0 (1H, t); 8,85 (1H, d); 8,8 (1H, d); 8,78 (1H, d); 8,60 (1H, d); 7,82 (2H, d); 7,35 (2H, d); 4,8 (1H, m); 4,1 (1H, d); 3,80 (1H, m); 3,62 (1H, m); 2,82 (1H, b); 2,65 (2H, m); 2,2-2,0 (2H, m); 1,80 (1H, m); 1,75-1,50 (2H, m), (2H, m); 1,41-1,20 (6H, d), (6H, m); 1,0-0,80 (3H, d); (3H, d); (3H, s), (3H t).

Exemplo D.19

4-Butilbenzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-
10 hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxabo-
rol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-[4-fluoro-
benzenossulfonammida]etil]-

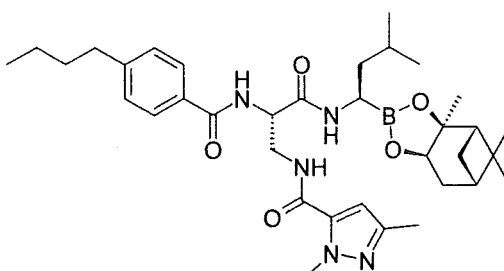


Dissolveu-se 4-butilbenzamida, N-[(1S)-1-
15 [[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-
4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]
amino]carbonil]-2-[(benziloxicarbonilamida)etil]-, do
Exemplo D.17, (2,75 g, 5,02 mmol, 1 equiv.), em cloreto
de metileno seco a 0°-5°C. A esta solução adicionou-se
20 cloreto de 4-fluorobenzenossulfonil (1,07 g, 5,52 mmol,
1,1 equiv.) e N-metilmorfolina (NMM) (1,11 g, 11,04

mmol, 2,2 equiv.) gota a gota, depois de poucos minutos. A mistura foi submetida a agitação a 0 -5 °C durante 30', então a 10°C durante 1 hora. O solvente foi removido sob pressão reduzida, o bruto foi dissolvido
5 em etil acetato e lavado com uma solução ácido cítrico a 2% (50 ml), então uma solução de bicarbonato de sódio a 2% (50 ml), e uma solução de cloreto de sódio a 2% (50 ml). A solução foi secada sobre sulfato de sódio anídrico e o solvente evaporado sob pressão reduzida.
10 O bruto foi purificado por cromatografia de sílica gel (eluente etil acetato / n-hexano 1 / 2), as frações coletadas foram evaporadas sob pressão reduzida e o sólido branco foi colocado em suspensão em dietil éter, filtrado e secado sob vácuo para proporcionar uma cera
15 branca. Rendimento 60%, 2g. Dados analíticos:
¹H NMR (DMSO-d₆): 8,60 (1H, d); 8,30 (1H, d); 7,85 (3H, m); 7,8 (2H, d); 7,38 (2H, d); 7,30 (2H, d); 4,62 (1H, m); 4,15 (1H, d); 3,25 (2H, br); 2,61 (3H, m); 2,3-2,0 (1H, m); (1H, m); 1,80 (1H, m); 1,75-1,50 (2H, m), (2H, m); 1,41-1,20 (6H, d), (6H, m); 1,0-0,80 (3H, d); (3H, d); (3H, s), (3H t).

Exemplo D.20

4-Butilbenzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-[(2,5-dimetil-2H-pirazol)carbonilamino]etil]-



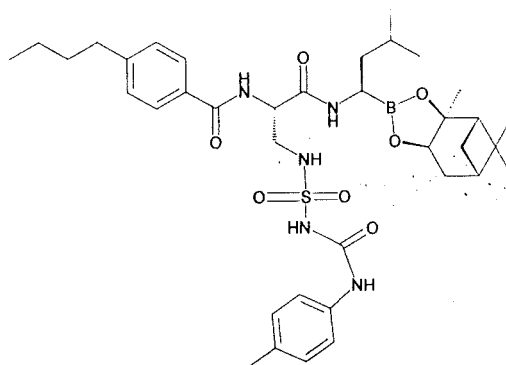
4-Butilbenzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-
 [(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-
 1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbo-
 5 nil]-2-[(benziloxicarbonilamida)etil]-, do Exemplo
 D.17, (0,9 g, 1,64mmol, 1 equiv.), foi dissolvido em
 diclorometano seco (10ml). A solução resultante foi
 refrigerada para 0° <T< 5°C e adicionou-se N-metil-
 morfolina (0,381g, 3,78mmol, 2,3 equiv.). À mistura
 10 adicionou-se cloreto de 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-
 carbonil (Rn [55458-67-8]) (0,286 mg, 1,8 mmol, 1,1 e-
 quiv.). A mistura foi submetida a agitação durante 1
 hora, então a temperatura foi elevada para 20°C. A
 mistura foi evaporada sob pressão reduzida, colocada em
 15 suspensão em etil acetato (50 ml), lavada com solução
 de ácido cítrico a 2% (30 ml), bicarbonato de sódio a
 2% a (30 ml), cloreto de sódio a 2% (30 ml). A camada
 orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anídrico e
 evaporada sob pressão reduzida. O bruto foi purificado
 20 por cromatografia de sílica gel (eluente Etil acetato /
 n-hexano 8/2). As frações coletadas foram evaporadas
 para proporcionarem um pó cor de rosa, que foi colocado
 em suspensão em dietil éter e filtrado para proporcio-
 nar o composto desejado. Rendimento 65%, 650 mg. Rf.

0,62. Dados analíticos: P.f. 62°-64°C.

¹H NMR (DMSO-d₆): 8,82 (1H, d); 8,40 (2H, m); 7,85 (2H, d); 7,3 (2H, d); 6,5 (1H, s); 4,8 (1H, m); 4,15 (1H, d); 3,9 (3H, s); 3,61 (2H, m); 2,65 (3H, m); 2,25 (1H, m); 2,15 (3H, s); 2,0 (1H, m); 1,80 (1H, m); 1,75-1,50 (4H, m), 1,41-1,20 (5H, m), (6H, m); 0,90 (3H, t); 0,8 (9H, m);

Exemplo D.21

4-Butilbenzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-(4-metilfeniluriedossulfonilamino)etil]-



4-Butilbenzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-[(benziloxicarbonilamida)etil]-, do Exemplo D.17, (0,7 g, 1,27 mmol, 1 equiv.), foi dissolvido em THF seco (10 ml), a solução foi refrigerada para 0°-5°C. Adicionaram-se trietilamina (0,4 ml, 1,8 mmol, 2,2 equiv.) e cloreto de (4-metilfenil)-ureido-sulfonil

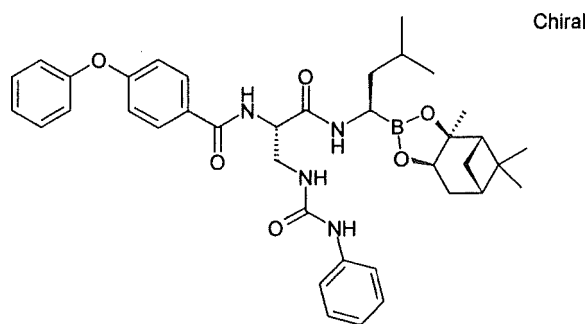
(0,34 g, 1,38 mmol, 1,09 equiv.) do exemplo G.1X. A suspensão foi submetida a agitação a 25°C durante 1 hora, então foi vazada em uma solução de ácido cítrico a 1% (30 ml) e extraída com etil acetato (50 ml). A solução orgânica foi lavada com solução de cloreto de sódio a 2%, secada sobre sulfato de sódio anídrico, filtrada e evaporada sob pressão reduzida para proporcionar um bruto que foi purificado por cromatografia de sílica gel (eluente etil acetato / n-hexano 1/1) Rf 0,64. As frações coletadas foram evaporadas e o óleo foi coevaporado com dietil éter para proporcionar uma espuma branca. Rendimento 31%, 280 mg.

Dados analíticos: P.f. 115°-120°C.

¹H NMR (DMSO-d₆): 8,80 (1H, s); 8,40 (1H, d); 7,82 (2H, d); 7,3 (2H, d); 7,25 (2H, d); 7,00 (2H, d); 4,62 (1H, m); 4,15 (1H, d); 2,61 (3H, m); 2,3-2,0 (3H, s); 1,80 (1H, m); 1,75 (2H, m), 1,6 (4H, m), 1,2 (13H, m); 0,9 (3H, s), 0,8 (9H m).

Exemplo D.22

4-Fenóxibenzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxabrol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-(3-fenil-ureido)etil]-



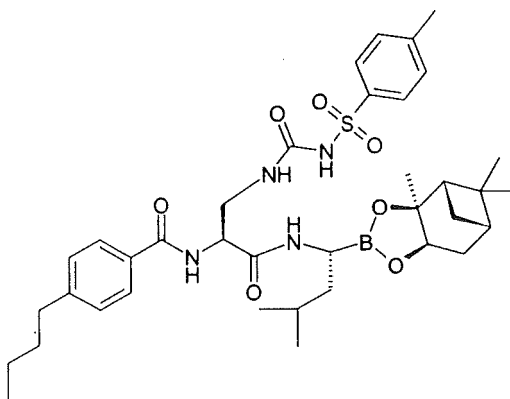
4-Fenóxibenzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-
 [(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-
 1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbo-
 5 nil]-2-(amino)etil]- sal de cloridrato, proveniente do
 exemplo D.25.2, (1 g, 17 mmol, 1 equiv.), foi dissolvi-
 do em diclorometano seco (30ml) e adicionou-se N-metil-
 morfolina (0,2 g, 18,8 mmol, 1,1 equiv.). A solução
 foi refrigerada a 0°-5°C e adicionou-se fenilisocianato
 10 (0,22 g, 17,7 mmol, 1,1 equiv.) em diclorometano (ml).
 A mistura foi submetida a agitação durante 1 hora a 0°-
 5°C. A solução foi lavada com solução de cloreto de
 sódio a 2% (50 ml), secada sobre sulfato de sódio aní-
 drico e evaporada sob vácuo. O bruto foi colocado em
 15 suspensão em dietil éter (20ml), submetida a agitação
 durante 2 horas, filtrado e secado sob vácuo a 50°C pa-
 ra proporcionar um pó branco. Rendimento 74,3%, 0,84g.
 Dados analíticos: P.f. 143°-145°C.

¹H NMR (DMSO-d₆): 8,9 (1H, d); 8,75 (1H, s); 8,59 (1H,
 20 d); 7,95 (2H, d); 7,45 (2H, t); 7,35 (2H, d); 7,2 (3H,
 m); 7,1 (4H,m); 6,9 (1H, m); 6,25 (1H, t); 4,65 (1H,
 m); 4,10 (1H, d); 3,65 (1H, m); 3,4 (1H, m); 2,6 (1H,
 m); 2,2 (1H, m); 2,1 (1H, m); 1,85 (2H, m); 1,65 (2H,

m), 1,3 (3H, m); (6H, d); 0,80 (9H, t).

Exemplo D.23

4-Butilbenzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-
hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxabo-
5 rol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-(4-
metilfenilsulfonil-ureido)etil]-



4-Butilbenzamida, sal de N-[(1S)-1-
[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-
10 4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]
amino]carbonil]-2-(aminoetil)-cloridrato, proveniente
do Exemplo D.17, (560 mg, 1,07 mmol, 1 equiv.) foi dis-
solvido em diclorometano seco (20 ml), e a solução foi
refrigerada a 0°-5°C. Adicionaram-se N-metil-morfolina
15 (0,125 ml, 1,129 mmol, 1,1 equiv.); e 4-
toluenossulfonilisocianato (0,22 g, 1,12 mmol, 1,1 e-
quív.), e a mistura foi submetida a agitação sob tempe-
ratura ambiente durante 2 horas. A mistura foi lavada
com uma solução de ácido cítrico a 2% (20 ml) e uma so-
20 lução de sódio chloride a 2% (25 ml). A camada orgâni-

ca foi secada sobre sulfato de sódio anídrico, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O bruto foi dissolvido em dietil éter (40 ml) e o solvente foi evaporado. O bruto foi colocado em suspensão em n-hexano (20 ml),
5 submetido a agitação durante 1 hora sob temperatura ambiente, filtrado e secado sob vácuo a 50°C para proporcionar um pó branco. Rendimento 75,6%, 0,55 g.

Dados analíticos: P.f. 168°-170°C.

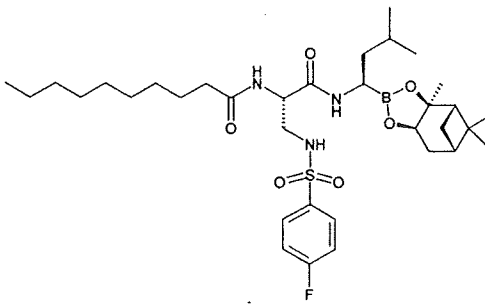
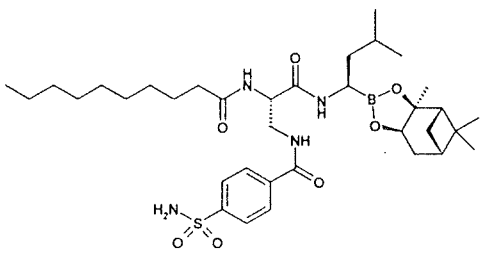
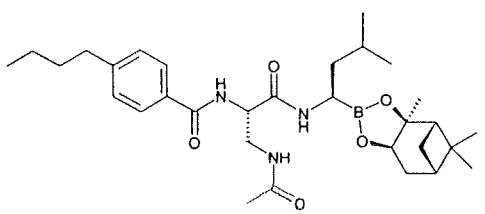
¹H NMR (DMSO-d₆): 10,8 (1H, s); 8,75 (1H, d); 8,35 (1H, d); 7,75 (4H, m); 7,35 (5H, m); 6,65 (1H, t); 4,5 (1H, t); 4,1 (1H, d); 3,5 (1H, m); 3,25 (1H, m); 2,65 (3H, m); 2,3 (3H, d); 2,2 (1H, m); 2,1 (1H, m); 1,80 (2H, m); 1,65 (4H, m), 1,3 (12H, m); 0,80 (12H, m).

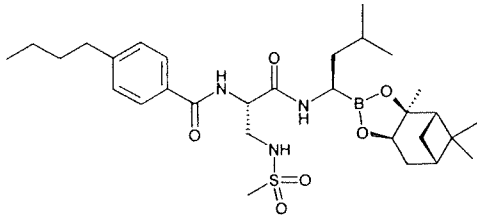
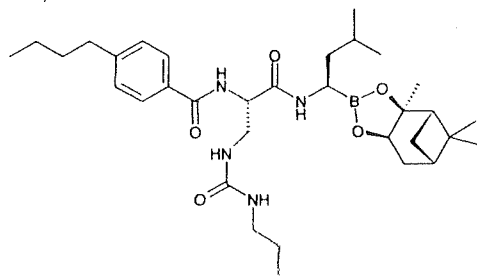
Exemplo D.24

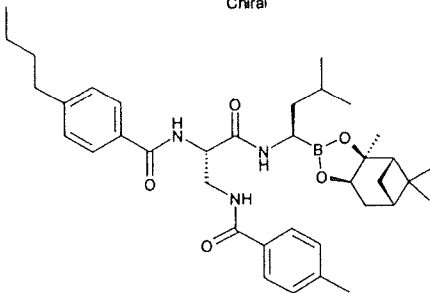
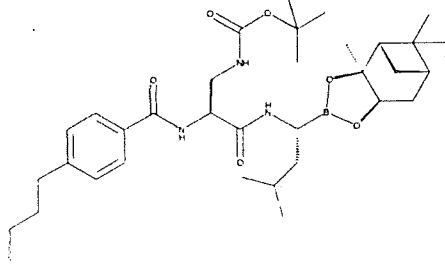
15 Síntese de Outros Compostos

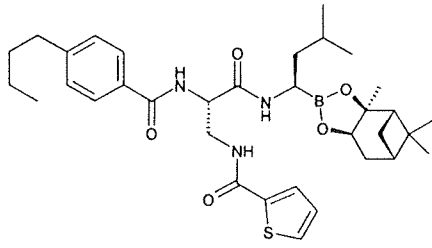
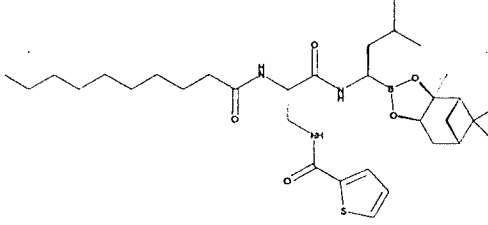
Seguindo-se os procedimentos dos Exemplos D.18 - D.23, os seguintes compostos podem ser preparados por reação dos intermediários do Exemplo D.17 ou D.25 com os ácidos carboxílicos, halogenetos de acilo, 20 halogenetos de sulfonilo, isocianatos, sulfonilisocianatos apropriados disponíveis comercialmente, ou com os compostos dos Exemplos G.14, G.15 e G.16. Todos os compostos obtidos foram caracterizados por ¹H-NMR.

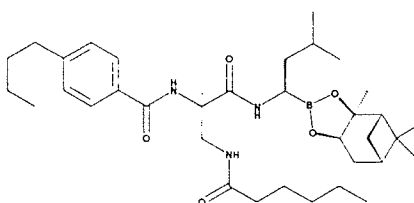
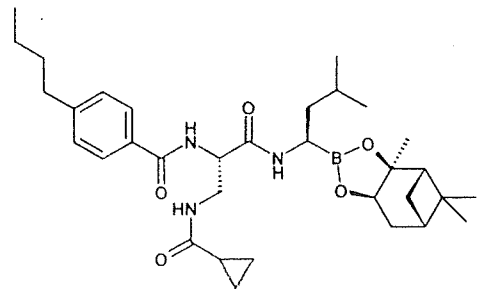
Tabela D-24

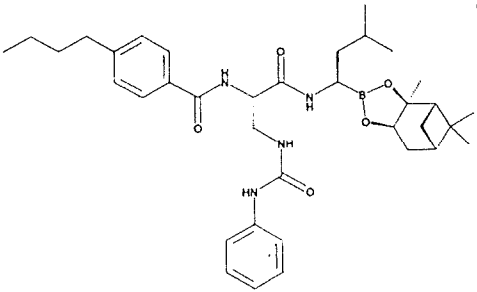
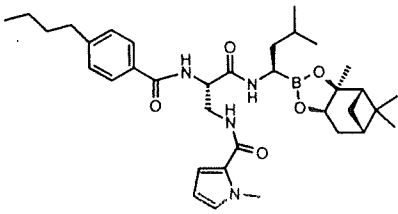
D.24.1		Nome químico: Decanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-[4-fluorobenzenossulfonamida]etil]-
D.24.2		Nome químico: Decanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-[(4-sulfonamidofenil)carbonilamido]etil]- Dados analíticos: ¹H NMR (DMSO-d₆): 8,8 (1H, d); 8,55 (1H, t); 8,35 (1H, d); 7,92 (2H, d); 7,88 (2H, d); 7,45 (2H, s); 4,6 (1H, t); 3,5 (2H, m); 2,2 (1H, m); 2,1 (2H, m); 2,05 (1H, m); 1,8 (2H, m); 1,6 (2H, m); 1,45 (3H, m); 1,25 (24H, m); 1,65 (4H, m), 0,80 (12H, m). P.f. 178°-181°C.
D.24.3		Nome químico: 4-butilbenzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-(acetamido)etil]- Dados analíticos: ¹H NMR (DMSO-d₆): 8,8 (1H, d); 8,5 (1H, m), 8,0 (1H, t), 7,8 (2H, d); 7,25 (2H,

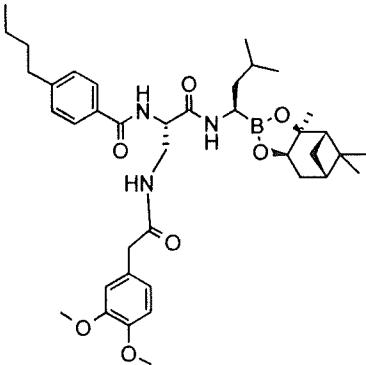
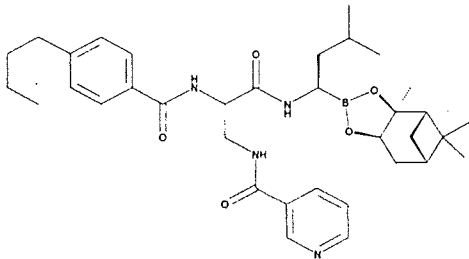
		d); 7,2 (2H, t); 4,7 (1H, q); 4,1 (1H, d), 3,7-3,4 (2H, m); 2,7 (2H, t); 2,2 (1H, m), 2,0 (1H, m), 1,9 (1H, t); 1,8 (3H, s), 1,7-1,5 (4H, m); 1,4-1,1 (10H, m) 1,1 (1H, t), 0,95 (3H, t), 0,8 (9H, m) . P.f. 133°-135°C
D.24.4		Nome químico: 4-butilbenzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il-]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-(methanesulfonamido)etil]- Dados analíticos: ¹H NMR (DMSO-d₆): 8,8 (1H, d); 8,5 (1H, m), 8,0 (1H, t), 7,8 (2H, d); 7,25 (2H, d); 7,2 (2H, t); 4,7 (1H, q); 4,1 (1H, d), 3,7-3,4 (2H, m); 2,9 (3H, s), 2,7 (2H, t); 2,2 (1H, m), 2,0 (1H, m), 1,9 (1H, t); 1,7-1,5 (4H, m); 1,4-1,1 (10H, m) 1,1 (1H, t), 0,95 (3H, t), 0,8 (9H, m) . P.f. 53°-55°C.
D.24.5		Nome químico: 4-butilbenzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il-]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-(propilureido)etil]- Dados analíticos: ¹H NMR (DMSO-d₆): 8,9 (1H, s); 8,6 (1H, d); 7,8 (2H, d); 7,25 (2H, d); 6,2 (1H,

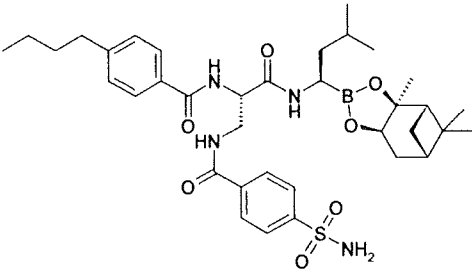
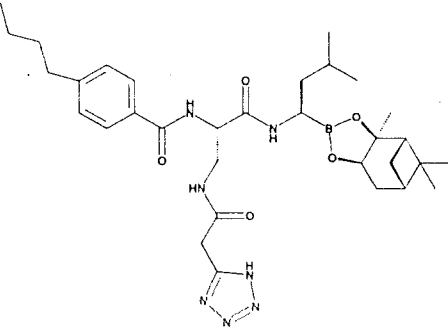
		t); 6,05 (1H, t); 4,5 (1H, t); 4,05 (1H, t); 3,4 (1H, m); 2,9 (1H, m); 2,65 (2H, t); 2,2 (1H, m); 2,0 (1H, m); 1,8 (2H, m); 1,65 (4H, m); 1,2 (15H, m), 0,80 (16H, m).
D.24.6	Chrai 	Nome químico: 4-butilbenzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-[(4-metilfenil)carbonilamino]etil]- Dados analíticos: ¹H NMR (DMSO-d₆): 8,8 (1H, d); 8,5 (2H, m), 7,9 (2H, d), 7,8 (2H, d); 7,3 (2H, d) 7,25 (2H, d); 4,7 (1H, q); 4,1 (1H, d), 3,7-3,4 (2H, m); 2,6 (3H, m), 2,2 (1H, m), 2,0 (1H, m), 1,7-1,5 (4H, m); 1,4-1,1 (12H, m) 1,1 (1H, t), 0,95 (3H, t), 0,8 (12H, m) . P.f. 150°-152°C.
D.24.7		Nome químico: 4-butilbenzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-[(1,1-dimetiletoxycarbonil)amino]etil]- Dados analíticos: ¹H NMR (DMSO-d₆): 8,8 (1H, s); 8,25 (1H, d); 7,8 (2H, d); 7,3 (2H, d); 6,9 (1H,

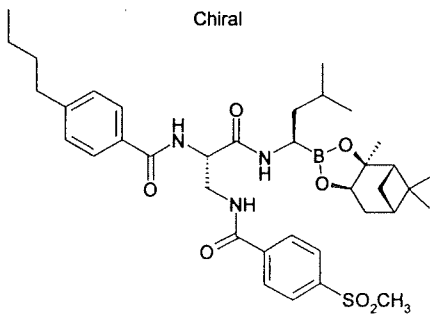
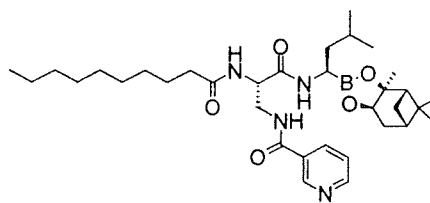
		t); 4,65 (1H, t); 4,1 (1H, d); 2,65 (2H, m); 2,2 (1H, m); 2,1 (1H, m); 1,8 (2H, m); 1,6 (4H, m); 1,3 (20H, m); 0,9-0,80 (12H, m).
D.24.8		Nome químico: 4-butilbenzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-[(thien-2-ilcarbonil)amino]etil]- Dados analíticos: ¹H NMR (DMSO-d6): 8,8 (1H, d); 8,5 (1H, m), 8,0 (1H, t), 7,80 (2H, d); 7,7 (2H, m); 7,3 (2H, d); 7,2 (1H, t); 4,7 (1H, q); 4,1 (1H, d), 2,2 (1H, m), 2,0 (1H, m), 1,9 (1H, t); 1,7-1,5 (4H, m); 1,4-1,1 (10H, m) 1,1 (1H, t), 0,95 (3H, t), 0,8 (9H, m).
D.24.9		Nome químico: Decanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-[(thien-2-ilcarbonil)amino]etil]- Dados analíticos: ¹H NMR (DMSO-d6): 8,8 (1H, d); 8,5 (1H, m), 8,0 (1H, t), 7,80 (2H, d); 7,7 (2H, m); 7,3 (2H, d); 7,2 (1H, t); 4,7 (1H, q); 4,1 (1H, d), 3,5 (2H, t), 2,9 (1H, m); 2,8 (1H, m); 2,4 (4H,

		m); 2,2 (1H, m), 2,0 (1H, m), 1,9 (1H, t); 1,7-1,5 (4H, m); 1,4-1,1 (10H, m) 1,1 (1H, t), 0,95 (3H, t), 0,8 (9H, m), 2,9 (1H, m); 2,8 (1H, m); 2,4 (4H, m); 1,9 (1H, m); 1,85 (1H, m); 1,65 (2H, m); 1,50 (2H, m); 1,35 (1H, m); 0,85 (12H, m). P.f. 110°C.
D.24.10		Nome químico: 4-butilbenzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaídrido-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-(hexanonylamino)etil]- Dados analíticos: ¹H NMR (DMSO-d₆): 8,8 (1H, d); 8,5 (1H, d), 8,0 (1H, t), 7,80 (2H, d); 7,3 (2H, d); 4,7 (1H, q); 4,1 (1H, d), 3,5 (2H, t), 2,6 (3H, m), 2,2 (1H, m), 2,0 (3H, t), 1,9-1,75 (2H, m); 1,7-1,5 (4H, m); 1,5 (2H, m), 1,4-1,1 (16H, m), 0,95-0,8 (16H, m)
D.24.11		Nome químico: 4-butilbenzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaídrido-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-(ciclopropancarbonilamino)etil]- Dados analíticos: ¹H NMR (DMSO-d₆): 8,8 (1H, d); 8,5 (1H, d), 8,0 (1H, t), 7,80 (2H, d); 7,3 (2H,

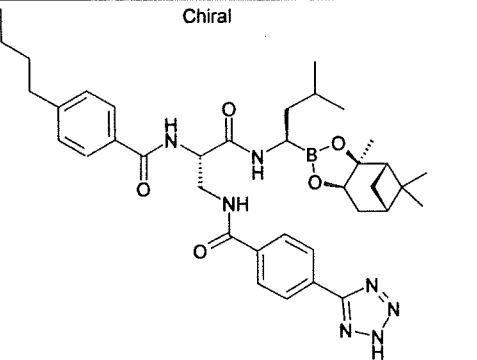
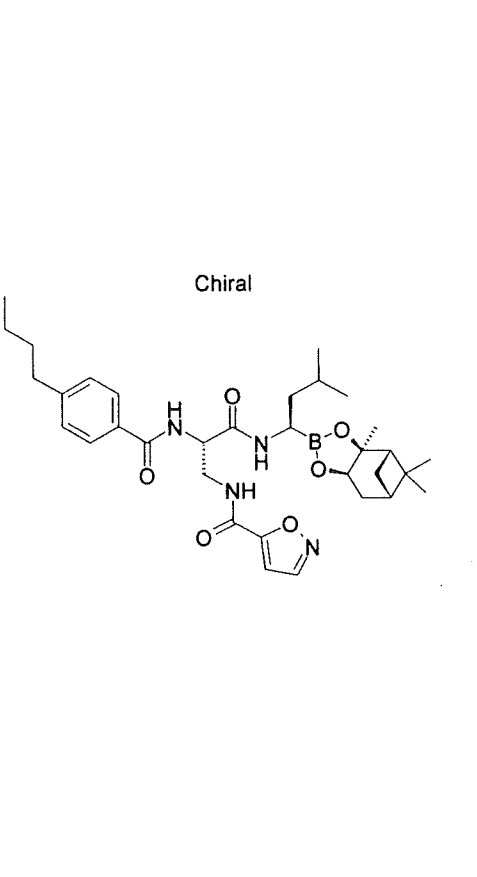
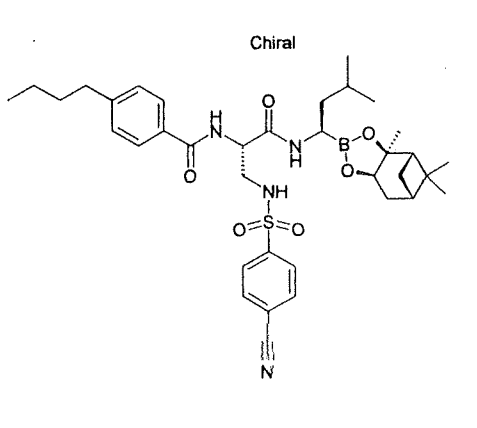
		d); 4,7 (1H, q); 4,1 (1H, d), 3,5 (2H, t), 2,6 (3H, m),), 2,2 (1H, m), 2,0 (1H, m), 1,9 (1H, t); 1,7-1,5 (4H, m); 1,4-1,1 (10H, m) 1,1 (1H, t), 0,95 (3H, t), 0,8 (9H, m), 0,7 (4H, m).
D.24.12		Nome químico: 4-Butilbenzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaídrido-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbu-til]amino]carbonil]-2-(3-fenil-ureido)etil]- Dados analíticos: ¹H NMR (DMSO-d₆): 8,9 (1H, m); 8,8 (1H, s), 8,5 (1H, s), 7,9 (2H, d), 7,5 (2H, d); 7,4 (2H, d); 7,3 (2H, d), 6,9 (1H, t); 4,7 (1H, q); 4,1 (1H, d), 3,7-3,4 (2H, m); 2,6 (3H, m), 2,2 (1H, m), 2,0 (1H, m), 1,7-1,5 (4H, m); 1,4-1,1 (12H, m) 1,1 (1H, t), 0.95 (3H, t), 0.8 (9H, m)
D.24.13		Nome químico: 4-butilbenzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaídrido-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonyl]-2-[(N-metil-2-pirrolil]carbonilamida)etil]- Dados analíticos: ¹H NMR (DMSO-d₆): 8,9 (1H, d); 8,45 (1H, d), 8,05 (1H, t), 7,8 (2H, d), 7,3 (2H, d); 6,9 (1H, s); 6,7 (1H, t), 5,95 (1H, t); 4,7 (1H, q); 4,1 (1H, d), 3,8 (3H, s); 3,6 (2H, m); 2,6 (3H, m), 2,2 (1H, m), 2,05

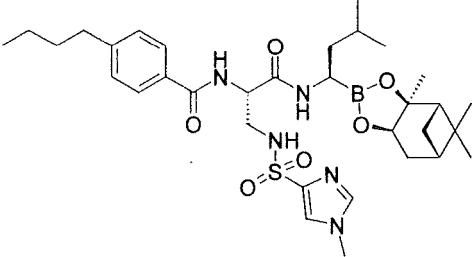
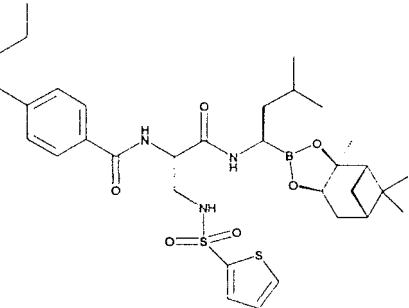
		(1H, m), 1,8 (4H, m); 1,3 (12H, m) 0,91 (3H, t), 0,8 (9H, m) . P.f. 88°-92°C.
D.24.14		Nome químico: 4-Butilbenzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano,1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino] carbonyl]-2-[(3,4-dimetoxifenil)acetil-amino]etil]- Dados analíticos: ¹H NMR (DMSO-d₆): 8,8 (1H, m); 8,4 (1H, d), 8,1 (1H, t), 7,9 (2H, d), 7,3 (2H, d), 6,8 (1H, s); 6,6 (2H, t), 4,7 (1H, q); 4,1 (1H, d), 3,7-3,4 (2H, m); 2,6 (3H, m), 2,2 (1H, m), 2,0 (1H, m), 1,7-1,5 (4H, m); 1,4-1,1 (12H, m), 1,1 (1H, t), 0,95 (3H, t), 0,8 (9H, m) .
D.24.15		Nome químico: 4-butilbenzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-(nicotinonilamino)etil]- Dados analíticos: ¹H NMR (DMSO-d₆): 9,1 (1H, s) 8,9 (1H, m); 8,7 (1H, t), 8,6 (1H, d), 8,5 (1H, d), 8,1 (1H, d), 7,9 (2H, d), 7,5 (1H, m), 7,3 (2H, d), 4,7 (1H, q); 4,1 (1H, d), 3,7-3,4 (2H, m);

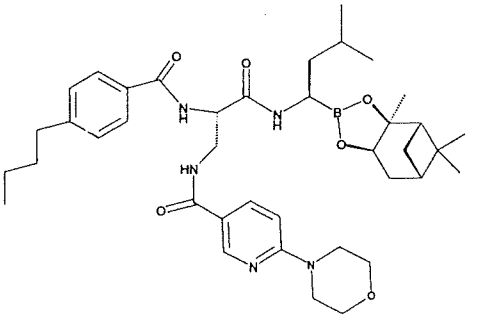
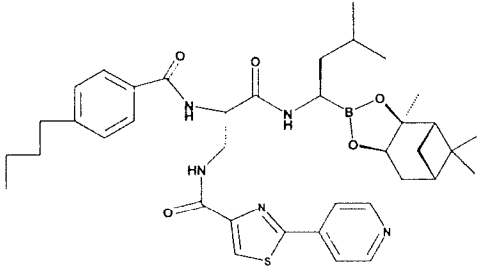
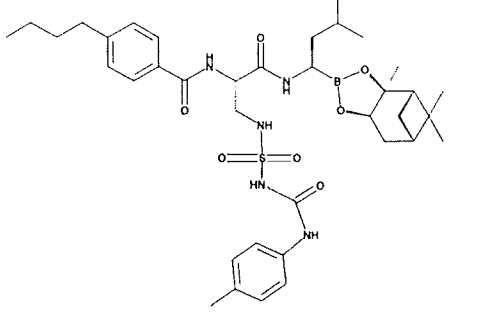
		2,6 (3H, m), 2,2 (1H, m), 2,0 (1H, m), 1,7-1,5 (4H, m); 1,4-1,1 (12H, m) 1,1 (1H, t), 0,95 (3H, t), 0,8 (9H, m) .
D.24.16		Nome químico: 4-butilbenzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[3aS,aS,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano,1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-[(4-sulfonilamino)benzoilamino]etil]- Dados analíticos: ¹H NMR (DMSO-d₆): 8,9 (1H, m); 8,7 (1H, t), 8,6 (1H, d), 8,0 (2H, d), 7,9 (2H, d), 7,8 (2H, d), 7,5 (2H, s), 7,3 (2H, d), 4,7 (1H, q); 4,1 (1H, d), 3,7-3,4 (2H, m); 2,6 (3H, m), 2,2 (1H, m), 2,0 (1H, m), 1,7-1,5 (4H, m); 1,4-1,1 (12H, m) 1,1 (1H, t), 0,95 (3H, t), 0,8 (9H, m) . P.f.145°-147°C.
D.24.17		Nome químico: 4-butilbenzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[3aS,aS,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano,1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino] carbonil]-2-[(1H-tetrazol-5-il-acetilamino]etil]- Dados analíticos: ¹H NMR (DMSO-d₆): 9 (1H, s); 8,55 (1H, d); 8,5 (1H, br); 7,75 (2H, d); 7,3 (2H, t); 4,6 (1H, t); 3,4

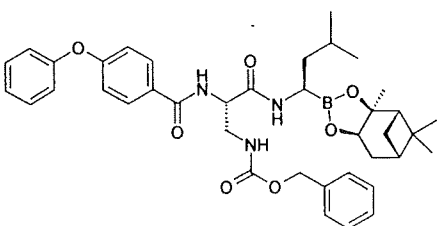
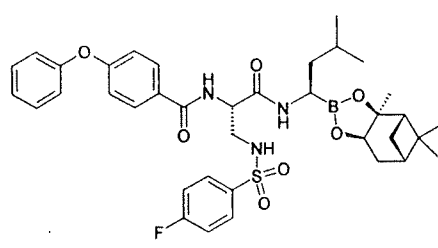
		(2H, m); 2,65 (2H, m); 2,2 (1H, m); 2,1 (1H, m); 1,8 (2H, m); 1,6 (4H, m); 1,3 (14H, m); 0,9-0,80 (12H, m).
D.24.18	Chiral 	Nome químico: 4-butilbenzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonyl]-2-[(4-metilsulfonyl)carbonilamino]etil]-
D.24.19	Chiral 	Nome químico: Decanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-(nicotinonilamino)etil]- Dados analíticos: ¹H NMR (DMSO-d₆): 8,95 (1H, s); 8,75 (1H, m); 8,7 (1H, d); 8,55 (1H, t), 8,15 (1H, d); 8,0 (1H, d); 7,50 (1H, m); 4,6 (1H, q); 4,1 (1H, d); 3,5 (2H, t); 2,62 (1H, m); 2,2 (1H, m); 2,10 (2H, m); 2,08 (1H, m); 1,80 (2H, m); 1,60 (2H, m); 1,45 (2H, m); 1,48 (3H, m); 1,04 (22H, m); 0,8 (12H, m).

