



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 330 008**

51 Int. Cl.:
C07F 5/02 (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04786507 .6**
96 Fecha de presentación : **13.08.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1660507**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.05.2006**

54 Título: **Inhibidores de proteasomas y métodos de uso de los mismos.**

30 Prioridad: **14.08.2003 US 495764 P**
12.08.2004 US 918664

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.12.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.12.2009

73 Titular/es: **CEPHALON, Inc.**
41 Moores Road
Frazer, Pennsylvania 19355, US

72 Inventor/es: **Bernareggi, Alberto;**
Cassara, Paolo, G.;
Chatterjee, Sankar;
Ferretti, Edmondo;
Iqbal, Mohamed;
Menta, Ernesto;
Messina McLaughlin, Patricia, A.;
Oliva, Ambrogio;
Bernardini, Rafaella;
De Nunari, Sergio y
D'Arasmo, Germano

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 330 008 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de proteasomas y métodos de uso de los mismos.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos de ácido borónico y de éster borónico útiles como inhibidores de proteasomas y para la modulación de la apoptosis.

10 **Antecedentes de la invención**

El proteasoma, (también denominado proteasa multicatalítica (MCP), proteinasa multicatalítica, complejo de proteína multicatalítica, complejo de endopeptidasa multicatalítica, 20S, 26S o ingensina) es un gran complejo multi-proteico presente tanto en el citoplasma como en el núcleo de todas las células eucariotas. Es una estructura celular sumamente conservada que es responsable de la proteólisis dependiente de ATP de la mayoría de las proteínas celulares (Tanaka, *Biochem Biophys. Res. Commun.*, 1998, 247, 537). El proteasoma 26S consiste en un complejo catalítico central 20S que está terminado en cada extremo por una subunidad reguladora 19S. El proteasoma 20S de arqueobacterias contiene catorce copias de dos tipos distintos de subunidades, α y β , que forman una estructura cilíndrica que consiste en cuatro anillos apilados. Los anillos superior e inferior contienen cada uno siete subunidades α , mientras que los anillos internos contienen siete subunidades β . El proteasoma 20S eucariota más complejo está compuesto por aproximadamente 15 subunidades de 20-30 kDa distintas y se caracteriza por tres actividades principales con respecto a sustratos peptídicos. Por ejemplo, el proteasoma presenta actividades tríptica, quimotríptica e hidrolítica de péptidos peptidilglutamil (Rivett, *Biochem. J.*, 1993, 291, 1 y Orłowski, *Biochemistry*, 1990, 29, 10289). Además, el proteasoma tiene un mecanismo de sitio activo único que se cree que utiliza un residuo de treonina como el nucleófilo catalítico (Véase Muller, *et al.*, *Science*, 1995, 268, 579).

El proteasoma 26S puede degradar proteínas que se han marcado mediante la adición de moléculas de ubiquitina. Normalmente, la ubiquitina se une a los grupos ϵ -amino de lisinas en un proceso de múltiples etapas que utiliza ATP y enzimas E1 (que activa la ubiquitina) y E2 (que conjuga con la ubiquitina). Las proteínas de sustrato con múltiples ubiquitinas las reconoce el proteasoma 26S y las degrada. Las cadenas de múltiples ubiquitinas se liberan generalmente del complejo y la ubiquitina se recicla (Goldberg, *et al.*, *Nature*, 1992, 357, 375).

Numerosas proteínas reguladoras son sustratos para la proteólisis dependiente de ubiquitina. Muchas de estas proteínas actúan como reguladores de los procesos celulares fisiológicos así como fisiopatológicos. Las alteraciones de la actividad del proteasoma se han implicado en varias patologías incluyendo enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, así como lesiones por oclusión/isquemia-reperfusión, y envejecimiento del sistema nervioso central.

La ruta de ubiquitina-proteasoma también desempeña un papel en el crecimiento neoplásico. Se cree que la degradación regulada de proteínas tales como ciclinas, inhibidores de CDK2 y supresores tumorales es importante en la mitosis y en la progresión del ciclo celular. Un sustrato conocido del proteasoma es el supresor tumoral p53 que participa en varios procesos tumorales (véase, por ejemplo, Ko, L. J. *Genes Dev.*, 1996, 10, 1054). Se ha demostrado que el supresor tumoral p53 induce la apoptosis en varias líneas celulares hematopoyéticas (Oren, M., *Semin. Cancer Biol.*, 1994, 5, 221). La inducción de p53 conduce a la detención del crecimiento celular en la fase G1 del ciclo celular así como a la muerte celular mediante apoptosis. Se sabe que la degradación del supresor tumoral p53 se lleva a cabo por medio de la ruta de ubiquitina-proteasoma, y la interrupción de la degradación de p53 mediante la inhibición del proteasoma es un modo posible de inducción de la apoptosis.

También se requiere el proteasoma para la activación del factor de transcripción NF- κ B mediante la degradación de su proteína inhibidora, I κ B (Palombella, *et al.*, *Cell*, 1994, 78, 773). NF- κ B tiene un papel en el mantenimiento de la viabilidad celular a través de la transcripción de los inhibidores de la apoptosis. Se ha demostrado que el bloqueo de la actividad de NF- κ B hace que las células sean más susceptibles a la apoptosis.

Se han notificado varios inhibidores de la actividad proteolítica del proteasoma. Véase, por ejemplo, Kisselev, *et al.*, *Chemistry & Biology*, 2001, 8, 739. La lactacistina es un metabolito de *Streptomyces* que inhibe específicamente la actividad proteolítica del complejo de proteasoma (Fenteany, *et al.*, *Science*, 1995, 268, 726). Esta molécula puede inhibir la proliferación de varios tipos de células (Fenteany, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, 91, 3358). Se ha demostrado que la lactacistina se une de manera irreversible, a través de su resto de β -lactona, a un residuo de treonina situado en el extremo amino-terminal de la subunidad β del proteasoma.

Se ha notificado que los aldehídos peptídicos inhiben la actividad de tipo quimotripsina asociada con el proteasoma (Vinitsky, *et al.*, *Biochemistry*, 1992, 31, 9421; Tsubuki, *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1993, 196, 1195; y Rock, *et al.*, *Cell*, 1994, 78, 761). También se han notificado inhibidores de dipeptidil-aldehído que tienen valores de CI₅₀ en el intervalo de 10-100 nM *in vitro* (Iqbal, M., *et al.*, *J Med. Chem.*, 1995, 3E, 2276). También se ha notificado una serie de inhibidores potentes de manera similar *in vitro* a partir de dipéptidos derivados de éster borónico y α -cetocarboxilo (Iqbal, *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1996, 6, 287, patentes estadounidense números 5.614.649; 5.830.870; 5.990.083; 6.096.778; 6.310.057; la publicación de solicitud de patente estadounidense número 2001/0012854 y el documento WO 99/30707).

ES 2 330 008 T3

Los compuestos de ácido y éster peptidil-borónico N-terminal se han notificado anteriormente (patentes estadounidenses números 4.499.082 y 4.537.773; documento WO 91/13904; Kettner, *et al.*, J. Biol. Chem., 1984, 259 (24), 15106). Se notifica que estos compuestos son inhibidores de ciertas enzimas proteolíticas. Se ha mostrado que compuestos de ácido y éster borónico de tripéptido N-terminal inhiben el crecimiento de células cancerosas (patente estadounidense número 5.106.948). Se ha mostrado que una amplia clase de compuestos de ácido y éster borónico de tripéptido N-terminal y análogos de los mismos inhiben la renina (patente estadounidense número 5.169.841).

También se han notificado diversos inhibidores de las actividades peptidasa del proteasoma. Véase, por ejemplo, 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; y Aoyagi, *et al.*, Proteases and Biological Control, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1975), páginas 429-454.

Stein *et al.*, solicitud de patente estadounidense con número de serie 08/212.909, presentada el 15 de marzo de 1994, notifican aldehídos peptídicos útiles para reducir en un animal tanto la tasa de pérdida de la masa muscular como la tasa de degradación de proteínas intracelulares. También se dice que los compuestos reducen la tasa de degradación de la proteína p53 en un animal. Palombella, *et al.*, documento WO 95/25533, notifican el uso de aldehídos peptídicos para reducir el contenido celular y la actividad de NF- κ B en un animal poniendo en contacto las células del animal con un inhibidor de aldehído peptídico de la función del proteasoma o la conjugación con ubiquitina. Goldberg y Rock, documento WO 94/17816, notifican el uso de inhibidores de proteasomas para inhibir la presentación de antígeno por CHM-I. Stein, *et al.*, patente estadounidense número 5.693.617, notifican compuestos de peptidil-aldehído como inhibidores de proteasomas útiles para reducir la tasa de degradación de proteínas en un animal. Se notifican la inhibición del proteasoma 26S y 20S mediante derivados de indanona y un método para inhibir la proliferación celular usando derivados de indanona por Lum *et al.*, patente estadounidense número 5.834.487. Se notifican compuestos de alfa-cetoamida útiles para tratar trastornos mediados por el proteasoma 20S en mamíferos en Wang *et al.*, patente estadounidense número 6.075.150. France, *et al.*, documento WO 00/64863, notifican el uso de derivados de ácido 2,4-diamino-3-hidroxicarboxílico como inhibidores de proteasomas. Se notifican derivados de ácido carboxílico como inhibidores de proteasomas por Yamaguchi *et al.*, documento EP 1166781. Ditzel, *et al.*, documento EP 0 995 757, notifican inhibidores bivalentes del proteasoma. Se han notificado derivados de 2-aminobencilestatina que inhiben de manera no covalente la actividad de tipo quimotripsina del proteasoma 20S por Garcia-Echeverria, *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2001, 11, 1317.

Algunos inhibidores de proteasomas adicionales pueden contener restos de boro. Por ejemplo, Drexler *et al.*, documento WO 00/64467, notifican un método de inducción selectiva de la apoptosis en células endoteliales activadas o células leucémicas que tienen un alto nivel de expresión de c-myc usando inhibidores de proteasomas que contienen boronato tetrapeptídico. Furet *et al.*, documento WO 02/096933, notifican ésteres y ácidos 2-[[N-(2-amino-3-(heteroaril o aril)propionil)aminoacil]amino]alquilborónicos para el tratamiento terapéutico de enfermedades proliferativas en animales de sangre caliente. Las patentes estadounidenses números 6.083.903; 6.297.217; 5.780.454; 6.066.730; 6.297.217; 6.548.668; la publicación de solicitud de patente estadounidense número 2002/0173488; y el documento WO 96/13266 notifican compuestos de ácido y éster borónico y un método para reducir la tasa de degradación de proteínas. También se notifica un método para inhibir la replicación viral usando ciertos ésteres y ácidos borónicos en la patente estadounidense número 6.465.433 y el documento WO 01/02424. Se notifican composiciones farmacéuticamente aceptables de ácidos borónicos y compuestos de éster de boronato y anhídridos de ácido borónico novedosos por Plamondon, *et al.*, publicación de solicitud de patente estadounidense número 2002/0188100. Se muestra que una serie de ácidos di y tripeptidil-borónicos son inhibidores del proteasoma 20S y 26S en Gardner, *et al.*, Biochem. J., 2000, 346, 447.

Se notifican otros compuestos de peptidil que contienen boro y relacionados en las patentes estadounidenses número 5.250.720; 5.242.904; 5.187.157; 5.159.060; 5.106.948; 4.963.655; 4.499.082; y los documentos 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 02/08187, EP 632026 y EP 354522.

También se dan a conocer compuestos que contienen boro en la borilación de N,N-dialquil-carbamatos de (trime-tilsilil)metilo, tal como Simov, Síntesis, 2004, 16, 2704-2710.

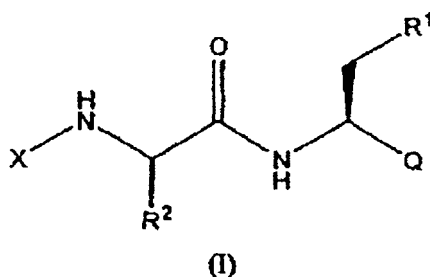
Existe un gran interés, tal como es evidente por las referencias anteriores, sobre fármacos que pueden modular la actividad de proteasomas. Por ejemplo, moléculas que pueden inhibir la actividad de proteasomas pueden detener o retardar la evolución del cáncer interfiriendo con la degradación ordenada de supresores tumorales o proteínas del ciclo celular. Por consiguiente, existe una necesidad actual de inhibidores del proteasoma nuevos y/o mejorados.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de ácido borónico y de éster borónico novedosos útiles como inhibidores de proteasomas y para la modulación de la apoptosis. La invención objeto también comprende métodos para la inhibición de proteasa multicatalítica ("MCP") asociada con ciertos trastornos, incluyendo el tratamiento de trastornos de atrofia muscular progresiva.

ES 2 330 008 T3

En una realización se proporcionan compuestos que tienen la fórmula (I):



en la que los elementos constituyentes se definen a continuación, así como los elementos constituyentes preferidos.

20 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 En otra realización, la presente invención proporciona un método *in vitro* de inhibición de la actividad del proteasoma que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula (I) con dicho proteasoma.

En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

30 En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer, en el que dicho cáncer se selecciona de piel, próstata, colorrectal, páncreas, riñón, ovario, mama, hígado, lengua, pulmón y tejido muscular liso.

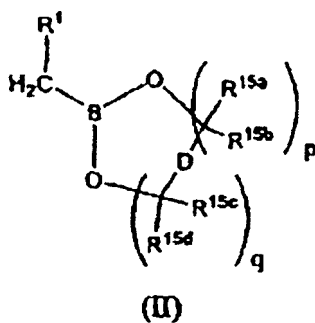
35 En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer, en el que dicho cáncer se selecciona de leucemia, linfoma, linfoma no Hodgkin, mieloma y mieloma múltiple.

40 En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer en un mamífero que tiene o está predispuesto a dicho cáncer en combinación con uno o más agentes antitumorales o anticancerígenos y/o radioterapia.

En otra realización, la presente invención proporciona un método *in vitro* de inhibición de la actividad del factor de transcripción NF- κ B que comprende poner en contacto I κ B, el inhibidor del factor de transcripción NF- κ B, con un compuesto de fórmula (I).

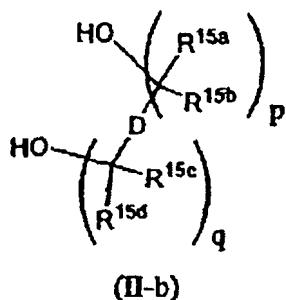
45 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en terapia.

En otra realización, la presente invención proporciona procedimientos para preparar un compuesto de fórmula (II):

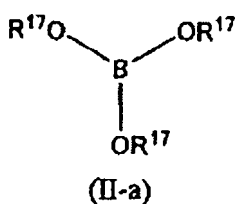


65

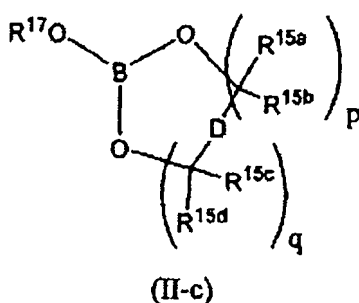
en la que los elementos constituyentes se definen en el presente documento, haciendo reaccionar un diol de fórmula (II-b):



con un trialcoxiborano apropiado de fórmula (II-a):



en la que elementos constituyentes se definen en el presente documento; durante un tiempo y en condiciones adecuados para formar un producto intermedio de fórmula (II-c):

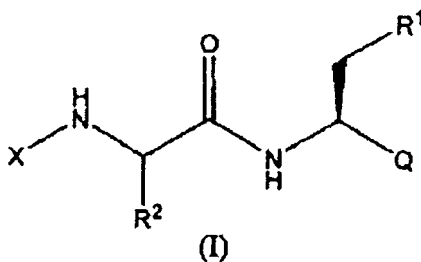


45 y hacer reaccionar el producto intermedio de fórmula (II-c) con o bien i) un reactivo de fórmula $R^1CH_2MX^{hal}$, en el que M es un metal y X^{hal} es un átomo de halógeno o ii) un reactivo de fórmula R^1CH_2Li , durante un tiempo y en condiciones adecuados para formar el compuesto de fórmula (II).

Estas y otras características de los compuestos se expondrán de forma extensa a medida que la descripción continúa.

Descripción de las realizaciones de la invención

La presente invención proporciona, entre otros, compuestos que pueden inhibir la actividad del proteasoma y que pueden usarse para el tratamiento de enfermedades o trastornos relacionados con la actividad del proteasoma. Los compuestos de la invención incluyen compuestos de fórmula (I)



ES 2 330 008 T3

o forma tautomérica, estereoisomérica o de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