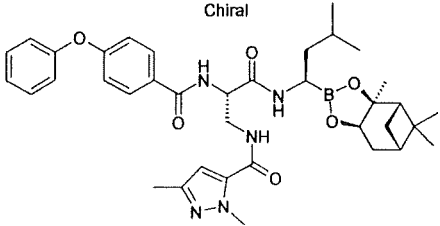
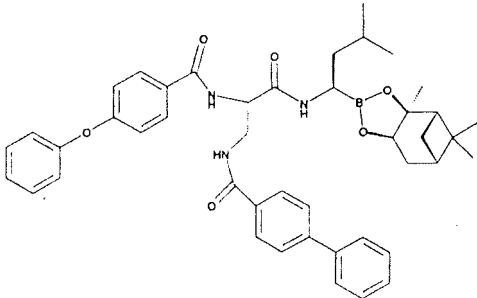
434

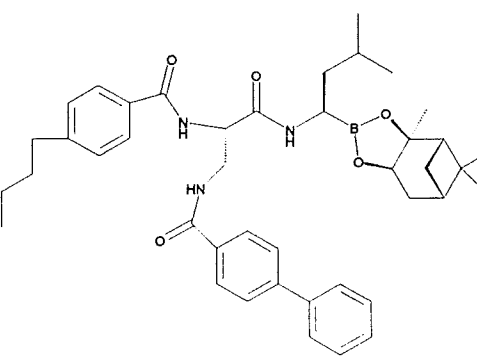
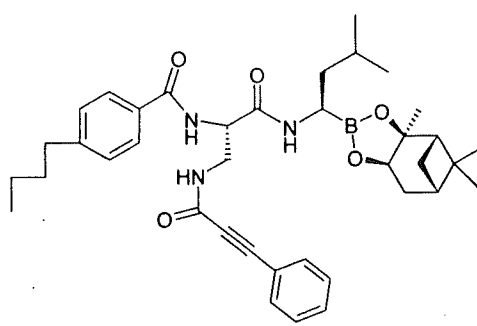
D.24.20	Chiral 	Nome químico: 4-butilbenzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-[(4-(2H-tetrazol-5-il)fenil)carbonilamino]etil]-
D.24.21	Chiral 	Nome químico: 4-Butilbenzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-[(1-isoxazol-5-il)-carbonilamino]etil]- Dados analíticos: ¹H NMR (DMSO-d₆): 8,95 (1H, t); 8,75 (1H, m); 8,65 (2H, m); 8,5 (2H, d), 7,65 (2H, d); 7,3 (2H, d); 7,05 (1H, s); 4,7 (1H, q); 4,1 (1H, d); 3,65 (2H, m); 2,82 (1H, s); 2,65 (3H, m); 2,2 (1H, m); 2,10 (2H, m); 2,08 (1H, m); 1,80 (2H, m); 1,60 (4H, m); 1,25 (12H, m); 0,85 (12H, m). P.f. 128°-130°C.
D.24.22	Chiral 	Nome químico: 4-Butilbenzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-[(4-cyanofenil)sulfonylamino]etil]- Dados analíticos: ¹H NMR (DMSO-d₆): 8,6 (1H,

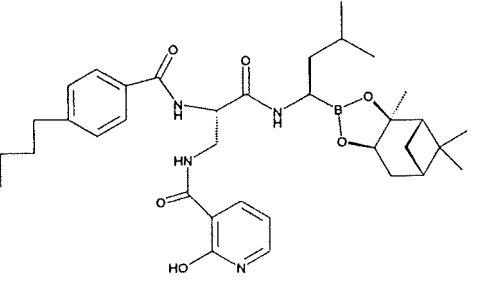
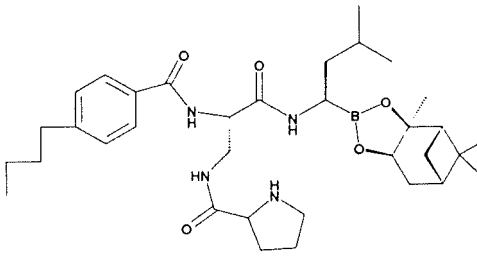
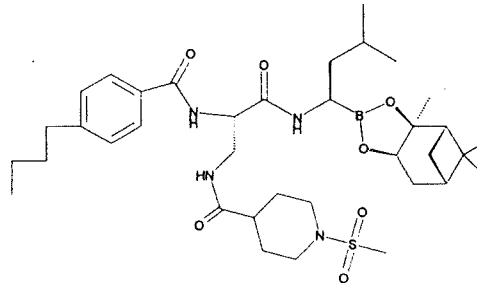
		d); 8,3 (1H, d); 8,1 (1H, t); 8,02 (2H, d); 7,98 (2H, d); 7,8 (2H, d); 7,25 (2H, d); 4,6 (1H, t); 4,15 (1H, d); 3,2 (2H, m); 2,2 (1H, m); 2,1 (1H, m); 1,8 (2H, m); 1,6 (4H, m); 1,3 (12H, m); 0,9-0,80 (12H, m).
D.24.23		Nome químico: 4-Butilbenzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il-]-3-metilbutil]amino]carbonyl]-2-[(1-metil-1H-imidazole-4-yl)sulfonylamino]etil]- Dados analíticos: ¹H NMR (DMSO-d₆): 8,61 (1H, d); 8,25 (1H, d); 8,1 (1H, t); 7,8 (2H, d); 7,74 (2H, d); 7,55 (1H, br); 7,3 (2H, d); 4,6 (1H, t); 4,15 (1H, d); 3,25 (2H, m); 2,65 (3H, m); 2,2 (1H, m); 2,04 (1H, m); 1,8 (2H, m); 1,6 (4H, m); 1,3 (12H, m); 0,9-0,80 (12H, m). P.f. 69°-71°C.
D.24.24		Nome químico: 4-Butilbenzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il-]-3-metilbutil]amino]carbonyl]-2-[(2-tiofeno)sulfonylamino]etil]-

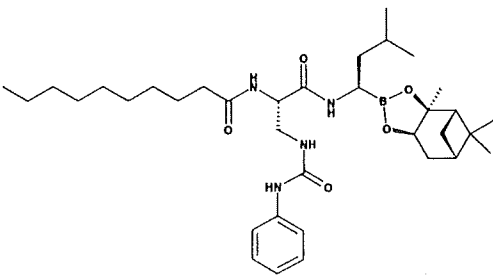
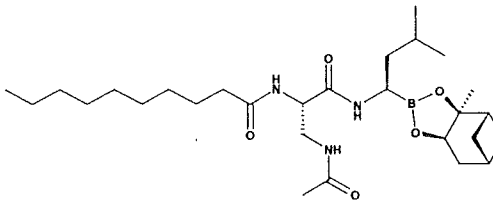
D.24.25		Nome químico: 4-Butilbenzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbu-til]amino]carbonil]-2-(6-morpholin-4-nicotinoilamino)etil]-
D.24.26		Nome químico: 4-Butilbenzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbu-til]amino]carbonil]-2-(2-piridin-4-tiazolcarbonilamino)etil]-
D.24.27		Nome químico: 4-Butilbenzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbu-til]amino]carbonil]-2-(4-metilfeniluriedossulfoni-lamino)etil]- Dados analíticos: ¹H NMR (DMSO-d₆): 10 (1H, br); 8,8 (1H, s); 8,4 (2H, d); 7,8 (2H, d); 7,3 (2H, d); 7,25 (2H, d); 4,6 (1H, t); 4,2 (1H, d); 2,65 (3H, m); 2,2 (4H, m); 2,0 (1H, m); 1,8 (2H, m); 1,6 (4H, m); 1,3 (12H, m); 0,9-0,80 (12H, m).

D.24.28	 Chiral	Nome químico: 4-Fenóxi]benzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-[(benzyloxycarbonilamida)etil]]- Dados analíticos: 1H NMR (DMSO-d6): 8,78 (1H, br); 8,4 (1H, d); 7,9 (2H, d); 7,45 (2H, t); 7,3 (6H, m); 7,21 (2H, m); 7,05 (4H, m); 5,0 (2H, q); 4,7 (1H, t); 4,1 (1H, d); 3,4 (2H, m); 2,6 (1H, m); 2,2 (4H, m); 2,0 (1H, m); 1,8 (2H, m); 1,65 (2H, m); 1,3 (9H, m); 0,9-0,80 (9H, m). P.f. 100°-103°C.
D.24.29	 Chiral	Nome químico: 4-Fenóxi]benzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-[4-fluorobenzenossulfonamida]etil]]- Dados analíticos: 1H NMR (DMSO-d6): 8,6 (1H, br); 8,35 (1H, d); 7,9 (5H, m); 7,45 (4H, m); 7,2 (1H, m); 7,05 (4H, m); 4,6 (1H, q); 4,1 (1H, d); 3,1 (2H, m); 2,6 (1H, m); 2,2 (4H, m); 2,0 (1H, m); 1,8 (2H, m); 1,65 (2H, m); 1,3 (9H, m); 0,9-0,80 (9H, m). P.f. 90°-93°C.

D.24.30		Nome químico: 4-Fenóxibenzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-[(2,5-dimetil-2H-pyrazole)carbonilamino]etil]- Dados analíticos: 1H NMR (DMSO-d6): 8,9 (1H, br); 8,55 (1H, d); 8,48 (1H, m); 7,9 (2H, m); 7,48 (2H, m); 7,2 (1H, m); 7,05 (4H, m); 6,55 (1H, s); 4,75 (1H, q); 4,1 (1H, d); 3,6 (2H, m); 2,2 (4H, m); 2,1 (3H, s); 2,0 (1H, m); 1,8 (2H, m); 1,65 (2H, m); 1,25 (9H, m); 0,8 (9H, m). P.f. 100°-103°C.
D.24.31		Nome químico: 4-Fenóxibenzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-(4-fenilbenzoilamino)etil]- Dados analíticos: 1H NMR (DMSO-d6): 8,85 (1H, br); 8,55 (2H, m); 7,9 (4H, d); 7,75 (4H, m); 7,48 (5H, m); 7,2 (1H, t); 7,05 (4H, m); 4,8 (1H, q); 4,1 (1H, d); 3,7 (2H, m); 2,65 (1H, m); 2,2 (1H, m); 2,0 (1H, m); 1,8 (2H, m); 1,6 (2H, m); 1,25 (9H, m); 0,8 (9H, m). P.f. 150°-152°C.

D.24.32		Nome químico: 4-Butilbenzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaídoro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-(4-fenilbenzoilamino)etil]- Dados analíticos: 1H NMR (DMSO-d₆): 8,85 (1H, br); 8,6 (1H, m); 8,5 (1H, d); 7,9 (2H, m); 7,75 (5H, m); 7,5 (2H, t); 7,4 (1H, m); 7,3 (2H, m); 4,8 (1H, q); 4,1 (1H, d); 3,7 (2H, m); 2,6 (3H, m); 2,2 (1H, m); 2,0 (1H, m); 1,8 (2H, m); 1,6 (4H, m); 1,25 (9H, m); 0,8 (12H, m). P.f. 195°-198°C.
D.24.33		Nome químico: 4-Butilbenzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaídoro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-(3-fenilpropinoilamino)etil]- Dados analíticos: 1H NMR (DMSO-d₆): 8,85 (1H, m); 8,7 (1H, m); 8,42 (1H, d); 7,8 (2H, m); 7,5 (5H, m); 7,3 (3H, m); 4,7 (1H, q); 4,1 (1H, d); 3,55 (2H, m); 2,85 (2H, m); 2,65 (4H, m); 2,2 (1H, m); 2,0 (1H, m); 1,8 (2H, m); 1,6 (6H, m); 1,25 (12H, m); 0,8 (12H, m). P.f. 118°-120°C.

D.24.34		Nome químico: 4-Butilbenzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-(2-hidróxi-3-nicotinoilamino)etil]-
D.24.35		Nome químico: 4-Butilbenzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-(D-pirotglutamoiilamino)etil]- Dados analíticos: ¹H NMR (DMSO-d₆): 9,85 (1H, d); 8,3 (1H, d); 8,1 (1H, t); 7,8 (3H, m); 7,3 (2H, d); 4,7 (1H, t); 4,15 (1H, d); 3,9 (1H, m); 3,5 (2H, m); 2,65 (3H, m); 2,2 (2H, m); 2,0 (3H, m); 1,8 (3H, m); 1,6 (4H, m); 1,3 (11H, m); 0,9-0,80 (12H, m).
D.24.36		Nome químico: 4-Butilbenzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-(1-metanossulfonil-piperidina-4-carbonilamino)etil]- Dados analíticos: ¹H NMR (DMSO-d₆): 9,9 (1H, d); 8,4 (1H, d); 8,0 (1H, t); 7,75 (2H, d); 7,3 (2H, d); 4,68 (1H, q); 4,15 (1H, d); 3,5 (4H, m); 2,8 (3H, s); 2,65 (3H, m); 2,2

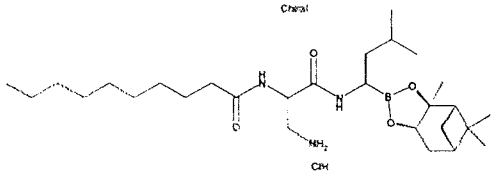
		(2H, m); 2,0 (1H, m); 1,9-1,5 (10H, m); 1,3 (12H, m); 0,9-0,80 (12H, m). P.f. 170°-172°C.
D.24.37		Nome químico: Decanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-(3-fenil-ureido)etil]-
D.24.38		Nome químico: Decanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-(acetamido)etil]-

Exemplo D.25

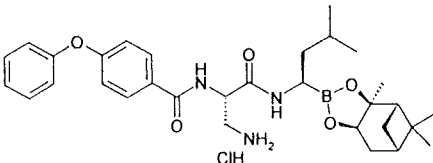
Síntese de Outros Compostos

Seguindo-se os procedimentos do Exemplo D17, os compostos seguintes podem ser preparados partindo-se dos compostos do Exemplo D.16.8 e D.16.9.

Tabela D-25

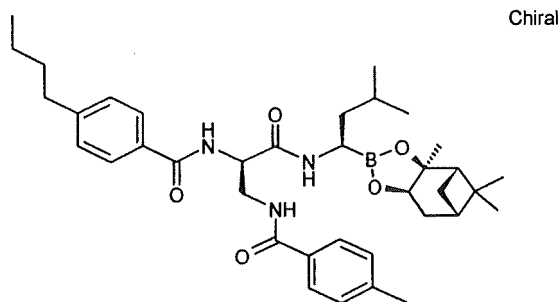
Ex #	Estrutura	Nome químico e Dados analíticos
D.25.1		Nome químico: Decanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-

442

		metilbutil]amino]carbonil]-2-amino]etil]- sal de cloridrato Dados analíticos: ¹H NMR (DMSO-d₆): 8,4 (1H, d); 8,25 (1H, d); 8,15 (3H, br s); 4,58 (1H, m); 4,2 (1H, m); 3,1 (1H, m); 2,9 (1H, m); 2,8 (1H, m); 2,4 (4H, m); 1,9 (1H, m); 1,85 (1H, m); 1,65 (2H, m); 1,50 (2H, m); 1,35 (1H, m); 0,85 (12H, m).
D.25.2	 Chiral	Nome químico: 4-Fenóxibenzamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-(amino)etil]- sal de cloridrato Dados analíticos: ¹H NMR (DMSO-d₆): 8,72 (1H, d); 8,54 (1H, d); 7,45 (2H, t); 7,22 (1H, t); 7,05 (4H, m); 4,8 (1H, m); 4,21 (1H, d); 3,25 (1H, m); 3,15 (1H, m); 2,8 (1H, m); 2,25 (1H, m); 2,05 (1H, m); 1,9 (1H, t); 1,82 (1H, m); 1,65 (2H, m); 1,28 (3H, s); 1,22 (3H, s); 0,85 (9H, m).

Exemplo D.26

4-Butilbenzamida, N-[(1R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-
5 [(4-metilbenzoil)amino]etil]-



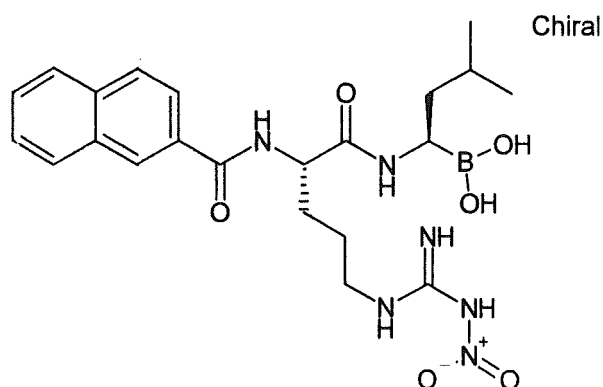
Seguindo-se os mesmos procedimentos utilizados para a preparação do composto do Exemplo D.17, o intermediário 4-butilbenzamida, N-[(1R)-1-[[[(1R)-1-
5 [(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonyl]-2-(aminoetil)-sal de cloridrato é preparado utilizando-se D-asparagina como material de partida. Este último intermediário é então levado a reagir com ácido
10 4-metilbenzóico seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo D.18 para proporcionar o composto do título.

¹H NMR (MeOD-d₄): 8,88 (2H, d); 8,45 (2H, m); 7,8 (2H, d); 7,7 (2H, d); 7,35 (2H, m); 7,25 (2H, d); 4,75 (1H, m); 4,1 (1H, d); 3,8 (1H, m); 3,65 (2H, m); 2,65 (3H, m); 2,2 (1H, m); 2,1 (1H, m); 1,8 (2H, m); 1,6 (4H, m); 1,3-1,1 (2H, m); 0,9-0,80 (14H, m).

Exemplo E.1

Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2-naftoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-
20 metilbutil]-.

444



Uma mistura de naftaleno-2-carboxamida, N-
 [(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-
 trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-
 5 metilbutil]-amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]
 amino]butil]- do Exemplo D.1.1 (564 mg, 0,90 mmol), á-
 cido 2-metilpropilborônico (222 mg, 2,19 mmol) e solu-
 ção de cloreto de hidrogênio dioxana 4N (225 µl) em uma
 mistura heterogênea 40:60 de metanol:hexano (10 ml) foi
 10 submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 4
 horas. Hexano (4 ml) foi adicionado, a mistura foi
 submetida a agitação durante um momento, então a camada
 de hexano foi removida. Hexano novo (5 ml) e ácido 2-
 metilpropilborônico (100 mg, 0,99 mmol) foram adiciona-
 15 dos e a mistura foi submetida a agitação sob temperatu-
 ra ambiente durante 3 horas. A camada de hexano foi
 removida e a fase de metanol foi lavada with hexano (2
 x 5 ml). O resíduo obtido na concentração da fase de
 metanol foi purificado por eluição de cromatografia de
 20 coluna de sílica gel primeiro com etil acetato, então
 com mistura de acetona:metanol:hexano 40:40:20. O pro-
 duto foi redissolvido em uma mistura de etil acetato

(250 ml) e metanol (6 ml) e a fase orgânica foi lavada
foi lavada com água (2 x 25 ml), secada sobre sulfato
de sódio e concentrada. O resíduo foi secado sob vácuo
a 80°C durante 3 horas proporcionando o produto na for-
5 ma de um sólido branco (280 mg, rendimento de 64%).

P.f. 170-190°C

¹H NMR (DMSO-d₆): 8,76 (1H, m); 8,51 (2H, br); 8,09-
7,09 (5H, m); 7,88 (2H, br); 7,60 (2H, br); 4,67 (1H,
m); 3,17 (2H, m); 2,58 (1H, m); 1,81 (2H, m); 1,56 (3H,
10 m); 1,38-1,11 (4H, m); 0,83 (1H, m); 0,81 (1H, m); 0,74
· (3H, d, J=6,4); 0,74 (3H, d, J=6,4).

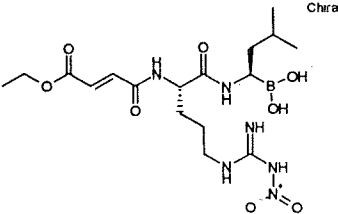
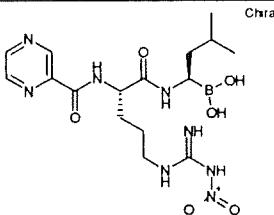
El. Anal. Calc.: C 54,33%; H 6,43%; N 17,28%; B 2,22%

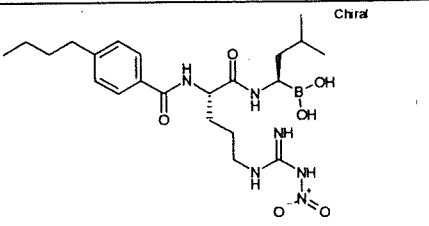
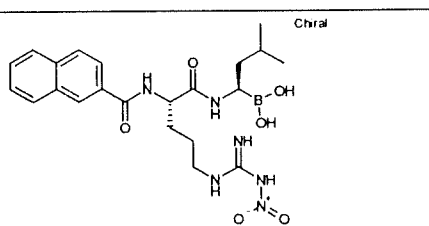
Encontrado: C 54,87%; H 6,64%; N 17,00%; B 2,12%

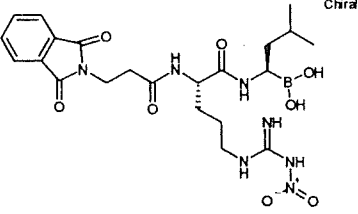
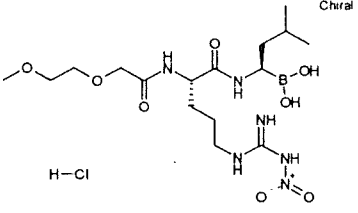
Outros compostos preparados fundamental-
15 mente de acordo com os procedimentos experimentais an-
teriores estão reportados na Tabela E-1.

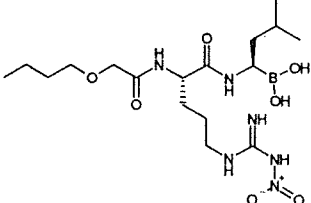
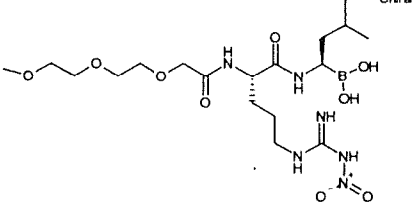
440

Tabela E-1

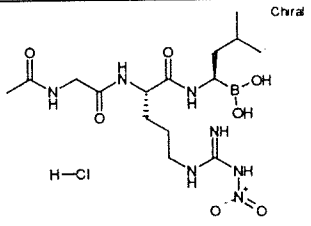
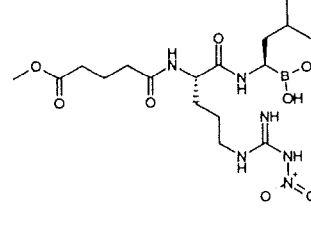
Ex #	Estrutura	Nome químico e Dados analíticos
E.1.1		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2E)-3-ethoxycarbonyl-1-oxoprop-2-enil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: 1H-NMR (MeOH-d4): 7,07 (1H, d, J=15,6 Hz); 6,74 (1H, d, J=15,6 Hz); 4,64 (1H, dd, J=6,3, 8,1); 4,25 (2H, q, J=7,1); 2,75 (1H, t, J=7,4); 2,0-1,6 (5H, m); 1,34 (2H, m); 1,31 (3H, t, J=7,1); 0,92 (6H, d, J=6,6).
E.1.2		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2-pirazinocarbonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: 1H-NMR (DMSO-d6): 9,18 (1H, br); 8,96 (1H, d, J=8,2); 8,87 (1H, d, J=2,4 Hz); 8,76 (2H, m); 8,51 (1H, br); 8,3-7,5 (2H, br); 4,63 (1H, m); 3,13 (2H, m); 2,53 (1H, m); 1,9-1,1 (7H, m); 0,73 (6H, d, J=6,6).

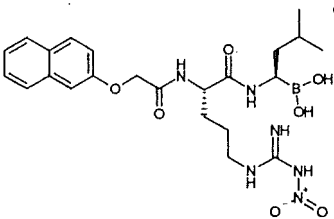
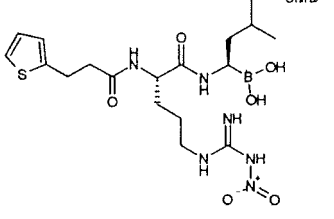
E.1.3		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(4-butilbenzoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: 1H-NMR (DMSO-d6): 8,68 (1H, d, J=2,5 Hz); 8,51 (1H, br); 8,48 (1H, d, J= 7,8 Hz); 8,3-7,5 (2H, br); 7,80 (2H, d, J=8,1); 7,27 (2H, d, J=8,1 Hz); 4,59 (1H, m); 3,15 (2H, m); 2,61 (2H, t, J=7,7); 2,54 (1H, m); 1,9-1,1 (11H, m); 0,89 (3H, t, J=7,3); 0,77 (3H, t, J=6,8); 0,74 (6H, d, J=6,6).
E.1.4		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2-naftoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: 1H-NMR (DMSO-d6): 8,77 (1H, br); 8,76 (1H, d, J=8,0); 8,51 (1H, br); 8,50 (1H, s); 8,0 (4H, m); 8,3-7,5 (2H, br); 7,6 (2H, m); 4,67 (1H, m); 3,17 (2H, m); 2,57 (1H, m); 1,9-1,1 (7H, m); 0,73 (6H, d, J=6,6).

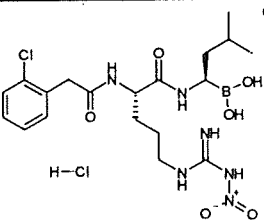
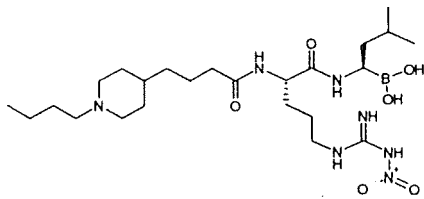
E.1.5		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(3-(1,3-diidro-1,3-dioxo-2H-isindol-2-il)-1-oxopropilamino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: 1H-NMR (DMSO-d6): 8,59 (1H, br); 8,43 (1H, br); 8,27 (1H, d, J=7,9 Hz); 7,82 (4H, m); 8,2-7,5 (2H, br); 4,31 (1H, m); 3,77 (2H, m); 3,08 (2H, m); 2,51 (3H, m); 1,7-1,1 (7H, m); 0,78 (6H, m).
E.1.6		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[2-(2-metoxietoxi)acetil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil], sal de HCl Dados analíticos: 1H-NMR (MeOH-d4): 4,65 (1H, dd, J=6,1, 8,6 Hz); 4,04 (2H, s); 3,70 (2H, m); 3,60 (2H, t, J=4,04); 3,42 (3H, s); 3,30 (2H, t, J=6,9); 2,75 (1H, t, J=7,5); 2,0-1,6 (5H, m); 1,34 (2H, m); 0,92 (6H, d, J=6,6).

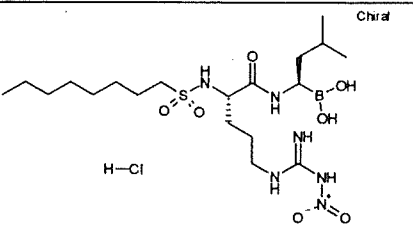
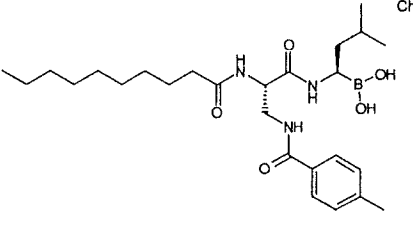
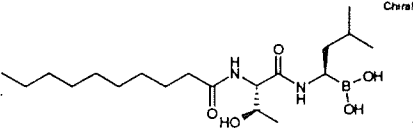
E.1.7		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2-butoxyacetil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: 1H-NMR (MeOH-d₄): 4,65 (1H, dd, J=6,1, 8,6 Hz); 3,98 (2H, s); 3,54 (2H, t, J=6,6); 3,28 (2H, t, J= 6,9); 2,77 (1H, t, J=7,6); 2,0-1,3 (11H, m); 0,95 (3H, t, J=7,58); 0,92 (6H, d, J=6,6).
E.1.8		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[2-[2-(2-metoxietoxi)etóxi]acetil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: 1H-NMR (MeOH-d₄): 4,66 (1H, dd, J=6,0, 8,8 Hz); 4,06 (2H, AB q, J=15,7); 3,7 (6H, m); 3,58 (2H, m); 3,37 (3H, s); 3,29 (2H, t, J= 6,9); 2,75 (1H, t, J=7,7); 2,0-1,6 (5H, m); 1,34 (2H, m); 0,92 (6H, d, J=6,6).

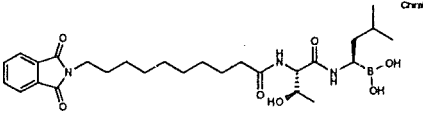
450

E.1.9		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[2-(acetilamino)acetil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil], sal de HCl Dados analíticos: ¹H-NMR (MeOH-d₄): 4,61 (1H, dd, J=5,7, 8,9 Hz); 3,86 (2H, s); 3,37 (3H, s); 3,30 (2H, t, J=7,0); 2,75 (1H, t, J=7,7); 2,01 (3H, s); 2,0-1,6 (5H, m); 1,33 (2H, m); 0,92 (6H, d, J=6,6).
E.1.10		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[4-(metoxi-carbonil)butanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: ¹H NMR (DMSO-d₆): 8,50 (1H, br); 8,44 (1H, d, J=5,6 Hz); 8,17 (1H, d, J=7,5); 7,92 (2H, br); 4,37 (1H, m); 3,58 (3H, s); 3,14 (2H, m); 2,57 (1H, m); 2,30 (2H, t, J=7,3); 2,19 (2H, t, J=7,5); 1,75 (2H, quint, J=7,3); 1,71 (1H, br); 1,64-1,39 (4H, br); 1,23 (2H, m); 0,86 (2H, m); 0,82 (3H, d, J=6,4); 0,81 (3H, d, J=6,4).

E.1.11		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2-(naftalen-2-iloxi)acetil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: ¹H NMR (DMSO-d₆): 8,81 (1H, br); 8,51 (1H, br); 8,40 (1H, d, J=7,5 Hz); 7,88 (2H, br); 7,83 (2H, m); 7,75 (1H, m); 7,44 (1H, m); 7,35 (1H, m); 7,26 (2H, m); 4,69 (2H, m); 4,51 (1H, m); 3,12 (2H, m); 2,60 (1H, m); 1,78 (1H, m); 1,73-1,39 (3H, m); 1,39-1,11 (3H, m); 0,80 (6H, m).
E.1.12		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(3-tiofen-2-il-propanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: ¹H NMR (DMSO-d₆): 8,65 (1H, br); 8,49 (1H, br); 8,20 (1H, d, J=8,2 Hz); 7,86 (2H, br); 7,27 (1H, dd, J=4,9, J=0,9); 6,91 (1H, dd, J=5,1, J=3,4); 6,84 (1H, m); 4,38 (1H, m); 3,11 (2H, m); 3,02 (2H, m); 2,56 (1H, m); 2,50 (2H, m); 1,69 (1H, m); 1,64-1,35 (4H, m); 1,27 (1H, m); 1,20 (1H, m); 0,82 (3H, d, J=6,4); 0,81 (3H, d, J=6,4).

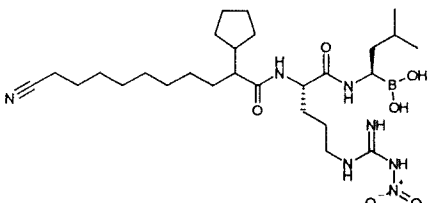
E.1.13	 Chiral H-Cl	Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[2-(2-clorofenil)acetil]amino]-3-metilbutil]amino]-2-[[1-oxo-4-(1-butilpiperidin-4-il)butil]amino]-3-metilbutil]boronic acid Sal de HCl Dados analíticos: ¹H NMR (DMSO-d₆): 8,69 (1H, br); 8,51 (1H, br); 8,41 (1H, d, J=7,9 Hz); 7,87 (2H, br); 7,40 (1H, m); 7,32 (1H, m); 7,26 (2H, m); 4,42 (1H, m); 3,66 (2H, m); 3,14 (2H, m); 2,60 (1H, m); 1,73 (1H, m); 1,68-1,40 (4H, m); 1,26 (2H, m); 0,83 (3H, d, J=6,4); 0,82 (3H, d, J=6,4).
E.1.14		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[1-oxo-4-(1-butilpiperidin-4-il)butil]amino]-3-metilbutil]amino]-2-[[1-oxo-4-(1-butilpiperidin-4-il)butil]amino]-3-metilbutil]boronic acid Dados analíticos: ¹H NMR (DMSO-d₆): 8,60 (1H, br); 8,50 (1H, br); 8,10 (1H, br); 8,00 (2H, br); 4,36 (1H, m); 3,13 (2H, br); 2,86 (2H, br); 2,50 (1H, m); 2,27 (1H, br); 2,11 (2H, m); 1,76-1,34 (11H, m); 1,34-0,98 (11H, m); 0,87 (3H, t, J=7,1 Hz), 0,82 (3H, d, J=6,4); 0,81 (3H, d, J=6,4).

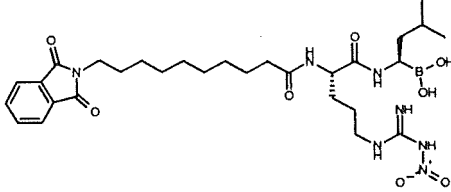
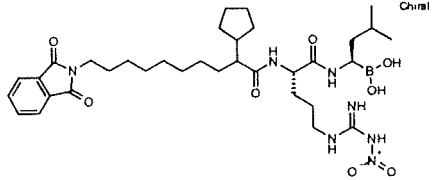
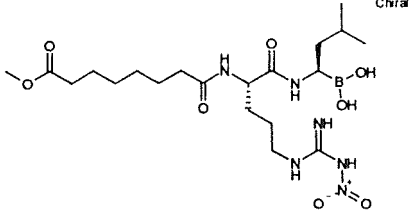
E.1.15		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(1-octanossulfonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil], sal de HCl Dados analíticos: ¹H NMR (DMSO-d₆): 8,80 (1H, br); 8,50 (1H, br); 7,87 (2H, br); 7,52 (1H, d, J=8,6 Hz); 3,92 (1H, m); 3,15 (2H, m); 2,94 (2H, t, J=7,7); 2,62 (1H, m); 1,75-1,43 (7H, m); 1,38-1,31 (4H, m); 1,24 (8H, s); 0,92-0,75 (9H, m).
E.1.16		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-3-[(4-metilbenzoil)amino]-2-[(decanoilamino)]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: ¹H NMR (CD₃OD): 7,73 (2H, d, J=8,0 Hz); 7,28 (2H, d, J=8,0); 4,78 (1H, t, J=6,5); 3,82 (1H, dd, J=6,9, 13,5); 3,61 (1H, dd, J=6,9, 13,5); 2,74 (1H, m); 2,39 (3H, s); 2,24 (2H, t, J=7,4); 1,6-1,15 (17H, m); 0,89 (6H, m); 0,80 (3H, d, J=6,5).
E.1.17		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-hidróxi-2-[(decanoil)amino]-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: ¹H NMR (DMSO-d₆): 8,58 (1H, br); 7,70 (1H, d, J=8,6 Hz); 4,93 (1H, br); 4,31 (1H, dd, J=4,0, 8,6); 3,96 (1H, m); 2,56 (1H, m); 2,18 (2H, m); 1,60 (1H, m); 1,49 (2H, m); 1,35-1,15 (14H, m); 1,03 (3H, d, J=6,4); 0,83 (9H, m).

E.1.18		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-hidróxi-2-[[10-(1,3-dioxo-1,3-diidro-isoindol-2-il)-decanoil]amino]-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: ¹H NMR (DMSO-d₆): 8,55 (1H, br); 7,84 (4H, m); 7,69 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,94 (1H, d, J=5,4); 4,30 (1H, dd, J=4,0, 8,6); 3,95 (1H, m); 3,55 (2H, m); 2,55 (1H, m); 2,17 (2H, m); 1,65-1,35 (5H, m); 1,3-1,1 (12H, m); 1,02 (3H, d, J=6,4); 0,83 (9H, m).
--------	---	---

Outros compostos preparados de acordo com o procedimento exposto anteriormente para o Exemplo E.1 estão reportados na Tabela E-1A.

Tabela E-1A

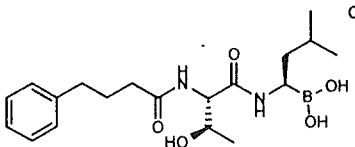
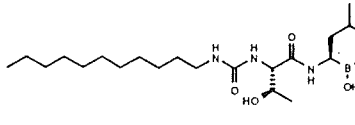
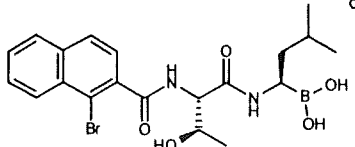
Ex #	Estrutura	Nome químico e Dados analíticos
E.1.19		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(RS)-10-ciano-2-ciclopentidecanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: ¹H-NMR (MeOH-d₄): 4,57 (1H, m); 3,29 (2H, m); 3,20 (2H, m); 2,76 (1H, t, J=7,5Hz); 2,43 (2H, t, J=7,1); 2,05 (1H, m); 2,0-1,1 (11H, m); 0,93 (6H, d, J=6,6).

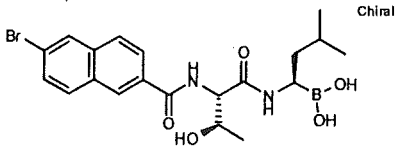
E.1. 20		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil] amino]-2-[(10-(1,3-diidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-il)-1-oxodecil]-)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: 1H-NMR (MeOH-d4): 7,82 (4H, m); 4,52 (1H, m); 3,66 (2H, t, J=7,3); 3,27 (2H, m); 2,75 (1H, m); 2,24 (2H, t, J=7,3 Hz); 1,9-1,2 (20H, m); 0,91 (6H, d, J=6,6).
E.1. 21		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2-ciclopentil-10-(1,3-diidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-il)-1-oxodecil]-)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: 1H-NMR (MeOH-d4): 7,82 (4H, m); 4,57 (1H, m); 3,66 (2H, t, J=7,3); 3,28 (2H, m); 2,75 (1H, m); 2,05 (1H, m); 2,0-1,1 (30H, m); 0,91 (6H, two d, J=6,6).
E.1. 22		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[7-(metoxi-carbonil)hepta-noil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: 1H NMR (DMSO-d6): 8,60 (1H, d, J=8,4 Hz); 8,50 (1H, br); 8,06 (1H, d, J=7,9); 7,92 (2H, br); 4,36 (1H, m); 3,58 (3H, s); 3,13 (2H, m); 2,55 (1H, m); 2,28 (2H, t, J=7,5); 2,12 (2H, m); 1,69 (1H, m); 1,49 (7H, m); 1,24 (7H, m); 0,81 (6H, m).

Outros compostos preparados de acordo com o procedimento exposto anteriormente para o Exemplo E.1 estão reportados ns Tabela E-1B.

Tabela E-1B

5

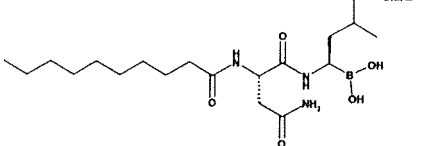
Ex #	Estrutura	Nome químico e Dados analíticos
E.1.23		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-hidróxi-2-[(4-fenilbutanoil)amino]-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil]]. Dados analíticos: ¹H NMR (MeOH-d₄): 7,29-7,13 (5H, m); 4,53 (1H, d, J=3,9); 4,21-4,14 (1H, m); 2,72 (1H, d, J=7,6); 2,65 (2H, t, J=7,6); 2,34 (2H, t, J=7,5); 2,10-2,89 (2H, m); 1,70-1,59 (1H, m); 1,37-1,27 (2H, m); 1,21 (3H, d, J=6,4); 0,94-0,89 (6H, m).
E.1.24		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-hidróxi-2-[(undecilaminocarbonil)amino]-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil]]. Dados analíticos: ¹H NMR (MeOH-d₄): 4,43 (1H, d, J=2,9); 4,27-4,20 (1H, m); 3,16 (2H, t, J=6,9); 2,74 (1H, t, J=7,6); 1,76-1,66 (1H, m); 1,58-1,46 (3H, m); 1,42-1,30 (26H, m); 1,25 (3H, d, J=6,4).
E.1.25		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-hidróxi-2-[(1-Bromo-2-naftoil)amino]-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil]]. Dados analíticos: ¹H NMR (MeOH-d₄): 8,37 (1H, d, J=8,52); 7,99 (2H, dd, J=8,2, J=13,0); 7,75-7,60 (2H, m); 4,82 (1H, d, J=4,19); 4,31-4,23 (1H, m); 2,81 (1H, dd, J=6,10, J=9,14); 1,77-1,64 (1H, m); 1,48-1,38 (2H, m); 1,36 (3H, d, J=6,38); 1,0-0,9 (6H, m).

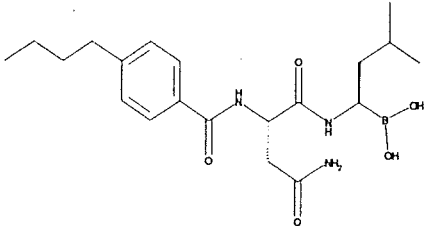
E.1.26		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-hidróxi-2-[(6-bromo-2-naftoil)amino]-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil]. Dados analíticos: ¹H NMR (MeOH-d₄): 8,49 (1H, s); 8,17 (1H, d, J=1,4); 7,99 (1H, dd, J=1,65, J=8,66); 7,95 (2H, dd, J=2,70, J=8,62); 7,69 (1H, dd, J=1,90, J=8,77); 4,81 (1H, d, J=4,26); 4,38-4,30 (1H, m); 2,77 (1H, t, J=7,63); 1,71-1,59 (1H, m); 1,40-1,33 (2H, m); 1,31 (3H, d, J=6.39); 0.94-0.90 (6H, m).
--------	---	--

Outros compostos preparados de acordo com o procedimento exposto anterioremente para o Exemplo E.1 estão reportados na Tabela E-1C. partindo-se dos compostos dos Exemplos D.8.19 e D.8.20.

5

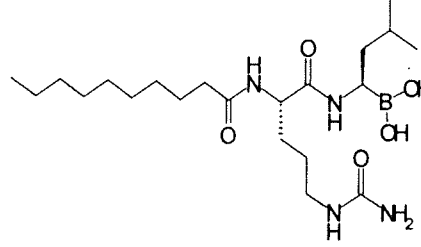
Tabela E-1C

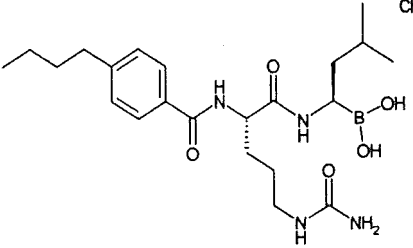
Ex #	Estrutura	Nome químico e Dados analíticos
E.1.27		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-3-carbamoil-2-[(decanoil)amino]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: ¹H-NMR (MeOH-d₄): 4,76 (1H, t, J=6,0); 2,58-2,52 (3H, m); 2,14-2,09 (2H, m); 1,64-1,52 (1H, m); 1,51-1,40 (2H, m); 1,30-1,12 (14H, m); 0,84-0,80 (9H, m).

E.1.2 8		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-3-carbamoyl-2-[4-butyl(benzoil)amino]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: 1H-NMR (MeOH-d4): 7,78 (2H, d, J=8,24 Hz); 7,32 (2H, d, J=8,22 Hz); 5,16 (1H, T, J=6,52); 2,91 (2H, dd, J=2,09 Hz, J=6,53 Hz); 2,78 (1H, t, J=7,59 Hz); 2,74-2,66 (2H, m); 1,72-1,60 (3H, m); 1,44-1,30 (5H, m); 1,00-0,9 (9H, m).
------------	---	---

Outros compostos preparados de acordo com o procedimento exposto anterioremente para o Exemplo E.1 estão reportados na Tabela E-1D. partindo-se dos com-
5 postos dos Exemplos D.2.9 e D.2.10.

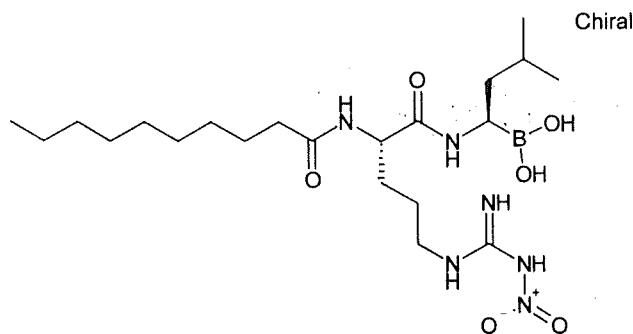
Tabela E-1D

Ex #	Estrutura	Nome químico e Dados analíticos
E.1.29		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-2-[(decanoil)amino]-1-oxo-5-ureido-pentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: 1H-NMR (DMSO-d6): 8,56 (1H, s); 8,07 (1H, d, J=8,03 Hz); 5,96 (1H, t, J=5,18 Hz); 5,38 (2H, s); 4,42-4,20 (1H, m); 3,01-2,85 (2H, m); 2,65-2,40 (1H, m); 2,25-2,00 (2H, m); 1,70-1,52 (2H, m); 1,52-1,40 (3H, m); 1,40-1,10 (16H, m); 0,90-0,75 (9H, m).

E.1.30		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-2-[(4-butilbenzoil)amino]-1-oxo-5-ureido-pentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: 1H-NMR (MeOH-d4+DMSO-d6): 7,80 (2H, d, J=8,08 Hz); 7,28 (2H, d, J=8,16 Hz); 4,58 (1H, t, J=7,41 Hz); 3,00 (2H, t, J=6,72 Hz); 2,63 (2H, t, J=7,64 Hz); 1,82-1,74 (2H, m); 1,68-1,52 (4H, m); 1,52-1,36 (2H, m); 1,34-1,26 (2H, m); 1,21 (2H, t, J=7,23 Hz); 0,89 (3H, t, J=7,35 Hz); 0,84 (6H, d, J=6,55 Hz).
--------	---	--

Exemplo E.2

Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(decanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-.



5

Dissolveu-se decanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]- do Exemplo D.1 (77 mg, 0,12 mmol), em Et₂O (1 ml) e adicionou-se cuidadosamente HCl 37% (2 ml) a 0°C. a mistura de reação foi deixada aquecer para a temperatura ambiente e submetida a agitação durante a noite. A

460

mistura foi concentrada para secagem e o resíduo, dissolvido em MeOH (1 ml), foi levado a passar através de cartucho ISOLUTE PSA, e lavado com MeOH. O solvente foi evaporado e produto de reação bruto foi purificado com cartuchos ISOLUTE SPE-DIOL (DCM:MeOH 1:1) para proporcionar o composto do título (19 mg, rendimento de 33%).

NMR (DMSO+D₂O, 343 K): 4,20 (m, 1H); 3,13 (m, 2H); 3,05 (m, 1H); 2,10 (t, J=6,2 Hz, 2H); 1,69 (m, 1H); 1,53-1,40 (m, 4H); 1,39-1,20 (m, 14H); 0,84 (m, 9H).

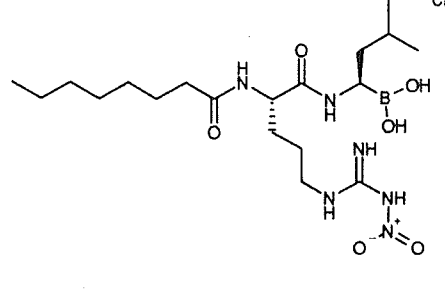
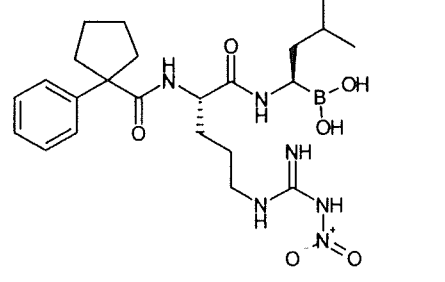
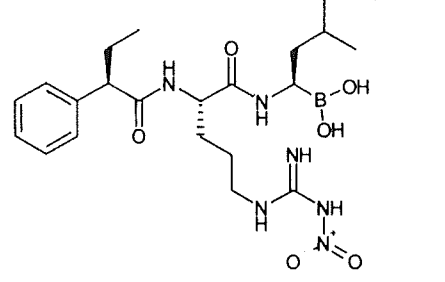
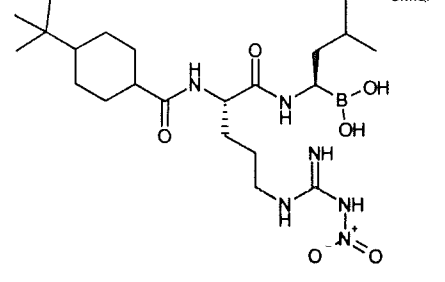
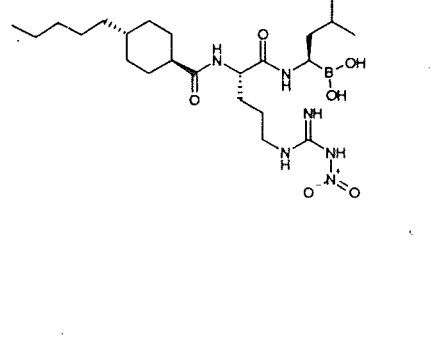
LC-MS 468,9, MH+. ESI POS; AQA; spray 4kV/escumadeira: 20V/sonda 250 °C.

Outros compostos preparados fundamentalmente de acordo com os procedimentos experimentais anteriores estão reportados na Tabela E-2.

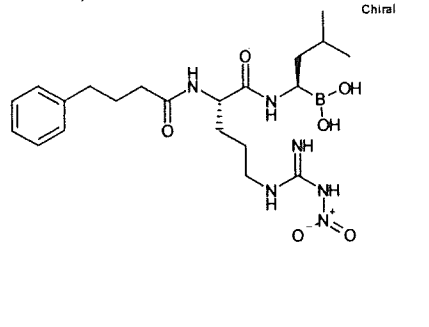
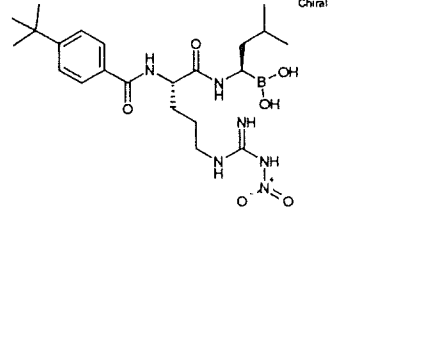
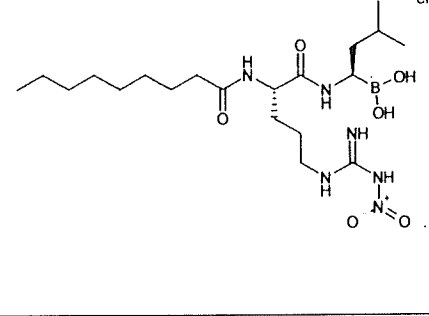
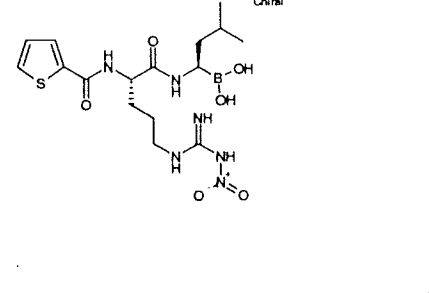
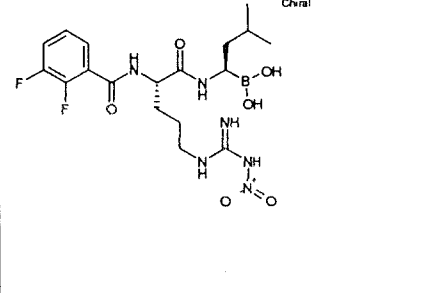
Tabela E-2

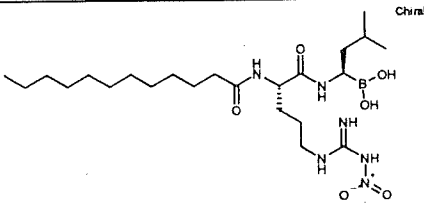
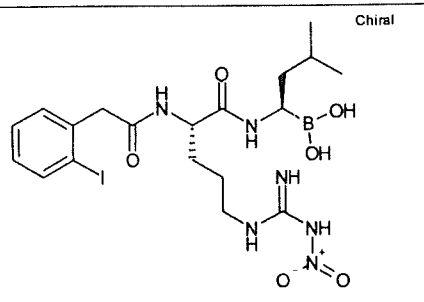
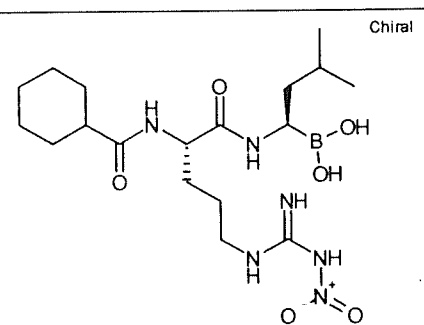
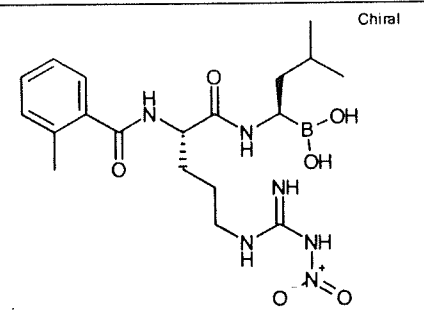
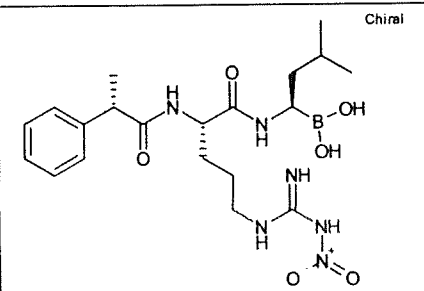
Ex #	Estrutura	Nome químico e Dados analíticos
E.2.1		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(1-oxodecil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: MH+ 468.9; 1H-NMR: (DMSO+D₂O, 343 K): 4,20 (m, 1H); 3,13 (m, 2H); 3,05 (m, 1H); 2,10 (t, J=6,2 Hz, 2H); 1,69 (m, 1H); 1,53-1,40 (m, 4H); 1,39-1,20 (m, 14H); 0,84 (m, 9H).

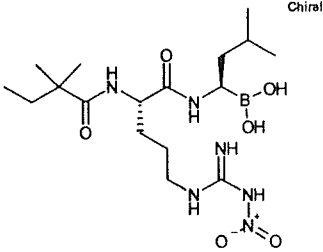
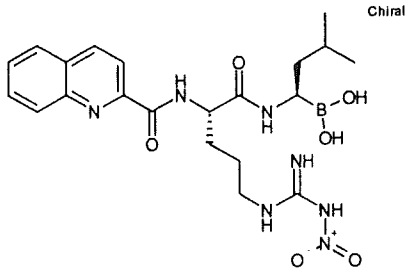
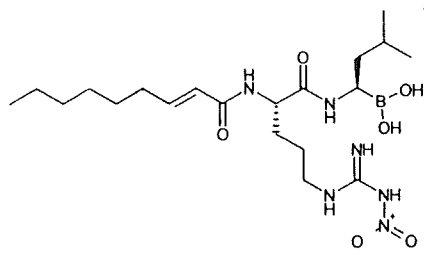
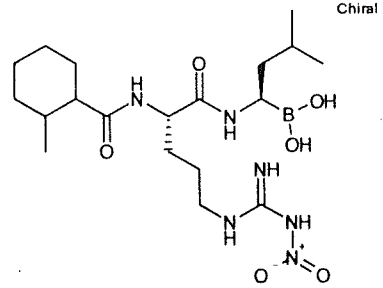
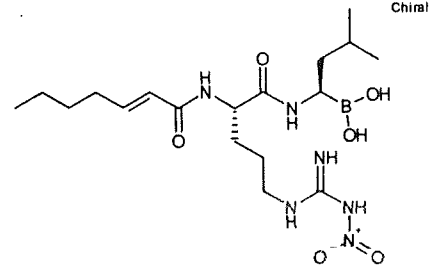
461

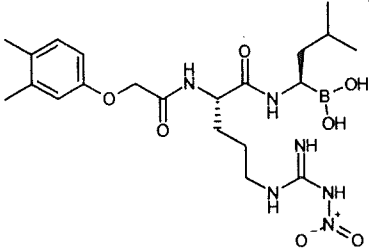
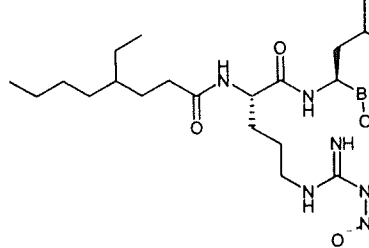
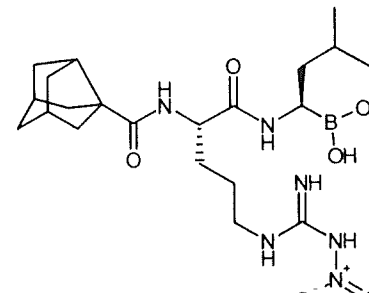
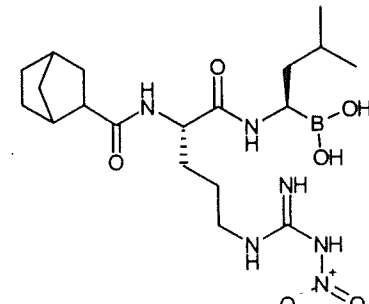
E.2.2		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(octanoyl)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 441,4
E.2.3		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(1-phenilciclopentanocarbonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 487,0
E.2.4		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2R)-2-phenilbutanoyl]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 461,2
E.2.5		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[4-(1,1-dimetiletil)ciclohexanocarbonil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 481,1
E.2.6		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(trans-4-pentilciclohexanocarbonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 495,4

462

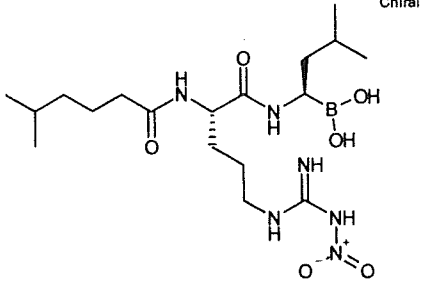
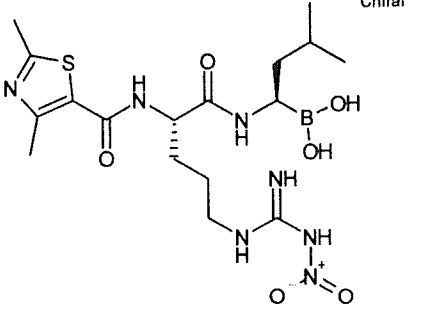
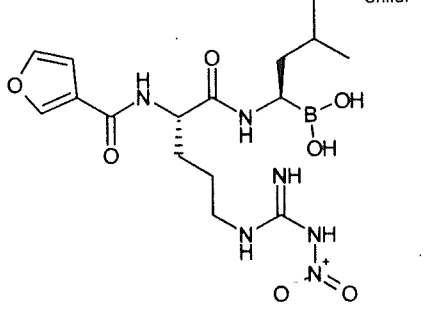
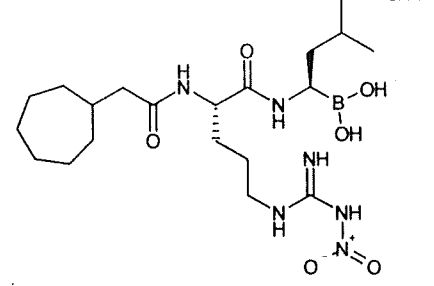
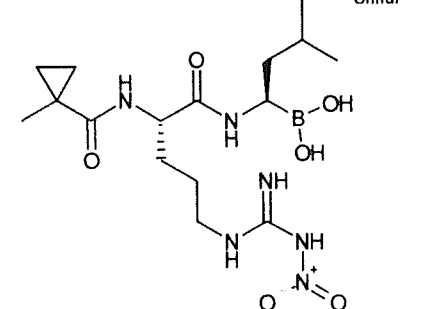
E.2.7	 Chiral	Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitro-amino)metil]amino]-2-[(4-fenilbutanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 461,4
E.2.8	 Chiral	Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(4-(1,1-dimetiletil)benzoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 475,1
E.2.9	 Chiral	Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitro-amino)metil]amino]-2-[(nonanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 455,1
E.2.10	 Chiral	Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitro-amino)metil]amino]-2-[(2-tiofenocarbonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 425,3
E.2.11	 Chiral	Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitro-amino)metil]amino]-2-[(2,3-difluorobenzoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 455,0

E.2.12		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(dodecanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 497,2
E.2.13		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[2-(2-iodofenil)acetil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 558,9
E.2.14		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(cicloexanecarbonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 425,0
E.2.15		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2-metilbenzoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 433,0
E.2.16		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2S)-2-fenilpropanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 447,3

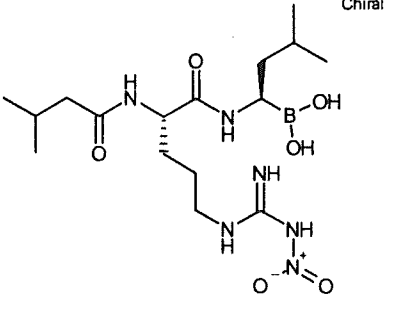
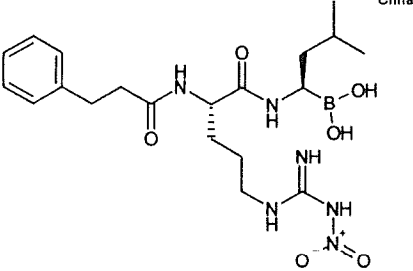
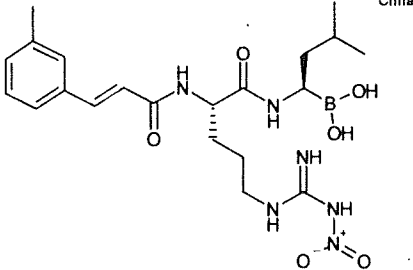
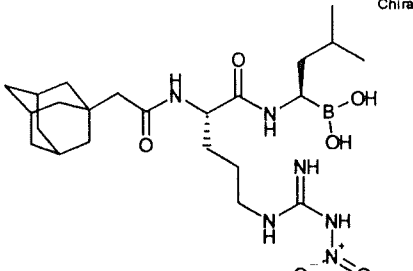
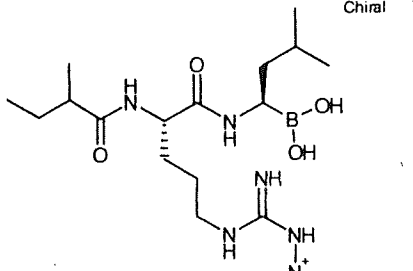
E.2.17	 Chiral	Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2,2-dimetilbutanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H+ 413,3
E.2.18	 Chiral	Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(quinolino-2-carbonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H+ 470,0
E.2.19	 Chiral	Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(non-2-enoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H+ 453,1
E.2.20	 Chiral	Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2-metilciclohexanecarbonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H+ 439,4
E.2.21	 Chiral	Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(hept-2-enoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H+ 425,4

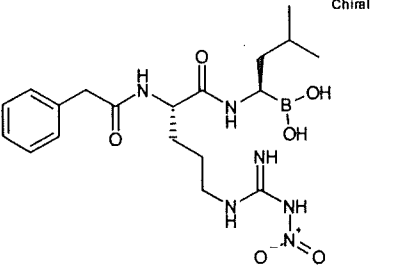
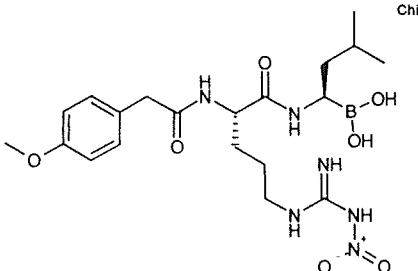
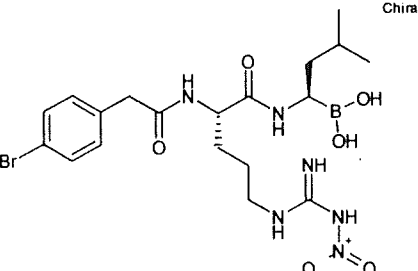
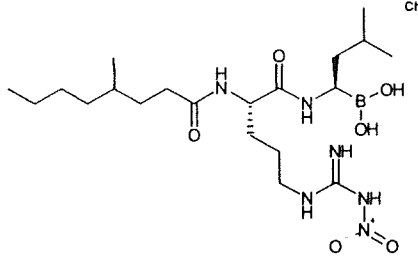
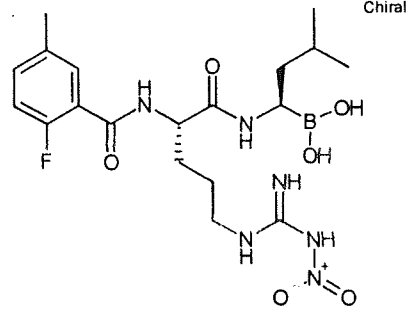
E.2.22	 Chiral	Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[2-(3,4-dimetilfenóxi)acetil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 477,3
E.2.23	 Chiral	Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(RS)-4-etiloctanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 469,5
E.2.24	 Chiral	Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(hexaidro-2,5-metanopentalene-3a(1H)-carbonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 463,5
E.2.25	 Chiral	Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(biciclo[2.2.1]heptane-2-carbonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 437,4

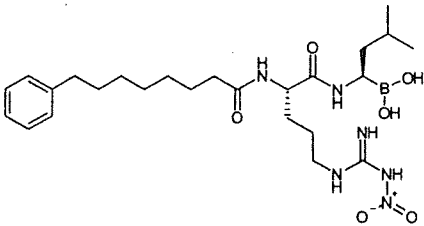
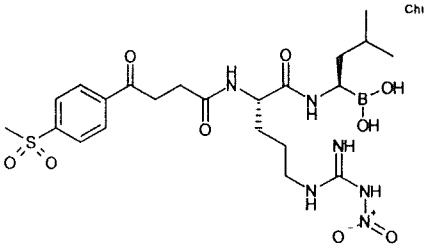
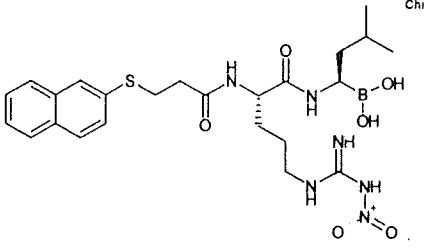
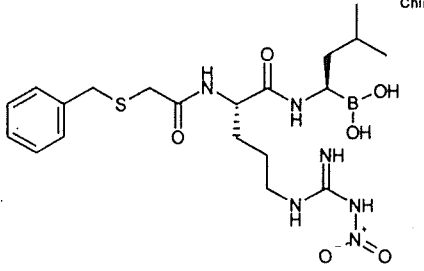
466

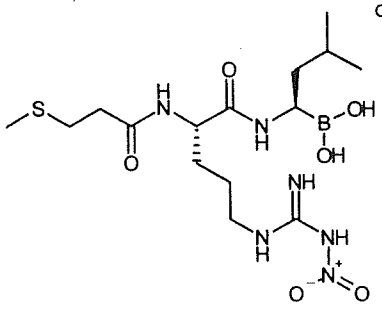
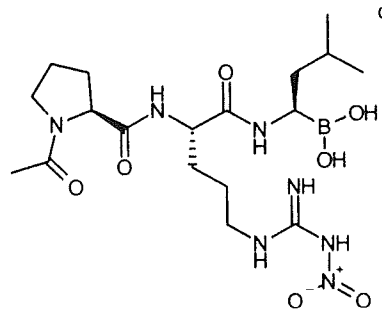
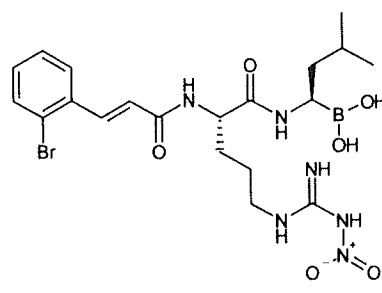
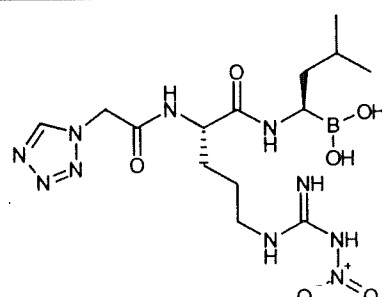
E.2.26	 Chiral	Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitro-amino)metil]amino]-2-[(5-metilexanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 427,0
E.2.27	 Chiral	Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitro-amino)metil]amino]-2-[(2,4-dimetiltiazol-5-carbonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 454,3
E.2.28	 Chiral	Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitro-amino)metil]amino]-2-[(furan-3-carbonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 408,8
E.2.29	 Chiral	Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitro-amino)metil]amino]-2-[(2-cicloeptilacetil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 453,2
E.2.30	 Chiral	Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitro-amino)metil]amino]-2-[(1-metilciclopropanocarbonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 397,2

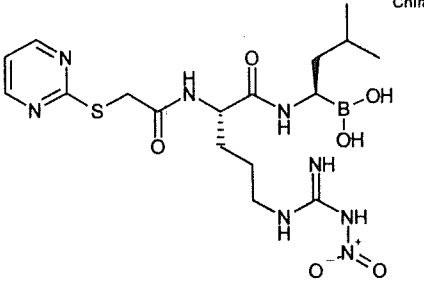
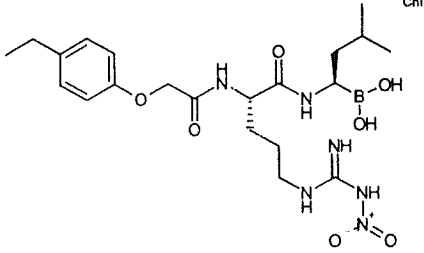
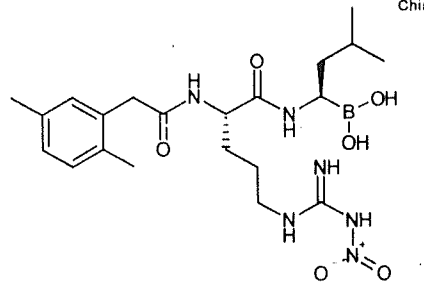
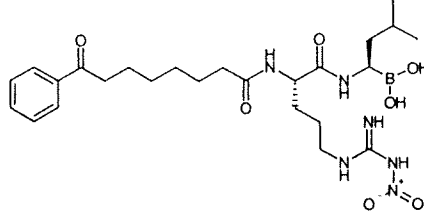
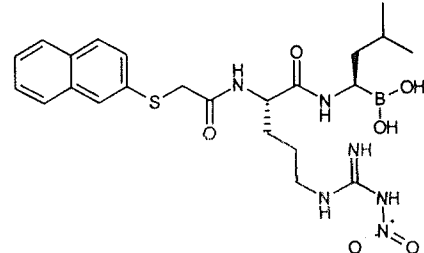
469

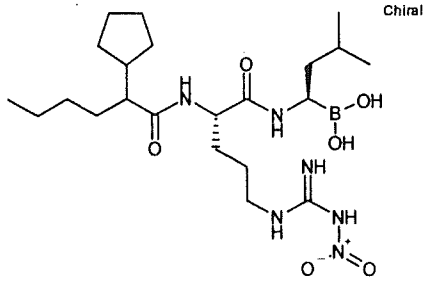
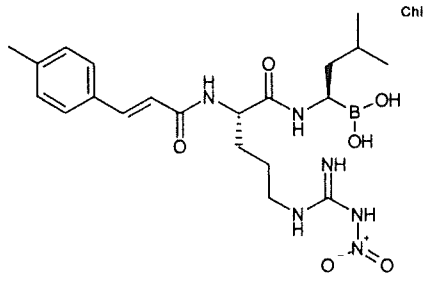
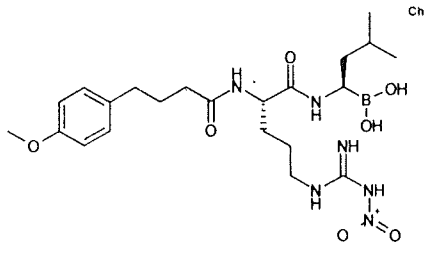
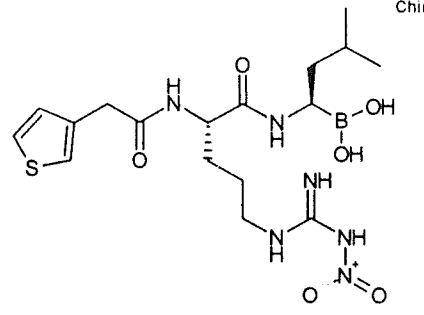
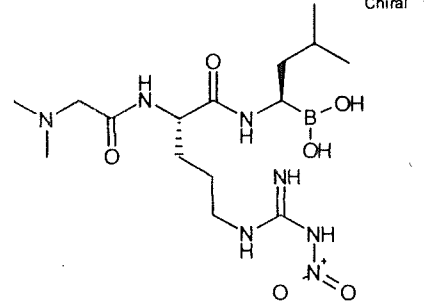
E.2.31		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(3-metilbutanoyl)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 399,4
E.2.32		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(3-fenilpropanoyl)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 447,3
E.2.33		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(E)-3-(3-metilfenil)acril]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 459,5
E.2.34		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2-adamantan-1-ilacetil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 491,2
E.2.35		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(RS)-2-metilbutanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 398,9

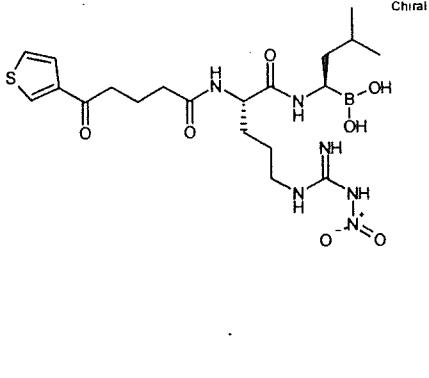
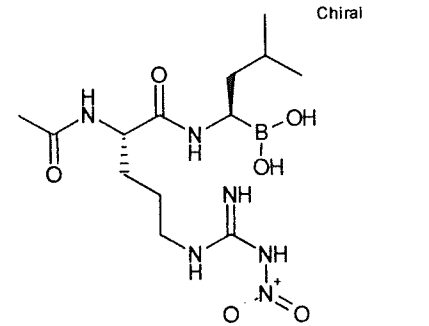
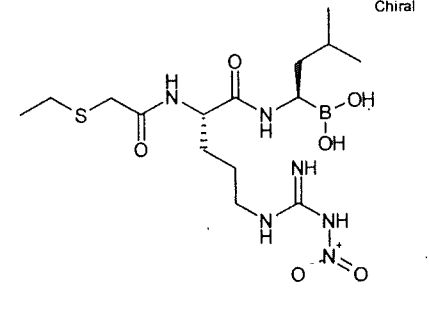
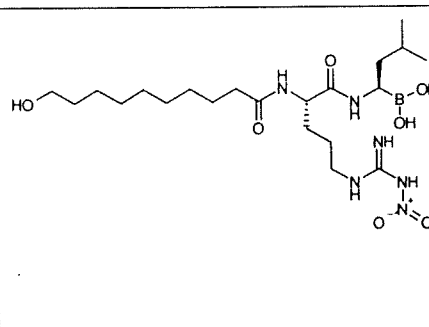
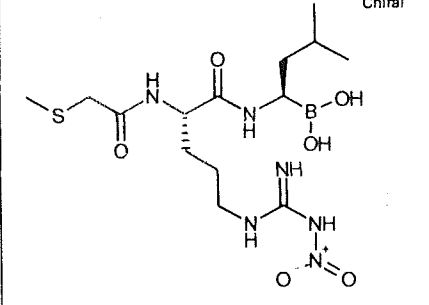
E.2.36		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2-fenilacetil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 433,4
E.2.37		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[2-(4-metoxifenil)acetil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 463,5
E.2.38		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[2-(4-bromofenil)acetil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 511,3
E.2.39		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(RS)-4-metiloctanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 455,0
E.2.40		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2-fluoro-5-metilbenzoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 451,4

E.2.46		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitro-amino)metil]amino]-2-[(8-feniloctanoyl)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 517,3
E.2.47		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitro-amino)metil]amino]-2-[[4-(4-metanossulfonilfenil)-4-oxobutanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 553,3
E.2.48		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitro-amino)metil]amino]-2-[[3-(naftalen-2-ilsulfanil)-propanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 529,3
E.2.49		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitro-amino)metil]amino]-2-[[2-[(fenilmetil)sulfanil]acetil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 479,5

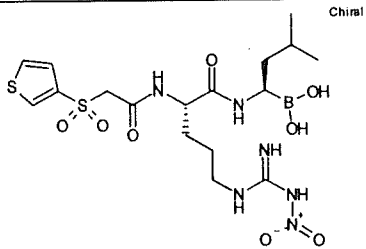
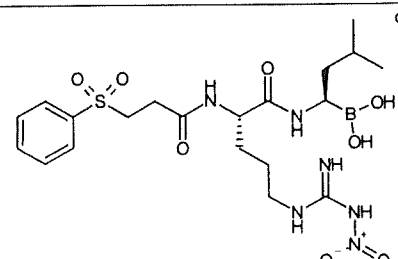
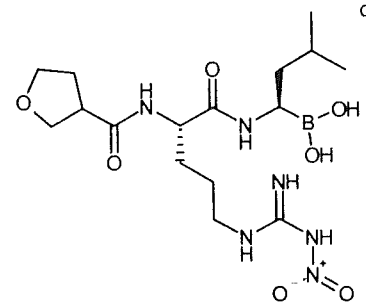
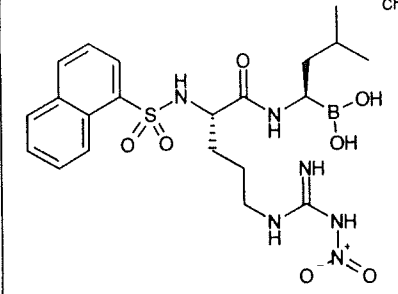
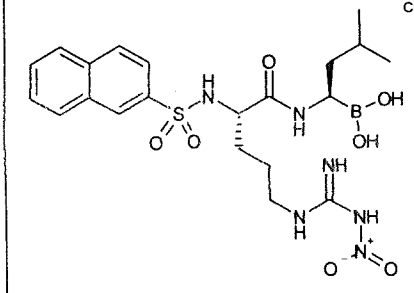
E.2.50	Chiral 	Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitro-amino)metil]amino]-2-[(3-metilsulfanilpropanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 416,9
E.2.51	Chiral 	Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitro-amino)metil]amino]-2-[(2S)-1-acetilpirrolidina-2-carbonil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 454,1
E.2.52	Chiral 	Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[trans-3-(2-bromofenil)acril]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 523,0
E.2.53	Chiral 	Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[2-(tetrazol-1-il)acetil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 425,0

E.2.54	 Chiral	Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[2-(pirimidin-2-ilsulfanil)acetil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 467,0
E.2.55	 Chiral	Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[2-(4-etilfenóxi)acetil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 476,9
E.2.56	 Chiral	Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[2-(2,5-dimetilfenil)acetil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 461,4
E.2.57	 Chiral	Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[8-oxo-8-feniloctanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 531,0
E.2.58	 Chiral	Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[2-(2-naftilsulfanil)acetil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 515,6

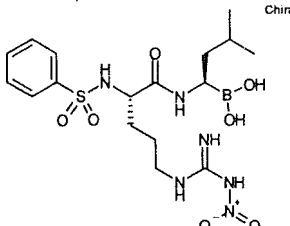
E.2.59	 Chiral	Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitro-amino)metil]amino]-2-[[[(RS)-2-ciclopentilexanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 481,1
E.2.60	 Chiral	Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitro-amino)metil]amino]-2-[[3-(4-metilfenil)acril]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 459,0
E.2.61	 Chiral	Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitro-amino)metil]amino]-2-[[4-(4-metoxifenil)-butanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 491,6
E.2.62	 Chiral	Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitro-amino)metil]amino]-2-[(2-tiofen-3-il-acetil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 438,9
E.2.63	 Chiral	Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitro-amino)metil]amino]-2-[[2-(dimetilamino)acetil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 400,2

E.2.64		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[5-oxo-5-(tiofen-3-il)pentanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 494,9
E.2.65		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(acetil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 357,2
E.2.66		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2-etilsulfanilacetil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 417,4
E.2.67		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(10-hidróxidecanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-2H₂O]H⁺ 467,0
E.2.68		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2-metilsulfanilacetil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 402,9

473

E.2.69		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[[tiofeno-2-sulfonyl]acetil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H+ 503,1
E.2.70		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[3-(benzenossulfonyl)propanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H+ 510,9
E.2.71		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[[RS]-tetraidrofurano-3-carbonil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H+ 413,2
E.2.72		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[[naftaleno-1-sulfonyl]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H+ 505,23
E.2.73		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[[naftaleno-2-sulfonyl]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H+ 505,49

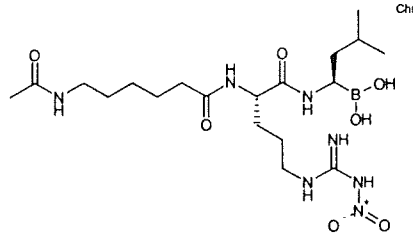
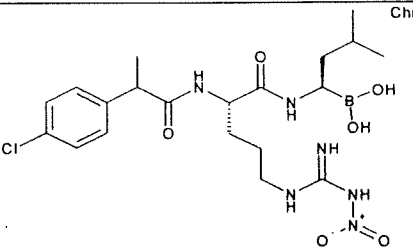
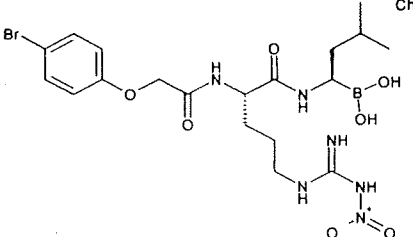
476

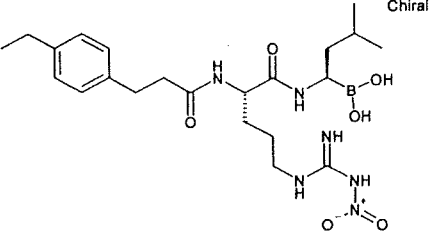
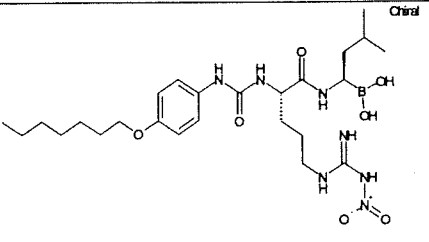
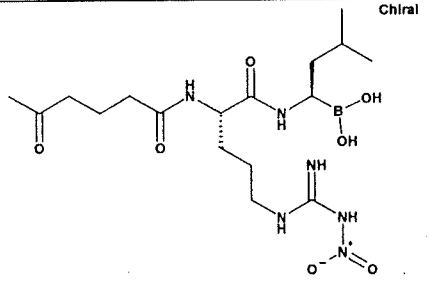
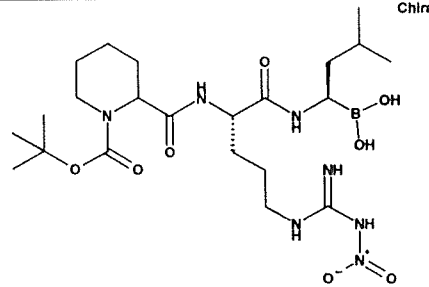
E.2.74		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitro-amino)metil]amino]-2-[(benzenesulfonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]- Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 455,37
--------	---	--

Outros compostos preparados de acordo com o procedimento exposto anteriormente para o Exemplo E.2 estão reportados na Tabela E-2A.

Tabela E-2A

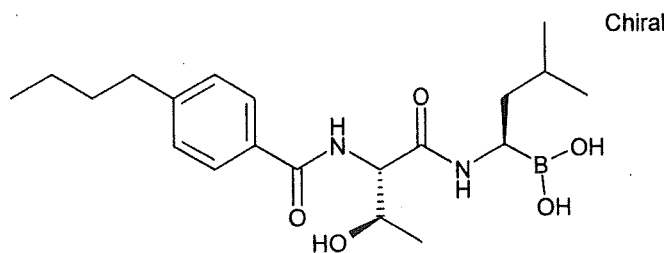
5

Ex #	Estrutura	Nome químico e Dados analíticos
E.2.75		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitro-amino)metil]amino]-2-[[6-(acetilamino)hexanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 470,2
E.2.76		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitro-amino)metil] amino]-2-[[[(RS)-2-(4-chlorofenil)propa-noil]amino]-1-oxopentil] amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 481,1
E.2.77		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil] amino]-2-[[2-(4-bromofenóxi)acetil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 524,1

E.2.78		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[3-(4-etilfenil)propanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 475,2
E.2.79		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[3-[4-(heptiloxi)fenil]-ureido]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 548,3
E.2.80		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(5-oxohexanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 427,2
E.2.81		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[[(2RS)-1-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]piperidina-2-carbonil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: MS: [M-18]H⁺ 526,2

Exemplo E.3

Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-hidróxi-2-[(4-butilbenzoil)amino]-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil]].