- R^1 es alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 o cicloalquilo C_3-C_7 ;
- 5 R^2 es H, $-(CH_2)_aCH_2NHC(=NR^4)NH-Y$, $-(CH_2)_bCH_2CONR^5R^6$, $-(CH_2)_cCH_2N(R^4)CONH_2$, $-(CH_2)_dCH(R^7)NR^9R^{10}$ o $-(CH_2)_eCH(R^7)ZR^8$;
- a, b y c son cada uno, independientemente, 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;
- 10 d y e son cada uno, independientemente, 0, 1, 2, 3 ó 4;
- R^4 es H o alquilo C_1-C_{10} ;
- R^5 y R^6 son cada uno, independientemente, H, alquilo C_1-C_{10} , carbociclilo, heterocarbociclilo o un grupo protector de amino;
- 15 alternativamente, R^5 y R^6 junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocarbociclilo;
- R^7 es H o alquilo C_1-C_{10} ;
- 20 R^8 es H, alquilo C_1-C_{10} , alquil-S(=O)₂-, aril-S(=O)₂-, H₂NS(=O)₂-, -SO₃H o un grupo protector;
- R^9 es H, alquilo C_1-C_{10} , carbociclilo o heterocarbociclilo;
- 25 R^{10} es H, alquilo C_1-C_{10} , carbociclilo, heterocarbociclilo, alquil(C_1-C_{10})-C(=O)-, alqueno(C_2-C_{10})-C(=O)-, alquino(C_2-C_{10})-C(=O)-, carbociclicil-C(=O)-, heterocarbociclicil-C(=O)-, carbociclicilalquil-C(=O)-, heterocarbociclicilalquil-C(=O)-, alquil(C_1-C_{10})-S(=O)₂-, carbociclicil-S(=O)₂-, heterocarbociclicil-S(=O)₂-, carbociclicilalquil-S(=O)₂-, heterocarbociclicilalquil-S(=O)₂-, alquil(C_1-C_{10})-NHC(=O)-, carbociclicil-NHC(=O)-, heterocarbociclicil-NHC(=O)-, carbociclicilalquil-NHC(=O)-, heterocarbociclicilalquil-NHC(=O)-, alquil(C_1-C_{10})-OC(=O)-, carbociclicil-OC(=O)-, heterocarbociclicil-OC(=O)-, carbociclicilalquil-OC(=O)-, heterocarbociclicilalquil-OC(=O)-, alquil(C_1-C_{10})-NH-C(=O)-NHS(=O)₂-, carbociclicil-NH-C(=O)-NHS(=O)₂-, heterocarbociclicil-NH-C(=O)-NHS(=O)₂-, alquil(C_1-C_{10})-S(=O)₂-NH-C(=O)-, carbociclicil-S(=O)₂-NH-C(=O)-, heterocarbociclicil-S(=O)₂-NH-C(=O)- o un grupo protector de amino; en el que R^{10} está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3, R^{23} ;
- 30 R^{10} es H, alquilo C_1-C_{10} , carbociclilo, heterocarbociclilo, alquil(C_1-C_{10})-C(=O)-, alqueno(C_2-C_{10})-C(=O)-, alquino(C_2-C_{10})-C(=O)-, carbociclicil-C(=O)-, heterocarbociclicil-C(=O)-, carbociclicilalquil-C(=O)-, heterocarbociclicilalquil-C(=O)-, alquil(C_1-C_{10})-S(=O)₂-, carbociclicil-S(=O)₂-, heterocarbociclicil-S(=O)₂-, carbociclicilalquil-S(=O)₂-, heterocarbociclicilalquil-S(=O)₂-, alquil(C_1-C_{10})-NHC(=O)-, carbociclicil-NHC(=O)-, heterocarbociclicil-NHC(=O)-, carbociclicilalquil-NHC(=O)-, heterocarbociclicilalquil-NHC(=O)-, alquil(C_1-C_{10})-OC(=O)-, carbociclicil-OC(=O)-, heterocarbociclicil-OC(=O)-, carbociclicilalquil-OC(=O)-, heterocarbociclicilalquil-OC(=O)-, alquil(C_1-C_{10})-NH-C(=O)-NHS(=O)₂-, carbociclicil-NH-C(=O)-NHS(=O)₂-, heterocarbociclicil-NH-C(=O)-NHS(=O)₂-, alquil(C_1-C_{10})-S(=O)₂-NH-C(=O)-, carbociclicil-S(=O)₂-NH-C(=O)-, heterocarbociclicil-S(=O)₂-NH-C(=O)- o un grupo protector de amino; en el que R^{10} está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3, R^{23} ;
- 35 alternativamente, R^9 y R^{10} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R^{23} ;
- Y es H, -CN, -NO₂, -S(=O)₂R¹¹ o un grupo protector de guanidino;
- 40 R^{11} es alquilo C_1-C_6 , arilo o NR¹²R¹³;
- R^{12} y R^{13} son, independientemente, H, alquilo C_1-C_{10} , carbociclilo, heterocarbociclilo o un grupo protector de amino;
- 45 alternativamente, R^{12} y R^{13} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocarbociclilo;
- Z es O, S, Se o Te;
- Q es -B(OH)₂, -B(OR¹⁴)₂ o un éster borónico cíclico en el que dicho éster borónico cíclico contiene desde 2 hasta 20 átomos de carbono, y, opcionalmente, un heteroátomo que puede ser N, S u O;
- 50 R^{14} es H, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo o aralquilo;
- X es R^AC(=O)-, R^ANHC(=O)-, R^AS(=O)₂-, R^AOC(=O)-, R^ASC(=O)- o R^A;
- 55 R^A es alquilo C_1-C_{20} opcionalmente sustituido con R²⁰; alqueno C_2-C_{20} opcionalmente sustituido con R²⁰; alquino C_2-C_{20} opcionalmente sustituido con R²⁰; carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²¹; o heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²¹;
- 60 R^{20} se selecciona del grupo que consiste en:
- CN, halógeno, haloalquil-, alquilo C_1-C_4 , alqueno C_2-C_4 , alquino C_2-C_4 , -CO₂H, -C(=O)CO₂H, -C(=O)NH₂, -C(=O)H, -S(=O)NH₂, -S(=O)₂NH₂, -OH, -SH, -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquilo)₂, -NHC(=O)NH₂, -NH(=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-alquil)_r-OH, -(O-alquil)_r-(O-alquilo), -OR^{20c}, -SR^{20c}, -O-alquil-R^{20c}, -S-alquil-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 sustituido con 1-5 R²¹; y heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²¹;
- 65

ES 2 330 008 T3

- R^{20a} es alquilo C_1-C_{20} , alquenilo C_2-C_{20} o alquinilo C_2-C_{20} ; en el que dicho alquilo, alquenilo o alquinilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, OH, CN, alquilo C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 , alcoxi(C_2-C_8)alcoxilo, arilo, heteroarilo o $-NHR^{20b}$;
- 5 R^{20b} es un grupo protector de amino;
- R^{20c} es carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R^{22} ; o heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R^{22} ;
- 10 R^{21} se selecciona del grupo que consiste en:
 alquilo C_1-C_{20} , alquenilo C_2-C_{20} , alquinilo C_2-C_{20} , $-OR^{21a}$, $-SR^{21a}$, $-CN$, halógeno, haloalquilo, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo), $-N$ (alquilo) $_2$, $-NHC(=O)O$ -alquilo, $-NHC(=O)$ alquilo, $-COOH$, $-C(=O)O$ -alquilo, $-C(=O)$ alquilo, $-C(O)H$, $-S(=O)$ -alquilo, $-S(=O)_2$ -alquilo, $-S(=O)$ -arilo, $-S(=O)_2$ -arilo, carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R^{22} , y heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R^{22} ;
- R^{21a} es H, alquilo C_1-C_{20} , alquenilo C_2-C_{20} , alquinilo C_2-C_{20} , carbociclilo o heterocarbociclilo;
- R^{22} se selecciona del grupo que consiste en:
 20 alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , fenilo, halógeno, haloalquilo, alcoxilo, tioalcoxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, alquil- $OC(=O)$ -, alquil- $C(=O)$ -, aril- $OC(=O)$ -, alquil- $OC(=O)NH$ -, aril- $OC(=O)NH$ -, alquil- $C(=O)NH$ -, alquil- $C(=O)O$ -, (alquil-O) $_r$ -alquilo, HO-(alquil-O) $_r$ -alquil-, $-OH$, $-SH$, $-CN$, $-N_3$, $-CNO$, $-CNS$, alquil- $S(=O)$ -, alquil- $S(=O)_2$ -, $H_2NS(=O)$ - y $H_2NS(=O)_2$ -;
- 25 R^{23} se selecciona del grupo que consiste en:
 alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , F, Cl, Br, I, haloalquilo, $-NH_2$, $-NHR^{23a}$, $-N(R^{23a})_2$, $-N_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-CNO$, $-CNS$, $-C(=O)OR^{23a}$, $-C(=O)R^{23a}$, $-OC(=O)R^{23a}$, $-N(R^{23a})C(=O)R^{23a}$, $-N(R^{23a})C(=O)OR^{23a}$, $-C(=O)N(R^{23a})_2$, ureido, $-OR^{23a}$, $-SR^{23a}$, $-S(=O)$ -(alquilo C_1-C_6), $-S(=O)_2$ -(alquilo C_1-C_6), $-S(=O)$ -arilo, $-S(O)_2$ -arilo, $-S(=O)_2-N(R^{23a})_2$; carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R^{24} ; y heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R^{24} ;
- R^{23a} es H o alquilo C_1-C_6 ;
- 35 alternativamente, dos R^{23a} pueden combinarse, junto con el átomo de N al que están unidos, para formar un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros; y
- R^{24} se selecciona del grupo que consiste en:
 40 alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , fenilo, halógeno, haloalquilo, alcoxilo, tioalcoxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, alquil- $OC(=O)$ -, alquil- $C(=O)$ -, aril- $OC(=O)$ -, alquil- $OC(=O)NH$ -, aril- $OC(=O)NH$ -, alquil- $C(=O)NH$ -, alquil- $C(=O)O$ -, (alquil-O) $_r$ -alquilo, HO-(alquil-O) $_r$ -alquil-, $-OH$, $-SH$, $-CN$, $-N_3$, $-CNO$, $-CNS$, alquil- $S(=O)$ -, alquil- $S(=O)_2$ -, $H_2NS(=O)$ - y $H_2NS(=O)_2$ -; y
- 45 r es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10;
- con la condición de que cuando Q es un éster borónico de 1,1,2,2-tetrametiletanodiol, entonces X no es aralquilo-xicarbonilo;
- 50 con la condición de que cuando Q es un éster borónico de 1,1,2,2-tetrametiletanodiol, y R^1 es cicloalquilo, entonces R^2 no es $-CH_2CONH_2$; y
- con la condición de que cuando X es $R^A C(=O)$ -, R^A es un alquilo de cadena lineal C_4-C_{15} sustituido con R^{20} y R^{20} es $-CN$, $-CO_2H$, $-C(=O)O-R^{20a}$, $-NHS(=O)_2R^{20a}$, $-NHC(=O)R^{20a}$, $-NHR^{20b}$ o ftalimido; entonces R^2 no es $-(CH_2)_a CH_2NHC(=NR^4)NH-Y$, en el que Y es H, $-CN$, $-NO_2$ o un grupo protector de guanidino.
- 55 En realizaciones adicionales, cuando R^2 es $-(CH)_e CH(R^7)ZR^8$, e es 0, R^7 es H, R^8 es alquilo C_1-C_{10} y X es $R^A C(=O)$ -, entonces R^A no es aminoalquil-, alquilaminoalquil-, dialquilaminoalquil- ni ureidoalquil-.
- En algunas realizaciones, R^1 puede ser alquilo C_1-C_4 , y en realizaciones adicionales, R^1 puede ser propilo, tal como 2-propilo.
- 65 En algunas realizaciones, R^2 puede ser $-(CH_2)_a CH_2NHC(=NR^4)NH-Y$, $-(CH_2)_b CH_2CONR^5R^6$, $-(CH_2)_c CH_2N(R^4)CONH_2$, $-(CH_2)_d CH(R^7)NR^9R^{10}$ o $-(CH_2)_e CH(R^7)ZR^8$.
- En algunas realizaciones, R^2 es $-(CH_2)_a CH_2NHC(=NR^4)NH-Y$ y a es 1, 2, 3, 4 ó 5.

ES 2 330 008 T3

En algunas realizaciones, R^2 es $-(CH_2)_dCH_2NHC(=NR^4)NH-Y$ y a es 2.

En algunas realizaciones, R^2 es $-CH_2CH_2CH_2NHC(=NR^4)NH-Y$.

5 En algunas realizaciones, R^2 es $-(CH_2)_dCH(R^7)NR^9R^{10}$ y d es 0, 1 ó 2.

En algunas realizaciones, R^2 es $-(CH_2)_dCH(R^7)NR^9R^{10}$ y d es 0.

En algunas realizaciones, R^2 es $-(CH_2)_dCH(R^7)NR^9R^{10}$ y R^9 es H.

10 En algunas realizaciones, R^2 es $-(CH_2)_dCH(R^7)NR^9R^{10}$.

En algunas realizaciones, R^2 es $-CH(R^7)NR^9R^{10}$.

15 En algunas realizaciones, R^2 es $-CH_2NH-C(=O)OCH_2(C_6H_5)$.

En algunas realizaciones, R^2 es $-(CH_2)_eCH(R^7)ZR^8$ y e es 0, 1 ó 2.

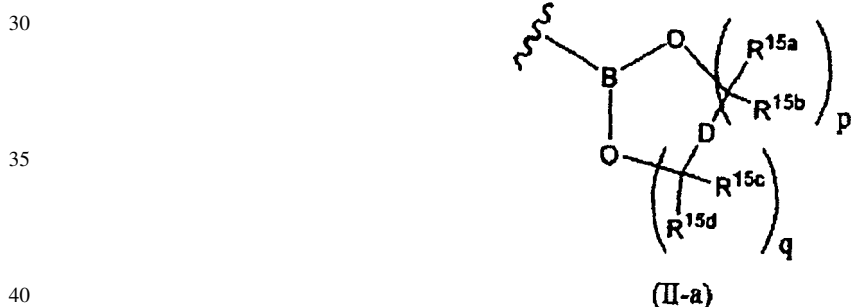
En algunas realizaciones, R^2 es $-(CH_2)_eCH(R^7)ZR^8$ y e es 0.

20 En algunas realizaciones, R^2 es $-(CH_2)_eCH(R^7)ZR^8$.

En algunas realizaciones, R^2 es $-CH(R^7)ZR^8$.

25 En realizaciones adicionales, Z es O.

En realizaciones adicionales, Q tiene la fórmula (II-a):



en la que D , R^{15a} , R^{15b} , R^{15c} , R^{15d} , p y q se definen en el presente documento a continuación.

45 En realizaciones adicionales, Q es $B(OH)_2$ o un éster borónico cíclico en el que dicho éster borónico cíclico contiene desde 6 hasta 10 átomos de carbono y contiene al menos un resto cicloalquilo.

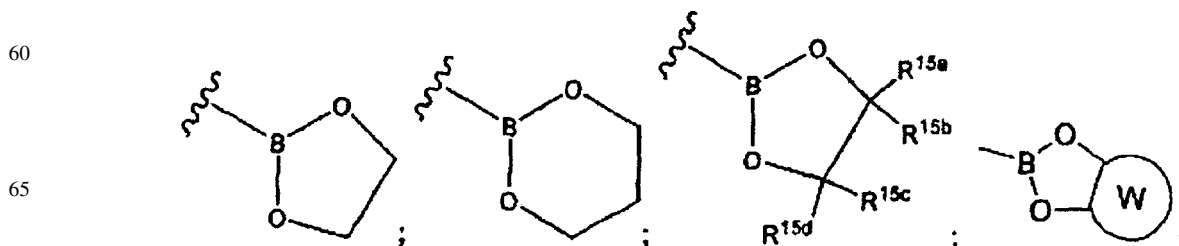
En realizaciones adicionales, Q es $B(OH)_2$.

50 En realizaciones adicionales, Q es éster borónico de pinanodiol.

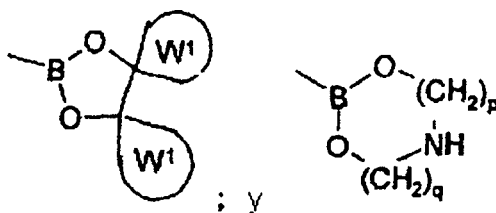
En realizaciones adicionales, Q es éster borónico de biciclohexil-1,1'-diol.

55 En realizaciones adicionales, Q es éster borónico de 1,2-diciclohexil-etano-1,2-diol.

Alternativamente, en algunas realizaciones, Q es $-B(OH)_2$, $-B(OR^{14})_2$,



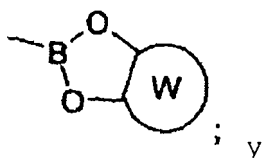
ES 2 330 008 T3



10 en los que:

R^{14} , R^{15a} , R^{15b} , R^{15c} , R^{15d} , W , W^1 , p y q son tal como se definen a continuación en el presente documento.

15 En realizaciones adicionales, Q es:



25 W es un anillo de cicloalquilo C_4 - C_{10} sustituido o no sustituido.

En algunas realizaciones, X es $R^A C(=O)-$.

30 En algunas realizaciones, X es $R^A NHC(=O)-$.

En algunas realizaciones, X es $R^A S(O)_2-$.

35 En algunas realizaciones, R^A es alquilo C_1 - C_{14} sustituido con $-(O\text{-alquilo})_r\text{-OH}$ u $-(O\text{-alquilo})_r\text{-(O-alquilo)}$, en los que r es 1, 2, 3, 4 ó 5.

En algunas realizaciones, R^A es alquilo C_1 - C_{14} sustituido con $-(O\text{-alquilo})_r\text{-OH}$ u $-(O\text{-alquilo})_r\text{-(O-alquilo)}$, en los que r es 1, 2 ó 3.

40 En algunas realizaciones, R^A comprende al menos un grupo $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$.

En algunas realizaciones, R^A es $-\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_r\text{OCH}_3$.

En algunas realizaciones, R^A es $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$.

45 En algunas realizaciones, R^A es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1-5 R^{21} .

En algunas realizaciones, R^A es cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1-5 R^{21} .

50 En algunas realizaciones, R^A es alquilo C_1 - C_{20} ; alqueno C_2 - C_{20} ; o alquino C_2 - C_{20} , cada uno opcionalmente sustituido con R^{20} .