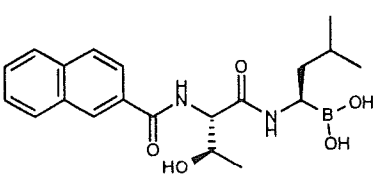
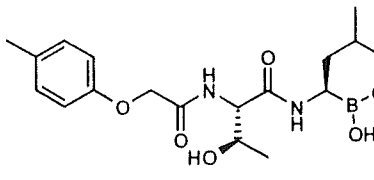
Uma mistura de 4-butilbenzamida, N-
 [(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-
 trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-
 5 metilbutil]amino]-carbonil]-2-hidróxipropil]- do Exem-
 plo D.3.179 (1,38 g, 2,63 mmol), ácido 2-metilpropil
 borônico (0,75 g, 7,37 mmol) e ácido clorídrico aquoso
 2N (2 ml) em uma mistura heterogênea de metanol (20 ml)
 e hexano (20 ml) foi submetida a agitação sob tempera-
 10 tura ambiente durante 16 horas. A mistura foi diluída
 com metanol (20 ml) e hexano (20 ml) então a camada de
 hexano foi removida. Etil acetato (50 ml) foi adicio-
 nado à camada de metanol que foi então concentrada. O
 resíduo foi coletado com etil acetato e a mistura foi
 15 concentrada. Esta etapa foi repetida (2-3 vezes) até
 ser obtido um sólido branco amorfo. O sólido foi então
 triturado com dietil éter (10-15 ml) e o sobrenadante
 foi removido por decantação. Esta etapa foi repetida 4
 vezes. Depois de uma outra trituração com dietil éter
 20 (15 ml) o sólido branco foi coletado por meio de fil-
 tragem e secado sob vácuo à temperatura ambiente (0,724
 g, rendimento de 70%).

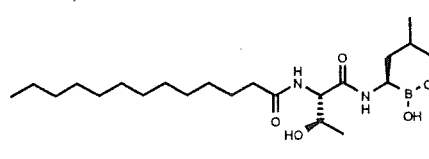
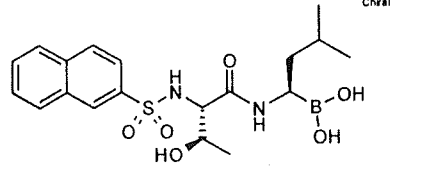
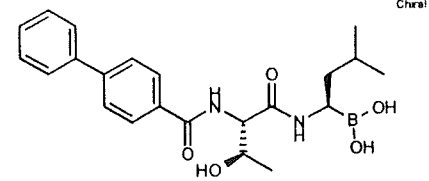
^1H NMR (MeOH- d_4): 7,83 (2H, d, $J=8,2$); 7,34 (2H, d,
 $J=8,2$); 4,77 (1H, d, $J=6,4$); 4,36-4,28 (1H, m); 2,77
 25 (1H, t, $J=7,6$); 2,71 (2H, t, $J=7,6$); 1,72-1,58 (3H, m);

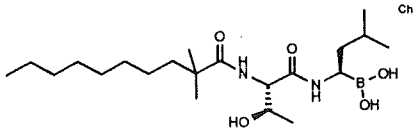
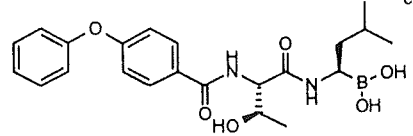
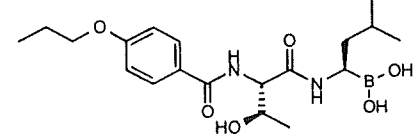
1,46-1,32 (4H, m); 1,29 (3H, d, J=6,4); 0,97 (3H, t, J=7,34); 0,94 (6H, dd, J=1,1, 6,6).

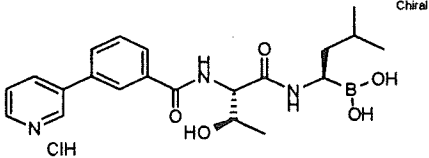
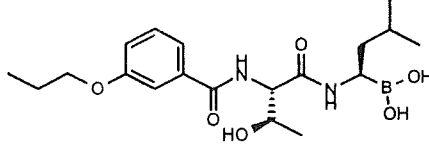
Outros compostos preparados de acordo com o procedimento anterior para o Exemplo E.3 estão reportados na Tabela E-3.

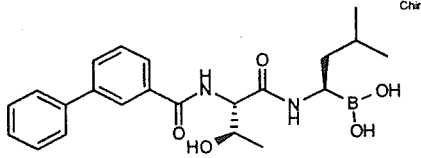
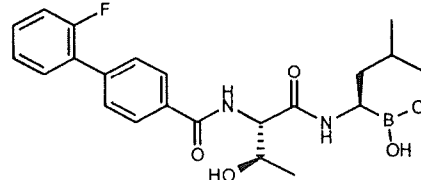
Tabela E-3

Ex #	Estrutura	Nome químico e Dados analíticos
E.3.1		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-hidróxi-2-[(2-naftoil)amino]-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil]. Dados analíticos: ¹H NMR (MeOH-d₄): 8,51 (1H, s); 8,10-7,95 (4H, m); 7,66-7,58 (1H, m); 4,84 (1H, d, J=4,1); 4,42-4,33 (1H, m); 2,77 (1H, t, J=7,6); 1,75-1,62 (1H, m); 1,41-1,36 (2H, m); 1,34 (3H, d, J=6,4); 0,94 (6H, d, J=6,5).
E.3.2		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-hidróxi-2-[(p-toliloxiacetamida)-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil]. Dados analíticos: ¹H NMR (MeOH-d₄): 7,14 (2H, d, J=8,5); 6,92 (2H, d, J=8,6); 4,63-4,59 (3H, m); 4,31-4,24 (1H, m); 2,75 (1H, t, J=7,5); 1,72-1,60 (1H, m); 1,38-1,33 (2H, m); 1,31 (3H, s); 1,17 (3H, d, J=6,4); 0,95-0,92 (6H, m).

E.3.3		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-hidróxi-2-[(tridecanoil)amino]-1-oxobutyl]amino]-3-metilbutil]]. Dados analíticos: M.p 97-116 °C. ¹H NMR (MeOH-d₄): 4,55 (1H, d, J=3,9); 4,23-4,16 (1H, m); 2,73 (1H, t, J=7,6); 2,36-2,30 (2H, m); 1,73-1,60 (3H, m); 1,40-1,26 (20H, m); 1,22 (3H, d, J=6,4); 0,97-0,90 (9H, m).
E.3.4		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-hidróxi-2-[(naftaleno-2-sulfonil)amino]-1-oxobutyl]amino]-3-metilbutil]]. Dados analíticos: ¹H NMR (MeOH-d₄): 8,44 (1H, s); 8,04 (2H, d, J=8,6); 7,98 (1H, d, J=7,9); 7,87 (1H, d, J=8,7); 7,71-7,61 (2H, m); 4,10-4,02 (2H, m); 2,36 (1H, dd, J=6,5, 8,7); 1,40-1,26 (1H, m); 1,12 (3H, d, J=5,9); 1,07-0,87 (2H, m); 0,74 (3H, d, J=6,6); 0,72 (3H, d, J=6,6).
E.3.5		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-hidróxi-2-[(4-fenilbenzoil)amino]-1-oxobutyl]amino]-3-metilbutil]]. Dados analíticos: Mp 200-208 °C. ¹H NMR (MeOH-d₄): 8,00 (2H, d, J=8,4); 7,79 (2H, d, J=8,4); 7,70 (2H, d, J=7,3); 7,49 (2H, t, J=7,5); 7,41 (1H, t, J=7,3); 4,80 (1H, d, J=4,1); 4,38-4,31 (1H, m); 2,78 (1H, t, J=7,6); 1,73-1,62 (1H, m); 1,41-1,35 (2H, m); 1,31 (3H, d, J=6,4); 0,94 (6H, d, J=6,5).

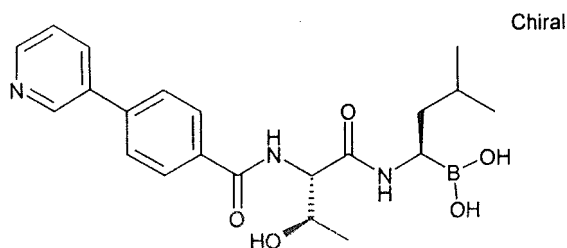
E.3.6		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-hidróxi-2-[(2,2dimetil-decanoil)amino]-1-oxobutyl]amino]-3-metilbutil]]. Dados analíticos: ¹H NMR (MeOH-d₄): 4,40 (1H, m); 4,05-3,95 (1H, m); 1,65-1,55 (1H, m); 1,50-1,40 (2H, m); 1,25-1,15 (14H, m); 1,10 (6H, d, J=8,8); 1,06 (3H, d, J=6,3); 0,82-0,88 (9H, m).
E.3.7		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-hidróxi-2-[(4-fenóxiibenzoil)amino]-1-oxobutyl]amino]-3-metilbutil]]. Dados analíticos: ¹H NMR (DMSO-d₆+ MeOH-d₄): 7,90 (2H, d, J=8,7); 7,38 (2H, t, J=7,9); 7,16 (1H, t, J=7,4); 7,02 (4H, t, J=8,6); 4,53 (1H, d, J=4,83); 4,10-3,95 (2H, m); 2,53-2,44 (1H, m); 1,62-1,48 (1H, m); 1,22-1,49 (2H, m); 1,09 (3H, d, J=6,35); 0,83-0,76 (6H, m).
E.3.8		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-hidróxi-2-[[4-(1-propoxi)butilbenzoil]amino]-1-oxobutyl]amino]-3-metilbutil]]. Dados analíticos: ¹H NMR (MeOH-d₄): 7,88 (2H, d, J=8,9); 7,02 (2H, d, J=8,9); 4,76 (1H, d, J=4,0); 4,32 (1H, dq, J=4,2, 6,4); 4,03 (2H, t, J=6,5); 2,76 (1H, t, J=7,6); 1,89-1,79 (2H, m); 1,72-1,60 (1H, m); 1,36 (2H, t, J=6,9); 1,28 (3H, d, J=6,4); 1,08 (3H, t, J=7,4); 0,93 (1H, dd, J=1,8, 6,6).

E.3.9		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-hidróxi-2-[(3-piridin-3-il-benzoil)amino]-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil], sal de cloridrato. Dados analíticos: ¹H NMR (MeOH-d₄): 8,90 (1H, s); 8,58 (1H, d, J=4,26); 8,22 (1H, t, J=1,59); 8,21-8,16 (1H, m); 7,97 (1H, m); 7,93-7,89 (1H, m); 7,66 (1H, t, J=7,78); 7,60-7,54 (1H, m); 4,80 (1H, d, J=4,41); 4,38-4,28 (1H, m); 2,77 (1H, t, J=7,63); 1,71-1,60 (1H, m); 1,39-1,33 (2H, m); 1,29 (3H, d, J=6,38); 0,95-0,90 (6H, m).
E.3.10		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-hidróxi-2-[(3-propoxi-benzoil)amino]-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil]. Dados analíticos: ¹H NMR (MeOH-d₄): 7,49-7,44 (2H, m); 7,41 (1H, t, J=7,82); 7,18-7,12 (1H, m); 4,76 (1H, d, J=4,21); 4,36-4,27 (1H, m); 4,02 (2H, t, J=6,45); 2,77 (1H, t, J=7,61); 1,90-1,79 (2H, m); 1,72-1,60 (1H, m); 1,40-1,34 (2H, m); 1,29 (3H, t, J=6,39); 1,08 (3H, t, J=7,42); 0,94 (6H, d, J=6,48).

E.3.11		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-hidróxi-2-[(3-fenilbenzoil)amino]-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil]. Dados analíticos: ¹H NMR (MeOH-d₄): 8,18 (1H, t, 1,7); 7,92-7,85 (2H, m); 7,73-7,69 (2H, m); 7,61 (1H, 7, J=7,8); 7,52-7,46 (2H, m); 7,43-7,37 (1H, m); 4,81 (1H, d, J=4,3); 4,38-4,31 (1H, m); 2,78 (1H, t, J=7,6); 1,72-1,62 (1H, m); 1,38 (2H, t, J=8,7); 1,31 (3H, d, J=6,4); 0,94 (6H, d, J=6,5).
E.3.12		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-hidróxi-2-[(4-(2-fluorofenil)benzoil)amino]-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil]. Dados analíticos: ¹H NMR (MeOH-d₄): 8,04-7,99 (2H, m); 7,75-7,69 (2H, m); 7,59-7,53 (1H, m); 7,47-7,40 (1H, m); 7,34-7,28 (1H, m); 7,28-7,20 (1H, m); 4,81 (1H, d, J=4,2); 4,39-4,30 (1H, m); 2,79 (1H, 7,63); 1,74-1,62 (1H, m); 1,42-1,34 (2H, m); 1,32 (3H, d, J=6,39); 0,98-0,92 (6H, m).

Exemplo E.4

Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-hidróxi-2-[[4-(3-piridil)benzoil]amino]-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil].



5

Uma mistura de 4-(piridin-3-il)benzamida, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-

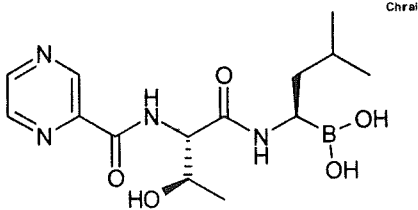
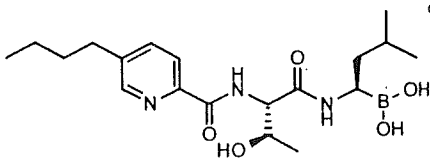
3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-
3-metilbutil]amino]carbonil]-2-hidróxipropil]- do
Exemplo D.8.3 (155 mg, 0,283 mmol), 2-metilpropilácido
borônico (81 mg, 0,793 mmol) e ácido clorídrico aquoso
5 2N (0,3 ml) em uma mistura heterogênea de metanol (3
ml) e hexano (3 ml) foi submetida a agitação sob tempe-
ratura ambiente durante 24 horas. A camada de hexano
foi removida e a camada metanólica foi lavada com hexa-
no fresco (cerca de 5 ml). Etil acetate (10 ml) foi
10 adicionado à camada de metanol que foi então concentra-
da. O resíduo foi recolhido com etil acetato e a mis-
tura foi concentrada. Repetiu-se esta etapa (2-3 ve-
zes) até ser obtido um sólido branco amorfo. O sólido
foi então triturado com dietil éter (5 ml) e o sobrena-
15 dante foi removido por meio de decantação. Repetiu-se
esta etapa. O resíduo (126 mg) foi combinado com o
produto de um preparado semelhante (140 mg) e dissolvido
em etil acetato (cerca de 40 ml) e uma pequena quanti-
dade de metanol (2-3 ml). A solução foi lavada com uma
20 mistura de solução de NaCl (7 ml) e 10% NaHCO₃ (2 ml)
saturada. As camadas foram separadas e a fase aquosa
foi ainda lavada com etil acetato (2 x 20 ml). As fa-
ses orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de
sódio e concentradas. O resíduo foi recolhido com etil
25 acetato (cerca de 20 ml) e a quantidade mínima de meta-
nol, e então concentrado para pequeno volume (cerca de
5 ml). O produto branco resultante foi coletado por
meio de filtragem e secado sob vácuo a 50°C (160 mg,

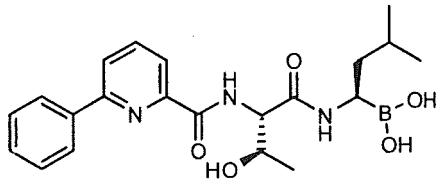
rendimento global de 65%).

^1H NMR (MeOH- d_4): 8,90 (1H, s); 8,49 (1H, d, $J=4,0$);
8,20 (1H, d, $J=8,1$); 8,06 (2H, d, $J=8,1$); 7,85 (2H, d,
 $J=8,1$); 7,58 (1H, t br,, $J=6,0$); 4,80 (1H, d, $J=3,9$);
5 4,40-4,29 (1H, m); 2,78 (1H, t, $J=7,5$); 1,73-1,61 (1H;
m); 1,38 (2H, t, $J=6,9$); 1,31 (3H, d, $J=6,3$); 0,94 (6H,
d, $J=6,31$).

Outros compostos preparados de acordo com
o procedimento anteriormente para o Exemplo E.4 encon-
10 tram-se reportados na Tabela E-4.

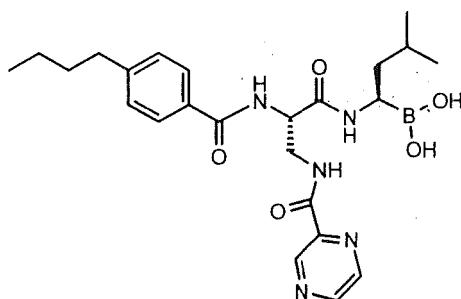
Tabela E-4

Ex #	Estrutura	Nome químico e Dados analíticos
E.4.1		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-hidróxi-2-[(2-pirazinocarbonil)amino]-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil]. Dados analíticos: ¹H NMR (MeOH-d₄): 9,29 (1H, d, J=1,3); 8,86 (1H, d, J=1,3); 8,76-8,74 (1H, m); 4,75 (1H, d, J=3,2); 4,43-4,36 (1H, m); 2,77 (1H, t, J=7,6); 1,72-1,60 (1H, m); 1,40-1,36 (2H, m); 1,27 (3H, d, J=7,6); 0,92 (6H, d, J=7,6).
E.4.2		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-hidróxi-2-[(5-butil-piridina-2-carbonil)amino]-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil]. Dados analíticos: ¹H NMR (MeOH-d₄): 8,55 (1H, s); 8,04 (1H, d, J=7,97); 7,84 (1H, d, J=7,96); 4,73 (1H, d, J=2,15); 4,42-4,33 (1H, m); 2,81-2,71 (3H, m); 1,75-1,6 (3H, m); 1,5-1,3 (5H, m); 1,27 (3H, d, J=5,64); 1,02-0,95 (3H, m); 0,94-0,89 (6H, m).

E.4.3		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-hidróxi-2-[(6-fenil-piridina-2-carbonil)amino]-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil]. Dados analíticos: ¹H NMR (MeOH-d₄): 8,20 (2H, d, J=7,52); 8,18-8,12 (1H, m); 8,11-8,06 (2H, m); 7,60-7,43 (3H, m); 4,77 (1H, d, J=2,66); 4,48-4,40 (1H, m); 2,77 (1H, t, J=7,54); 1,73-1,60 (1H, m); 1,37 (2H, d, J=7,3); 1,31 (3H, d, J=6,36); 0,92 (6H, d, J=6,55).
-------	---	--

Exemplo E.5

Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(2-pirazincarbonil-amino)-2-[(4-butilbenzoilamino)]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]



5

2-S-(4-Butilbenzoilamino)-3-(2-pirazino-carbonilamino)-N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]], proveniente
do exemplo D.18, (120 mg, 0,19 mmol, 1 equiv.), foi
dissolvido em metanol (2ml), e n-hexano (2 ml). A esta
solução adicionaram-se ácido isobutilborônico (60 mg,
0,57 mmol, 3 equiv.) e HCl 4N 1,4-dioxana (0,07 ml,

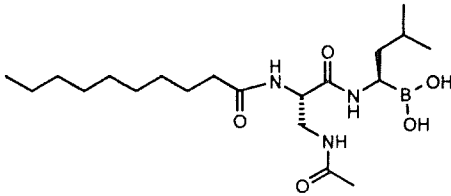
0,28 mmol, 1,5 equiv.). A mistura bifásica resultante foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 20 horas, o n-hexano foi removido, a solução metanólica foi lavada com n-hexano (2 ml) e evaporada sob pressão reduzida. O bruto foi colocado em suspensão em dietil éter/n-hexano (4ml), submetido a agitação sob temperatura ambiente e filtrado, para proporcionar um pó branco. Rendimento 65%, 69 mg.

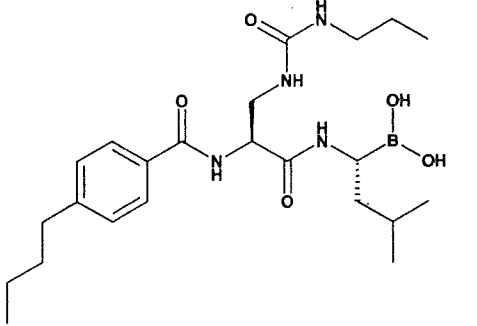
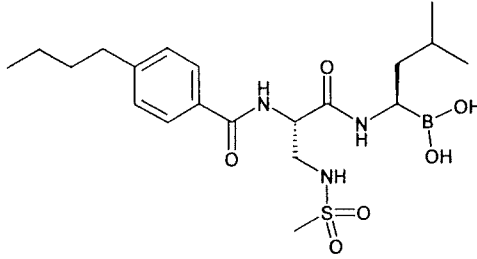
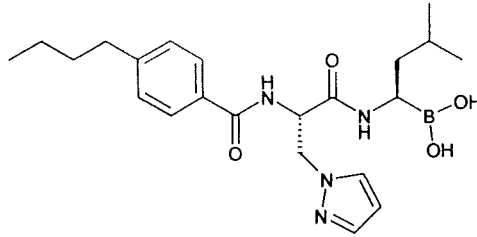
Dados analíticos: P.f. 145°-150°C.

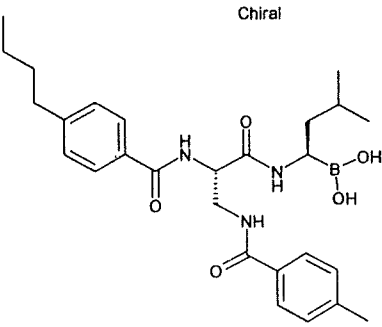
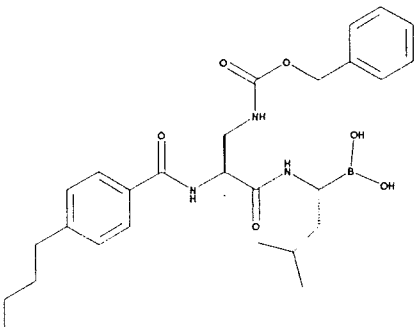
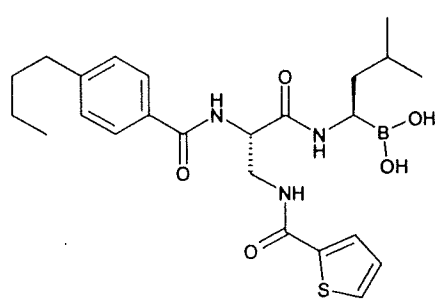
¹H NMR (MeOD-d₄): 9,3 (1H, s); 8,85 (1H, s); 8,75 (1H, s); 7,8 (2H, d); 7,3 (2H, d); 5,1 (2H, t); 4 (2H, dd); 2,8 (1H, t); 2,75 (2H, t); 1,65 (3H, m); 1,4 (4H, m); 1,0 (3H, t) 0,9 (6H, dd).

Outros compostos preparados de acordo com o procedimento exposto anteriormente para o Exemplo E.5 estão reportados na Tabela E-5.

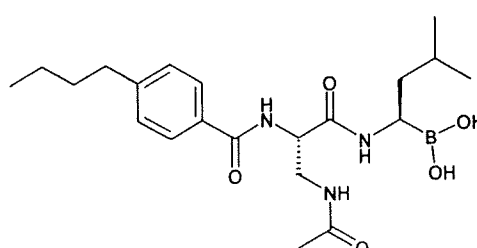
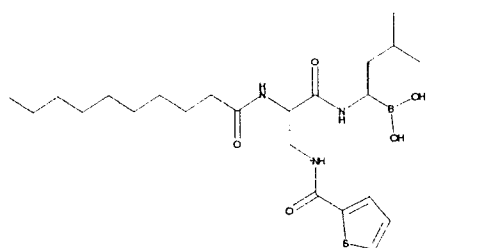
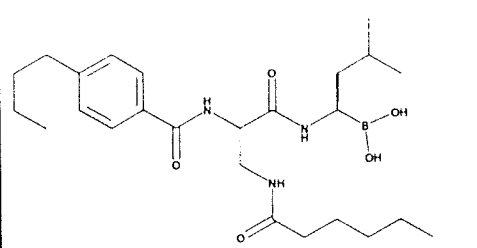
Tabela E-5

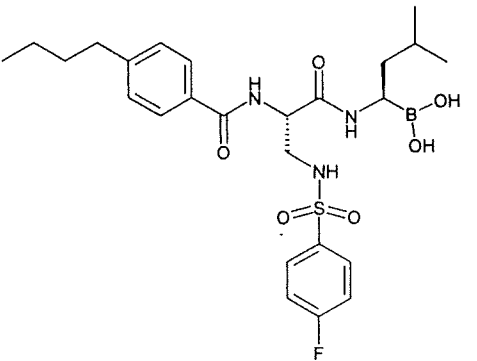
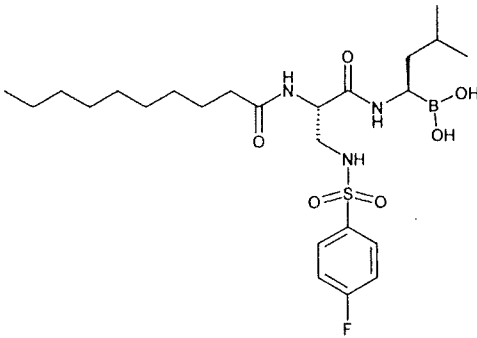
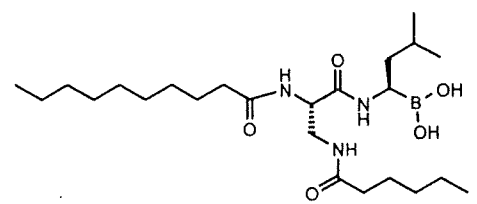
Ex #	Estrutura	Nome químico e Dados analíticos
E.5.1		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(acetilamino)-2-[(decanoilamino)]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: ¹H NMR (MeOD-d₄): 4,70 (1H, d); 3,50 (2H, m); 2,75 (1H, t); 2,25 (2H, t); 2,8 (1H, t); 1,95 (3H, s); 1,65 (3H, m); 1,35 (14H, m); 0,9 (9H, m)

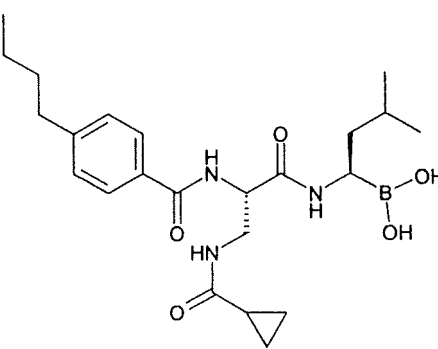
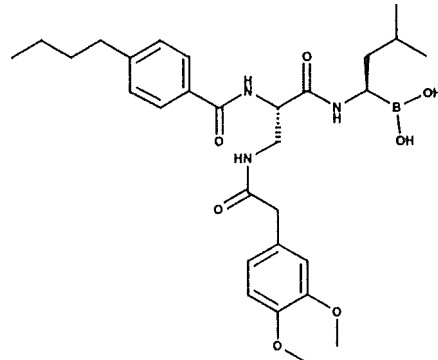
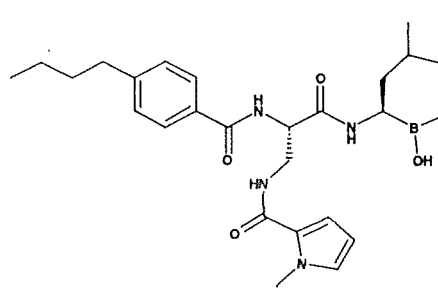
E.5.2		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(propilureido)-2-[(4-butil)-benzoilamino]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: ¹H NMR (MeOD-d₄): 7,80 (2H, d); 7,28 (7H, m); 4,45 (1H, br); 3,7 (1H, br); 3,1 (2H, t); 2,65 (2H, t); 1,7-1,2 (10H, m); 0,9 (12H, m)
E.5.3		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(metanossulfamido)-2-[(4-butil)-benzoilamino]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil] Analytical Data: ¹H NMR (MeOD-d₄): 7,80 (2H, d); 7,28 (7H, m); 3,65 (2H, m); 3,0 (3H, s); 2,8 (1H, br); 1,65 (3H, m); 1,35 (4H, m); 0,9 (12H, m). P.f. 120°-123°C
E.5.4		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-3-[2-(1H-pirazol)etil]-2-[(4-butil)-benzoilamino]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: ¹H NMR (MeOD-d₄): 7,68 (2H, d); 7,65 (1H, d); 7,43 (1H, d); 7,27 (1H, m); 7,24 (2H, d); 5,06 (1H, t); 4,54 (2H, m); 2,60 (2H, m); 1,5 (3H, m), 1,60-1,3 (4H, m); 0,86 (3H, t); 0,80 (6H, d).

E.5.5	Chiral 	Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(metanossulfamido)-2-[(4-butil)-benzoilamino]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: ¹H NMR (MeOD-d₄): 7,85 (2H, d); 7,75 (2H, d); 7,35-7,25 (4H, dd); 4,85 (1H, t); 3,9 (2H, dd); 2,8 (1H, t); 2,75 (2H, t); 2,4 (3H, s), 1,65 (3H, m); 1,35 (5H, m); 1,05-0,80 (9H, m).
E.5.6		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-3-[(carbobenziloxiamino]-2-[(4-butilbenzoilamino)]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: ¹H NMR (MeOD-d₄): 7,80 (2H, d); 7,28 (7H, m); 5,2 (2H, dd); 3,6 (2H, d); 2,8 (1H, t); 2,75 (2H, t); 1,65 (3H, m); 1,3 (4H, m); 1,0 (9H, m). P.f. 92°-96°C.
E.5.7		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-3-[(tien-2-ilcarbonil)amino]-2-[(4-butilbenzoilamino)]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: ¹H NMR (MeOD-d₄): 7,80 (2H, d); 7,7 (2H, m); 7,3 (2H, d); 7,2 (1H, t); 4,9 (2H, dd); 3,9 (2H, dd); 2,8 (1H, t); 2,75 (2H, t); 1,65 (3H, m); 1,3 (4H, m); 1,0 (3H, t) 0,9 (6H, dd).

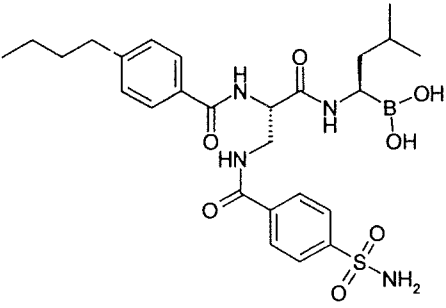
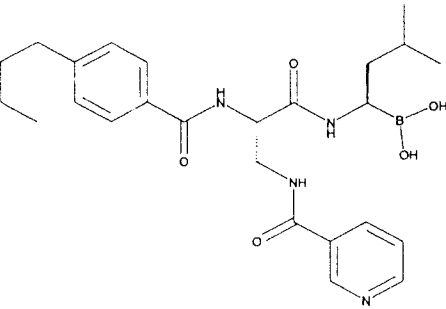
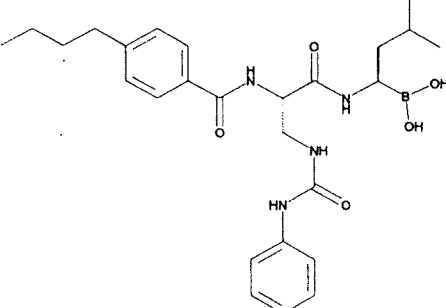
491

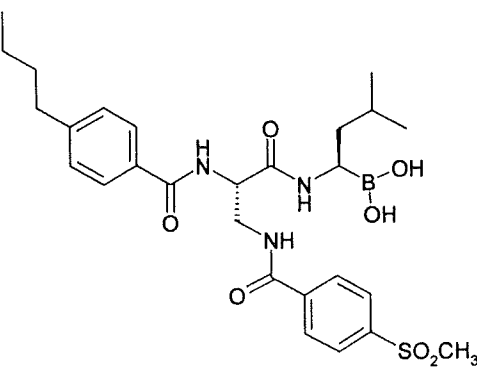
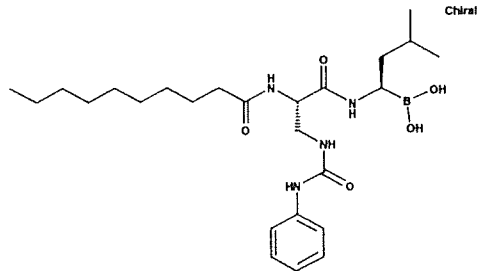
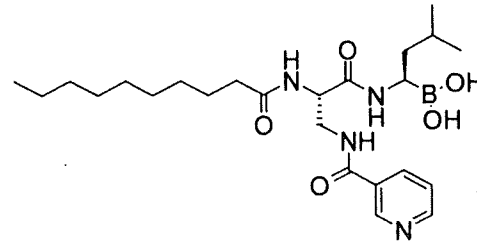
E.5.8		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(acetilamino)-2-[4-butilbenzoilamino]]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: ¹H NMR (MeOD-d₄): 7,8 (2H, d); 7,3 (2H, d); 4,8 (1H, m); 3,7 (2H, dd); 2,8 (1H, t); 2,75 (2H, t); 2 (3H, s); 1,65 (3H, m); 1,4 (4H, m); 1,0-0,9 (3H, t), (6H, dd). P.f. 107°-109°C.
E.5.9		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-3-[(thien-2-ilcarbonil)amino]]-2-[(decanoilamino)]]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: ¹H NMR (MeOD-d₄): t 7,7 (2H, d); 7,15 (1H, t); 4,8 (1H, m); 3,7 (2H, dd); 2,8 (1H, t); 2,75 (2H, t); 2,25 (2H, t); 1,65 (3H, m); 1,4 (14H, m); 1,0-0,9 (3H, t).
E.5.10		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(hexanoilamino)-2-[4-butilbenzoilamino]]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: ¹H NMR (MeOD-d₄): 7,8 (2H, d); 7,3 (2H, d); 3,7 (2H, dd); 2,8 (1H, t); 2,75 (2H, t); 2,2 (2H, t); 1,65 (5H, m); 1,4 (9H, m); 1,0-0,9 (12H, t).

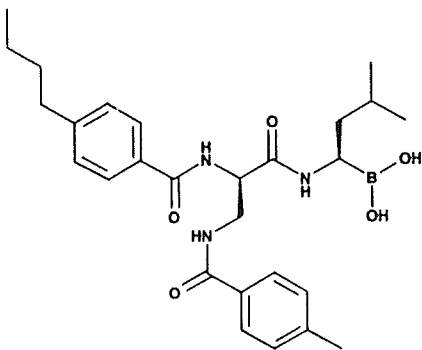
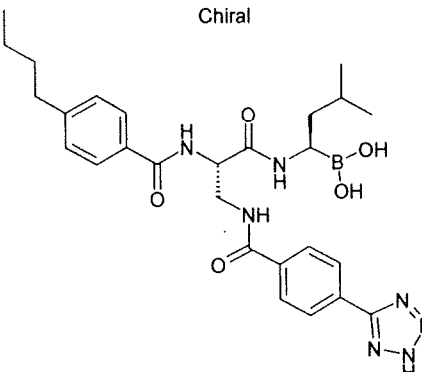
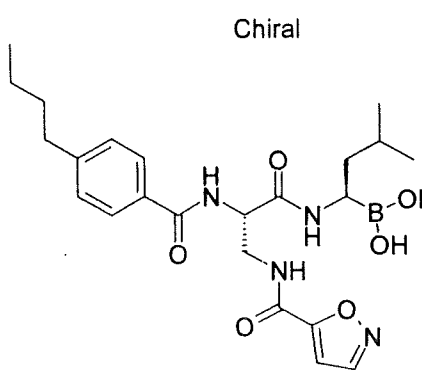
E.5.11		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-3-[4-fluorobenzenossulfonamida]-2-[(4-butilbenzoil)amino]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: ¹H NMR (MeOD-d₄): 7,95 (2H, dd); 7,8 (2H, d); 7,3 (4H, m); 4,8 (1H, m); 3,4 (2H, m); 2,85 (1H, t); 2,7 (2H, t); 1,7 (3H, m); 1,4 (4H, m); 1,0-0,9 (9H, t). P.f. 130°-132°C.
E.5.12		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-3-[4-fluorobenzenossulfonamida]-2-[(decanoil)amino]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: ¹H NMR (MeOD-d₄): 7,95 (2H, dd); 7,35 (2H, t); 4,45 (1H, t); 3,0 (2H, m); 3,4 (2H, m); 2,1 (2H, t); 1,65-1,35 (3H, m); 1,25 (14H, m); 0,85 (9H, m).
E.5.13		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(hexanonilamino)-2-[(decanoilamino)]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: ¹H NMR (MeOD-d₄): 4,45 (1H, t); 3,3 (2H, m); 2,1 (4H, tt); 1,65-1,35 (3H, m); 1,25 (18H, m); 0,85 (12H, m).

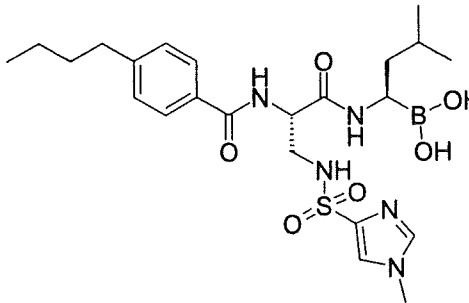
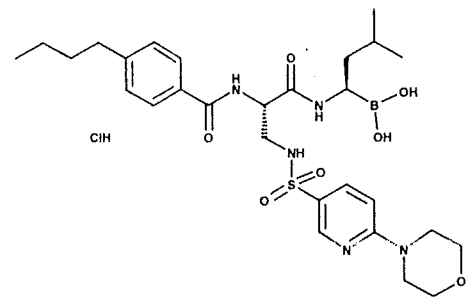
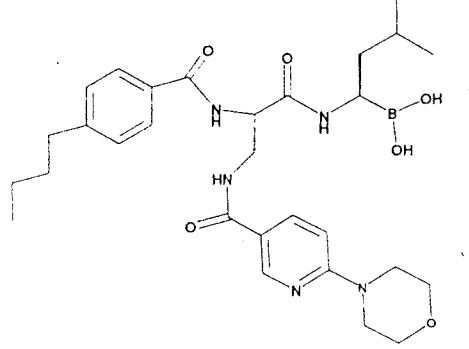
E.5.14		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(hexanonilamino)-2-[(ciclopropancarbonilamino)]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-(ciclopropancarbonilamino)etil]- Dados analíticos: ¹H NMR (MeOD-d₄): 7,8 (2H, d); 7,2 (2H, d); 4,6 (1H, br); 3,4 (2H, m); 3,0 (2H, s); 2,7 (2H, m); 1,5 (4H, m); 1,3 (3H, m); 1,2 (4H, m); 0,9-0,6 (15H, m).
E.5.15		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-3-[(3,4-dimetoxifenil)acetilamino]-2-[(4-butilbenzoil)amino]]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: P.f. 150°-152°C ¹H NMR (MeOD-d₄): 7,7 (2H, d); 7,2 (2H, d); 6,8 (1H, s); 6,75 (2H, m); 4,7 (1H, m); 3,7 (6H, m); 3,54 (2H, s); 3,35 (2H, s); 2,66 (3H, t); 1,6 (2H, t); 1,4-1,2 (2H, m); (2H, m); (2H, m); 0,9 (3H, t), 0,8 (6H, d).
E.5.16		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-3-[1-N-metil-2-pirrolilcarbonilamino]-2-[(4-butilbenzoil)amino]]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: ¹H NMR (MeOD-d₄): 7,8 (2H, d); 7,3 (2H, d); 6,9 (1H, d); 6,7 (1H, d); 6 (1H, t); 4,8 (1H, t); 3,9 (3H, s); 3,7 (2H, m); 2,7 (3H, m); 1,65 (3H, m); 1,35 (4H, m); 0,9-0,6 (9H, m). P.f. 130°-135°C.