55 En algunas realizaciones, R^A es alquilo C_1 - C_{20} ; alqueno C_2 - C_{20} ; o alquino C_2 - C_{20} , cada uno sustituido con un grupo carbociclilo o un grupo heterocarbociclilo en el que dicho grupo carbociclilo o grupo heterocarbociclilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R^{21} .

En algunas realizaciones, R^A es alquilo C_1 - C_{20} ; alqueno C_2 - C_{20} ; o alquino C_2 - C_{20} , cada uno sustituido con un grupo arilo en el que dicho grupo arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R^{21} .

60 En algunas realizaciones, R^A es alquilo C_1 - C_{20} ; alqueno C_2 - C_{20} ; o alquino C_2 - C_{20} , cada uno sustituido con un grupo heteroarilo en el que dicho grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R^{21} .

En algunas realizaciones, R^A es alquilo C_1 - C_{20} ; alqueno C_2 - C_{20} ; o alquino C_2 - C_{20} , cada uno sustituido con un grupo cicloalquilo en el que dicho grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R^{21} .

65 En algunas realizaciones, R^A es alquilo C_1 - C_{20} ; alqueno C_2 - C_{20} ; o alquino C_2 - C_{20} , cada uno sustituido con un grupo heterocicloalquilo en el que dicho grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R^{21} .

ES 2 330 008 T3

En algunas realizaciones, R^A es alquilo C₁-C₂₀; alqueno C₂-C₂₀; o alquino C₂-C₂₀, cada uno opcionalmente sustituido con R²⁰, en el que R²⁰ se selecciona de CN, halógeno, haloalquilo, -CO₂H, -C(=O)CO₂H, -C(=O)NH₂, -C(=O)H, -S(O)NH₂, -S(O₂)NH₂, -OH, -SH, -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquilo)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}, ftalimido, -(O-alquilo), -(O-alquilo)_r-OH, -(O-alquilo)_r-(O-alquilo), -OR^{20c}, -SR^{20c}, -O-alquilo-R^{20c}, -S-alquilo-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} y -C(=O)NHR^{20c}.

En algunas realizaciones, R² es H y X es (O-alquilo)-(O-alquilo)_r-(alquilo C₁-C₁₄)-C(=O)- o HO-(alquilo-O)_r-(alquilo C₁-C₁₄)-C(=O)-.

En algunas realizaciones, X es R^AC(=O)- y R^A es alquilo C₄-C₁₆.

En algunas realizaciones, X es R^AC(=O)- y R^A es arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R²¹.

En algunas realizaciones, X es R^AC(=O)- y R^A es grupo heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-3 R²¹.

En algunas realizaciones, X es R^AC(=O)-; R^A es fenilo sustituido con un R²¹; y R²¹ es fenoxilo.

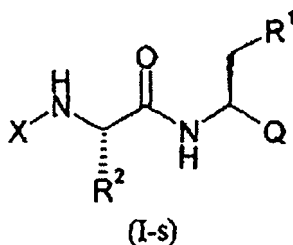
En algunas realizaciones, X es R^AC(=O)-, R^A es alquilo C₁-C₄ sustituido con R²⁰ y R²⁰ es arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R²¹; y aún en realizaciones adicionales arilo está sustituido con al menos un halógeno.

En algunas realizaciones, X es R^AC(=O)-; R^A es alquilo C₁-C₁₄ sustituido con R²⁰; y R²⁰ es -OR^{20a} u -OR^{20c}.

En algunas realizaciones, X es R^AC(=O)-; R^A es alquilo C₁-C₁₄ sustituido con R²⁰; y R²⁰ es heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-3 R²¹.

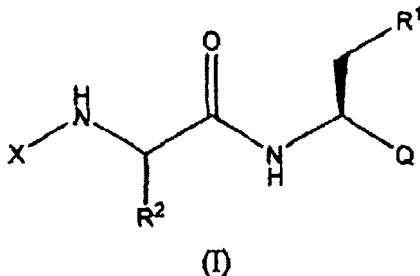
En algunas realizaciones, X es R^AS(O)₂- y R^A es alquilo C₃-C₁₆.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) en la que la estereoquímica es de fórmula (I-s):



o forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I)



o forma tautomérica, estereoisomérica o de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:

R¹ es alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈ o cicloalquilo C₃-C₇;

R² es H, -(CH₂)_aCH₂NHC(=NR⁴)NH-Y, -(CH₂)_bCH₂CONR⁵R⁶, -(CH₂)_cCH₂N(R⁴)CONH₂, -(CH₂)_dCH(R⁷)NR⁹R¹⁰ o -(CH₂)_eCH(R⁷)ZR⁸;

ES 2 330 008 T3

a, b, y c son cada uno, independientemente, 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

d y e son cada uno, independientemente, 0, 1, 2, 3 ó 4;

- 5 R^4 es H o alquilo C_1-C_{10} ;
- R^5 y R^6 son cada uno, independientemente, H, alquilo C_1-C_{10} , carbociclilo, heterocarbociclilo o un grupo protector de amino;
- 10 alternativamente, R^5 y R^6 junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocarbociclilo;
- R^7 es H o alquilo C_1-C_{10} ;
- R^8 es H, alquilo C_1-C_{10} , alquil-S(=O)₂-, aril-S(=O)₂-, H₂NS(=O)₂-, -SO₃H o un grupo protector;
- 15 R^9 es H, alquilo C_1-C_{10} , carbociclilo o heterocarbociclilo;
- R^{10} es H, alquilo C_1-C_{10} , carbociclilo, heterocarbociclilo, alquil(C_1-C_{10})-C(=O)-, carbocicilil-C(=O)-, heterocarbocicilil-C(=O)-, carbocicilalquil-C(=O)-, heterocarbocicilalquil-C(=O)-, alquil(C_1-C_{10})-S(=O)₂-, carbocicilil-S(=O)₂-, heterocarbocicilil-S(=O)₂-, alquil(C_1-C_{10})-NHC(=O)-, carbocicilil-NHC(=O)-, heterocarbocicilil-NHC(=O)-, carbocicilalquil-NHC(=O)-, heterocarbocicilalquil-NHC(=O)-, alquil(C_1-C_{10})-OC(=O)-, carbocicilil-OC(=O)-, heterocarbocicilil-OC(=O)-, carbocicilalquil-OC(=O)-, heterocarbocicilalquil-OC(=O)- o un grupo protector de amino; en el que R^{10} está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R^{23} ;
- 25 alternativamente, R^9 y R^{10} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocarbociclilo;
- Y es -H, -CN, -NO₂, -S(=O)₂R¹¹ o un grupo protector de guanidino;
- 30 R^{11} es alquilo C_1-C_6 , arilo o NR¹²R¹³;
- R^{12} y R^{13} son, independientemente, H, alquilo C_1-C_{10} , carbociclilo, heterocarbociclilo o un grupo protector de amino; alternativamente, R^{12} y R^{13} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocarbociclilo;
- 35 Z es O, S, Se o Te;
- Q es -B(OH)₂, -B(OR¹⁴)₂ o un éster borónico cíclico en el que dicho éster borónico cíclico contiene desde 2 hasta 20 átomos de carbono, y, opcionalmente, un heteroátomo que puede ser N, S u O;
- 40 R^{14} es H, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo o aralquilo;
- X es R^AC(=O)-, R^ANHC(=O)-, R^AS(=O)₂-, R^AOC(=O)-, R^ASC(=O)- o R^A;
- 45 R^A es alquilo C_1-C_{20} opcionalmente sustituido con R²⁰; alqueno C_2-C_{20} opcionalmente sustituido con R²⁰; alquino C_2-C_{20} opcionalmente sustituido con R²⁰; carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²¹; o heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²¹;
- 50 R²⁰ se selecciona del grupo que consiste en:
 -CN, halógeno, haloalquil-, alquilo C_1-C_4 , alqueno C_2-C_4 , alquino C_2-C_4 , -CO₂H, -C(=O)CO₂H, -C(=O)NH₂, -C(=O)H, -S(=O)NH₂, -S(=O)₂NH₂, -OH, -SH, -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquilo)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}, ftalimido, -(O-alquilo)_r, -O-alquil-OH, -(O-alquil)_r-OH, -OR^{20c}, -SR^{20c}, -O-alquil-R^{20c}, -S-alquil-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 sustituido con 1-5 R²¹; y heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²¹;
- 60 R^{20a} es alquilo C_1-C_{20} , alqueno C_2-C_{20} o alquino C_2-C_{20} ; en el que dicho alquilo, alqueno o alquino está opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C_1-C_4 , arilo, heteroarilo o -NHR^{20b};
- R^{20b} es un grupo protector de amino;
- 65 R^{20c} es carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²²; o heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²²;