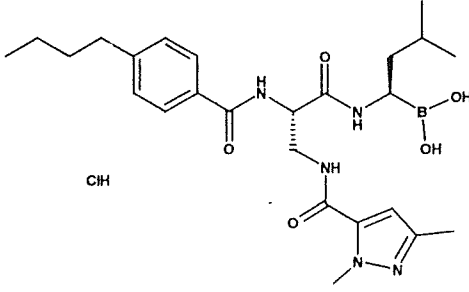
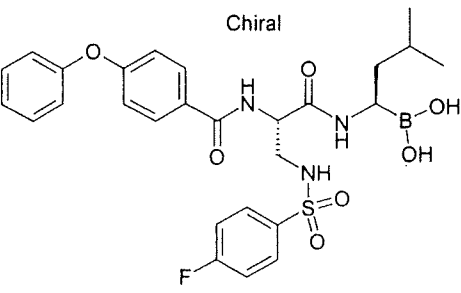
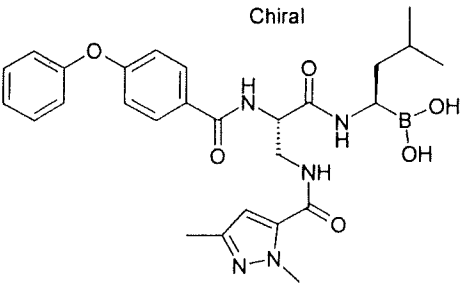
494

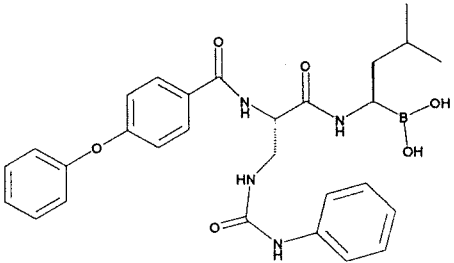
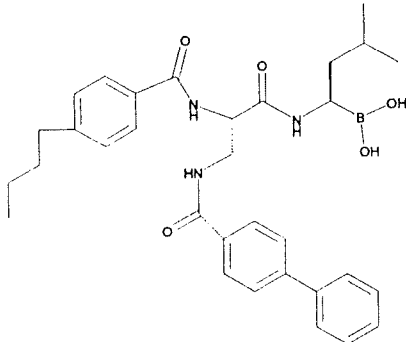
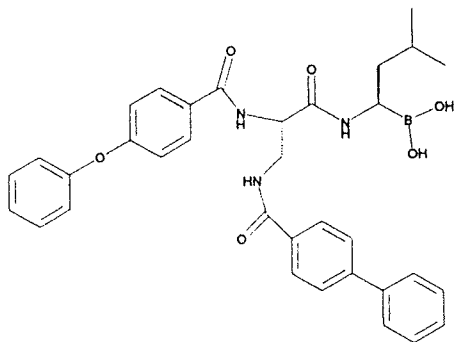
E.5.17		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-3-[4-sulfamilbenzoilamino]-2-[(4-butylbenzoil)amino]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: ¹H NMR (MeOD-d₄): 7,95 (4H, dd); 7,8 (2H, d); 7,3 (2H, d); 4,9 (1H, t); 3,7 (2H, d); 2,7 (2H, t); 2,6 (1H, t); 1,6 (3H, m); 1,2 (4H, m); 0,95-0,8 (9H, m). P.f. 156°-159°C.
E.5.18		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(nicotinoilamino)-2-[(4-butylbenzoilamino)]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: ¹H NMR (MeOD-d₄): 9.1 (1H, s); 8.8 (1H, d); 8,4 (1H, d); 7,8 (2H, d); 7,7 (1H, t); 7,3 (2H, d); 4,9 (1H, t); 3,7 (2H, m); 2,7 (2H, t); 2,6 (1H, t); 1,6 (3H, m); 1,4-1,2 (7H, m); 0,95-0,8 (9H, m).
E.5.19		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(3-fenilureido)-2-(4-butylbenzoilamino)-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: ¹H NMR (MeOD-d₄): 8,8 (1H, d); 7,35 (2H, d); 7,25 (2H, d); 7,2 (2H, t); 6,9 (1H, t); 4,7 (1H, t); 3,7-3,4 (2H, m); 2,7 (2H, t); 2,6 (1H, t); 1,6 (3H, m); 1,4-1,2 (4H, m); 0,95-0,8 (9H, m).

E.5.20		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-3-[(4-metilsulfonil)benzoilamino]-2-[(4-butilbenzoilamino)]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: ¹H NMR (MeOD-d₄): 8,0 (4H, m); 7,8 (2H, d); 7,25 (2H, d); 4,9 (1H, br); 3,75 (2H, m); 3,2 (3H, s); 2,7 (2H, t); 2,6 (1H, t); 1,6 (3H, m); 1,4-1,2 (4H, m); 0,95-0,8 (9H, m). P.f. 168°-170°C.
E.5.21		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(3-fenilureido)-2-(decanoilamino)-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: ¹H NMR (MeOD-d₄): 7,35 (2H, d); 7,28 (2H, dd); 7,0 (2H, t); 3,6 (2H, d); 2,75 (1H, t); 2,2 (2H, t); 1,65 (3H, m); 1,3 (14H, m); 0,9 (9H, m).
E.5.22		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(nicotinoilamino)-2-(decanoilamino)-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: ¹H NMR (MeOD-d₄): 9,0 (1H, s); 8,8 (1H, d); 8,3 (1H, d); 7,5 (1H, t); 4,9 (1H, m); 3,9-3,6 (2H, m); 2,75 (1H, t); 2,2 (2H, t); 1,65 (3H, m); 1,3 (14H, m); 1,0-0,9 (9H, m). P.f. 136°-141°C.

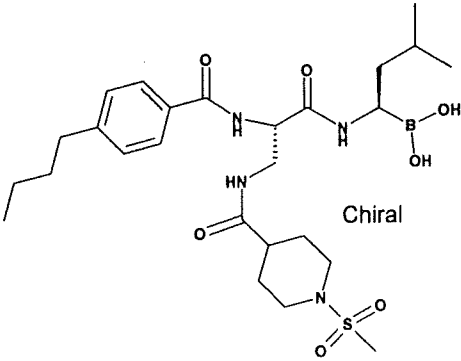
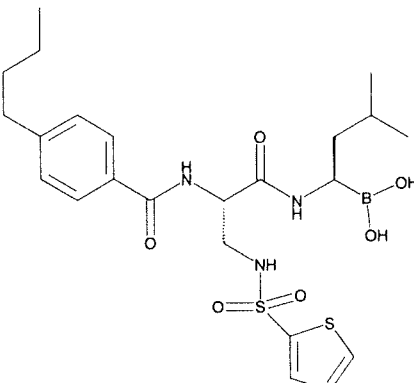
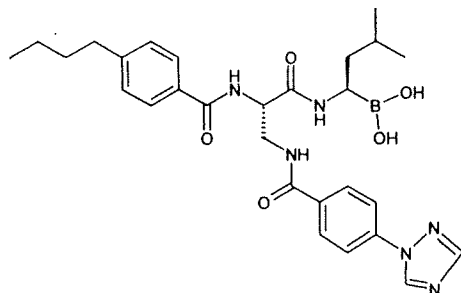
E.5.23		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2R)-3-(4-metilfenilcarbonil)-2-(decanoilamino)-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: ¹H NMR (MeOD-d₄): 8,85 (2H, d); 8,0 (2H, d); 7,3 (4H, m); 5,0 (1H, m); 3,9 (2H, m); 2,75 (3H, m); 1,65 (3H, m); 1,3 (9H, m); 0,9 (9H, m)
E.5.24	Chiral 	Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-3-[4-(1H-tetrazolil)-fenilcarbonilamino]-2-[(4-butilbenzoilamino)]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: ¹H NMR (MeOD-d₄): 8,15 (2H, d); 7,9 (2H, d); 7,8 (2H, d); 7,3 (2H, d); 5,0 (1H, t); 3,9 (2H, m); 2,8 (1H, t); 2,7 (2H, t); 1,65 (3H, m); 1,3 (4H, m); 0,9 (9H, m). P.f. >250°C.
E.5.25	Chiral 	Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(2-isoxazolilcarbonilamino)-2-[(4-butilbenzoilamino)]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: ¹H NMR (MeOD-d₄): 8,4 (1H, s); 7,7 (2H, d); 7,2 (2H, d); 6,9 (1H, s); 4,9 (1H, t); 3,8 (2H, m); 2,7 (1H, t); 2,6 (2H, t); 1,5 (3H, m); 1,25 (4H, m); 0,8 (9H, m) P.f. 175°-180°C.

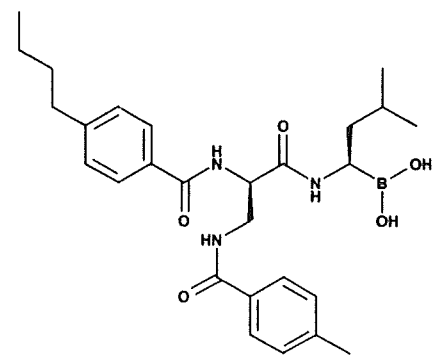
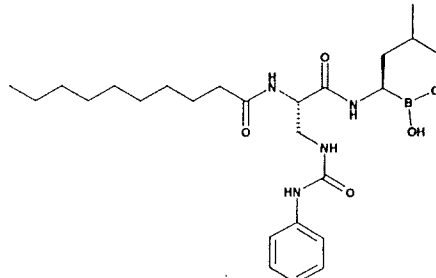
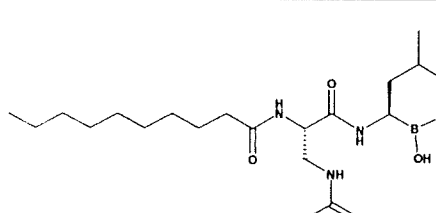
E.5.26		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-3-[1-metil-1H-imidazol-4-sulfamoyl]-2-[(4-butilbenzoyl)amino]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: ¹H NMR (MeOD-d₄): 8,8 (2H, d); 8,7 (2H, s); 7,3 (2H, d); 4,9 (1H, br); 3,8 (3H, s); 3,5 (2H, m); 2,8 (1H, t); 2,7 (2H, t); 1,65 (3H, m); 1,35 (4H, m); 0,9 (9H, m), P.f. 120°-123°C.
E.5.27		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-3-[6-morfolin-4-il-piridina-3-sulfamoyl]-2-[(4-butilbenzoyl)amino]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil] cloridrato Dados analíticos: ¹H NMR (MeOD-d₄): 8,35 (1H, s); 8,1 (1H, d); 7,8 (2H, d); 7,3 (3H, m); 4,9 (1H, br); 3,9 (4H, t); 3,8 (4H, t); 3,5 (2H, m); 2,8 (1H, t); 2,7 (2H, t); 1,65 (3H, m); 1,35 (4H, m); 0,9 (9H, m). P.f. 182°-184°C.
E.5.28		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(6-morfolinonicotinamida)-2-[(4-butilbenzoyl)amino]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: ¹H NMR (MeOD-d₄): 8,5 (1H, s); 7,9 (1H, d); 7,7 (2H, d); 7,2 (2H, d); 6,7 (1H, d); 4,9 (1H, t); 3,8 (2H, ts); 3,7 (4H, d); 3,4 (4H, d); 2,65 (1H, t); 2,6 (2H, t); 1,60 (3H, m); 1,25 (4H, m); 0,9 (9H, m). P.f. 178°-180°C.

E.5.29		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carbonilamino)]-2-[(4-butilbenzoil)amino]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil] cloridrato Dados analíticos: ¹H NMR (MeOD-d₄): 7,8 (1H, d); 7,3 (2H, d); 6,65 (1H, s); 5,0 (1H, t); 3,9 (2H, m); 2,8 (1H, t); 2,7 (2H, t); 2,3 (3H, s); 1,60 (3H, m); 1,35 (4H, m); 0,9 (9H, m).
E.5.30		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-3-[4-fluorobenzenossulfonamida]-2-[(4-fenóxibenzoil)amino]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: ¹H NMR (MeOD-d₄): 7,95 (2H, m); 7,9 (2H, d); 7,4 (2H, m); 7,3 (2H, t); 7,25 (1H, t); 7,1 (2H, d); 7,0 (2H, d); 3,4 (2H, m); 2,8 (1H, br); 1,7 (1H, m); 1,40 (2H, m); 0,9 (6H, d). P.f. 150°-155°C.
E.5.31		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carbonilamino)]-2-[(4-fenóxibenzoil)amino]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil] carbonilamino]etil] Dados analíticos: ¹H NMR (MeOD-d₄): 7,9 (2H, d); 7,45 (2H, t); 7,25 (1H, t); 7,11 (2H, d); 7,05 (2H, d); 6,55 (1H, s); 5,0 (1H, t); 4,1 (3H, s); 3,9 (2H, m); 2,8 (1H, t); 2,25 (3H, s); 1,6 (1H, m); 1,35 (2H, m); 0,9 (6H, d). P.f. 145°-148°C.

E.5.32		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(4-fenilureido)-2-[(4-fenóxi benzoil)amino]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: ¹H NMR (MeOD-d₄): 7,9 (2H, d); 7,40 (2H, t); 7,35 (2H, d); 7,25 (3H, m); 7,10 (2H, d); 7,05 (3H, d); 3,75 (2H, m); 2,8 (1H, t); 1,75 (1H, m); 1,4 (2H, m); 0,9 (6H, d). P.f. 155°-158°C.
E.5.33		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(4-fenilbenzamida]-2-[(4-butilbenzoil)amino]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: ¹H NMR (MeOD-d₄): 7,9 (2H, d); 7,8 (2H, d); 7,75 (2H, d); 7,70 (2H, d); 7,45 (2H, t); 7,35 (1H, d); 7,30 (1H, d); 5,0 (1H, t); 3,95 (2H, m); 2,8 (1H, t); 2,7 (2H, t); 1,65 (3H, m); 1,4 (2H, m); 1,0 (3H, t); 0,9 (6H, d). P.f. 178°-180°C.
E.5.34		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(4-fenilbenzamida]-2-[(4-fenóxi benzoil)amino]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: ¹H NMR (MeOD-d₄): 7,9 (4H, m); 7,80 (2H, d); 7,70 (2H, d); 7,4 (4H, m); 7,20 (1H, t); 7,05 (4H, d); 5,0 (1H, t); 3,9 (2H, m); 2,8 (1H, t); 1,6 (1H, m); 1,4 (2H, m); 0,9 (6H, d). P.f. 158°-160°C.

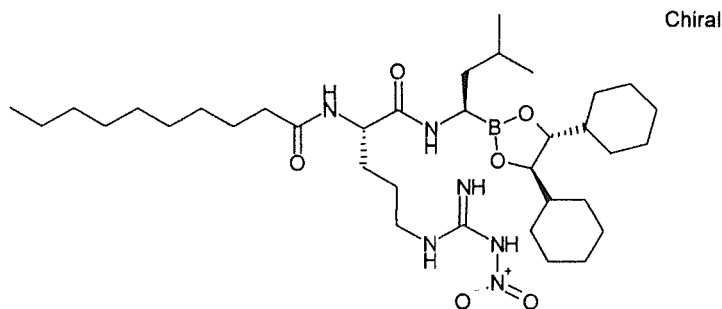
Chare

E.5.38	 Chiral	Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(1-metanossulfonilpiperidina-4-carbonilamino)-2-[(4-butylbenzoilamino)]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: ¹H NMR (MeOD-d₄): 9,9 (1H, br); 8,35 (1H, t); 7,8 (2H, d); 7,3 (2H, d); 4,9 (1H, t); 3,7 (4H, m); 2,8 (3H, s); 2,75 (4H, m); 2,3 (1H, m); 1,85-1,6 (7H, m); 1,3 (4H, m) 0,9 (9H, m); P.f. 170°-173°C.
E.5.39		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-3-[(2-tiofeno)sulfonilamino]-2-[(4-butylbenzoilamino)]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil] Dados analíticos: ¹H NMR (MeOD-d₄): 7,95 (1H, dd); 7,8 (2H, d); 7,58 (1H, dd); 7,32 (2H, d); 7,18 (1H, dd); 4,8 (1H, m); 3,23 (2H, m); 2,66 (1H, t); 1,3-1,23 (8H, m); 0,9 (3H, t), 0,8 (6H, d).
E.5.40		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzoilamida)]-2-[(4-butylbenzoil)amino]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil] cloridrato Dados analíticos: ¹H NMR (MeOD-d₄): 9,8 (1H, s); 8,6 (1H, s); 8,08 (2H, d); 8,01 (2H, d); 7,8 (2H, d); 7,3 (2H, d); 5,05 (1H, t); 3,9 (2H, m); 2,8 (1H, t); 2,7 (2H, t); 1,6 (3H, m); 1,3 (4H, m); 1,0 (3H, t); 0,9 (6H, dd). P.f. 192°-195°C.

E.5.41		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2R)-3-(4-ethylphenyl)-2-oxopropyl]amino]-3-metilbutil]borônico ácido] Dados analíticos: ¹H NMR (MeOD-d₄): 7,85 (2H, d); 7,8 (2H, d); 7,35 (4H, m); 5 (1H, m); 4,05 (1H, m); 3,95 (1H, m); 2,75 (2H, t); 1,65 (2H, m); 1,35 (10H, m); 1,0 (3H, t), 0,85 (6H, d).
E.5.42		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(4-phenylureido)-2-oxopropyl]amino]-3-metilbutil]borônico ácido]
E.5.43		Nome químico: Ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-3-acetilamino-2-decanoilamino]-1-oxopropyl]amino]-3-metilbutil]borônico ácido]

Exemplo F.1

Decanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(4R,5R)-4,5-diciclo-
exil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il]-3-metilbutil]amino]car-
bonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-



A uma suspensão de ácido borônico, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(decanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-, (125 mg, 0,26 mmol) obtido como no Exemplo E.2, em uma mistura de dietil éter (0,5 ml) e diclorometano (1 ml), adicionaram-se umas poucas gotas de metanol até o completo dissolvimento do sólido. Adicionou-se (1R,2R)-1,2-dicicloexil-1,2-etanodiol (61 mg, 0,26 mmol) e a mistura foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 5 horas. A mistura de reação foi concentrada para secagem e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel) eluição com uma mistura 50:50 de etil acetato: hexano. O produto foi então triturado com hexano e o solvente foi removido por decantação. Repetiu-se a trituração mais duas vezes. O produto foi obtido na forma de um sólido ceroso (65 mg, rendimento de 37%).

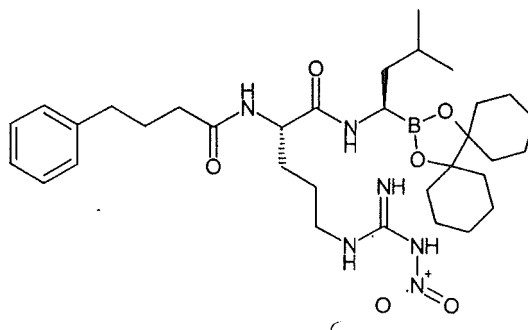
P.f. 75-100°C.

¹H NMR (DMSO-d₆): 8,99 (1H, d, J=2,5 Hz); 8,52 (1H, br); 7,98 (1H, d, J=8,05); 7,88 (2H, br); 3,48 (2H, d, J=5,7); 3,14 (2H, m); 2,55 (1H, m); 2,19 (1H, m); 2,10 (2H, m); 1,79 (2H, m); 1,74-1,35 (16H, m); 1,24 (22H, m); 1,12 (5H, m); 0,89 (4H, m); 0,84 (9H, m).

Exemplo F.2

4-Fenilbutanamida, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[13,15-dioxa-14-bora-dispiro[5.0.5.3]-pentadec-14-il]-3-metilbutil]a-

mino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]-amino]butil]-

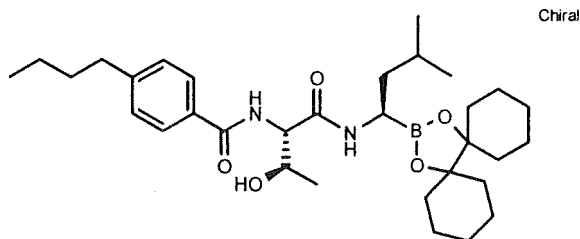


O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento anterior para o Exemplo F.1 utilizando-se o material de partida de ácido borônico apropriado e bicicloexil-1,1'-diol.

Resultados analíticos: ¹H NMR (DMSO-d₆): 8,79 (1H, d, J=2,5 Hz); 8,52 (1H, br); 8,00 (1H, d, J=7,94); 7,85 (2H, br); 7,31-7,23 (2H, m); 7,20-7,14 (3H, m); 4,40-4,30 (1H, m); 3,15 (2H, m); 2,55 (3H, m); 2,14 (2H, t, J=7,3 Hz); 1,78 (2H, q, J=7,3 Hz); 1,70-0,97 (27H, m); 0,84 (3H, t, J=6,7 Hz); 0,83 (3H, t, J=6,7 Hz).

Exemplo F.2.1

4-Butilbenzamida, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[13,15-dioxo-14-bora-dispiro[5.0.5.3]pentadec-14-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-hidroxipropil]-.

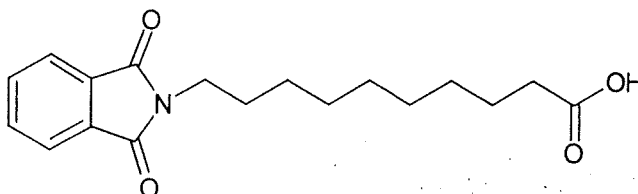


O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento anterior para o Exemplo F.1 utilizando-se o material de partida de ácido borônico apropriado e bicicloexil-1,1'-diol.

5 Resultados analíticos: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 8,98 (1H, s br,); 8,00 (1H, d, $J=8,5$); 7,81 (2H, d, $J=8,2$); 7,31 (2H, d, $J=8,2$); 5,03 (1H, d, $J=6,2$); 4,49 (1H, dd, $J=8,5$, 5,0); 4,07-3,98 (1H, m); 2,64 (1H, t, $J=7,6$); 2,57-2,50 (1H, m); 1,65-1,21 (21H, m); 1,14-1,00 (9H, m); 0,90 (3H, t, $J=7,4$); 0,85 (6H, d, 6,5).

Exemplo G.1

Ácido 10-(1,3-dioxo-1,3-diidro-isoindol-2-il)-decanóico.



15

Etapa 1: 2-undec-10-enil-1,3-dioxo-1,3-diidroisoindol

A uma mistura de 10-undecen-1-ol (4,23 g, 24,8 mmol), ftalimida (3,65 g, 24,8 mmol) e trifenilfosfina (6,51 g, 24,8 mmol) em tetraidrofurano anídrico (30 ml), adicionou-se lentamente uma solução de DEAD (3,9 ml, 24,8 mmol) em tetraidrofurano anídrico (10 ml) enquanto se mantinha a temperatura abaixo de 8-10°C. Depois de 2 horas adicionaram-se mais DEAD (1,0 ml, 6,37 mmol) e trifenilfosfina (1,3 g, 4,96 mmol) e a mistura foi submetida a agitação sob temperatura ambi-

ente durante a noite. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi triturado com dietil éter (50 ml). O sólido foi removido por meio de filtração e lavado com dietil éter (2 x 50 ml). Os filtrados combinados foram concentrados e o resíduo foi triturado com hexano (50 ml) a 40°C. O sólido resultante foi removido por meio de filtração e lavado com hexano (2 x 50 ml). Os filtrados combinados foram concentrados e o resíduo foi purificado por eluição de cromatografia de coluna com mistura 10:2 de hexano:etil acetato. O produto foi obtido na forma de um sólido branco de baixo ponto de fusão (4,9 g, rendimento de 66%).

P.f. 25-30°C

¹H NMR (DMSO-d₆) 7,83 (4H, m); 5,76 (1H, m); 4,96 (1H, dq, J= 17,2, 1,6 Hz); 4,90 (1H, ddt, J= 10,2, 2,2, 1,1); 3,54 (2H, t, J=7,1), 1,97 (2H, q, J= 6,7); 1,56 (2H, m); 1,35-1,15 (14H, m).

Etapa 2: Ácido 10-(1,3-dioxo-1,3-diidroisoindol-2-il)decanóico.

Uma solução de 2-undec-10-enil-1,3-dioxo-1,3-diidroisoindol (2 g, 6,68 mmol) da Etapa 1 e Aliquat® 336 (0,2 g) em uma mistura de hexano (20 ml) e ácido acético (6 ml) foi adicionada gota a gota a uma solução de permanganato de potássio (2,76 g, 20 mmol) em água (28 ml) enquanto se refrigerava a 0°C. A mistura de reação foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 7 horas, então uma solução aquosa de

bissulfito de sódio foi adicionada até o desaparecimento da cor púrpura. A mistura foi então extraída com etil acetato e a fase orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi purificado por
5 eluição de cromatografia de coluna de sílica gel com mistura de hexano:etil acetato 2:1. O produto foi obtido na forma de um sólido branco (1,29 g, rendimento de 61%).

P.f. 58-60°C

10 ^1H NMR (DMSO- d_6) 11,95 (1H, br); 7,85 (4H, m); 3,55 (2H, t, $J=7,2$ Hz); 2,17 (2H, t, $J=7,2$ Hz); 1,7-1,4 (4H, m); 1,22 (10H, m).

Exemplo G.2

Ácido 6-(benzenossulfonilamino)hexanóico

15 Adicionou-se cloreto de benzenossulfonil (2,5 ml, 19 mmol) a uma solução de ácido 6-aminoexanóico (1 g, 7,62 mmol) em 2N NaOH (22 ml) e dioxano (3 ml), enquanto se submetia a agitação a 0°C-5°C. A mistura foi deixada aquecer para a temperatura
20 ambiente e submetida a agitação durante 1 hora. A mistura de reação foi lavada com etil acetato (50 ml), então acidulada para pH 2 com ácido clorídrico a 37% e extraída com etil acetato (2 x 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio
25 e concentradas. O resíduo foi triturado com hexano. O sólido foi coletado por meio de filtração e secado sob

vácuo a 50°C para proporcionar 1,1 g do composto do título (rendimento de 55%).

P.f. 113-115°C

¹H NMR (DMSO-d₆): 11,96 (1H, s); 7,79 (2H, m); 7,60
5 (4H, m); 2,71 (2H, m); 2,13 (2H, t, J= 7,14Hz); 1,38
(4H, m); 1,21 (2H, m).

Exemplo G.3

Ácido 6-(etilsulfonilamino)hexanóico

Uma solução de cloreto de etanossulfonil
10 (3,9 ml, 41,1 mmol) em dioxana (10 ml) foi adicionada a
uma solução de ácido 6-aminoexanóico (2 g, 15,2 mmol)
em 1N NaOH (56 ml) e dioxana (10 ml), enquanto se sub-
metia a agitação a 0°C-5°C. O pH da mistura de reação
foi ajustado para 8-9 por adição de solução de hidróxi-
15 do de sódio a 25%. A mistura foi deixada aquecer para
a temperatura ambiente e submetida a agitação durante
30 minutos. Adicionou-se mais solução de NaOH a 25%
para ajustar o pH para cerca de 11. Depois de 3,5 ho-
ras adicionou-se ácido clorídrico 1N (15 ml) e etil a-
20 cetato (60 ml). A camada orgânica foi secada sobre
sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi tritura-
do com uma mistura de dietil éter (5 ml) e hexano (15
ml). O sólido foi coletado por filtração e secado para
proporcionar 1,3 g do composto do título (rendimento de
25 40%).

¹H NMR (DMSO-d₆): 11,9 (1H, s); 6,97 (1H, t, J=5,7 Hz);
2,97 (2H, q, J=7,1); 2,88 (2H, q, J=6,6); 2,2 (2H, t,

J=7,3); 1,47 (4H, m); 1,29 (2H, m); 1,18 (3H, t, J=7,3).

Exemplo G.4

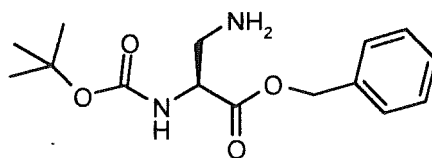
Ácido 8-(etilsulfonilamino)octanóico

5 Uma solução de cloreto de etanossulfonil (1,5 ml, 15,7 mmol) em dioxana (5ml) foi adicionada a uma solução de ácido 8-aminooctanóico (1 g, 6,28 mmol) em 1N NaOH (22 ml) e dioxana (5 ml), enquanto se submetia a agitação a 0°C-5°C. A mistura foi deixada aquecer para a temperatura ambiente e submetida a agitação
10 durante 3,5 minutos. Durante este período, a intervalos de 1 hora, o pH foi ajustado para 7-8 mediante adição de solução de NaOH a 25%. A mistura de reação foi lavada com dietil éter (30 ml). O pH foi ajustado para
15 1-2 mediante adição de 1N HCl e a mistura foi extraída com etil acetato (70 ml). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi triturado com uma mistura de dietil éter. O sólido foi coletado por meio de filtração e secado sob vácuo, proporcionando 600 mg do composto do título (rendimento de
20 38%).

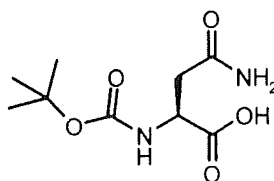
¹H NMR (DMSO-d₆): 11,9 (1H, s); 6,96 (1H, t, J=6 Hz); 2,96 (2H, q, J=7,1); 2,88 (2H, q, J=6,6); 2,2 (2H, t, J=7,3); 1,45 (4H, m); 1,26 (6H, m); 1,18 (3H, t, J=7,3).
25

Exemplo G.5

Benzil éster de ácido 3-amino-2-S-[(1,1-dimetiletoxi-carbonil)amino]-propiónico.



5 *Etapa 1: N-tert-butoxicarbonil-L-asparagina [Disponível comercialmente]*

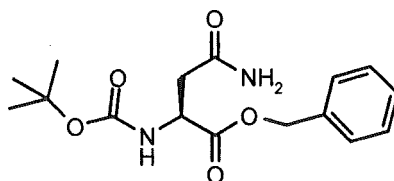


L-asparagina (15 g, 0,113 mol, 1 equiv.) e carbonato de sódio (12 g, 0,113 mol) foram dissolvidos em água (225 ml) e 1,4-dioxana (225 ml) sob temperatura ambiente. A esta solução, adicionou-se di-tert-butil-dicarbonato (30 g, 0,137 mol, 1,2 equiv.) e a mistura foi submetida a agitação durante a noite. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida até que 1,4-dioxana
10 foi destilada e o pH ajustado para 2 com HCl a 37% para proporcionar um sólido branco que foi filtrado, lavado com água e secado. Rendimento de 91%. 24g.

Dados analíticos: p.f. 175°C-180°C (lit. 175°C).

¹H NMR (DMSO-d₆) 12,5 (1H, br); 7,31 (1H, br); 6,91
20 (1H, br); 6,87 (1H, d, J=8,4 Hz); 4,23 (1H, q, J=7,7 Hz); 2,56-2,36 (2H, m); 1,38 (9H, s).

Etapa 2: N-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-L-asparagina, benzil éster.

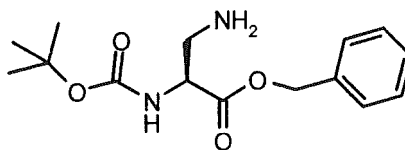


O composto foi preparado de acordo com *Bi-oorg.Med.Chem.*, 6(1998)1185-1208. N-[(1,1-dimetileto-
 5 xicarbonil)amino]-L-asparagina (20,7 g, 89,1 mmol, 1 equiv.), da Etapa 1, foi dissolvido em metanol (500 ml) e adicionou-se carbonato de césio (15,97 g, 49 mmol, 0,55 equiv.). O solvente foi evaporado para proporcio-
 nar um sólido branco o qual foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (200 ml). À suspensão adicionou-se
 10 brometo de benzilo (11,6 ml, 98 mmol, 1,1 equiv.) gota a gota e a mistura foi submetida a agitação durante a noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida, adicionou-se água (300 ml) e a mistura foi extraída com etil acetato (200 ml), lavada com salmoura (50 ml) e o
 15 solvente removido sob pressão reduzida para proporcionar um bruto que foi colocado em suspensão em n-hexano (160 ml), filtrado e secado sob vácuo para proporcionar 14,68 g de sólido branco. Rendimento 51%.

Dados analíticos: p.f. 113°-115°C.

20 ¹H NMR (DMSO-d₆) 7,35 (6H, m); 7,13 (1H, d, J=7,9 Hz); 6,94 (1H, br s); 5,10 (2H, s); 4,39 (1H, q, J=7,4 Hz); 2,6-2,4 (2H, m); 2,03 (2H, t, J=7,3); 1,37 (9H, s).

Etapa 3: Ácido 3-amino-2-S-[(1,1-dimetiletoxicarbonil) amino]-propiónico, benzil éster.
 25



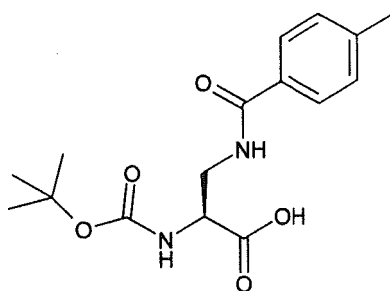
N-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-L-asparagina, benzil éster, (2 g, 6,3 mmol, 1 equiv.), da Etapa 2, foi dissolvido em acetonitrilo (80 ml) e água (80 ml). A solução foi refrigerada para 0°-5°C e adicionou-se diacetato de iodobenzeno (3 g, 9,3 mmol, 1,5 equiv.) por partes. A mistura foi submetida a agitação a 0°C durante 30', então sob temperatura ambiente durante 4 horas. O solvente orgânico foi removido sob vácuo, dietil éter e HCl 1N foram adicionados. A camada aquosa foi separada e extraída com diclorometano (100ml) e bicarbonato de sódio (3,5g). O solvente orgânico foi secado sobre sulfato de sódio anídrico, evaporado sob pressão reduzida para proporcionar 0,65 g de óleo incolor. Rendimento de 36%.

Dados analíticos:

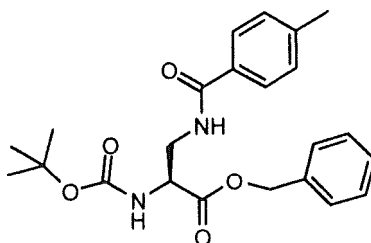
¹H NMR (DMSO-d₆) 7,45-7,20 (7H, m); 7,20 (1H, d, J=7,7 Hz); 5,13 (2H, AB q, J= 12,8); 4,01 (1H, m); 2,80 (2H, m); 1,38 (9H, s).

Exemplo G.6

Ácido (2S)-2-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-3-[(4-metilbenzoil)amino]propanóico.



Etapa 1: ácido 2-S-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-3-(4-metilbenzoilamino)propiónico, benzil éster.



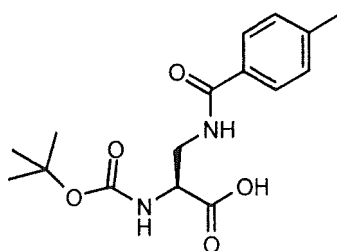
5 Dissolveu-se ácido 3-amino-2-S-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-propiónico, benzil éster, (690 mg, 2,34 mmol, 1 equiv.), do Exemplo G.5, em DMF seco (20 ml) e adicionou-se TBTU (900 mg, 2,98 mmol, 1,2 equiv.). A mistura foi submetida a agitação sob
10 temperatura ambiente durante 10', refrigerada para 0°-5°C com banho de gelo e adicionaram-se NMM (0,51 ml, 4,68 mmol, 2 equiv.) e ácido 4-metil benzóico (380 mg, 2,81 mmol, 1,2 equiv.). A mistura foi submetida a agi-
15 tação sob temperatura ambiente durante 3 horas, vazada em água (100 ml) e extraída com etil acetato (100 ml). A camada orgânica foi lavada com uma solução de ácido cítrico a 2% (50 ml), bicarbonato de sódio a 2% (50 ml), NaCl a 2% (50 ml), secada sobre sulfato de sódio

anídrico e evaporada sob pressão reduzida para proporcionar 1 g de óleo. Rendimento quantitativo.

Dados analíticos:

¹H NMR (DMSO-d₆) 8,46 (1H, br t, J=5,7 Hz); 7,70 (2H, d, J=8,0); 7,35-7,2 (8H, m); 5,07 (2H, s); 4,29 (1H, m); 3,67 (1H, m); 3,58 (1H, m); 2,36 (3H, s); 1,37 (9H, s).

Etapa 2: Ácido (2S)-2-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-3-(4-metilbenzoilamino)propiónico.



10

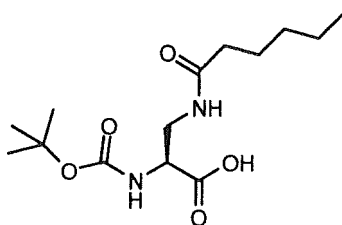
Ácido 2-S-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-3-(4-metilbenzoilamino)-propiónico, benzil éster, (930 mg, 2,25 mmol), da Etapa 1, foi dissolvido em metanol (25 ml) e adicionou-se Pd/C 10% (90 mg). A mistura foi hidrogenada sob pressão atmosférica durante 1 hora. O Pd/C foi filtrado e a solução foi evaporada sob pressão reduzida para proporcionar 650 mg de espuma branca. Rendimento de 86%. Dados analíticos:

¹H NMR (DMSO-d₆): 12,5 (1H, br); 8,40 (1H, t, J=5,7 Hz); 7,71 (2H, d, J=8,05 Hz), 7,27 (2H, d, J=8,05 Hz); 7,09 (1H, d, J=7,9), 4,17 (1H, m); 3,57 (2H, m); 2,35 (3H, s); 1,37 (9H, m).

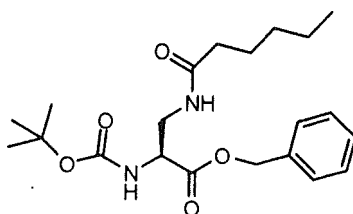
20

Exemplo G.7

Ácido 2-S-[(1,1-dimetilethoxycarbonil)amino]-3-(hexanoilamino)propiónico.



5 *Etapal: Ácido 2-S-[(1,1-dimetiletoxycarbonil)amino]-3-(hexanoilamino)propiónico, benzil éster.*



Ácido hexanóico (450 mg, 3,87 mmol, 1,2 equiv.) foi dissolvido em DMF seco (15 ml) e adicionou-
 10 se TBTU (1,24 g, 3,87 mmol, 1,2 equiv.), a mistura foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 20', então foi refrigerada para 0°-5°C com banho de gelo. Adicionaram-se ácido 3-amino-2-S-[(1,1-dimetileto-
 15 xicarbonil)amino]propiónico, benzil éster, (950 mg, 3,22 mmol, 1 equiv.), do Exemplo G.5, e NMM (1,06 ml, 9,61 mmol, 2,5 equiv.). A mistura foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante a noite, vazada em água (150 ml) e extraída com etil acetato (100 ml). A camada orgânica foi lavada com uma solução de ácido
 20 cítrico a 2% (50 ml), bicarbonato de sódio a 2% (50 ml), NaCl a 2% (50 ml), secada sobre sulfato de sódio

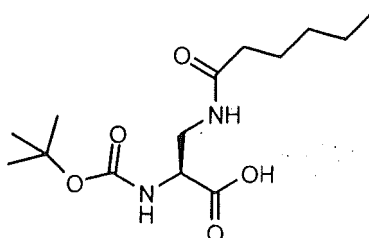
anídrico e evaporada sob pressão reduzida para proporcionar um bruto que foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (eluente: n-hexano/etil acetato 2/1, R.f = 0,52) 0,5 g de óleo incolor. Rendimento de 5 40%.

Dados analíticos:

^1H NMR (DMSO- d_6).

δ_{H} : 7,87 (1H, br t, $J=6,2$ Hz); 7,35 (5H, m); 7,14 (1H, d, $J=8,2$); 5,07 (2H, s); 4,14 (1H, m); 3,37 (2H, m); 10 2,00 (2H, t, $J=7,1$); 1,43 (2H, m); 1,36 (9H, s); 1,3-1,1 (4H, m); 0,83 (3H, t, $J=7,1$ Hz)

Etapa 2: Ácido 2-S-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-3-(hexanoilamino)propiónico.



15 Ácido 2-S-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-3-(hexanoilamino)propiónico, benzil éster (500 mg, 1,27 mmol), da Etapa 1, foi dissolvido em metanol (15 ml) e adicionou-se Pd/C 10% (50 mg). A mistura foi hidrogenada sob pressão atmosférica durante 1 hora. Fil-
20 trou-se o Pd/C e a solução foi evaporada sob pressão reduzida para proporcionar 300 mg de sólido branco. Rendimento de 78%.

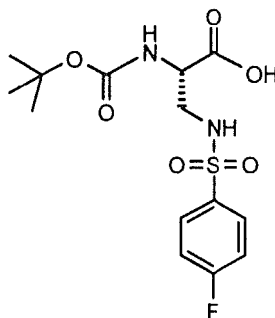
Dados analíticos: p.f. 123°-125°C.

^1H NMR (DMSO- d_6).

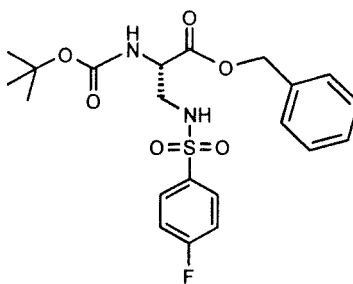
δ_{H} : 12,6 (1H, br); 7,84 (1H, br t); 6,87 (1H, d, $J=7,5$ Hz); 4,00 (1H, m); 3,32 (2H, m); 2,04 (2H, t, $J=7,5$); 1,47 (2H, m); 1,38 (9H, s); 1,3-1,1 (4H, m); 0,85 (3H, t, $J=7,1$ Hz)

Exemplo G.8

Ácido 2-S-tert-butoxicarbonilamino-3-(4-fluorossulfonilamino)propiónico.



10 Etapa 1: Ácido 2-S-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-3-(4-fluorossulfonilamino)propiónico, benzil éster.



Ácido 3-amino-2-S-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]propiónico, benzil éster (1,25 g, 4,24 mmol, 1 equiv.), do Exemplo G.5, foi dissolvido em diclorometano seco (20 ml) e a solução foi refrigerada para 0°-5°C, sob nitrogênio. Adicionaram-se TEA (0,65 ml, 4,67 mmol., 1,1 equiv.) e 4-fluoro-sulfonilcloreto (0,9 g,

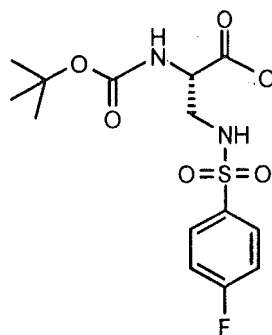
4,67 mmol., 1,1 equiv.) em diclorometano seco (10 ml). A mistura foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 1 hora, evaporada sob pressão reduzida e adicionou-se dietil éter (25 ml) e obteve-se um sólido
5 branco o qual foi filtrado e secado sob vácuo para proporcionar 1,89 g de produto. Rendimento de 99%.

Dados analíticos: p.f. 105°-107°C. TLC sílica gel (eluente: n-hexano/etil acetato 1/1, R.f = 0,55).

¹H NMR (DMSO-d₆).

10 δ_H: 7,91 (1H, t, J=6,2 Hz); 7,85 (2H, dd, J=5,3, 8,8); 7,43 (2H, t, J=8,8); 7,35 (5H, m); 7,15 (1H, d, J=8,2); 5,09 (2H, s); 4,14 (1H, m); 3,10 (2H, m); 1,36 (9H, s).

Etapa 2: Ácido 2-S-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-3-(4-fluorossulfonilamino)propiónico.



15

Ácido 2-S-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-3-(4-fluorossulfonilamino)propiónico, benzil éster (1,8 g, 3,98 mmol.), da Etapa 1, foi dissolvido em metanol (30 ml) e adicionou-se Pd/C 10% (180 mg). A mistura foi hidrogenada sob pressão atmosférica durante 1
20 hora. O Pd/C foi filtrado e a solução foi evaporada

sob pressão reduzida para proporcionar 1,39 g de óleo incolor. Rendimento de 97%.

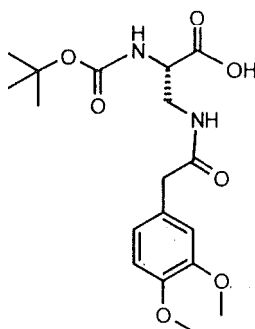
Dados analíticos:

^1H NMR (DMSO- d_6).

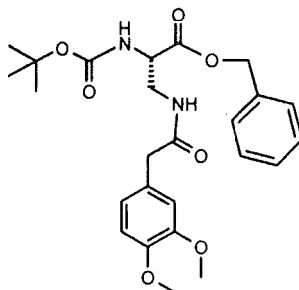
5 δ_{H} : 12,7 (1H, br); 7,83 (2H, dd, $J=5,3, 8,8$); 7,78 (1H, br t, $J=5,5$); 7,42 (2H, t, $J=8,8$); 6,87 (1H, d, $J=8,6$); 3,99 (1H, m); 3,03 (2H, m); 1,36 (9H, s).

Exemplo G.9

10 **Ácido 2-S-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-3-(3,4-dimetoxifenilacetamido)-propiónico.**



Etapa 1: Ácido 2-S-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-3-(3,4-dimetoxifenilacetamido)-propiónico, benzil éster.

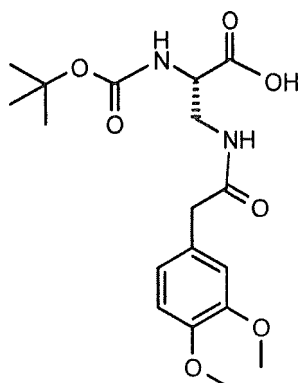


15 Dissolveu-se ácido 3,4-dimetóxi-fenilacético (720 mg, 3,66 mmol, 1,2 equiv.) em DMF seco (20

ml) e adicionou-se TBTU (1,17 g, 3,66 mmol, 1,2 equiv.), a mistura foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 20', então foi refrigerada para 0°-5°C com banho de gelo. Adicionaram-se ácido 3-amino-2-S-tert-butoxicarbonilamino-propiónico, benzil éster (0,9 g, 3,05 mmol, 1 equiv.), do Exemplo G.5, e NMM (1,0 ml, 9,15 mmol, 2,5 equiv.). A mistura foi submetida a agitação a 0°C durante 2 horas, então vazada em água (200 ml) e extraída com etil acetato (100 ml). A camada orgânica foi lavada com as seguintes soluções: ácido cítrico a 2% (20ml), bicarbonato de sódio a 2% (20ml), NaCl a 2% (20 ml), secada sobre sulfato de sódio anídrico e evaporada sob pressão reduzida para proporcionar um bruto que foi purificado por cromatografia de sílica gel (eluente: n-hexano/etil acetato 1/1, R.f = 0,57) para proporcionar 1 g de óleo incolor. Rendimento de 69%.

Dados analíticos: ^1H NMR (DMSO- d_6). δ_{H} : 8,02 (1H, t, $J=5,7$ Hz); 7,34 (5H, m); 7,17 (1H, d, $J=7,7$); 6,82 (2H, m); 6,71 (1H, dd, $J=1,5, 8,2$); 5,03 (2H, s); 4,14 (1H, m); 3,71 (3H, s); 3,69 (3H, s); 3,39 (2H, m); 1,36 (9H, s).

Etapa 2: Ácido 2-S-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-3-(3,4-dimetoxifenilacetamido)-propiónico.

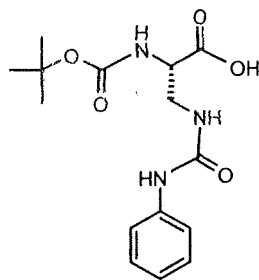


Dissolveu-se ácido 2-S-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-3-(3,4-dimetoxifenilacetamido)-propionico, benzil éster (1 g, 2,1 mmol.), da Etapa 1, em metanol (30 ml) e adicionou-se Pd/C a 10% (10 mg). A mistura foi hidrogenada sob pressão atmosférica durante 1 hora. O Pd/C foi filtrado e a solução foi evaporada sob pressão reduzida para proporcionar 0,73 g de espuma branca. Rendimento de 91%.

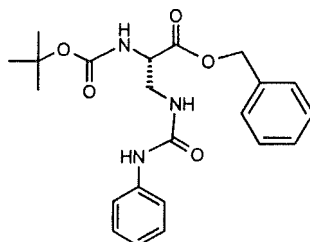
Dados analíticos: ^1H NMR (DMSO- d_6). δ_{H} : 12,7 (1H, br); 8,06 (1H, t, $J=5,9$ Hz); 7,00 (1H, d, $J=8,05$); 6,91 (2H, m); 6,80 (1H, dd, $J=1,5, 8,4$); 4,08 (1H, m); 3,80 (3H, s); 3,78 (3H, s); 3,5-3,3 (2H, m); 1,36 (9H, s).

Exemplo G.10

15 **Ácido 2-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-3-(3-feniluréido)propionico.**



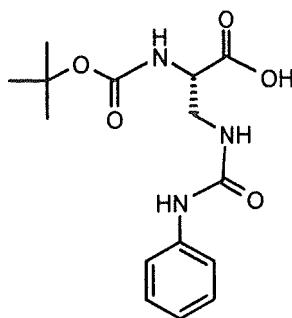
Etapa 1: Ácido 2-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-3-(3-fenilureido)propiônico, benzil éster.



Dissolveu-se ácido 3-amino-2-S-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]propiônico, benzil éster (1,14 g, 3,87 mmol, 1 equiv.), do Exemplo G.5, em diclorometano (20 ml) sob temperatura ambiente. A solução foi refrigerada para 0°-5°C e adicionou-se gota a gota isocianato de fenilo (0,42 ml, 3,87 mmol, 1 equiv.) em diclorometano (5 ml). A solução foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 1 hora, evaporada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia de sílica gel (eluente n-hexano/etil acetato 1/1) para proporcionar 0,71 g de sólido vítreo que foi colocado em suspensão em dietil éter para proporcionar um sólido branco. Rendimento de 44%. Dados analíticos: TLC sílica gel (eluente n-hexano/etil acetato 1/1 R.f.= 0,44), p.f. 48°-50°C.

¹H NMR (DMSO-d₆). δ_H: 8,68 (1H, s); 7,4-7,27 (8H, m); 7,22 (2H, t, J=8,2 Hz); 6,90 (1H, t, J= 7,3); 6,26 (1H, t, J=5,7); 5,11 (2H, s); 4,12 (1H, m); 3,58 (1H, m); 3,28 (1H, m); 1,38 (9H, s).

Etapa 2: Ácido 2-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-3-(3-fenilureido)propiônico.



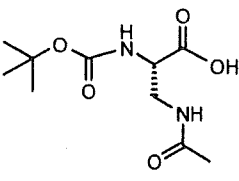
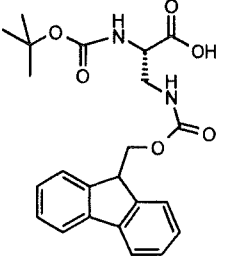
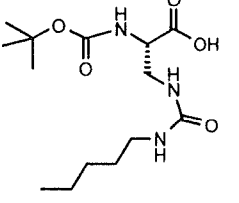
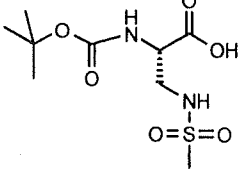
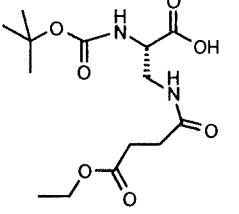
Dissolveu-se ácido 2-S-[(1,1-dimetiletoxi-carbonil)amino]-3-(3-fenilureido)propiónico acid, benzil éster (0,7 g, 1,7 mmol.), da Etapa 1 em metanol (25 ml) e adicionou-se Pd/C 10% (70 mg). A mistura foi hidrogenada sob pressão atmosférica durante 1 hora. O Pd/C foi filtrado e a solução foi evaporada sob pressão reduzida para proporcionar 0,47 g do produto desejado. Rendimento de 87%.

10 Dados analíticos: ^1H NMR (DMSO- d_6). δ_{H} : 12,6 (1H, br); 8,66 (1H, s); 7,37 (2H, d, $J=8,1$ Hz); 7,21 (2H, t, $J=7,50$); 7,08 (1H, d, $J=7,9$); 6,89 (1H, t, $J=7,3$); 6,21 (1H, t, $J=5,9$); 3,98 (1H, m); 3,54 (1H, m); 3,22 (1H, m); 1,38 (9H, s).

15 **Exemplo G.11**

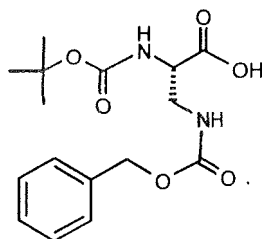
Síntese de Outros Compostos

Os compostos expostos em seguida podem ser preparados partindo-se de ácido 3-amino-2-S-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]propiónico, benzil éster do Exemplo G.5, com os métodos descritos na Etapa 1 e na Etapa 2 dos Exemplos G.6-G.10.

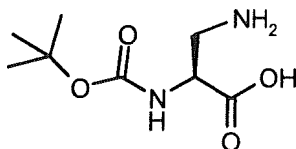
G.11.1	Ácido 2-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-3-(acetamido)propiónico.	
G.11.2	Ácido 2-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-3-(9-fluorenilmetiloxycarbamoil)propiónico.	
G.11.3	Ácido 2-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-3-(3-pentiluréido)propiónico.	
G.11.4	Ácido 2-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-3-(metanossulfonamido)propiónico.	
G.11.5	Ácido 2-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-3-[(etoxicarbonilsuccinil)-amida]etil]-propiónico.	

Exemplo G.12

Ácido 2-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-3-(3-benziloxycarbonilamino)propiónico.



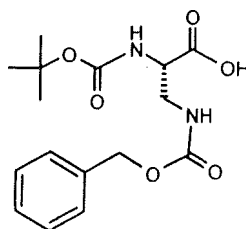
Etapa 1: Ácido N²-(tert-butoxicarbonil)-L-2,3-diamino-propiónico



N-tert-butoxycarbonyl-L-asparagina, proveniente da etapa 1 do Exemplo G.5 ou comercialmente disponível, (8 g, 0,034 mol, 1 equiv.) foi colocado em suspensão em etil acetato (72 ml), acetonitrilo (72 ml) e água (36 ml), e adicionou-se diacetato de iodobenzeno (13,3 g, 0,041 mol, 1,2 equiv.) a 5°C. A mistura foi submetida a agitação a 10°-25°C durante 3-4 horas, então um sólido branco soltou-se. O sólido foi filtrado, lavado com dietil éter e secado sob vácuo para proporcionar um pó branco. Rendimento de 57%. 4 g.

Dados analíticos: p.f. 210°C-211°C. Sílica gel (diclorometano/metanol/ácido acético 5/3/1). Rf 0,5. ¹H NMR (DMSO-d₆) 4,15 (1H, t); 3,15 (2H, m); 1,45 (9H, s);

Etapa 2: Ácido 2-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-3-(3-benziloxycarbonilamino)propiónico.



20

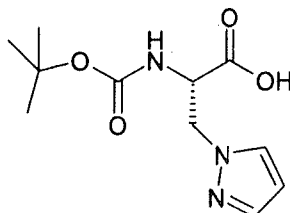
Dissolveu-se ácido N²-(tert-butoxicarbonil)-L-2,3-diamino-propiónico, proveniente

da etapa 1, (3,8 g, 0,018 mol, 1 equiv.) em carbonato de sódio aquoso a 10% (2,2 equiv.) a 25°C e 1,4-dioxana (38 ml). A esta solução, adicionou-se benzilclorofor-
 5 mato (3ml, 0,020 mol, 1,1 equiv.) gota a gota e a solu-
 ção foi submetida a agitação a 25°C durante 3 horas. Ao final da reação, a mistura foi vazada em água (100 ml) e lavada com dietil éter (100 ml). À solução aquo-
 sa adicionou-se HCl a 37% (6 ml) até pH 2 e a mistura obtida foi extraída com etil acetato (100 ml). A cama-
 10 da orgânica foi separada, lavada com salmoura e secada sobre sulfato de sódio anídrico. O solvente foi remo-
 vido sob pressão reduzida para proporcionar um óleo in-
 color o qual proporcionou, sob pressão, uma espuma branca. Rendimento de 93%, 5,9 g.

15 Dados analíticos: sílica gel (diclorometano/metanol/ácido acético 5/3/1) Rf 1.
¹H NMR (DMSO-d₆) 12,6 (1H br s); 7,35 (5H m); 6,94 (1H, d); 5 (2H, s); 4,1 (2H, m); 1,4 (9H, s).

Exemplo G.13

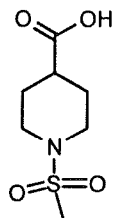
20 **Ácido 2-(tert-butoxicarbonilamino)-3-pirazol-1-il-propiónico.**



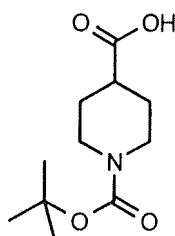
O intermediário foi preparado de acordo com o procedimento descrito em Vederas, *J. Am. Chem.*
 25 *Soc.*, **1985**, 107, 7105-7109.

Exemplo G.14

Ácido 1-metanossulfonil-piperidina 4-carboxílico



Etapa 1: Ácido 1-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-
5 piperidina-4-carboxílico



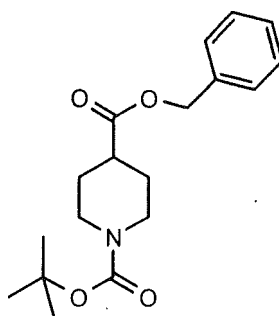
Dissolveu-se ácido piperidina-4-carboxílico (5g, 38,7 mmol, 1 equiv.) em solução de carbonato de sódio (4,5 g, 42,61 mmol, 2,2 equiv.), 70
10 ml, e 1,4-dioxana (30ml). Uma solução de di-tert-butildicarbonato (9,3 g, 42,61 mmol, 1,1 equiv.) em 1,4-dioxana (40 ml) foi adicionada gota a gota e a mistura resultante foi submetida a agitação durante a noite sob temperatura ambiente. O solve nte orgânico foi
15 removido sob pressão reduzida e a solução resultante foi acidulada com HCl 37% até atingir pH 2. A suspensão obtida foi filtrada, o sólido branco lavado com di-
20 etil éter (5 ml). O licor principal foi extraído com etil acetato (120 ml) e o sólido anterior foi adicionado. A solução orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anídrico, evaporada sob pressão reduzida para pro-

porcionar um sólido branco o qual foi secado a 80°C sob vácuo para proporcionar o composto do título. Rendimento de 93%, 8,2 g.

Dados analíticos: p.f. 133°-135°C.

5 ¹H NMR (DMSO-d₆) 12,3 (1H br s); 3,85 (2H, d); 2,8 (2H, br); 2,35 (1H, t); 1,8 (2H, d); 1,4 (11H, m).

Etapa 2: Benzil éster de ácido 1-[(1,1-dimetiletoxi-carbonil)amino]-piperidina-4-carboxílico



10 Dissolveu-se ácido 1-[(1,1-dimetiletoxi-carbonil)amino]-piperidina-4-carboxílico (6 g, 26,16 mmol, 1 equiv.), proveniente da Etapa 1, em metanol (150 ml) e adicionou-se carbonato de cézio (4,26 g, 13,08 mmol, 0,5 equiv.). A mistura foi submetida a a-

15 gitação sob temperatura ambiente durante 2 horas, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O bruto foi dissolvido em DMF (100 ml) e brometo de benzilo (5,37 g, 31,39mmol, 1,2 equiv.) foi adicionado gota a gota. A mistura foi submetida a agitação durante a

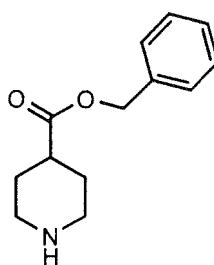
20 noite sob temperatura ambiente e vazada em água (300 ml), extraída com etil acetato (900 ml). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anídrico e e-

vaporada sob pressão reduzida para proporcionar um sólido branco. Rendimento de 95%, 7 g.

Dados analíticos:

¹H NMR (DMSO-d₆) 7,3 (5H m); 5,1 (2H, s); 3,85 (2H, d);
5 2,8 (2H, br); 2,65 (1H, t); 1,8 (2H, d); 1,4 (11H, m).

Etapa 3: Benzil éster de ácido piperidina-4-carboxílico, sal de cloridrato.



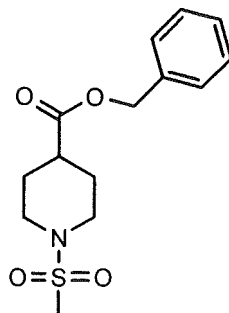
ClH

Benzil éster de ácido 1-[(1,1-
10 dimetiletoxicarbonil)amino]-piperidina-4-carboxílico (7
g, 21,0 mmol), proveniente da Etapa 2, foi dissolvido
em 1,4-dioxana (20 ml). A esta solução adicionou-se
HCl 4N em 1,4-dioxana (7,8 ml, 300 ml, 12 equiv.) e a
solução resultante foi submetida a agitação durante a
15 noite sob temperatura ambiente. O sólido foi filtrado,
colocado em suspensão em n-hexano (50ml), e filtrado
para proporcionar um sólido branco. Rendimento de 54%,
2,5 g.

Dados analíticos:

20 ¹H NMR (DMSO-d₆) 8,9 (2H, br); 7,35 (5H, m); 5,1 (2H,
s); 3,25 (2H, d); 2,9 (2H, t); 2,75 (1H, m); 2,0 (2H,
m); 1,8 (2H, m).

Etapa 4: Benzil éster de ácido 1-metanossulfonil-piperidina-4-carboxílico.

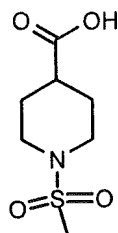


Piperidine-4-carboxylic acid benzil éster,
5 hydrochloride salt (1g, 3.9 mmol, 1e.) from etapa 3,
was dissolved in DMF (15ml), Triethylamine (0.55ml,
4mmol, 1 eq.) and methanesulfonylchloride were added.
A mistura foi submetida a agitação durante 1 hora sob
temperatura ambiente, então foi vazada em água (20 ml).
10 A solução aquosa foi extraída com etil acetato (90 ml)
e a camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio
anídrico, evaporada sob pressão reduzida para propor-
cionar um óleo incolor. Rendimento de 78%, 0,9 g.

Dados analíticos:

15 ^1H NMR (DMSO- d_6) 7,35 (5H, m); 5,1 (2H, s); 3,5 (2H,
d); 2,8 (5H, m); 2,6 (1H, m); 2,0 (2H, m); 1,6 (2H,
m).

Etapa 5: Ácido 1-metanossulfonil-piperidina 4-carbo-
xílico



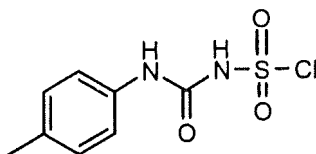
Benzil éster de ácido 1-metanossulfonil-piperidina-4-carboxílico (0,8 g, 26,7 mmol) proveniente da etapa 4, foi dissolvido em etil acetato (100 ml) e metanol (10 ml), adicionou-se Pd/C a 10% (80 mg) e a 5 mistura resultante foi hidrogenada a 1 bar. O catalisador foi filtrado sobre celite, o solvente foi removido sob pressão reduzida para proporcionar um sólido branco. Rendimento de 73%, 0,4 g.

10 Dados analíticos:

^1H NMR (DMSO- d_6) 12,4 (1H, br); 3,6 (2H, d); 2,9 (4H, m); 2,4 (1H, m); 2,0 (2H, m); 1,6 (2H, m).

Exemplo G.15

Cloreto de (4-metilfenil)-uréido-sulfonil



15

Este composto foi preparado de acordo com *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 1243-1252. Sucintamente, uma solução de clorossulfonilisocianato (1,62 g, 11,5 mmol, 1 equiv.) foi diluída em dietiléter seco e a solução 20 resultante foi refrigerada a $-50^\circ\text{C} < T < -40^\circ\text{C}$. A esta solução, foi adicionado p-toluidina (1,23 g, 11,5 mmol,

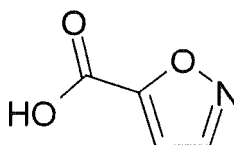
1 equiv.). A solução foi submetida a agitação a -35°C durante 10' e obteve-se uma suspensão. O sólido foi filtrado e lavado com dietil éter. Rendimento de 80%, 2,3 g.

5 Dados analíticos: p.f. 127° - 129°C .

^1H NMR (DMSO- d_6) 9,9 (1H, s); 7,3 (2H, d); 7,1 (2H, d); 2,25 (3H, s);

Exemplo G.16

Ácido isoxazol-5-carboxílico.



10 O ácido carboxílico desejado foi preparado de acordo com o procedimento por Wolfgang et al., *Synthesis*, 1986, 69-70.

UTILIDADE

15 Atividade do Composto

Os presentes compostos podem inibir atividade de *proteasome*. A Tabela F-1 adiante proporciona dados relacionados com vários compostos de Exemplos da invenção com relação, por exemplo, à inibição de atividade de *proteasome*.

Métodos e Composições

Os compostos da presente invenção podem inibir a atividade de *proteasome* que conduz à inibição

ou bloqueio de uma variedade de funções intracelulares com as quais a *proteasome* está diretamente ou indiretamente associada. Por exemplo, os inibidores de *proteasome* podem modular, tal como induzir, apoptose em uma
5 célula. Em algumas concretizações, os compostos neste contexto podem exterminar células de tumor mediante indução de apoptose. Desta forma, os presentes compostos podem ser usados para tratar câncer, tumores ou outros distúrbios proliferantes.

10 De acordo com outras concretizações, a inibição da função de *proteasome* por compostos da invenção pode inibir a ativação ou processamento do fator de transcrição NF- κ B. Esta proteína desempenha uma função na regulamentação de genes envolvidos nas respostas i-
15 mune e inflamatória bem como na viabilidade das células. A inibição da função de *proteasome* também pode inibir o caminho da ubiquitação/proteólise. Este caminho catalisa, *inter alia*, a degradação seletiva de proteínas altamente anormais e proteínas reguladoras de
20 vida curta. Em algumas concretizações os compostos da invenção podem impedir a degradação de p53 que é tipicamente degradada pelo caminho dependente de ubiquitina. O caminho de ubiquitação/proteólise também está
25 envolvido no processamento de antígenos celulares ou virais internalizados em peptídeos antigênicos que se aglutinam às moléculas de MHC-I. Assim, os compostos da invenção podem ser usados para reduzir a atividade

do sistema proteolítico dependente de ubiquitina-ATP citosólica em um número de tipos de células.

Conseqüentemente, a utilidade de tais compostos pode incluir terapêutica, tal como o tratamento
5 de várias enfermidades ou distúrbios associados com *proteasome*. Os métodos incluem administração de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da invenção, ou composição do mesmo, a um mamífero, tal como um ser humano que tem uma enfermidade ou distúrbio
10 que se encontra associado com *proteasome*. A frase "quantidade terapeuticamente efetiva" refere-se a uma quantidade suficiente para impedir, aliviar ou melhorar qualquer fenômeno, tal como uma causa ou sintoma, conhecido na técnica como estando associado com a enfermidade ou distúrbio.
15

Enfermidades ou distúrbios (condições físicas anormais) suscetíveis de serem tratados podem estar associados com atividades normais ou anormais de *proteasome*, tais como a regulação de apoptose. Numero-
20 sas enfermidades ou distúrbios que se encontram associados com *proteasome*, ou que são desejavelmente tratados por indução de apoptose, são conhecidos e incluem, por exemplo, vários cânceres e tumores incluindo aqueles associados com a pele, próstata, cólon-retal, pâncreas,
25 rim, ovário, mamário, fígado, língua, pulmão e tecidos do músculo liso. Tumores preferidos que podem ser tratados com inibidores de *proteasome* incluem, sendo que não se fica limitado aos mesmos, tumores hematológicos,

tais como, por exemplo, leucemias, linfomas, linfoma não-Hodgkin, mieloma, mieloma múltiplo, bem como tumores sólidos, tais como, por exemplo, tumores cólon-retais, mamários, da próstata, pulmão, e pâncreas. A

5 fim de obter efeitos terapêuticos, os inibidores de *proteasome* podem ser administrados a pacientes como agentes únicos ou em combinação com um ou mais agentes antitumor ou anticâncer e/ou radioterapia. Exemplos de

10 vantajosamente administrados concomitantemente com um inibidor de *proteasome* incluem, sendo que não se fica limitado aos mesmos, adriamicina, daunomicina, metotrexato, vincristina, 6-mercaptopurina, citosina arabinosida, ciclofosfamida, 5-FU, hexametilmelamina, carboplatina, cisplatina, idarubicina, paclitaxel, docetaxel, topotecan, irinotecan, gencitabina, L-PAM, BCNU e

15 VP-16. Métodos para a determinação de apoptose *in vitro* são amplamente conhecidos na técnica e kits podem ser encontrados disponíveis comercialmente. Vide, por

20 exemplo, o Apo-ONE™ Homogeneous Caspase-3/7 Assay proveniente da Promega Corporation, Madison WI, USA (Technical Bulletin No. 295, revised 2/02, Promega Corporation).

Outras enfermidades ou distúrbios associados com a *proteasome* incluem proteólise acelerada ou

25 aumentada que ocorre em músculos atrofiados, tal como se encontra freqüentemente associado com a ativação de um processo que requer ATP não lisomal que envolve ubi-

quitina. Proteólise acelerada ou aumentada pode ser o resultado de qualquer uma de numerosas causas, incluindo septicemia, queimaduras, trauma, câncer, infecção, enfermidades neurodegenerativas, tais como distrofia muscular, acidose, ou danos espinhais/nervosos injúrias, uso de corticosteróides, febre, estresse, e inanição. Os compostos da invenção podem ser testados para a inibição de perda muscular por qualquer um de vários procedimentos conhecidos na técnica, tais como por medição de excreção urinária de aminoácido 3-metilhistidina modificado (vide, por exemplo, Young, et al., *Federation Proc.*, **1978**, 37, 229).

Os compostos da presente invenção podem ser usados ainda para tratar ou impedir enfermidades ou distúrbios associados com atividade de NF- κ B incluindo, por exemplo, infecção por vírus de imunodeficiência humana (HIV) e distúrbios inflamatórios resultantes, por exemplo, de rejeição de transplantes, artrites, infecção, enfermidade inflamatório do intestino, asma, osteoporose, osteoartrite, psoríase, restenose, e enfermidades de auto-imunidade. Conseqüentemente, um processo que impede a ativação de NF- κ B em pacientes que sofrem dessa enfermidade será terapêuticamente benéfico. A inibição da atividade de NF- κ B pode ser medida pela utilização de um ensaio de aglutinação de DNA, tal como descrito em Palombella, et al., *Célula*, **1994**, 78, 773.

Aqueles normalmente versados na técnica poderão identificar prontamente os indivíduos que estão

propensos ou suspeitos de padecerem dessas enfermidades ou distúrbios mediante utilização de técnicas de diagnóstico padrão.

Exemplo A

5 Avaliação de Atividade semelhante a Quimotripsina de Proteasome de Eritrócito Humano 20S Human (HEP)

A atividade semelhante a quimotripsina de *proteasome* dos compostos da invenção foi avaliada de acordo com o procedimento seguinte.

- 10 Em placas de microtitulação de 96 cavidades, chapeou-se 20S Human Erythrocyte Proteasome (HEP), adquirido a partir da Immatics Biotechnologies Inc., Tübingen, Alemanha, a 0,2 µg/mL (locais catalíticos de cerca de 0,6 nM) em amortecedor SDS 20mM Tris a 0,04%.
- 15 Um substrato fluorimétrico Suc-LLVY-AMC (succinil-Leu-Leu-Val-Tyr-7-amido-4-metilcoumarina), adquirido a partir da Sigma Inc., St. Louis, MO, USA, foi adicionado a uma concentração final de 100 µM proveniente de uma solução de suprimento de 10 mM em dimetilsulfóxido. Os
- 20 volumes de reação foram de 100 µl por cavidade. Depois de incubação durante vários períodos de tempo a 37°C, a concentração de AMC (aminometilcoumarina) livre foi determinada em um aparelho de leitura de microplaquetas Perkin Elmer HTS 7000 Plus, excitação 370 nM e emissão
- 25 465nM. A atividade de *proteasome* foi determinada sob condições em que a hidrólise de substrato aumentou li-

nearmente com o tempo e a mudança no sinal de fluorescência foi proporcional à concentração de AMC livre.

Exemplo B

Avaliação de Atividade de α -Quimotripsina

5 Em placas de microtitulação de 96 cavidades chapeou-se α -quimotripsina bovina, adquirida a partir da Sigma Inc., a 10 ng/ml (locais catalíticos de cerca de 2 pM) em amortecedor 0,5 M NaCl 50mM Hepes. Um substrato fluorimétrico Suc-AAPF-AMC (succinil-Ala-Ala-Pro-Phe-7-amido-4-metilcoumarina), adquirido a partir da Sigma Inc., St. Louis, MO, USA foi adicionado a uma concentração final de 25 μ M a partir de uma solução de suprimento de 10 mM em dimetilsulfóxido. Os volumes de reação foram de 100 μ l por cavidade. Depois de incubação durante vários períodos de tempo sob temperatura ambiente, a concentração de AMC livre foi determinada em um aparelho de leitura de microplaquetas Perkin Elmer HTS 7000 Plus, excitação 370 nm e emissão 465 nm. A atividade de α -quimotripsina foi determinada sob condições em que a hidrólise de substrato aumentou linearmente com o tempo e a mudança no sinal de fluorescência foi proporcional à concentração de AMC livre.

Exemplo C

Determinação de Valores de IC_{50} para Inibidores de HEP e α -Quimotripsina

Os valores de IC_{50} são definidos tipicamente como a concentração de um composto que é necessária para produzir 50% de inibição da atividade da enzima. Os valores de IC_{50} são indicadores de utilidade da
5 atividade de um composto quando ao seu uso projetado. Os inibidores de *proteasome* da invenção podem ser considerados ativos se eles tiverem valores de IC_{50} menores do que cerca de 1 micromolar para inibição de *proteasome* de eritrócito humano (HEP). De acordo com al-
10 gumas concretizações, os inibidores mostram uma certa especificidade para HEP e a relação do IC_{50} para inibição de α -quimotripsina bovina contra o IC_{50} para inibição de HEP, isto é, $IC_{50} (\alpha\text{-quimotripsina})/IC_{50} (HEP)$, é maior do que cerca de 100.

15 A inibição da atividade semelhante a quimotripsina de HEP e de α -quimotripsina bovina foi determinada por meio de incubação da enzima com várias concentrações de inibidores putativos durante 15 minutos a 37°C (ou temperatura ambiente para α -
20 quimotripsina) antes da adição do substrato. Cada condição experimental foi avaliada em triplicata, e realizaram-se experiências replicadas para os inibidores descritos neste contexto.

Os compostos da presente invenção são con-
25 siderados ativos na avaliação identificada anteriormente se os seus valores de IC_{50} para inibição de HEP forem menores do que 1000 nanoMolar. Preferentemente os

compostos da presente invenção serão dotados de valores de IC₅₀ para inibição de HEP menores do que 100 nanoMolar. Com maior preferência os compostos da presente invenção serão dotados de valores de IC₅₀ para inibição de HEP menores do que 10 nanoMolar. Os compostos da presente invenção demonstraram, na avaliação identificada anteriormente, ter valores de IC₅₀ para inibição de HEP menores do que 1000 nanoMolar.

Exemplo D

10 Avaliação Celular para atividade semelhante a Quimotripsina de Proteasome em Linha de Células Molt-4

A atividade semelhante a quimotripsina de proteasome em células Molt-4 (leucemia humana) foi avaliada de acordo com o procedimento seguinte. Uma breve descrição do método foi publicada anteriormente (Harding et al., *J. Immunol.*, **1995**, 155, 1767).

Lavaram-se e tornaram a suspender-se células Molt-4 em HEPES-amortecido Salino (5,4 mM KCl, 120 mM NaCl, 25 mM Glicose, 1,5 mM MgSO₄, 1 mM Na piruvato, 20 mM Hepes) e chapeados em placas brancas de microtitulação de 96 cavidades para uma concentração final de 6×10^6 células/ml. Então, várias concentrações de inibidor de proteasome 5X (ou DMSO diluído para controles), preparadas a partir de soluções de 250X DMSO por diluição 50-vezes utilizando-se HEPES-amortecido salino, foram adicionadas à placa para uma concentração final 1X. Depois de 15 minutos de incubação a 37°C, um

substrato permeável a células fluorimétricas (MeOSuc-FLF-AFC) (metoxi-succinil-Phe-Leu-Phe-7-amido-4-trifluorometilcoumarina) adquirido a partir da Enzyme Systems Products, número de catálogo AFC-88, foi adicionado a
5 cada cavidade sob uma concentração final de 25 μ M a partir de uma solução de suprimento de 20 mM em DMSO. Os volumes de reação foram de 100 μ l por cavidade.

A concentração de AFC livre foi monitorada a cada 1,5 min durante 30 min (22 ciclos) em um aparelho de leitura de microplaquetas Polastar Optima, BMG Labtechnologies, utilizando-se um comprimento de onda de excitação de 390 nm e comprimento de onda de emissão de 520 nm. A atividade de *proteasome* foi determinada sob condições em que a hidrólise de substrato aumentou
10 linearmente com o tempo e a mudança no sinal fluorescente foi proporcional à concentração de AFC livre.
15

Exemplo E

Determinação de valores de EC_{50} para inibidores de *proteasome* em Linha de Células MOLT-4

20 Os valores de EC_{50} são tipicamente definidos como a concentração de um composto requerida para produzir uma inibição da atividade da enzima a meio termo entre a resposta mínima e a máxima (0% e 85-90% respectivamente, para esta avaliação). Os valores de
25 EC_{50} são indicadores de utilidade quanto à atividade de um composto para o seu uso projetado. Os compostos da

invenção podem ser considerados ativos se eles tiverem uma EC_{50} menor do que cerca de 10 micromolares.

A inibição de atividade semelhante a quimotripsina de *proteasome* em células Molt-4 foi determinada pela incubação de células com várias concentrações de inibidores putativos durante 15 minutos a 37°C antes da adição do substrato. Cada condição experimental foi avaliada em triplicata, e realizaram-se experiências repetidas para os inibidores descritos neste contexto.

Os compostos da presente invenção são considerados ativos na avaliação identificada anteriormente se os seus valores de EC_{50} para a inibição de *proteasome* nas MOLT-4 forem menores do que 10 microMolares. Preferentemente os compostos da presente invenção serão dotados de valores de EC_{50} para inibição de *proteasome* nas MOLT-4 menores do que 2 microMolares. Com maior preferência os compostos da presente invenção serão dotados de valores de EC_{50} para inibição de *proteasome* em MOLT-4 menores do que 200 nanomolares. Os compostos da presente invenção demonstraram, na avaliação identificada anteriormente, valores de EC_{50} para inibição de *proteasome* nas células MOLT-4 menores do que 10 microMolares.

Exemplo F

Avaliação para Atividade semelhante a Tripsina da *Proteasome*

A atividade semelhante a tripsina da *proteasome* humana pode ser avaliada tal como se descreveu anteriormente com as modificações expostas em seguida. Reações podem ser realizadas em amortecedor de Tris-glicerol (pH 9,5) suplementado com 2-mercaptoetanol 1 mM, e o substrato pode ser um substrato fluorogênico, tal como benziloxycarbonil--Phe--Arg--AMC (100 µM).

Depois de incubação durante vários períodos de tempo a 37°C, a concentração de AMC livre pode ser determinada em um espectrofluorímetro Fluoroskan II com um filtro de excitação de 390 nm e um filtro de emissão de 460 nm. A atividade de *protease* pode ser determinada sob condições em que a hidrólise de substrato aumenta linearmente com o tempo e a mudança na fluorescência é proporcional à concentração de AMC livre.

Exemplo G

Inibição *in vivo* de Colapso de Músculo Celular

O efeito de inibidores na atrofia não-ponderada do músculo *soleus* em ratos novos pode ser determinado, por exemplo, pelos procedimentos descritos em Tischler, *Metabolism*, **1990**, 39, 756. Por exemplo, ratos Sprague-Dawley fêmea jovens (80-90 g) podem ter a cauda derrubada, membros posteriores suspensos, tal como descrito em Jaspers, et al., *J. Appl. Physiol.*, **1984**, 57, 1472. Os membros posteriores do animal podem ser elevados acima do piso da gaiola, com cada animal alojado individualmente. Os animais podem ter acesso

livre a comida e água, e podem ser pesados na ocasião da suspensão e na hora do término. Durante o período de suspensão os animais podem ser verificados diariamente para assegurar que suas pontas dos pés não tocam o piso da gaiola, e que não há inchação da cauda devido à derrubada.

Projeto Experimental - Parte 1

Cada experiência pode começar com a suspensão de 20 ratos que são divididos aleatoriamente em 4 grupos de 5 animais cada um. O grupo A pode ser suspenso durante 2 dias, proporcionando dados de linha básica para aproximar a dimensão do músculo *soleus* nos outros animais suspensos por períodos mais longos. Os pesos corpóreos médios para os grupos no início do estudo podem ser comparados e usados como um fator de correção para diferenças de dimensão de corpo. O grupo B pode ser um segundo grupo de controle que pode ter o *soleus* de um membro tratado com uma solução aquosa de mersalil depois de dois dias de não ponderado, para demonstrar a capacidade de retardar a atrofia de músculo durante a não ponderação, para cada grupo de animais. A 2 dias depois de começar a não ponderação, uma solução aquosa de mersalil (200 nM; 4 µl /100 g peso corpóreo inicial) pode ser injetada em um *soleus*. O músculo contralateral pode ser injetado com um volume semelhante de solução salina a 0,9% ("Veículo"). Os animais podem ser mantidos sob tranqüilizante Innovar-vet (10

543

ul/100 g peso corpóreo) durante o procedimento de injeção *in situ*. Depois das injeções, os animais podem ser suspensos durante um período adicional de 24 horas e os *soleus* podem ser removidos. Os grupos C e D para
5 cada experiência podem ser usados para se testar cada uma de duas concretizações diferentes dos compostos expostos. Os animais podem ser tratados como no grupo B, exceto que inibidor 1 mM de *proteasome*, contido no dimetilsulfóxido (DMSO), pode ser injetado no *soleus* de
10 uma perna e DMSO somente no *soleus* contralateral. Assim, cada experiência consiste de dois grupos de controle e dos inibidores de *proteasome* da invenção. A conclusão de cinco experiências com pares diferentes de inibidores proporciona um valor "n" de 10 para testar
15 cada inibidor e cada um pode ser testado em duas diferentes remessas de animais.