ES 2 330 008 T3

R²¹ se selecciona del grupo que consiste en:

alquilo C₁-C₂₀, alquenilo C₂-C₂₀, alquinilo C₂-C₂₀, alcoxilo C₁-C₂₀, tioalcoxilo C₁-C₂₀, -OH, -CN, halógeno, haloalquilo, -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquilo)₂, -NHC(=O)O-alquilo, -NHC(=O)alquilo, -C(=O)O-alquilo, -C(=O)alquilo, -S(=O)-alquilo, -S(=O)₂-alquilo, -S(=O)-arilo, -S(=O)₂-arilo, carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²²; y heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²²;

R²² se selecciona del grupo que consiste en:

alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, fenilo, halógeno, haloalquilo, alcoxilo, tioalcoxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, alquil-OC(=O)-, alquil-C(=O)-, aril-OC(=O)-, alquil-OC(=O)NH-, aril-OC(=O)NH-, alquil-C(=O)NH-, alquil-C(=O)O-, (alquil-O)_r-alquilo, HO-(alquil-O)_r-alquil-, -OH, -SH, -CN, -N₃, -CNO, -CNS, alquil-S(=O)-, alquil-S(=O)₂-, H₂NS(=O)- y H₂NS(=O)₂-;

R²³ se selecciona del grupo que consiste en:

alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, F, Cl, Br, I, haloalquilo, -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, ureido, -OR^{23a}, -SR^{23a}, -S(=O)₂-(alquilo C₁-C₆), -S(=O)₂-arilo y -S(=O)₂-N(R^{23a})₂;

R^{23a} es H o alquilo C₁-C₆;

alternativamente, dos R^{23a} pueden combinarse, junto con el átomo de N al que están unidos, para formar un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros; y

r es 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10; y

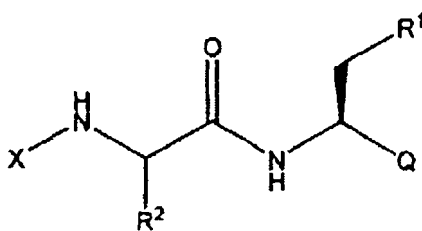
con la condición de que cuando Q es un éster borónico de 1,1,2,2-tetrametiletanol, entonces X no es aralquilo-xicarbonilo;

con la condición de que cuando Q es un éster borónico de 1,1,2,2-tetrametiletanol, y R¹ es cicloalquilo, entonces R² no es -CH₂CONH₂; y

con la condición de que cuando X es R^AC(=O)-, R^A es un alquilo de cadena lineal C₄-C₁₅ sustituido con R²⁰ y R²⁰ es -CN, -CO₂H, -C(=O)O-R^{20a}, -NHS(=O)₂R^{20a}, -NHC(=O)R^{20a}, -NHR^{20b} o ftalimido; entonces R² no es -(CH₂)_aCH₂NHC(=NR⁴)NH-Y, en el que Y es H, -CN, -NO₂ o un grupo protector de guanidino.

En algunas realizaciones, R¹ es 2-propilo; R² es H, -(CH₂)_aCH₂NHC(=NR⁴)NH-Y, -(CH₂)_bCH₂CONR⁵R⁶, -(CH₂)_cCH₂N(R⁴)CONH₂, -(CH₂)_dCH(R⁷)NR⁹R¹⁰ o -(CH₂)_eCH(R⁷)ZR⁸; Q es -B(OH)₂ o éster borónico de pinanodiol; X es R^AC(=O)-; y R^A es alquilo C₄-C₁₆; arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R²¹; o grupo heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-3 R²¹.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I)



o forma tautomérica, estereoisomérica o de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:

R¹ es alquilo C₁-C₈;

R² es -(CH₂)_aCH₂NHC(=NH)NH-Y, -(CH₂)_cCH₂NHCONH₂, -(CH₂)_dCH(R⁷)NR⁹R¹⁰ o -(CH₂)_eCH(R⁷)ZR⁸;

a es 1, 2, 3, 4 ó 5;

c es 1, 2, 3, 4 ó 5;

ES 2 330 008 T3

- d es 0, 1 ó 2;
- e es 0, 1 ó 2;
- 5 R⁷ es H o metilo;
- R⁸ es H, alquilo C₁-C₁₀, -S(=O)₂-alquilo, -S(=O)₂-arilo, -S(=O)₂-NH₂, -SO₃H o un grupo protector;
- Y es -H, -CN, -NO₂, -S(=O)₂R¹¹ o un grupo protector de guanidino;
- 10 R⁹ es H, alquilo C₁-C₁₀, carbociclilo o heterocarbociclilo;
- R¹⁰ es H, alquilo C₁-C₁₀, carbociclilo, heterocarbociclilo, alquil(C₁-C₁₀)-C(=O)-, carbocicilil-C(=O)-, heterocarbocicilil-C(=O)-, carbocicilalquil-C(=O)-, heterocarbocicilalquil-C(=O)-, alquil(C₁-C₁₀)-S(=O)₂-, carbocicilil-S(=O)₂-, heterocarbocicilil-S(=O)₂-, carbocicilalquil-S(=O)₂-, heterocarbocicilalquil-S(=O)₂-, alquil(C₁-C₁₀)-NHC(=O)-, carbocicilil-NHC(=O)-, heterocarbocicilil-NHC(=O)-, carbocicilalquil-NHC(=O)-, heterocarbocicilalquil-NHC(=O)-, alquil(C₁-C₁₀)-OC(=O)-, carbocicilil-OC(=O)-, heterocarbocicilil-OC(=O)-, carbocicilalquil-OC(=O)-, heterocarbocicilalquil-OC(=O)- o un grupo protector de amino; en el que R¹⁰ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R²³;
- 20 alternativamente, R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocarbociclilo;
- R¹¹ es alquilo C₁-C₆, arilo o NR¹²R¹³;
- 25 R¹² y R¹³ son, independientemente, H, alquilo C₁-C₁₀, carbociclilo, heterocarbociclilo o un grupo protector de amino; alternativamente, R¹² y R¹³ junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocarbociclilo;
- Z es O o S;
- 30 Q es -B(OH)₂, -B(OR¹⁴)₂ o un éster borónico cíclico en el que dicho éster borónico cíclico contiene desde 6 hasta 20 átomos de carbono y contiene al menos un resto de cicloalquilo;
- R¹⁴ es H, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo;
- 35 X es R^AC(=O)-, R^ANHC(=O)-, R^AS(=O)₂-, R^AOC(=O)-, R^ASC(=O)- o R^A;
- R^A es alquilo C₁-C₂₀ opcionalmente sustituido con R²⁰; alqueno C₂-C₂₀ opcionalmente sustituido con R²⁰; alquino C₂-C₂₀ opcionalmente sustituido con R²⁰; carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²¹; o heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²¹;
- 40 R²⁰ se selecciona del grupo que consiste en:
- 45 -CN, halógeno, haloalquil-, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, -CO₂H, -C(=O)CO₂H, -C(=O)NH₂, -C(=O)H, -S(=O)NH₂, -S(=O)₂NH₂, -OH, -SH, -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquilo)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}, ftalimido, -(O-alquilo)_r, -O-alquil-OH, -(O-alquil)_r-OH, -OR^{20c}, -SR^{20c}, -O-alquil-R^{20c}, -S-alquil-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 sustituido con 1-5 R²¹; y heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²¹;
- 50 R^{20a} es alquilo C₁-C₂₀, alqueno C₂-C₂₀ o alquino C₂-C₂₀; en el que dicho alquilo, alqueno o alquino está opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C₁-C₄, arilo, heteroarilo o -NHR^{20b};
- 55 R^{20b} es un grupo protector de amino;
- R^{20c} es carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²²; o heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²²;
- 60 R²¹ se selecciona del grupo que consiste en:
- 65 alquilo C₁-C₂₀, alqueno C₂-C₂₀, alquino C₂-C₂₀, alcoxilo C₁-C₂₀, tioalcoxilo C₁-C₂₀, -OH, -CN, halógeno, haloalquilo, -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquilo)₂, -NHC(=O)O-alquilo, -NHC(=O)alquilo, -C(=O)O-alquilo, -C(=O)alquilo, -S(=O)-alquilo, -S(=O)₂-alquilo, -S(=O)-arilo, -S(=O)₂-arilo, carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²², y heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²²;

ES 2 330 008 T3

R²² se selecciona del grupo que consiste en:

alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-₁₀, fenilo, halógeno, haloalquilo, alcoxilo, tioalcoxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, alquil-OC(=O)-, alquil-C(=O)-, aril-OC(=O)-, alquil-OC(=O)NH-, aril-OC(=O)NH-, alquil-C(=O)NH-, alquil-C(=O)O-, (alquil-O)_r-alquilo, HO-(alquil-O)_r-alquil-, -OH, -SH, -CN, -N₃, -CNO, -CNS, alquil-S(=O)-, alquil-S(=O)₂-, H₂NS(=O)- y H₂NS(=O)₂-;

R²³ se selecciona del grupo que consiste en:

alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, F, Cl, Br, I, haloalquilo, -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, ureido, -OR^{23a}, -SR^{23a}, -S(=O)₂-(alquilo C₁-C₆), -S(=O)₂-arilo y -S(=O)₂-N(R^{23a})₂;

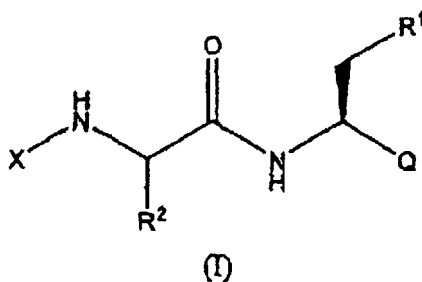
R^{23a} es H o alquilo C₁-C₆;

alternativamente, dos R^{23a} pueden combinarse, junto con el átomo de N al que están unidos, para formar un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros; y

r es 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10;

con la condición de que cuando X es R^AC(=O)-, R^A es un alquilo de cadena lineal C₄-C₁₅ sustituido con R²⁰ y R²⁰ es -CN, -CO₂H, -C(=O)O-R^{20a}, -NHS(=O)₂R^{20a}, -NHC(=O)R^{20a}, -NHR^{20b} o ftalimido; entonces R² no es -(CH₂)_aCH₂NHC(=NR⁴)NH-Y, en el que Y es H, -CN, -NO₂ o un grupo protector de guanidino.

En realizaciones adicionales, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I)



o forma tautomérica, estereoisomérica o de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:

R¹ es alquilo C₁-C₄;

R² es -(CH₂)_aCH₂NHC(=NH)NH-Y, -(CH₂)_cCH₂NHCONH₂ o -(CH₂)_dCH(R⁷)NR⁹R¹⁰;

a es 1, 2 ó 3;

c es 1, 2 ó 3;

d es 0 ó 1;

R⁷ es H o metilo;

R⁹ es H o alquilo C₁-C₁₀;

R¹⁰ es H, alquilo C₁-C₁₀ o un grupo protector de amino;

Y es H, CN o NO₂;

Q es -B(OH)₂, éster borónico de pinanodiol, éster borónico de biciclohexil-1,1'-diol o éster borónico de 1,2-diciclohexil-etano-1,2-diol;

X es R^AC(=O)-, R^ANHC(=O)-, R^AS(=O)₂-, R^AOC(=O)-, R^ASC(=O)- o R^A;

R^A es alquilo C₁-C₂₀ opcionalmente sustituido con R²⁰; alquenilo C₂-C₂₀ opcionalmente sustituido con R²⁰; alquinilo C₂-C₂₀ opcionalmente sustituido con R²⁰; carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²¹; o heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²¹;

ES 2 330 008 T3

R²⁰ se selecciona del grupo que consiste en:

-CN, halógeno, haloalquil-, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, -CO₂H, -C(=O)CO₂H, -C(=O)NH₂, -C(=O)H, -S(=O)NH₂, -S(=O)₂NH₂, -OH, -SH, -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquilo)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}, ftalimido, -(O-alquilo)_r, -O-alquil-OH, -(O-alquil)_r-OH, -OR^{20c}, -SR^{20c}, -O-alquil-R^{20c}, -S-alquil-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 sustituido con 1-5 R²¹; y heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²¹;

R^{20a} es alquilo C₁-C₂₀, alquenilo C₂-C₂₀ o alquinilo C₂-C₂₀; en el que dicho alquilo, alquenilo o alquinilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C₁-C₄, arilo, heteroarilo o -NHR^{20b};

R^{20b} es un grupo protector de amino;

R^{20c} es carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²²; o heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²²;

R²¹ se selecciona del grupo que consiste en:

alquilo C₁-C₂₀, alquenilo C₂-C₂₀, alquinilo C₂-C₂₀, alcoxilo C₁-C₂₀, tioalcoxilo C₁-C₂₀, -OH, -CN, halógeno, haloalquilo, -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquilo)₂, -NHC(=O)O-alquilo, -NHC(=O)alquilo, -C(=O)O-alquilo, -C(=O)alquilo, -S(=O)-alquilo, -S(=O)₂-alquilo, -S(=O)-arilo, -S(=O)₂-arilo, carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²², y heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²²;

R²² se selecciona del grupo que consiste en:

alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, fenilo, halógeno, haloalquilo, alcoxilo, tioalcoxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, alquil-OC(=O)-, alquil-C(=O)-, aril-OC(=O)-, alquil-OC(=O)NH-, aril-OC(=O)NH-, alquil-C(=O)NH-, alquil-C(=O)O-, (alquil-O)_r-alquilo, HO-(alquil-O)_r-alquil-, -OH, -SH, -CN, -N₃, -CNO, -CNS, alquil-S(=O)-, alquil-S(=O)₂-, H₂NS(=O)- y H₂NS(=O)₂-; y

r es 2, 3, 4 ó 5;

con la condición de que cuando X es R^AC(=O)-, R^A es un alquilo de cadena lineal C₄-C₁₅ sustituido con R²⁰ y R²⁰ es -CN, -CO₂H, -C(=O)O-R^{20a}, -NHS(=O)₂R^{20a}, -NHC(=O)R^{20a}, -NH₂R^{20b} o ftalimido; entonces R² no es -(CH₂)_aCH₂NHC(=NR⁴)NH-Y, en el que Y es H, -CN o -NO₂.

Aún en realizaciones adicionales, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o forma tautomérica, estereoisomérica o de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R¹ es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇;

R² es -CH₂NH₂ o -CH₂NR⁹R¹⁰;

R⁹ es H o alquilo C₁-C₁₀;

R¹⁰ es H, alquilo C₁-C₁₀, carbociclilo, heterocarbociclilo, alquil(C₁-C₁₀)-C(=O)-, carbocicilil-C(=O)-, heterocarbocicilil-C(=O)-, carbocicilalquil-C(=O)-, heterocarbocicilalquil-C(=O)-, alquil(C₁-C₁₀)-S(=O)₂-, carbocicilil-S(=O)₂-, heterocarbocicilil-S(=O)₂-, carbocicilalquil-S(=O)₂-, heterocarbocicilalquil-S(=O)₂-, alquil(C₁-C₁₀)-NHC(=O)-, carbocicilil-NHC(=O)-, heterocarbocicilil-NHC(=O)-, carbocicilalquil-NHC(=O)-, heterocarbocicilalquil-NHC(=O)-, alquil(C₁-C₁₀)-OC(=O)-, carbocicilil-OC(=O)-, heterocarbocicilil-OC(=O)-, carbocicilalquil-OC(=O)-, heterocarbocicilalquil-OC(=O)- o un grupo protector de amino; en el que R¹⁰ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3, R²³;

alternativamente, R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocarbociclilo;

Q es -B(OH)₂, -B(OR¹⁴)₂ o un éster borónico cíclico en el que dicho éster borónico cíclico contiene desde 2 hasta 20 átomos de carbono, y, opcionalmente, un heteroátomo que puede ser N, S u O;

R¹⁴ es H, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo o aralquilo;

X es R^AC(=O)-, R^ANHC(=O)-, R^AS(=O)₂-, R^AOC(=O)-, R^ASC(=O)- o R^A;

R^A es alquilo C₁-C₂₀ opcionalmente sustituido con R²⁰; alquenilo C₂-C₂₀ opcionalmente sustituido con R²⁰; alquinilo C₂-C₂₀ opcionalmente sustituido con R²⁰; carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²¹; o heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²¹;