Processamento do Músculo Soleus - Parte 1

Depois de o animal ser sacrificado, o *soleus* can be excised, trimmed of fat and connective tissue, and carefully weighed. The muscle can then homogenized in 10% trichloroacetic acid (TCA) and the precipitated protein pelleted by centrifugation. The pellet can then be washed once with 10% TCA and once with ethanol:ether (1:1). The final pellet can be solubi-
20 lized in 4 ml of 1N sodium hydroxide. The sample can be then analyzed for protein content by the biuret procedure, using albumin as a standard.

Análise de Dados--Parte 1

The effect of inhibitors on total muscle protein content can be examined primarily by paired comparison with the untreated contralateral muscle.

5 The ratio of contents can be calculated and then analyzed statistically by analysis of variance ("ANOVA"). The left leg can always be the treated leg so that the protein content ratios can be compared to the non-treated control animals as well. In this way, a significant difference can be shown by comparing the protein content of the two legs, as well as the relative effectiveness of the tested inhibitors. A paired student test can also be performed for the effect of each separate treatment. The non-treated control data also

10 provide an estimate of protein content of day 2. This allows approximation of the protein changes over the 24 hours of treatment for each of the Groups B, C, and D.

Projeto Experimental - Parte 2

Each experiment can consist of 10 animals

20 with groups of 5 animals being tested with one of the inhibitors for its effect on protein synthesis. Control animals are not needed for this aspect of the study as the contralateral DMSO-treated muscle serves as the paired control for the inhibitor-treated muscle.

25 Each group can be injected as described for groups C and D in part 1. Twenty-four hours after the in situ treatment the fractional rate of protein synthesis can

be analyzed in both soleus muscles. Each muscle can be injected with a 0.9% saline solução (3.5 μ l/100 g final body wt) containing ^3H -fenilalanine (50 mM; 1 $\mu\text{Ci}/\text{ml}$). Fifteen minutes later the middle two-thirds of the muscle can be excised and the muscle can be processed as described below.

Processamento do Músculo Soleus - Parte 2

The muscle can be first washed for 10 minutes in 0.84% saline containing 0.5 mM cycloheximide, to terminate protein synthesis, and 20 mM cycloleucine, to trap fenilalanine in the célula. The muscle can then be homogenized in 2.5 mL of ice-cold 2% perchloric acid. The precipitated protein can be pelleted by centrifugation. One aliquot of the supernatant can be taken for liquid scintillation counting and another aliquot can be processed for conversion of fenilalanine to phenethylamine to determine the soluble fenilalanine concentração fluorometrically. See, e.g., Garlick, et al., *Biochem. J.*, **1980**, 192, 719. These values can provide the intracélulaular specific activity. The specific activity of fenilalanine in the muscle protein can be determined after hydrolyzing the protein by heating in 6N HCl. The amino acids released can be solubilized in buffer. One aliquot can be taken for scintillation counting and another for analysis of fenilalanine as for the supernatant fraction. The fractional rate of protein synthesis can be calculated

as: protein specific activity/intracélular specific activity.times.time.

Análise de dados - Parte 2

Analyses of protein synthesis can be on a
5 paired basis for each inhibitor. Student paired t test
comparisons of the contralateral muscles can determine
whether there is any effect of the inhibitor on protein
synthesis. Protein breakdown can be calculated ap-
proximately as the fractional rate of protein synthesis
10 (from part 2) plus the fractional rate of protein ac-
cretion (from part 1), where protein loss rendimento
des a negative value for protein accretion.

Qualitativamente, a capacidade dos inibi-
dores retardarem a perda de proteína sem afetarem e
15 síntese de proteína indica um retardamento da degrada-
ção de proteína.

Exemplo H

Investigação in vivo da Atividade Anti-Tumor

Materiais

20 Os inibidores de *proteasome* usados para os
estudos *in vivo* podem ser fórmulados em um meio apro-
priado para administração intravenosa (iv) ou oral
(po). Por exemplo, para a administração iv os compos-
tos podem ser administrados dissolvidos em NaCl a 0,9%,
25 ou em misturas de 0,9% NaCl, solutol HS15 e dimetilsul-
fóxido, por exemplo, na relação de 87:10:3 (v:v:v),
respectivamente.

Linhas de células

As seguintes linhas de células de tumores humanos e de murídeos de diferentes origens histológicas podem ser utilizadas para testar a atividade antitumor dos compostos da invenção: H460 (humana, pulmão), A2780 (humana, ovário), PC-3 (humana, próstata), LoVo (humana, cólon), HCT116 (humana, cólon), BXP3 (humana, pancreática), PANC-1 (humana, pancreática), MX-1 (humana, mamária), MOLT (humana, leucemia), múltiplo mieloma (humana, mieloma), YC8 (murídeo, linfoma), L1210 (murídeo, leucemia), 3LL (murídeo, pulmão).

Espécies de animais

Camundongos imunocompetentes ou destituídos de imunidade de 5-6 semanas são adquiridos a partir de fontes comerciais, por exemplo, a partir da Harlan (Correzzana, Mi Italy). Camundongos CD1 nu/nu são mantidos sob condições estéreis; utilizam-se gaiolas camas esterilizadas, alimento e água acidulada.

Implantação de células de tumor e crescimento

Modelos de tumores sólidos de diferentes histotipos (pulmão, ovário, mama,, próstata, pancreática, cólon) podem ser transplantados subcutaneamente (sc.) na região axilar de camundongos imunocompetentes (modelos de murídeos) ou em camundongos destituídos de imunidade (modelos humanos). As linhas de células de tumores humanos, originalmente obtidas a partir da ATCC,

podem ser adaptadas a crescer "in vivo" como tumor sólido a partir de "cultura in vitro".

Modelos de tumores hematológicos humanos ou de murídeos podem ser transplantados em diferentes locais (iv, ip , ic ou sc) em camundongos imunocompetentes (tumores de murídeos) ou em camundongos destituídos de imunidade (modelos de leucemia, linfoma e mieloma humanos), de acordo com sua recepção de tumor mais elevada.

10 *Tratamento pela Droga*

Camundongos portadores de tumores sólidos (preparados) ou hematológicos são dispostos aleatoriamente em grupos experimentais (grupos de 10 camundongos). Para tumores sólidos, considera-se um peso de tumor médio de 80-100 mg para cada grupo para se iniciar o tratamento; camundongos com tumores menores e maiores são descartados.

Grupos experimentais são designados aleatoriamente para o tratamento de droga e para o grupo de controle. Os animais podem ser tratados iv ou oralmente, na dependência da biodisponibilidade com os compostos seguindo diferentes programas de tratamento: iv semanalmente ou duas vezes por semana, ou por administração oral diária.

Em modelos de tumores sólidos, o tratamento com a droga pode começar quando o tamanho do tumor

varia entre 80-100 mg depois do transplante do tumor (Dia 0).

Os compostos podem ser administrados em um volume de 10 ml /Kg peso corpóreo /camundongo no solvente apropriado.

Parâmetros de atividade antitumor

Os parâmetros seguintes podem ser determinados para a avaliação da atividade antitumor:

- crescimento de tumor sólido principal; em cada camundongo é monitorado por medição por meio de calibre duas vezes por semana;
- tempo de sobrevivência do camundongo tratado em comparação com o camundongo de controle;
- avaliação do peso corpóreo duas vezes por semana de camundongo individual.

A inibição de crescimento de tumor, TWI% (percentagem de inibição de crescimento de tumor principal em comparação com grupos de controle tratados com veículo) ou a inibição de crescimento de tumor Relativa, RTWI% no caso de tumores escalonados, é avaliada uma semana depois do último tratamento com droga e o Peso de Tumor (TW) pode ser calculado da seguinte forma:

$$TW = 1/2 ab^2$$

onde **a** e **b** são diâmetros longo e curto da massa de tumor em mm.

A atividade antitumor pode ser determinada como a inibição de peso de tumor (TWI %), que é calculada de acordo com a fórmula:

$$TWI\% = 100 - \frac{TW \text{ médio tratado}}{TW \text{ médio de controles}} \times 100$$

A RTWI% (percentagem relativa de inibição de crescimento de tumor principal em comparação com grupos de controle tratados com veículo) é avaliada uma semana depois do último tratamento com droga, de acordo com a seguinte fórmula:

$$RTWI\% = 100 - \frac{RV \text{ médio de camundongos tratados}}{RV \text{ médio de camundongos de controle}} \times 100$$

Vt (peso de tumor no dia t)

onde RV=

Vo (peso de tumor inicial no início do tratamento)

A Percentagem de Regressão de Tumor pode ser calculada como regressão em termos de peso de tumor relativo, determinado como peso de tumor num determinado dia, dividido pelo peso de tumor inicial no início da experiência.

Em modelos de tumores hematológicos a atividade antitumor pode ser determinada como aumento de

percentagem do tempo de sobrevivência médio de camundongos expresso como a relação (T/C%) do tempo de sobrevivência médio do grupo tratado (T) com aquele do grupo de controle (C). Os animais que estão isentos de tumor ao final da experiência (60 dias depois do transplante) são excluídos do cálculo e considerados como sobreviventes de longo prazo (LTS).

Avaliação da toxicidade em camundongos portadores de tumores

10 A toxicidade pode ser avaliada diariamente na base de descobertas de autópsia de modo geral e na perda de peso. Os camundongos são considerados terem morrido de toxicidade quando a morte ocorre antes da morte dos animais de controle tratados com veículo, ou
15 quando se observa perda de peso corpóreo significativo (> 20%), e/ou uma redução de dimensão de passarinha e de fígado.

A BWC% (Mudança % de peso corpóreo) é avaliada como se segue: $100 - \left(\frac{\text{peso médio do corpo dos camundongos em peso de corpo dia / média determinados no início do tratamento}}{\text{peso médio do corpo dos camundongos em peso de corpo dia / média determinados no início do tratamento}} \right) \times 100$. Este valor é determinado uma semana depois do último tratamento com o composto de teste.

Exemplo K

25 **Viabilidade de Células In vitro**

A medição de valores de IC_{50} na viabilidade de células *in vitro* na presença de dos compostos de

teste pode ser determinada de acordo com o procedimento
exposto em seguida. Células podem ser semeadas em pla-
cas de 96 cavidades sob densidades variáveis e então
avaliadas utilizando-se a avaliação de viabilidade Cal-
5 cein-AM depois de 24 horas para se determinar a densi-
dade final ótima para cada tipo de célula. As células
podem ser então semeadas em placas de 96 cavidades sob
a densidade determinada em 100 μ L de um meio de células
apropriado conhecido daqueles versados na técnica.

10 Diluições em série dos compostos de teste
podem ser realizadas de forma que as concentrações se-
jam duas vezes a concentração desejada a ser avaliada.
Quando 100 μ l da diluição é então adicionada às célu-
las, chapeadas em 100 μ l do meio, pode ser obtida, por
15 exemplo, uma concentração final de 0, 11,7, 46,9,
187,5, 375, e 750 nM. Os compostos podem ser adiciona-
dos às placas de três a quatro horas depois da semeadu-
ra das células, então as placas podem ser incubadas a
37°C durante o ponto de tempo desejado, (por exemplo,
20 um, dois, ou três dias).

Avaliações de viabilidade de Calcein-AM
podem ser realizadas nos pontos de tempo desejados como
se segue. Meio pode ser aspirado utilizando-se um co-
letor de distribuição e placa de metal para deixar a-
25 proximadamente 50 μ l/cavidade. As cavidades podem ser
lavadas três vezes com 200 μ l DPBS, aspirando-se de ca-
da vez com o coletor de distribuição para deixar 50
 μ l/cavidade. Uma solução de 8 μ M de Calcein-AM em DPBS

5 pode ser preparada e 150 µl podem ser adicionados a cada cavidade. As placas podem ser então incubadas a 37°C durante 30 minutos. Depois da incubação, calceína pode ser aspirada com o coletor de distribuição e as
10 células podem ser lavadas com 200 µl DPBS como anteriormente. Depois da aspiração final, fluorescência pode ser medida utilizando-se um aparelho de leitura de placas de fluorescência Cytofluor 2300. Controles negativos podem conter meio e nenhuma célula, e as experiências podem ser realizadas em triplicata.

Exemplo L

Experiências Cinéticas *in vitro*

Os compostos da invenção podem ser testados quanto a atividade inibidora de *proteasome* utilizando-se um protocolo descrito em Rock, et al., *Célula*,
15 1994, 78, 761. De acordo com este procedimento, constantes de dissociação (K_i) para o equilíbrio estabelecido quando *proteasome* e composto de teste interagem para formarem um complexo. As reações podem ser reali-
20 zadas utilizando-se *proteasome* SDS-ativada 20S proveniente de músculo de coelho, e o substrato de *proteasome* pode ser Suc-LLVY-AMC.

Exemplo M

Inibição de Ativação de NF- κ B

25 Os compostos da invenção podem ser testados quanto a inibição da atividade de NF- κ B pela realização do teste descrito em Palombella, et al., *Célula*,

1994, 78, 773). Por exemplo, células de osteocarcinoma MG63 podem ser estimuladas por tratamento com TNF- α durante tempos designados. Os extratos de células completos podem ser preparados e analisados por avaliações de deslocamento de mobilidade eletroforética utilizando-se a sonda PRDII proveniente de promotor de gene IFN- β humano.

Exemplo N

Atividade do Composto

10 Utilizando-se as avaliações do Exemplo C e do Exemplo E anteriores, a Tabela F-1 seguinte demonstra a utilidade dos compostos da invenção para inibição de *proteasome*. Nas Tabelas seguintes, para a inibição de HEP, Exemplo C, os compostos da presente invenção com um "+" são menores do que 1000 nM; os compostos da presente invenção com um "++" são menores do que 100 nM; e os compostos da presente invenção com um "+++" são menores do que 10 nM em IC₅₀ para inibição de HEP. Nas Tabelas seguintes, para a inibição de MOLT4, Exem-
20 plo E, os compostos da presente invenção com um "+" são menores do que 10000 nM; os compostos da presente invenção com um "++" são menores do que 2000 nM; e os os compostos da presente invenção com um "+++" são menores do que 200 nM em EC₅₀ para inibição de HEP. Onde ocor-
25 re ">+" a atividade foi maior do que os limites da avaliação. Onde não está representado qualquer valor de

IC₅₀ ou valor de EC₅₀, os dados ainda têm de ser determinados.

Tabela F-1

Exemplo #	HEP (IC ₅₀)	MOLT4 (EC ₅₀)
D.1.1	+++	+++
D.1.2	++	++
D.1.3	+++	++
D.1.4	+++	+++
D.1.5	+++	++
D.1.6	++	++
D.1.7	++	+
D.1.8	+++	++
D.1.9	++	
D.1.10	++	++
D.1.11	++	>+
D.1.12	+++	++
D.1.13	+++	+
D.1.14	++	>+
D.2	+++	+++
D.2.1	+++	++
D.2.2	+++	>+
D.2.3	+++	+++
D.2.4	+++	+++
D.2.5	+++	++
D.2.6	++	+
D.2.7	+++	+++
D.2.8	++	+++
D.2.9	+++	+++
D.2.10	+++	+++
D.3.1	+++	+++
D.3.2	+++	+++
D.3.3	+++	++
D.3.7	+++	+++
D.3.8	+++	+++
D.3.11	+++	+++
D.3.12	+++	+++
D.3.15	+++	+++
D.3.24	+++	+++
D.3.26	+++	+++
D.3.27	+++	+++
D.3.29	+++	+++
D.3.31	++	++
D.3.32	+++	+++

D.3.34	+++	+++
D.3.36	+++	+++
D.3.37	+++	+++
D.3.38	+++	+++
D.3.39	+++	+++
D.3.43	+++	+++
D.3.49	+++	++
D.3.50	+++	+++
D.3.54	+++	+++
D.3.55	+++	+++
D.3.57	+++	+++
D.3.58	+++	+++
D.3.59	+++	++
D.3.62	+++	+++
D.3.64	+++	+++
D.3.66	+++	+++
D.3.67	+++	+++
D.3.68	+++	
D.3.69	+++	
D.3.70	+++	+++
D.3.73	+++	+++
D.3.75	+++	+++
D.3.76	+++	
D.3.77	+++	
D.3.78	+++	
D.3.80	+++	
D.3.87	+++	
D.3.89	+++	
D.3.91	+++	+++
D.3.92	+++	+++
D.3.93	+++	+++
D.3.94	+++	+++
D.3.96	+++	+++
D.3.97	+++	+++
D.3.102	+++	++
D.3.103	+++	++
D.3.104	+++	++
D.3.105	+++	++
D.3.115	+++	
D.3.117	+++	+++
D.3.119	+++	+++
D.3.122	+++	+++
D.3.124	+++	+++
D.3.125	+++	+++
D.3.126	+++	+++
D.3.128	+++	++
D.3.129	+++	+++

D.3.130	+++	
D.3.131	+++	+++
D.3.132	+++	+++
D.3.133	+++	++
D.3.136	+++	>+
D.3.137	++	+
D.3.138	++	++
D.3.161	+++	++
D.3.174	++	+++
D.3.175	++	++
D.3.176	+++	+++
D.3.177	+++	+++
D.3.178	++	+++
D.3.179	+++	+++
D.3.180	+++	+++
D.3.182	++	++
D.3.185	+++	+++
D.3.186	+++	+++
D.3.189	+++	+++
D.3.190	+++	+++
D.3.191	+++	+++
D.3.192	++	+
D.4.3	+++	+++
D.4.4	+++	+++
D.4.6	++	+++
D.4.7	++	+++
D.4.8	++	+++
D.4.9	++	+++
D.6.3	+++	+++
D.6.5	+++	+++
D.6.8	++	+++
D.6.9	+++	+++
D.7.1	+++	+
D.7.2	+++	+
D.7.3	+++	+
D.7.4	+++	>+
D.7.5	+++	++
D.7.6	+++	>+
D.7.7	+++	>+
D.7.8	+++	>+
D.7.11	+++	+
D.7.12	+++	>+
D.7.17	+++	++
D.7.19	+++	+
D.7.20	+++	+
D.7.21	+++	+
D.7.23	+++	>+

D.7.24	+++	++
D.7.25	+++	+
D.7.26	+++	+
D.7.27	+++	+
D.7.28	+++	>+
D.7.30	++	>+
D.7.31	+++	>+
D.7.32	+++	+
D.7.33	+++	+
D.7.35	+++	>+
D.7.36	+++	+
D.7.37	+++	>+
D.7.38	+++	++
D.7.39	+++	+
D.7.41	+++	+++
D.7.60	+++	+
D.7.61	+++	>+
D.8	+++	+++
D.8.4	++	+++
D.8.5	+++	+++
D.8.6	+++	+++
D.8.18	++	++
D.8.19	+++	+++
D.8.20	+++	+++
D.9	+++	+++
D.12	+++	+++
D.16.6	+++	+++
D.18	+++	+++
D.19	+++	+++
D.24.3	+++	+++
D.24.4	+++	+++
D.24.6	+++	+++
D.24.8	+++	+++
D.24.9	+++	+++
D.24.10	+++	+++
D.24.11	+++	+++
D.24.12	+++	+++
D.24.14	+++	+++
D.24.15	+++	+++
D.24.16	+++	+++
E.1.1	+++	>+
E.1.2	+++	+
E.1.3	+++	++
E.1.4	+++	++
E.1.5	+++	>+
E.1.6	++	+
E.1.7	+++	+

E.1.8	+++	>+
E.1.10	+++	
E.1.11	+++	++
E.1.12	+++	>+
E.1.13	+++	+
E.1.14	+++	
E.1.15	+++	++
E.1.16	+++	+++
E.1.17	+++	+++
E.1.18	+++	+++
E.1.19	+++	++
E.1.20	+++	+++
E.1.21	+++	+++
E.1.22	+++	>+
E.1.23	+++	+++
E.1.24	+++	+++
E.1.25	+++	+++
E.1.26	+++	+++
E.1.27	+++	+++
E.1.28	+++	++
E.1.29	+++	++
E.1.30	+++	+
E.2.1	+++	+++
E.2.2	+++	++
E.2.3	+++	+
E.2.4	+++	>+
E.2.5	+++	+
E.2.6	+++	++
E.2.7	+++	+
E.2.8	+++	+
E.2.9	+++	++
E.2.10	+++	>+
E.2.11	+++	>+
E.2.12	+++	+++
E.2.13	+++	+
E.2.14	+++	>+
E.2.15	+++	>+
E.2.16	+++	>+
E.2.18	+++	+
E.2.19	+++	+
E.2.20	+++	+
E.2.21	+++	+
E.2.22	+++	++
E.2.23	+++	++
E.2.24	+++	>+
E.2.25	+++	+
E.2.26	+++	>+

E.2.27	+++	>+
E.2.28	+++	>+
E.2.29	+++	+
E.2.31	+++	>+
E.2.32	+++	>+
E.2.33	+++	+
E.2.34	+++	+
E.2.35	+++	>+
E.2.36	+++	>+
E.2.37	+++	>+
E.2.38	+++	+
E.2.39	+++	++
E.2.40	+++	+
E.2.41	+++	>+
E.2.42	+++	>+
E.2.45	+++	+++
E.2.46	+++	++
E.2.47	+++	>+
E.2.48	+++	++
E.2.49	+++	>+
E.2.50	+++	>+
E.2.51	++	>+
E.2.52	+++	+
E.2.53	++	>+
E.2.54	+++	>+
E.2.55	+++	+
E.2.56	+++	+
E.2.57	+++	+
E.2.58	+++	+
E.2.59	+++	+
E.2.60	+++	+
E.2.61	+++	+
E.2.62	+++	>+
E.2.64	+++	>+
E.2.65	++	>+
E.2.66	+++	>+
E.2.67	+++	+
E.2.68	+++	>+
E.2.69	+++	>+
E.2.70	+++	>+
E.2.75	+++	>+
E.2.76	+++	+
E.2.77	+++	+
E.2.78	+++	+
E.2.79	+++	++
E.2.80	++	+
E.2.81	++	+

E.3	+++	+++
E.3.1	+++	+++
E.3.2	+++	+++
E.3.3	+++	+++
E.3.4	++	+++
E.3.5	+++	+++
E.3.6	+++	+++
E.3.7	+++	+++
E.3.8	+++	+++
E.3.9	+++	+++
E.3.10	+++	+++
E.4	+++	+++
E.4.1	++	++
E.4.2	++	+++
E.4.3	+++	+++
E.5	+++	+++
E.5.1	+++	+++
E.5.2	+++	+++
E.5.3	++	++
E.5.5	+++	+++
E.5.6	+++	+++
E.5.7	+++	+++
E.5.8	+++	+++
E.5.9	+++	+++
E.5.10	+++	+++
E.5.11	+++	+++
E.5.12	+++	+++
E.5.13	+++	+++
E.5.16	+++	+++
E.5.17	+++	++
E.5.18	+++	+++
E.5.19	+++	+++
E.5.20	+++	+++
E.5.21	+++	+++
E.5.22	+++	+++
E.5.24	+++	++
E.5.25	+++	+++
E.5.26	+++	++
E.5.27	+++	+++
E.5.28	+++	+++
E.5.29	+++	+++
E.5.30	+++	++
E.5.31	+++	+++
E.5.32	+++	+++
E.5.33	+++	++
E.5.34	+++	+++
E.5.35	+++	+++

E.5.36	++	++
E.5.37	+++	+++
E.5.40	+++	+++
E.5.41	++	+++
F.1	+++	
F.2.1	++	++

Fórmulações Farmacêuticas e Formas de Dosagem

Quando empregados como produtos farmacêuticos, os compostos da Fórmula (I) podem ser administrados na forma de composições farmacêuticas. Estas composições podem ser administradas por meio de uma variedade de vias, incluindo oral, retal, transdérmica, subcutânea, intravenosa, intramuscular, e intranasal, e podem ser preparadas de uma maneira amplamente conhecida na técnica.

Esta invenção também inclui composições farmacêuticas que contêm, como o ingrediente ativo, um ou mais dos compostos da Fórmula (I) anterior em combinação com um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis. No preparo das composições da invenção, o ingrediente ativo é tipicamente misturado com um excipiente, diluído por um excipiente ou encerrado dentro desse suporte na forma de, por exemplo, uma cápsula, sachê, papel, ou outro recipiente. Quando o excipiente serve como um diluente, ele pode ser um material sólido, semi-sólido, ou líquido, que funciona como um veículo, suporte ou meio para o ingrediente ativo. Desta forma, as composições podem estar na forma de comprimidos, pílulas, pós, pastilhas, sachês, elixires, suspensões,

emulsões, soluções, xaropes, aerossóis (como um sólido ou em um meio líquido), ungüentos que contêm, por exemplo, até 10% por cento, em peso, do composto ativo, cápsulas de gelatina macia e dura, supositórios, soluções injetáveis estéreis, e pós acondicionados estéreis.

No preparado de uma formulação, o composto ativo pode ser moído para proporcionar a dimensão de partícula apropriada antes da combinação com os outros ingredientes. Se o composto ativo for substancialmente insolúvel, ele pode ser moído para uma dimensão de partícula menor do que 200 malhas. Se o composto ativo for substancialmente solúvel em água, a dimensão de partícula pode ser ajustada por moagem para proporcionar uma distribuição substancialmente uniforme na formulação, por exemplo, cerca de 40 malhas.

Alguns exemplos de excipientes que são adequados incluem lactose, dextrose, sacarina, sorbitol, manitol, amidos, goma de acácia, fosfato de cálcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de cálcio, celulose microcristalina, polivinilpirrolidona, celulose, água, xarope, e metil celulose. As formulações podem incluir adicionalmente: agentes de lubrificação, tais como talco, estearato de magnésio, e óleo mineral; agentes de umedecimento; agentes emulsionadores e de suspensão; agentes de preservação tais como metil- e propilidroxibenzoatos; agentes adoçantes; e agentes aromatizantes. As composições da presente invenção po-

dem ser formuladas de maneira a proporcionarem liberação rápida, sustentada ou demorada do ingrediente ativo depois da administração ao paciente pelo emprego de procedimentos conhecidos na técnica.

5 As composições podem ser formuladas em uma forma de dosagem unitária, cada dosagem contendo de cerca de 5 até cerca de 100 mg, mais usualmente cerca de 10 até cerca de 30 mg, do ingrediente ativo. O termo "formas de dosagem unitária" refere-se a unidades
10 fisicamente distintas adequadas como dosagens unitárias para seres humanos e outros mamíferos, com cada unidade contendo uma quantidade predeterminada de material ativo calculado para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação com um excipiente farmacêutico ade-
15 quado.

 O composto ativo pode ser efetivo sobre uma ampla faixa de dosagens e é geralmente administrado em uma quantidade farmacêuticamente efetiva. Não obstante, será compreendido que a quantidade do composto
20 efetivamente administrada será usualmente determinada por um médico, de acordo com as circunstâncias relevantes, incluindo a condição a ser tratada, a via de administração, o composto efetivo administrado, a idade, peso, e resposta do paciente individual, da gravidade
25 dos sintomas do paciente, e fatores assemelhados.

 Para se prepararem composições sólidas, tais como comprimidos, o ingrediente ativo principal é misturado com um excipiente farmacêutico para formar

uma composição de pré-formulação sólida que contém uma mistura homogênea de um composto da presente invenção. Quando se faz referência a estas composições de pré-formulação como homogêneas, o ingrediente ativo é tipicamente dispersado uniformemente por toda a composição de forma tal que a composição pode ser facilmente subdividida em formas de dosagem unitárias igualmente efetivas tais como comprimidos, pílulas e cápsulas. Esta pré-formulação sólida é então subdividida em formas de dosagem unitária do tipo descrito que contêm, por exemplo, de 0,1 até cerca de 500 mg do ingrediente ativo da presente invenção.

Os comprimidos ou pílulas da presente invenção podem ser revestidos ou de outro modo compostos de forma a proporcionarem uma forma de dosagem que proporcione a vantagem de ação prolongada. Por exemplo, o comprimido ou pílula pode compreender um componente de dosagem interna e um componente de dosagem externa, estando este último na forma de um envoltório sobre o primeiro. Os dois componentes podem ser separados por uma camada interior que serve para resistir à desintegração no estômago e permite que o componente interno passe intacto para o duodeno, ou que seja retardado na sua liberação. Uma variedade de materiais pode ser usada para essas camadas ou revestimentos entéricos, sendo que tais materiais incluem um número de ácidos poliméricos e misturas de ácidos poliméricos com mate-

riais poliméricos tais como *shellac*, álcool cetílico, e acetato de celulose.

As formas líquidas em que os compostos e composições da presente invenção podem ser incorporados para administração oralmente ou por injeção incluem so-
5 luções aquosas, adequadamente xaropes aromatizados, suspensões aquosas ou oleosas, e emulsões aromatizadas com óleos adequados tais como óleo de caroço de algo-
dão, óleo de girassol, óleo de coco, ou óleo de amendo-
10 im, bem como elixires e veículos farmacêuticos asseme-
lhados.

As composições para inalação ou insuflamento incluem soluções e suspensões em solventes aquo-
sos ou orgânicos farmaceuticamente aceitáveis, ou suas
15 misturas, e pós. As composições líquidas ou sólidas podem conter excipientes farmaceuticamente aceitáveis tais como descritos anteriormente. Em algumas concre-
tizações, as composições são administradas por via res-
piratória nasal ou oral para efeito local ou sistêmico.
20 As composições podem ser nebulizadas por meio do uso de gases inertes. Soluções nebulizadas podem ser aspira-
das diretamente a partir do dispositivo de nebulização ou o dispositivo de nebulização pode ser fixado a um
tampão de máscara facial, ou máquina de respiração de
25 pressão positiva intermitente. Composições de solução, suspensão, ou pó podem ser administradas oralmente ou de forma nasal a partir de dispositivos que distribuem a formulação de uma maneira apropriada.

569

A quantidade de composto ou composição administrada a um paciente será variável na dependência do que está sendo administrado, do propósito da administração, tal como profilaxia ou terapia, do estado do paciente, da maneira de administração, e assemelhados. Em aplicações terapêuticas, as composições podem ser administradas a um paciente que já padece de uma enfermidade em uma quantidade suficiente para curar ou interromper pelo menos parcialmente os sintomas da enfermidade e as suas complicações. Uma quantidade que é adequada para que isto seja conseguido é chamada de "quantidade terapeuticamente efetiva". As doses efetivas dependerão da condição da enfermidade que está sendo tratada, bem como do critério do médico atendente, na dependência de fatores tais como gravidade da enfermidade, idade, peso e condição geral do paciente, e assemelhadas.

As composições administradas a um paciente podem estar na forma de composições farmacêuticas descritas anteriormente. Estas composições podem ser esterilizadas por meio de técnicas de esterilização convencionais, ou podem ser filtradas estéreis. Soluções aquosas podem ser acondicionadas para o uso como tais, ou liofilizadas, o preparado liofilizado sendo combinado com um veículo aquoso estéril antes da administração. O pH dos preparados de compostos estará situado tipicamente entre 3 e 11, com maior preferência de 5 a 9 e com maior preferência de 7 a 8. Será compreendido

que o uso de alguns dos excipientes, veículos ou estabilizadores mencionados anteriormente resultará na formação de sais farmacêuticos.

A dosagem terapêutica dos compostos da presente invenção pode variar de acordo com, por exemplo, o uso particular para o qual o tratamento é feito, a maneira de administração do composto, o estado de saúde e condição do paciente, e do critério do médico que realiza a prescrição. A proporção ou concentração de um composto da invenção em uma composição farmacêutica pode variar na dependência de um número de fatores incluindo dosagem, características químicas (por exemplo, hidrofobicidade), e a via de administração. Por exemplo, os compostos da invenção podem ser proporcionados em uma solução amortecedora fisiológica aquosa que contém cerca de 0,1 até cerca de 10% p/v do composto para administração parenteral. Algumas faixas de dosagem típicas variam de cerca de 1 µg/kg até cerca de 1 g/kg de peso corpóreo por dia. Em algumas concretizações, a faixa de dosagem varia de cerca de 0,01 mg/kg até cerca de 100 mg/kg de peso corpóreo por dia. A dosagem poderá depender de variáveis tais como o tipo e extensão da progressão da enfermidade ou distúrbio, da condição de saúde geral do paciente específico, da eficácia biológica relativa do composto selecionado, da formulação do excipiente, e da sua via de administração. Doses efetivas podem ser extrapoladas a partir das curvas de

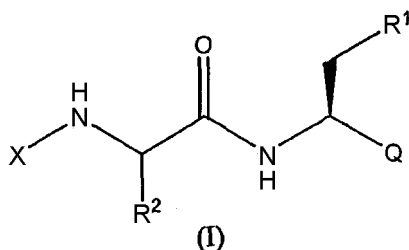
respostas derivadas dos sistemas de teste de modelo *in vitro* ou animal.

A presente invenção também inclui kits farmacêuticos de utilidade, por exemplo, no tratamento
5 ou prevenção de enfermidades inflamatórias, que compreendem um ou mais recipientes que contêm uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto da Fórmula (I). Esses kits podem incluir ainda, se desejado, um ou mais vá-
10 rios componentes de kit farmacêuticos convencionais, tais como, por exemplo, recipientes com um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis, recipientes adicionais, e outros, como será facilmente evidente para aqueles versados na técnica. Instruções sejam na forma
15 de insertos ou como rótulos, indicando quantidades dos componentes a serem administradas, instruções para administração e/ou instruções para misturar os componentes, também podem ser incluídos no kit.

Várias modificações da invenção, adicionalmente àquelas descritas neste contexto, serão evidentes para aqueles versados na técnica a partir da descrição precedente. Também se pretende que essas modificações fiquem situadas dentro do escopo das reivindicações anexas. Cada referência citada no presente
25 pedido, incluindo patentes, pedidos de patentes publicados e artigos de jornais, fica incorporada neste contexto por referência na sua totalidade.

REIVINDICAÇÕES

1 - Composto caracterizado pelo fato de compreender a fórmula (I)



5 ou seu sal farmaceuticamente aceitável, forma estereoisomérica ou tautomérica, em que:

R^1 é alquila C1-C8, alquenila C2-C8, alquinila C2-C8, ou cicloalquila C3-C7;

R^2 é H, $-(CH_2)_aCH_2NHC(=NR^4)NH-Y$, $-(CH_2)_bCH_2CONR^5R^6$,
10 $(CH_2)_cCH_2N(R^4)CONH_2$, $-(CH_2)_dCH(R^7)NR^9R^{10}$, ou $-(CH_2)_eCH(R^7)ZR^8$;

a, b e c, são cada um deles, independentemente, 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

d e e são cada um deles, independentemente, 0, 1, 2, 3
15 ou 4;

R^4 é H ou alquila C1-C10;

R^5 e R^6 são cada um deles, independentemente, H, alquila C1-C10, carbociclila, heterocarbociclila, ou um grupo de proteção amino;

20 alternativamente, R^5 e R^6 em conjunto com o átomo de N ao qual eles estão ligados formam um grupo heterocarbociclila;

R^7 é H ou alquila C1-C10;

R^8 é H, alquila C1-C10, alquila-S(=O)₂-, arila-S(=O)₂-,
25 H₂NS(=O)₂-, -SO₃F, ou um grupo de proteção;

R⁹ é H, alquila C1-C10, carbociclila ou heterocarbociclila;

R¹⁰ é H, alquila C1-C10, carbociclila, heterocarbociclila, C1-C10 alquila-C(=O)-, C2-C10 alquenila-C(=O), C2-C10 alquinila-C(=O)-, carbociclila-C(=O)-, heterocarbociclila-C(=O), carbociclilalquila-C(=O)-, heterocarbociclilalquila-C(=O)-, C1-C10 alquila-S(=O)₂-, carbociclil-S(=O)₂-, heterocarbociclil-S(=O)₂, carbociclilalquil-S(=O)₂-, heterocarbociclilalquil-S(=O)₂-, C1-C10 alquila-NHC(=O)-, carbociclil-NHC(=O)-, heterocarbociclil-NHC(=O)-, carbociclilalquila-NHC(=O)-, heterocarbociclilalquila-NHC(=O)-, C1-C10 alquila-OC(=O)-, carbociclil-OC(=O)-, heterocarbociclila-OC(=O)-, carbociclilalquila-OC(=O)-, heterocarbociclilalquila-OC(=O)-, C1-C10 alquila-NH-C(=O)-NHS(=O)₂-, carbociclil-NH-C(=O)-NHS(=O)₂-, heterocarbociclila-NH-C(=O)-NHS(=O)₂-, C1-C10 alquila-S(=O)₂-NH-C(=O)-, carbociclila-S(=O)₂-NH-C(=O)-, heterocarbociclila-S(=O)₂-NH-C(=O)-, ou um grupo de proteção amino; em que R¹⁰ é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3, R²³;

alternativamente, R⁹ e R¹⁰ em conjunto com o átomo de N ao qual eles estão ligados formam um grupo heterocarbociclila opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 R²³;

Y é H, -CN, -NO₂, -S(=O)₂R¹¹, ou um grupo de proteção de guanidino;

- R^{11} é C1-C6 alquila, arila ou $MR^{12}R^{13}$;
- R^{12} e R^{13} são, independentemente, H, C1-C10 alquila, carbociclila, heterocarbociclila, ou um grupo de proteção amino;
- 5 alternativamente, R^{12} e R^{13} em conjunto com o átomo de N ao qual estão ligados formam um grupo heterocarbociclila;
- Z é O, S, Se, ou Te;
- Q é $-B(OH)_2$, $-B(OR^{14})_2$, ou um grupo éster borônico cíclico em que o dito éster borônico cíclico contém de 2 a 20 átomos de carbono e, opcionalmente, um heteroátomo que pode ser N, S ou O;
- 10 R^{14} é H, C1-C4 alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, ou aralquila;
- 15 X é $R^A C(=O)-$, $R^A NHC(=O)-$, $R^A S(=O)_2-$, $R^A OC(=O)-$, $R^A SC(=O)$, ou R^A ;
- R^A é morfolino, tiomorfolino, piperazinil, tetrahydrofuranil, tetrahidrotienil, 2,3-dihidrobenzofuril, 1,3-benzodioxol, benzo-1,4-dioxano, piperidinil,
- 20 pirrolidinil, isoxazolidinil, isotiazolidinil, pirazolidinil, oxazolidinil, tiazolidinil, imidazolidinil, ou heteroaril opcionalmente substituído com 1-5 R^{21} ;
- R^{21} é selecionado a partir do grupo que consiste em:
- 25 C1-C20 alquila, C2-C20 alquenila, C2-C20 alquini-la, $-OR^{21a}$, $-SR^{21a}$, $-CN$, $-C(=O)alquil$, $-C(O)H$, $-S(=O)-alquil$, $S(=O)_2-alquil$, $S(=O)-aril$, $S(=O)_2-aril$, carbociclila opcionalmente substituída com

1-5 R²² e heterocarbociclila opcionalmente substituída com 1-5 R²²;

R^{21a} é H, C1-C20 alquila, C2-C20 alquenila, C2-C20 alquinila, carbociclila ou heterocarbociclila;

5 R²² é selecionado a partir do grupo que consiste em:

C1-C10 alquila, C2-C10 alquenila, C2-C10 alquini-
la, fenila, halo, haloalquila, alcoxi, tialcoxi,
amino, alquilamino, dialquilamino, carboxila, al-
quila-OC(=O)-, alquila-C(=O)-, arila-OC(=O)-, al-
10 quila-OC(=O)NH-, arila-OC(=O)NH-, alquila-C(=O)NH-
, alquila-C(=O)O-, (alquila-O)_r-alquila, HO-
(alquila-O)_r-alquila, -OH, -SH, -CN, -N₃, -CNO, -
CNS, alquila-S(=O)-, alquila-S(=O)₂-, H₂NS(=O)-, e
H₂NS(=O)₂-;

15 R²³ é selecionado a partir do grupo que consiste em:

C1-C6 alquila, C2-C6 alquenila, C2-C6 alquinila,
F, Cl, Br, I, haloalquila, -NH₂, -NHR^{23a}, -N(R^{23a})₂,
-N₃, -NO₂, -CN, -CNO, -CNS, -C(=O)OR^{23a}, -C(=O)R^{23a},
-OC(=O)R^{23a}, -N(R^{23a})C(=O)R^{23a}, -N(R^{23a})C(=O)OR^{23a}, -
20 C(=O)N(R^{23a})₂, uréido, -OR^{23a}, -SR^{23a}, -S(=O)-(C1-C6
alquila), -S(=O)₂-(C1-C6 alquila), -S(=O)-arila,
-S(=O)₂-arila, e -S(=O)₂N(R^{23a})₂; carbociclila opci-
onalmente substituída com 1-5 R²⁴; e heterocarbo-
ciclila opcionalmente substituída com 1-5 R²⁴;

25 R^{23a} é H ou C1-C6 alquila;

alternativamente, dois R^{23a} podem ser combinados, em
conjunto com o átomo de N ao qual eles estão liga-

dos, para formarem um grupo heterocíclico de 5 a 7 elementos; e

R²⁴ é selecionado a partir do grupo que consiste em:

C1-C4 alquila, C2-C4 alquenila, C2-C4 alquinila,
5 fenila, halo, haloalquila, alcoxí, tialcoxí, amino,
alquilamino, dialquilamino, carboxila, alquila-OC(=O)-,
alquila-C(=O)-, arila-OC(=O)-, alquila-OC(=O)NH-,
arila-OC(=O)NH-, alquila-C(=O)NH-,
alquila-C(=O)O-, (alquila-O)_r-alquila, HO-(alquila-
10 O)_r-alquila-, -OH, -SH, -CN, -N₃, -CNO, -CNS, al-
quila-S(=O)-, alquila-S(=O)₂-, H₂NS(=O)-, e
H₂NS(=O)₂-; e

r é 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10;

com a condição de que quando Q é um éster 1,1,2,2-
15 tetrametiletanodiol borônico e R¹ é cicloalquila,
então R² não é -CH₂CONH₂.

2 - Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato** de que R¹ é C1-C4 alquila.

20 3 - Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato** de que R² é -
(CH₂)_aCH₂NHC(=NR⁴)NH-Y, - (CH₂)_bCH₂CONR⁵R⁶, - (CH₂)_cCH₂N(R⁴)
CONH₂, - (CH₂)_dCH(R⁷)NR⁹R¹⁰, ou - (CH₂)_eCH(R⁷)ZR⁸.

4 - Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato** de que R² é -(CH₂)_aCH₂
25 NHC(=NR⁴)NH-Y.

5 - Composto, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado pelo fato** de que a é 1, 2, 3 ou 4.

6 - Composto, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado pelo fato** de que a é 2.

7 - Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato** de que R^2 é -
5 $(CH_2)_dCH(R^7)NR^9R^{10}$.

8 - Composto, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado pelo fato** de que d é 0, 1 ou 2.

9 - Composto, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado pelo fato** de que d é 0.

10 10 - Composto, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado pelo fato** de que R^9 é H.

11 - Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato** de que R^2 é -
 $(CH_2)_cCH(R^7)ZR^8$.

15 12 - Composto, de acordo com a reivindicação 11, **caracterizado pelo fato** de que Z é O.

13 - Composto, de acordo com a reivindicação 12, **caracterizado pelo fato** de que e é 0, 1 ou 2.

14 - Composto, de acordo com a reivindicação 12, **caracterizado pelo fato** de que e é 0.
20

15 - Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato** de que Q é $B(OH)_2$ ou um éster borônico cíclico em que o dito éster borônico cíclico contém de 6 a 10 átomos de carbono e contém pelo
25 menos uma porção cicloalquila.

16 - Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato** de que Q é éster bicicloexil-1,1'-diol borônico.

17 - Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato** de que Q é éster 1,2-dicicloexil-etano-1,2-diol borônico.

18 - Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato** de que X é $R^A\text{NHC}(=O)$.

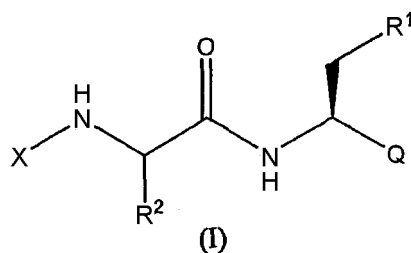
19 - Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato** de que X é $R^A\text{S}(=O)_2$.

20 - Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato** de que R^A é heteroarila opcionalmente substituída com 1-5 R^{21} .

21 - Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato** de que R^A é um grupo heterocicloalquila conforme definido na reivindicação 1.

22 - Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato** de que R^2 é $-\text{CH}_2\text{NHC}(=O)\text{OCH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)$.

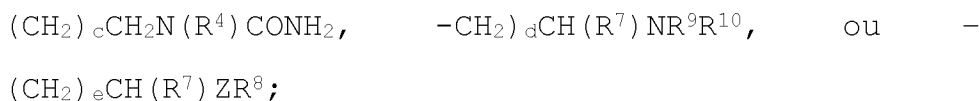
23 - Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato** de compreender a fórmula (I)



ou seu sal farmacologicamente aceitável, forma estereoisomérica ou tautomérica, em que:

R^1 é alquila C1-C8, alquenila C2-C8, alquinila C2-C8, ou cicloalquila C3-C7;

R^2 é H, $-(\text{CH}_2)_a\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{NR}^4)\text{NH-Y}$, $-(\text{CH}_2)_b\text{CH}_2\text{CONR}^5\text{R}^6$, -



- a, b e c, são cada um deles, independentemente, 0, 1, 2, 3, 4, 5, ou 6;
- 5 d e e são cada um deles, independentemente, 0, 1, 2, 3, ou 4;
- R⁴ é H ou alquila C1-C10;
- R⁵ e R⁶ são cada um deles, independentemente, H, alquila C1-C10, carbociclila, heterocarbociclila, ou um
- 10 grupo de proteção amino;
- alternativamente, R⁵ e R⁶ em conjunto com o átomo de N ao qual eles estão ligados formam um grupo heterocarbociclila;
- R⁷ é H ou alquila C1-C10;
- 15 R⁸ é H, alquila C1-C10, alquila-S(=O)₂-, arila-S(=O)₂-, H₂NS(=O)₂-, -SO₃H, ou um grupo de proteção;
- R⁹ é H, alquila C1-C10, carbociclila, ou heterocarbociclila;
- R¹⁰ é H, alquila C1-C10, carbociclila, heterocarbociclila, C1-C10 alquila-C(=O)-, carbociclila-C(=O)-, heterocarbociclila-C(=O)-, carbociclilalquila-C(=O)-, heterocarbociclilalquila-C(=O)-, C1-C10 alquila-S(=O)₂-, carbociclila-S(=O)₂-, heterocarbociclila-S(=O)₂-, carbocicloalquila-S(=O)₂-, heterocarbocicloalquila-S(=O)₂-, C1-C10 alquila-NHC(=O)-, carbociclil-NHC(=O)-, heterocarbociclila-NHC(=O)-, carbociclilalquila-NHC(=O)-, heterocarbociclilalquila-NHC(=O)-, C1-C10 alquila-OC(=O)-, carboci-
- 20
- 25

clila-OC(=O)-, heterocarbociclila-OC(=O)-, carbociclilalquila-OC(=O)-, heterocarbociclilalquila-OC(=O)-, ou um grupo de proteção amino; em que R^{10} é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 R^{23} ;

5 alternativamente, R^9 e R^{10} em conjunto com o átomo de N ao qual eles estão ligados formam um grupo heterocarbociclila;

Y é H, -CN, -NO₂, -S(=O)₂ R^{11} , ou um grupo de proteção guanidino;

10 R^{11} é C1-C6 alquila, arila, ou NR¹² R^{13} ;

R^{12} e R^{13} são, independentemente, H, C1-C10 alquila, carbociclila, heterocarbociclila, ou um grupo de proteção amino;

alternativamente, R^{12} e R^{13} em conjunto com o átomo de N
15 ao qual estão ligados formam um grupo heterocarbociclila;

Z é O, S, Se, ou Te;

Q é -B(OH)₂, -B(OR¹⁴)₂, ou um grupo de éster borônico cíclico, em que o dito éster borônico cíclico contém de 2 a 20 átomos de carbono e, opcionalmente,
20 um heteroátomo que pode ser N, S ou O;

R^{14} é H, C1-C4 alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, ou aralquila;

X é R^AC(=O)-, R^ANHC(=O)-, R^AS(=O)₂-, R^AOC(=O)-, R^ASC(=O)-
25 , ou R^A;

R^{21} é selecionado a partir do grupo que consiste em:

C1-C20 alquila, C2-C20 alquenila, C2-C20 alquini-la, C1-C20 alcoxi, C1-C20 tialcoxi, -OH, -CN, ha-

lo, haloalquila, -NH_2 , -NH(alquila) , -N(alquila)_2 ,
 -NHC(=O)O-alquila , -NHC(=O)alquila , -C(=O)O-
 alquila , -C(=O)alquila , -S(=O)-alquila , $\text{-S(=O)}_2\text{-}$
 alquila , -S(=O)=arila , $\text{-S(=O)}_2\text{-arila}$, carbociclila
5 opcionalmente substituída com 1-5 R^{22} ; e hetero-
carbociclila opcionalmente substituída com 1-5
 R^{22} ;

R^{22} é selecionado a partir do grupo que consiste em:

C1-C10 alquila, C2-C10 alquenila, C2-C10 alquini-
10 la, fenila, halo, haloalquila, alcoxi, tialcoxi,
amino, alquilamino, dialquilamino, carboxila, al-
quila- OC(=O)- , alquila- C(=O)- , arila- OC(=O)- , al-
quila- OC(=O)NH- , arila- OC(=O)NH- , alquila- C(=O)NH- ,
alquila- C(=O)O- , $(\text{alquila-O})_r\text{-alquila}$, HO-
15 $(\text{alquila-O})_r\text{-alquila}$, -OH , -SH , -CN , -N_3 , -CNO , -
 CNS , alquila- S(=O)- , alquila- $\text{S(=O)}_2\text{-}$, $\text{H}_2\text{NS(=O)-}$, e
 $\text{H}_2\text{NS(=O)}_2\text{-}$;

R^{23} é selecionado a partir do grupo que consiste em:

C1-C6 alquila, C2-C6 alquenila, C2-C6 alquinila,
20 F, Cl, Br, I, haloalquila, -NH_2 , -NHR^{23a} , $\text{-N(R}^{23a})_2$,
 -N_3 , -NO_2 , -CN , -CNO , -CNS , -C(=O)OR^{23a} , -C(=O)R^{23a} ,
 -OC(=O)R^{23a} , $\text{-N(R}^{23a})\text{C(=O)R}^{23a}$, $\text{-C(=O)N(R}^{23a})_2$, uréi-
do, -OR^{23a} , -SR^{23a} , $\text{-S(=O)}_2\text{-(C1-C6 alquila)}$, -
 $\text{S(=O)}_2\text{-arila}$, e $\text{-S(=O)}_2\text{N(R}^{23a})_2$;

25 R^{23a} é H ou C1-C6 alquila;

alternativamente, dois R^{23a} podem ser combinados em con-
junto com o átomo de N ao qual eles estão ligados

para formarem um grupo heterocíclico de 5 a 7 elementos; e
r é 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10; e
com a condição de que quando Q é um éster 1,1,2,2-tetrametiletanodiol borônico, e R¹ é cicloalquila, então R² não é -CH₂CONH₂.

24 - Composto, de acordo com a reivindicação 23, ou seu sal farmacologicamente aceitável, forma estereoisomérica ou tautomérica, **caracterizado pelo fato** de que:

R¹ é 2-propila;

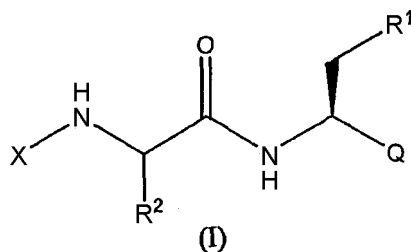
R² é H, -(CH₂)_aCH₂NHC(=NR⁴)NH-Y, -(CH₂)_bCH₂CONR⁵R⁶, -(CH₂)_cCH₂N(R⁴)CONH₂, -(CH₂)_dCH(R⁷)NR⁹R¹⁰, ou -(CH₂)_eCH(R⁷)ZR⁸;

15 Q é -B(OH)₂ ou éster pinanodiol borônico;

X é R^AC(=O)-; e

R^A é um grupo heterocarbocíclico opcionalmente substituído com 1-3 R²¹.

25 - Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato** de possuir a fórmula (I):



ou seu sal farmacologicamente aceitável, forma estereoisomérica ou tautomérica, em que:

25 R¹ é alquila C1-C4;

R^2 é $-(CH_2)_aCH_2NHC(=NR)NH-Y$, $-(CH_2)_cCH_2NHCONH_2$, $-(CH_2)_dCH(R^7)NR^9R^{10}$;

a é 1, 2, ou 3;

c é 1, 2, ou 3;

5 d é 0, ou 1;

R^7 é H ou metila;

R^9 é H ou C1-C10 alquila;

R^{10} é H, C1-C10 alquila, ou um grupo de proteção amino;

em que R^{10} é opcionalmente substituído com 1, 2 ou
10 3 R^{23} ;

Y é H, CN ou NO_2 ;

Q é $-B(OH)_2$, éster pinanodiol borônico, éster bicicloexil-1,1'-diol borônico, ou éster 1,2-dicicloexiletano-1,2-diol borônico;

15 X é $R^A C(=O)-$, $R^A NHC(=O)-$, $R^A S(=O)_2-$, $R^A OC(=O)-$, $R^A SC(=O)-$,
ou R^A ;

R^{21} é selecionado a partir do grupo que consiste em:

C1-C20 alquila, C2-C20 alquenila, C2-C20 alquini-
la, C1-C20 alcoxi, C1-C20 tialcoxi, -OH, -CN, ha-
20 lo, haloalquila, $-NH_2$, $-NH(alquila)$, $-N(alquila)_2$,
 $-NHC(=O)O-alquila$, $-NHC(=O)alquila$, $-C(=O)O-$
 $alquila$, $-C(=O)alquila$, $-S(=O)-alquila$, $-S(=O)_2-$
 $alquila$, $-S(=O)=arila$, $-S(=O)_2-arila$, carbociclila
opcionalmente substituída com 1-5 R^{22} ; e hetero-
25 carbociclila opcionalmente substituída com 1-5
 R^{22} ;

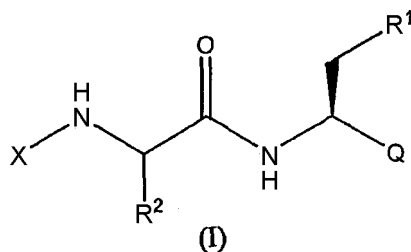
R^{22} é selecionado a partir do grupo que consiste em:

C1-C10 alquila, C2-C10 alquenila, C2-C10 alquini-
la, fenila, halo, haloalquila, alcoxi, tialcoxi,
amino, alquilamino, dialquilamino, carboxila, al-
quila-OC(=O)-, alquila-C(=O)-, arila-OC(=O)-, al-
quila-OC(=O)NH-, arila-OC(=O)NH-, alquila-C(=O)NH-
5 , alquila-C(=O)O-, (alquila-O)_r-alquila, HO-
(alquila-O)_r-alquila, -OH, -SH, -CN, -N₃, -CNO, -
CNS, alquila-S(=O)-, alquila-S(=O)₂-, H₂NS(=O)-, e
H₂NS(=O)₂-; e
10 r é 2, 3, 4 ou 5.

26 - Composto, de acordo com a reivindica-
ção 25, ou seu sal farmacologicamente aceitável, ou for-
ma estereoisomérica ou tautomérica, **caracterizado pelo**
fato de que:

15 R¹ é 2-propila;
Q é -B(OH)₂ ou éster pinanediol borônico;
X é R^AC(=O)-; e
R^A é conforme definido na reivindicação 24.

27 - Composto, de acordo com a reivindica-
20 ção 1, **caracterizado pelo fato** de possuir a fórmula
(I):



ou seu sal farmacologicamente aceitável, forma estere-
oisomérica ou tautomérica, em que:
25 R¹ é C1-C6 alquila, C2-C6 alquenila, C2-C6 alquinila,

ou C3-C7 cicloalquila;

R^2 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ou $-\text{CH}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

R^9 é H ou C1-C10 alquila;

R^{10} é H, C1-C10 alquila, carbociclila, heterocarbociclila, C1-C10 alquila-C(=O)-, carbociclila-C(=O)-, heterocarbociclila-C(=O)-, carbociclilalquila-C(=O)-, heterocarbociclilalquila-C(=O)-, C1-C10 alquila-S(=O)₂-, carbociclil-S(=O)₂-, heterocarbociclil-S(=O)₂-, carbociclilalquil-S(=O)₂-, heterocarbocicloalquil-S(=O)₂-, C1-C10 alquila-NHC(=O)-, carbociclil-NHC(=O)-, heterocarbociclil-NHC(=O)-, carbociclilalquila-NHC(=O)-, heterocarbociclilalquila-NHC(=O)-, C1-C10 alquila-OC(=O)-, carbociclila-OC(=O)-, heterocarbociclila-OC(=O)-, carbociclilalquila-OC(=O)-, heterocarbociclilalquila-OC(=O)-, ou um grupo de proteção amino; em que R^{10} é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3, R^{23} ;

alternativamente, R^9 e R^{10} em conjunto com o átomo de N ao qual eles estão ligados formam um grupo heterocarbociclila;

Q é $-\text{B}(\text{OH})_2$, $-\text{B}(\text{OR}^{14})_2$, ou um grupo éster borônico cíclico, em que o dito éster borônico cíclico contém de 2 a 20 átomos de carbono e, opcionalmente, um heteroátomo que pode ser N, S ou O;

R^{14} é H, C1-C4 alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, ou aralquila;

X é $\text{R}^{\text{A}}\text{C}(=\text{O})-$, $\text{R}^{\text{A}}\text{NHC}(=\text{O})-$, $\text{R}^{\text{A}}\text{S}(=\text{O})_2-$, $\text{R}^{\text{A}}\text{OC}(=\text{O})-$, $\text{R}^{\text{A}}\text{SC}(=\text{O})-$, ou R^{A} ;

R²¹ é selecionado a partir do grupo que consiste em:

C1-C20 alquila, C2-C20 alquenila, C2-C20 alquini-
la, C1-C20 alcoxi, C1-C20 tialcoxi, -OH, -CN, ha-
lo, haloalquila, -NH₂, -NH(alquila), -N(alquila)₂,
5 -NHC(=O)O-alquila, -NHC(=O)alquila, -C(=O)O-
alquila, -C(=O)alquila, -S(=O)-alquila, -S(=O)₂-
alquila, -S(=O)=arila, -S(=O)₂-arila, carbociclila
opcionalmente substituída com 1-5 R²²; e hetero-
carbociclila opcionalmente substituída com 1-5
10 R²²;

R²² é selecionado a partir do grupo que consiste em:

C1-C10 alquila, C2-C10 alquenila, C2-C10 alquini-
la, fenila, halo, haloalquila, alcoxi, tialcoxi,
amino, alquilamino, dialquilamino, carboxila, al-
15 quila-OC(=O)-, alquila-C(=O)-, arila-OC(=O)-, al-
quila-OC(=O)NH-, arila-OC(=O)NH-, alquila-C(=O)NH-
, alquila-C(=O)O-, (alquila-O)_r-alquila, HO-
(alquila-O)_r-alquila, -OH, -SH, -CN, -N₃, -CNO, -
CNS, alquila-S(=O)-, alquila-S(=O)₂-, H₂NS(=O)-, e
20 H₂NS(=O)₂-;

R²³ é selecionado a partir do grupo que consiste em:

C1-C6 alquila, C2-C6 alquenila, C2-C6 alquinila,
F, Cl, Br, I, haloalquila, -NH₂, -NHR^{23a}, -N(R^{23a})₂,
-N₃, -NO₂, -CN, -CNO, -CNS, -C(=O)OR^{23a}, -C(=O)R^{23a},
25 -OC(=O)R^{23a}, -N(R^{23a})C(=O)R^{23a}, -C(=O)N(R^{23a})₂, uréi-
do, -OR^{23a}, -SR^{23a}, -S(=O)₂-(C1-C6 alquila), -
S(=O)₂-arila, e -S(=O)₂N(R^{23a})₂;

R^{23a} é H ou C1-C6 alquila;

alternativamente, dois R^{23a} podem ser combinados, em conjunto com o átomo de N ao qual eles estão ligados, para formarem um grupo heterocíclico de 5 a 7 elementos; e

5 r é 2, 3, 4 ou 5.

28 - Composto, de acordo com a reivindicação 27, ou seu sal farmaceuticamente aceitável, ou forma estereoisomérica ou tautomérica, **caracterizado pelo fato** de que:

10 R^1 é 2-propila;

Q é pinanodiol éster borônico;

X é $R^A C(=O)-$; e

R^A é conforme definido na reivindicação 24.

29 - Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 23, 25 ou 27, **caracterizado pelo fato** de que R^1 é 2-propila.

30 - Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 23, 25 ou 27, **caracterizado pelo fato** de que Q é pinanodiol éster borônico.

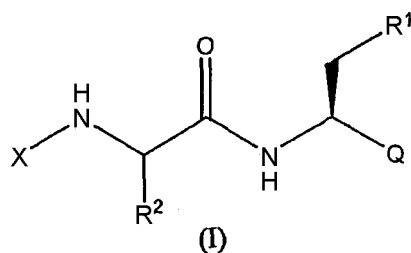
20 31 - Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 23, 25 ou 27, **caracterizado pelo fato** de que X é $R^A C(=O)-$.

32 - Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 23, 25 ou 27, **caracterizado pelo fato** de que Q é $-B(OH)_2-$.

33 - Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 23, 25 ou 27, **caracterizado pelo fato** de que R^2 é $CH_2NH-C(=O)OCH_2(C_6H_5)$.

34 - Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 23, 25 ou 27, **caracterizado pelo fato** de que X é $R^A C(=O)-$ e R^A é conforme definido na reivindicação 24.

5 35 - Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato** de possuir a fórmula (I):



ou seu sal farmacêuticamente aceitável, forma estereoisomérica ou tautomérica, em que:

R^1 é alquila C1-C8;

R^2 é $-(CH_2)_a CH_2 NHC(=NR)NH-Y$, $-(CH_2)_c CH_2 NHCONH_2$, $-(CH_2)_d CH(R^7)NR^9 R^{10}$ ou $-(CH_2)_e CH(R^7)ZR^8$;

a é 1, 2, 3, 4 ou 5;

15 c é 1, 2, 3, 4 ou 5;

d é 0, 1 ou 2;

e é 0, 1 ou 2;

R^7 é H ou metila;

R^8 é H, alquila C1-C10, alquila-S(=O)₂-, arila-S(=O)₂-,
20 S(=O)₂-NH₂, -SO₃H, ou um grupo de proteção;

Y é H, CN, NO₂, S(=O)₂R¹¹ ou um grupo de proteção guanidino;

R^9 é H, C1-C10 alquila, carbociclila ou heterocarbociclila;

25 R^{10} é H, C1-C10 alquila, carbociclila, heterocarbociclila;

clila, C1-C10 alquila-C(=O)-, carbociclila-C(=O)-,
heterocarbociclila-C(=O), carbocicllilalquila-
C(=O)-, heterocarbocicllilalquila-C(=O)-, C1-C10
alquila-S(=O)₂-, carbocicllil-S(=O)₂-, heterocarbo-
5 cicllil-S(=O)₂, carbocicllilalquil-S(=O)-₂, hetero-
carbocicloalquil-S(=O)₂-, C1-C10 alquila-NHC(=O)-,
carbocicllil-NHC(=O)-, heterocarbocicllil-NHC(=O)-,
carbocicllilalquila-NHC(=O)-, heterocarbocicllilal-
quila-NHC(=O)-, C1-C10 alquila-OC(=O)-, carboci-
10 clila-OC(=O)-, heterocarbociclila-OC(=O)-, carbo-
cicllilalquila-OC(=O)-, heterocarbocicllilalquila-
OC(=O)-, ou um grupo de proteção amino; em que R¹⁰
é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3, R²³;

alternativamente, R⁹ e R¹⁰ em conjunto com o átomo de N
15 ao qual eles estão ligados formam um grupo hetero-
carbociclila;

R¹¹ é C1-C6 alquila, arila ou NR¹²R¹³;

R¹² e R¹³ são, independentemente, H, C1-C10 alquila,
carbociclila, heterocarbociclila, ou um grupo de
20 proteção amino;

alternativamente, R¹² e R¹³ em conjunto com o átomo de N
ao qual estão ligados formam um grupo heterocarbocicli-
la;

Z é O ou S;

25 Q é -B(OH)₂, -B(OR¹⁴)₂, ou um éster borônico cíclico, em
que o referido éster borônico cíclico contém de 6 a
20 átomos de carbono e contém pelo menos uma por-
ção cicloalquila;

R^{14} é H, C1-C4 alquila, ou cicloalquila;

X é $R^A C(=O)-$, $R^A NHC(=O)-$, $R^A S(=O)_2-$, $R^A OC(=O)-$, $R^A SC(=O)-$,
, ou R^A ;

R^{21} é selecionado a partir do grupo que consiste em:

5 C1-C20 alquila, C2-C20 alquenila, C2-C20 alquini-
la, C1-C20 alcoxi, C1-C20 tialcoxi, -OH, -CN, ha-
lo, haloalquila, -NH₂, -NH(alquila), -N(alquila)₂,
-NHC(=O)O-alquila, -NHC(=O)alquila, -C(=O)O-
alquila, -C(=O)alquila, -S(=O)-alquila, -S(=O)₂-
10 alquila, -S(=O)=arila, -S(=O)₂-arila, carbociclila
opcionalmente substituída com 1-5 R^{22} ; e hetero-
carbociclila opcionalmente substituída com 1-5
 R^{22} ;

R^{22} é selecionado a partir do grupo que consiste em:

15 C1-C10 alquila, C2-C10 alquenila, C2-C10 alquini-
la, fenila, halo, haloalquila, alcoxi, tialcoxi,
amino, alquilamino, dialquilamino, carboxila, al-
quila-OC(=O)-, alquila-C(=O)-, arila-OC(=O)-, al-
quila-OC(=O)NH-, arila-OC(=O)NH-, alquila-C(=O)NH-
20 , alquila-C(=O)O-, (alquila-O)_r-alquila, HO-
(alquila-O)_r-alquila, -OH, -SH, -CN, -N₃, -CNO, -
CNS, alquila-S(=O)-, alquila-S(=O)₂-, H₂NS(=O)-, e
H₂NS(=O)₂-; e

R^{23} é selecionado a partir do grupo que consiste em:

25 C1-C6 alquila, C2-C6 alquenila, C2-C6 alquinila,
F, Cl, Br, I, haloalquila, -NH₂, -NHR^{23a}, -N(R^{23a})₂,
-N₃, -NO₂, -CN, -CNO, -CNS, -C(=O)OR^{23a}, -C(=O)R^{23a},
-OC(=O)R^{23a}, -N(R^{23a})C(=O)R^{23a}, -N(R^{23a})C(=O)OR^{23a}, -

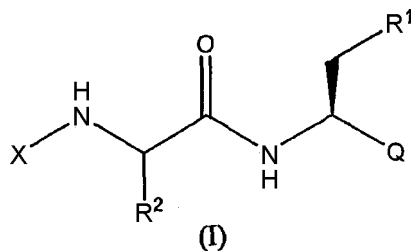
$C(=O)N(R^{23a})_2$, uréido, $-OR^{23a}$, $-SR^{23a}$, $-S(=O)_2-(C1-C6$
alquila), $-S(=O)_2$ -arila, e $-S(=O)_2N(R^{23a})_2$;

R^{23a} é H ou C1-C6 alquila;

alternativamente, dois R^{23a} podem ser combinados, em
5 conjunto com o átomo de N ao qual eles estão liga-
dos, para formarem um grupo heterocíclico de 5 a 7
elementos; e

r é 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10.

36 - Composto, de acordo com a reivindica-
10 ção 1, **caracterizado pelo fato** de possuir a fórmula
(I):



ou seu sal farmaceuticamente aceitável, forma estere-
oisomérica ou tautomérica, em que:

15 R^1 é C1-C8 alquila, C2-C8 alquenila, C2-C8 alquinila,
ou C3-C7 cicloalquila;

R^2 é H;

Q é $-B(OH)_2$, $-B(OR^{14})_2$, ou um éster borônico cíclico, em
que o dito éster borônico cíclico contém de 2 a 20
20 átomos de carbono e, opcionalmente, um heteroátomo
que pode ser N, S, ou O;

R^{14} é H, C1-C4 alquila, cicloalquila, cicloalquilalqui-
la, arila, ou aralquila;

X é $R^A C(=O)-$, $R^A NHC(=O)-$, $R^A S(=O)_2-$, $R^A OC(=O)-$, $R^A SC(=O)-$
25 , ou R^A ;

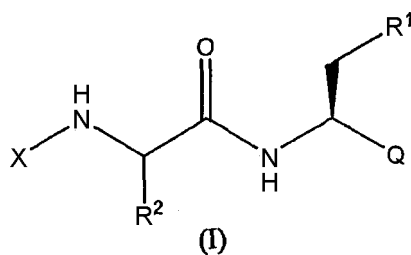
R^A é grupo heterocarbocíclico conforme definido na reivindicação 1 opcionalmente substituído com 1-5 R²²;

R²² é selecionado a partir do grupo que consiste em:

C1-C10 alquila, C2-C10 alquenila, C2-C10 alquini-
 5 la, fenila, halo, haloalquila, alcoxi, tialcoxi,
 amino, alquilamino, dialquilamino, carboxila, al-
 quila-OC(=O)-, alquila-C(=O)-, arila-OC(=O)-, al-
 quila-OC(=O)NH-, arila-OC(=O)NH-, alquila-C(=O)NH-
 , alquila-C(=O)O-, (alquila-O)_r-alquila, HO-
 10 (alquila-O)_r-alquila, -OH, -SH, -CN, -N₃, -CNO, -
 CNS, alquila-S(=O)-, alquila-S(=O)₂-, H₂NS(=O)-, e
 H₂NS(=O)₂-;

r é 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10.

37 - Composto, de acordo com a reivindica-
 15 ção 1, **caracterizado pelo fato** de compreender a fórmula
 (I)



ou seu sal farmacologicamente aceitável, forma estereoisomérica ou tautomérica, em que:

20 R¹ é 2-propila;

R² é -CH₂CH₂CH₂NHC(=NH)NH-NO₂, -CH₂CH₂CH₂NHC(=O)NH₂, -
 CH(CH₃)OH, CH₂CONH₂, -CH₂NH₂, ou -CH₂NR⁹R¹⁰;

R⁹ é H;

R¹⁰ é metil-C(=O)-, etil-C(=O)-, propil-C(=O)-, butil-
 25 C(=O)-, pentil-C(=O)-, 2-(etoxycarbonil)etil-

C(=O)-, 4-metil-fenil-C(=O)-, ciclopropil-C(=O)-,
4-fluoro-fenil-C(=O)-, 4-H₂NSO₂-fenil-C(=O)-, 4-
H₃CSO₂-fenil-C(=O)-, 4-fenil-fenil-C(=O)-, 3,4-
dimetóxi-benzil-C(=O)-, 3-piridinil-C(=O)-, 2-
5 (hidróxi)-piridin-3-il-C(=O)-, 6-(morfolino)-
piridin-3-il-C(=O)-, 2-(piridin-4-il)-tiazol-4-il-
C(=O)-, 2-pirazinil-C(=O)-, 2,5-dimetil-pirazolil-
C(=O)-, N-metil-2-pirrolil-C(=O)-, 2-pirrolidinil-
C(=O)-, 2-tiofenil-C(=O)-, 5-isoxazolil-C(=O)-, 1-
10 (tetrazol-5-il) fenil-C(=O)-, 5(tetrazolil)CH₂-
C(=O)-, N-H₃CSO₂-piperidinil-C(=O)-, butil-OC(=O)-,
(benzil-OC(=O)-, (9-fluorenilmetil)-OC(=O)-, pen-
til-NHC(=O)-, propil-NHC(=O)-, fenil-NHC(=O)-, 4-
metil-fenil-NHC(=O)-, metil-S(=O)₂-, 4-fluoro-fenil-
15 S(=O)₂-, 4-ciano-fenil-S(=O)₂-, 1-metil-imidazol-4-
il-S(=O)₂-, 2-tiofenil-S(=O)₂-, (4-metil-fenil)-
NHC(=O)NH-S(=O)₂-, (4-metil-fenil)-S(=O)₂NHC(=O)-,
alternativamente, R⁹ e R¹⁰ em conjunto com o átomo de N
ao qual eles estão ligados formam pirrolil ou pi-
20 razolil;

Q é -B(OH)₂, éster pinanodiol borônico, éster bicicloe-
xil-1,1'-diol borônico ou éster 1,2-dicicloexil-
etano-1,2-diol borônico;

X é R^AC(=O)-, R^ANHC(=O)-, R^AS(=O)₂-, ou R^AOC(=O)-;

25 R^A é pirazinil substituído com 0-1 R²¹; quinolinil subs-
tituído com 0-1 R²¹; imidazolil substituído com 0-1
R²¹; tetraidrofuranil substituído com 0-1 R²¹; oxo-
tiazolidinil substituído com 0-1 R²¹; benzotiazolil

substituído com 0-1 R²¹; tiazolil substituído com
0-2 R²¹; furanil substituído com 0-1 R²¹; pirroli-
dinil substituído com 0-1 R²¹; piperidinil substi-
tuído com 0-1 R²¹; piperazinil substituído com 0-1
5 R²¹; piridinil substituído com 0-1 R²¹;

R²¹ é selecionado a partir do grupo que consiste em:

metil-, etil-, propil-, butil-, pentil-, hexil-,
heptil-, etenil-, propenil-, butenil-, metóxi-,
etóxi-, propóxi-, fenóxi-, fluoro-, cloro-, bromo-
10 , metil-C(=O)-, butil-OC(=O)-, butil-OC(=O)NH-,
fenil-, metoxifenil-, fluorofenil-, clorofenil-,
bromofenil-, pirrolil-, e piridinil-.

38 - Composto **caracterizado pelo fato** de
ser selecionado a partir de:

Exemplo No.	Nome do Composto
D.1.2	N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2- benzodioxaborol-2-il]-3- metilbutil]amino]carbonil]-4- [[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2- pirazinocarboxamida

15

D.3.17	N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-tiofeno-2-carboxamida
D.3.30	N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-5-metiltiofeno-2-carboxamida
D.3.40	N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2,4-dimetiltiazol-5-carboxamida
D.3.41	N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-furan-3-carboxamida
D.3.51	N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-tiofeno-3-carboxamida

D.3.86	N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-(4RS)-1-[(1,1-dimetiletóxi)carbonil]-piperidina-4-carboxamida
D.3.98	N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-quinolina-2-carboxamida
D.3.106	N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-(2RS)-1-((1,1-dimetiletóxi)carbonil)-piperidina-2-carboxamida
D.3.107	N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-piridina-2-carboxamida
D.3.108	N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-piridina-3-carboxamida

D.3.109	N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-piridina-4-carboxamida
D.3.110	N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-(2S)-1-((1,1-dimetiletóxi)carbonil)-piperidina-2-carboxamida
D.3.111	N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-(2R)-1-((1,1-dimetiletóxi)carbonil)-piperidina-2-carboxamida
D.3.116	N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil] (3RS)-1-((1,1-dimetiletóxi)carbonil)-piperidina-3-carboxamida
D.3.143	N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-(2S)-1-acetilpirrolidina-2-carboxamida

D.3.149	N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3H-Imidazol-4-carboxamida
D.3.152	N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-(RS)-tetrahidrofurano-3-carboxamida
D.3.158	N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-(4S)-2-oxo-1,3-tiazolidina-4-carboxamida
D.3.159	N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-(2R)-1-acetilpirrolidina-2-carboxamida
D.3.171	N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-benzotiazol-6-carboxamida

D.7.7	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[(4RS)-1- [(1,1-dimetiletóxi)carbonil]piperidina-4- carbonil]amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil] borônico
D.7.10	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(tiofen-3- carbonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil] borônico
D.7.12	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(5- metiltiofeno-2-carbonil)amino]-1- oxopentil]amino]-3-metilbutil] borônico
D.7.56	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2- [(benzotiazol-6-carbonil)amino]-1- oxopentil]amino]-3-metilbutil] borônico
D.15.1	sal de HCl de N-[(1S)-1-[[[(1R)-1- [(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6- metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3- metilbutil]amino]carbonil]-4- [[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-(4RS)- piperidina-4-carboxamida
D.15.2	sal de HCl de N-[(1S)-1-[[[(1R)-1- [(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6- metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3- metilbutil]amino]carbonil]-4- [[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-(RS)- piperidina-2-carboxamida
D.15.3	sal de HCl de N-[(1S)-1-[[[(1R)-1- [(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6- metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3- metilbutil]amino]carbonil]-4- [[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-(2S)- Piperidina-2-carboxamida

D.15.4	sal de HCl de N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-(2R)-piperidina-2-carboxamida
E.1.2	Ácido [(1R)-1-[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2-pirazinecarbonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] borônico
E.2.10	Ácido [(1R)-1-[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2-tiofenecarbonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] borônico
E.2.18	Ácido [(1R)-1-[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(quinoline-2-carbonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] borônico
E.2.27	Ácido [(1R)-1-[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2,4-dimetiltiazol-5-carbonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] borônico
E.2.28	Ácido [(1R)-1-[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(furan-3-carbonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] borônico
E.2.43	Ácido [(1R)-1-[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2-piridinacarbonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] borônico
E.2.44	Ácido [(1R)-1-[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(3-piridinacarbonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] borônico

E.2.51	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[(2S)-1- acetilpirrolidina-2-carbonil)amino]-1- oxopentil]amino]-3-metilbutil] borônico
E.2.71	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[(RS)- tetrahidrofurano-3-carbonil]amino]-1- oxopentil]amino]-3-metilbutil] borônico

ou um sal ou forma de base livre farmacologicamente aceitável destes.

39 - Composto **caracterizado pelo fato** de ser selecionado a partir de:

5

Exemplo Nº	Nome do Composto
D.8.4	N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2- benzodioxaborol-2-il]-3- metilbutil]amino]carbonil]-2-hidroxipropil]-2- pirazinocarboxamida
D.8.9	N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2- benzodioxaborol-2-il]-3- metilbutil]amino]carbonil]-2-hidroxipropil]-5- butil-2-piridinocarboxamida
D.8.12	N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2- benzodioxaborol-2-il]-3- metilbutil]amino]carbonil]-2-hidroxipropil]-6- fenil-2-piridinacarboxamida

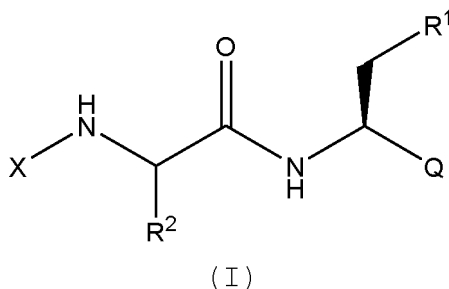
D.8.18	N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexaidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-carbamoiletal]-2-pirazinocarboxamida
E.2.81	Ácido [(1R)-1-[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2RS)-1-[(1,1-dimetiletóxi)carbonil]piperidina-2-carbonil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil] borônico
E.4.1	Ácido [(1R)-1-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-[(2-pirazinecarbonil)amino]-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil] borônico
E.4.2	Ácido [(1R)-1-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-[(5-butil-piridina-2-carbonil)amino]-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil] borônico
E.4.3	Ácido [(1R)-1-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-[(6-fenil-piridina-2-carbonil)amino]-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil] borônico

ou um sal ou forma de base livre farmacologicamente aceitável destes.

40 - Composto, de acordo com a reivindicação 39, **caracterizado pelo fato** de ser ácido [(1R)-1-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-[(6-fenil-piridina-2-carbonil)amino]-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil] borônico ou um sal ou forma de base livre farmacologicamente aceitável destes.

41 - Composição **caracterizada** por compreender um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 40 e um veículo farmacologicamente aceitável.

42 - Composto **caracterizado pelo fato** de possuir a fórmula (I):



ou seu sal farmaceuticamente aceitável, forma estereoisomérica ou tautomérica, em que:

10 R^1 é C_1 - C_8 alquila, C_2 - C_8 alquenila, C_2 - C_8 alquinila, ou C_3 - C_7 cicloalquila;

R^2 é H;

15 Q é $-B(OH)_2$, $-B(OR^{14})_2$, ou um éster borônico cíclico em que o dito éster borônico cíclico contém 2 a 20 átomos de carbono, e, opcionalmente, um heteroatomo que pode ser N, S ou -O;

R^{14} é H, C_1 - C_4 alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, aril, ou aralquila;

X é $R^A C(=O)-$;

20 R^A é arila opcionalmente substituída com 1-3 R^{21} , em que a arila é substituída com pelo menos um halo;

R^{21} é selecionado do grupo consistindo em:

25 C_1 - C_{20} alquila, C_2 - C_{20} alquenila, C_2 - C_{20} alquini-
la, $-OR^{21a}$, $-SR^{21a}$, $-CN$, halo, haloalquila, $-NH_2$, $-$
 $NH(alquila)$, $N(alquila)_2$, $-NHC(=O)O-alquila$, $-$
 $NHC(=O)alquila$, $-COOH$, $-C(=O)O-alquila$, $-$

C(=O)alquila, -C(=O)H, -S(=O)-alquila, -S(=O)₂-alquila, -S(=O)=arila, -S(=O)₂-arila, carbociclila opcionalmente substituída com 1-5 R²²; e heterocarbociclila opcionalmente substituída com 1-5 R²²;

5 R^{21a} é H, C1-C20 alquila, C2-C20 alquenila, C2-C20 alquinila, carbociclila ou heterocarbociclila;

R²² é selecionado a partir do grupo que consiste em:

10 C1-C10 alquila, C2-C10 alquenila, C2-C10 alquini-
la, fenila, halo, haloalquila, alcoxi, tialcoxi,
amino, alquilamino, dialquilamino, carboxila, al-
quila-OC(=O)-, alquila-C(=O)-, arila-OC(=O)-, al-
quila-OC(=O)NH-, arila-OC(=O)NH-, alquila-C(=O)NH-
, alquila-C(=O)O-, (alquila-O)_r-alquila, HO-
15 (alquila-O)_r-alquila, -OH, -SH, -CN, -N₃, -CNO, -
CNS, alquila-S(=O)-, alquila-S(=O)₂-, H₂NS(=O)-, e
H₂NS(=O)₂-; e
r é 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10.