ES 2 330 008 T3

- R²⁰** se selecciona del grupo que consiste en:
- 5 -CN, halógeno, haloalquil-, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, -CO₂H, -C(=O)CO₂H, -C(=O)NH₂, -C(=O)H, -S(=O)NH₂, -S(=O)₂NH₂, -OH, -SH, -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquilo)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)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-alquilo)_r, -O-alquil-OH, -(O-alquil)_r-OH, -OR^{20c}, -SR^{20c}, -O-alquil-R^{20c}, -S-alquil-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 sustituido con 1-5 R²¹; y heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²¹;
- 10 **R^{20a}** es alquilo C₁-C₂₀, alquenilo C₂-C₂₀ o alquinilo C₂-C₂₀; en el que dicho alquilo, alquenilo o alquinilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C₁-C₄, arilo, heteroarilo o -NHR^{20b};
- R^{20b}** es un grupo protector de amino;
- 15 **R^{20c}** es carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²²; o heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²²;
- R²¹** se selecciona del grupo que consiste en:
- 20 alquilo C₁-C₂₀, alquenilo C₂-C₂₀, alquinilo C₂-C₂₀, alcoxilo C₁-C₂₀, tioalcoxilo C₁-C₂₀, -OH, -CN, halógeno, haloalquilo, -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquilo)₂, -NHC(=O)O-alquilo, -NHC(=O)alquilo, -C(=O)O-alquilo, -C(=O)alquilo, -S(=O)-alquilo, -S(=O)₂-alquilo, -S(=O)-arilo, -S(=O)₂-arilo, carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²², y heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²²;
- 25 **R²²** se selecciona del grupo que consiste en:
- alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, fenilo, halógeno, haloalquilo, alcoxilo, tioalcoxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, alquil-OC(=O)-, alquil-C(=O)-, aril-OC(=O)-, alquil-OC(=O)NH-, aril-OC(=O)NH-, alquil-C(=O)NH-, alquil-C(=O)O-, (alquil-O)_r-alquilo, HO-(alquil-O)_r-alquil-, -OH, -SH, -CN, -N₃, -CNO, -CNS, alquil-S(=O)-, alquil-S(=O)₂-, H₂NS(=O)- y H₂NS(=O)₂-;
- 30 **R²³** se selecciona del grupo que consiste en:
- alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, F, Cl, Br, I, haloalquilo, -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, ureido, -OR^{23a}, -SR^{23a}, -S(=O)₂-(alquilo C₁-C₆), -S(=O)₂-arilo y -S(=O)₂-N(R^{23a})₂;
- 35 **R^{23a}** es H o alquilo C₁-C₆;
- alternativamente, dos R^{23a} pueden combinarse, junto con el átomo de N al que están unidos, para formar un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros; y
- r** es 2, 3, 4 ó 5.
- 45 Aún en realizaciones adicionales, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) o forma tautomérica, estereoisomérica o de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:
- R¹** es alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈ o cicloalquilo C₃-C₇;
- 50 **R²** es H;
- Q** es -B(OH)₂, -B(OR¹⁴)₂ o un éster borónico cíclico en el que dicho éster borónico cíclico contiene desde 2 hasta 20 átomos de carbono, y, opcionalmente, un heteroátomo que puede ser N, S u O;
- 55 **R¹⁴** es H, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo o aralquilo;
- X** es R^AC(=O)-, R^ANHC(=O)-, R^AS(=O)₂-, R^AOC(=O)-, R^ASC(=O)- o R^A;
- R^A** es alquilo C₁-C₂₀ opcionalmente sustituido con R²⁰; alquenilo C₂-C₂₀ opcionalmente sustituido con R²⁰; alquinilo C₂-C₂₀ opcionalmente sustituido con R²⁰; carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²²; o heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²²;
- 60 **R²⁰** se selecciona del grupo que consiste en:
- 65 -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}, ftalimido, -(O-alquilo)_r, -O-alquil-OH, -(O-alquil)_r-OH, -OR^{20c}, -SR^{20c}, -O-alquil-R^{20c}, -S-alquil-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 sustituido con 1-5 R²²; y heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²²;

ES 2 330 008 T3

R^{20a} es alquilo C₁-C₂₀, alquenilo C₂-C₂₀ o alquinilo C₂-C₂₀; en el que dicho alquilo, alquenilo o alquinilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C₁-C₄, arilo, heteroarilo o -NHR^{20b};

R^{20b} es un grupo protector de amino;

R^{20c} es carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²²; o heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²²;

R²² se selecciona del grupo que consiste en:

alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, fenilo, halógeno, haloalquilo, alcoxilo, tioalcoxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, alquil-OC(=O)-, alquil-C(=O)-, aril-OC(=O)-, alquil-OC(=O)NH-, aril-OC(=O)NH-, alquil-C(=O)NH-, alquil-C(=O)O-, (alquil-O)_r-alquilo, HO-(alquil-O)_r-alquil-, -OH, -SH, -CN, -N₃, -CNO, -CNS, alquil-S(=O)-, alquil-S(=O)₂-, H₂NS(=O)- y H₂NS(=O)₂-; y

r es 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10.

Aún en realizaciones adicionales:

X es R^AC(=O)-, R^ANHC(=O)-, R^AS(O)₂- o R^A; R^A es alquilo C₁-C₁₄ opcionalmente sustituido con R²⁰; R²⁰ es -(O-alquil)_r-OH u -(O-alquil)_r-(O-alquilo); y r es 1, 2, 3, 4 ó 5. En realizaciones adicionales, el O-alquilo es metoxilo, etoxilo o propoxilo.

Aún en realizaciones adicionales, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) o formas tautoméricas, estereoisoméricas o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

R¹ es 2-propilo;

R² es -CH₂CH₂CH₂NHC(=NH)NH-NO₂, -CH₂CH₂CH₂NHC(=O)NH₂, -CH(CH₃)OH, -CH₂CONH₂, -CH₂NH₂ o -CH₂NR⁹R¹⁰;

R⁹ es H;

R¹⁰ es metil-C(=O)-, etil-C(=O)-, propil-C(=O)-, butil-C(=O)-, pentil-C(=O)-, 2-(etoxicarbonil)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-dimetoxi-bencil-C(=O)-, 3-piridinil-C(=O)-, 2-(hidroxi)-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)-, 4-(tetrazol-5-il)fenil-C(=O)-, (5-tetrazolil)CH₂-C(=O)-, N-H₃CSO₂-piperidinil-C(=O)-, butil-OC(=O)-, (bencil)-OC(=O)-, (9-fluorenilmetil)-OC(=O)-, pentil-NHC(=O)-, propil-NHC(=O)-, fenil-NHC(=O)-, 4-metil-fenil-NHC(=O)-, metil-S(=O)₂-, 4-fluoro-fenil-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- y (4-metil-fenil)-S(=O)₂NHC(=O)-,

alternativamente, R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de N al que están unidos forman pirrolilo o pirazolilo;

Q es -B(OH)₂, éster borónico de pinanodiol, éster borónico de biciclohexil-1,1'-diol o éster borónico de 1,2-diciclohexil-etano-1,2-diol;

X es R^AC(=O)-, R^ANHC(=O)-, R^AS(=O)₂- o R^AOC(=O)-;

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

alquilo C₁₋₃ sustituido con R²¹;

alquenil C₂-C₁₀ sustituido con R²⁰;

ciclopropilo sustituido con 0-3 R²¹;

ciclopentilo sustituido con 0-2 R²¹;

ciclohexilo sustituido con 0-2 R²¹;

fenilo sustituido con 0-3 R²¹;

ES 2 330 008 T3

naftil- sustituido con 0-2 R²¹;

pirazinilo sustituido con 0-1 R²¹;

5 quinolinilo sustituido con 0-1 R²¹;

imidazolilo sustituido con 0-1 R²¹;

tetrahidrofurano sustituido con 0-1 R²¹;

10 oxotiazolidinilo sustituido con 0-1 R²¹;

benzotiazolilo sustituido con 0-1 R²¹;

15 tiazolilo sustituido con 0-2 R²¹;

furano sustituido con 0-2 R²¹;

pirrolidinilo sustituido con 0-1 R²¹;

20 piperidinilo sustituido con 0-1 R²¹;

piperazinilo sustituido con 0-1 R²¹; o

25 piridinilo sustituido con 0-1 R²¹;

R²⁰ se selecciona del grupo que consiste en:

30 hidroxil-, metoxil-, etoxil-, propoxil-, butoxil-, pentoxil-, hexiloxil-, heptiloxil-, octiloxil-, metoxietoxil-, metoxietoxi-
etoxil-, metil-S-, etil-S-, octil-S-, metil-C(=O)S-, (acetilamino)metil-S-, amino-, metilamino-, dimetilami-
no-, metil-C(=O)-, fenil-C(=O)-, (H₃CSO₂)fenil-C(=O)-, tiofenil-C(=O)-, metil-OC(=O)-, etil-OC(=O)-, butil-
OC(=O)NH-, metil-C(=O)NH-, metoxietoxi-metil-C(=O)NH-, H₂NC(=O)-, metil-NHC(=O)-, etil-NHC
(=O)-, propil-NHC(=O)-, fenil-NHC(=O)-, H₂NC(=O)NH-, H₂NS(=O)₂-, octil-S(=O)₂-, fenil-S(=O)₂-, metil-
35 fenil-S(=O)₂-, tiofenil-S(=O)₂-, ciclopentil-, ciclohexil-, cicloheptil-, adamantil-, bicicloheptanil-, ciclopente-
nil-, fenil-, metoxi-fenil-, metil-fenil-, dimetil-fenil-, etil-fenil-, propil-fenil-, butil-fenil-, fluoro-fenil-, difluoro-
fenil-, cloro-fenil-, bromo-fenil-, yodo-fenil-, dimetilamino-fenil-, ciclohexiloxil-, 2-isopropil-5-metil-ciclohe-
xiloxil-, naftil-, metoxinaftil-, naftiloxil-, fenoxil-, (metil-fenil)oxil-, (etil-fenil)oxil-, (propil-fenil)oxil-, (butil-fe-
nil)oxil-, (fluoro-fenil)oxil-, (cloro-fenil)oxil-, (bromo-fenil)oxil-, naftil-S-, bencil-S-, (metil-fenil)metil-S-, piri-
midinil-S-, piperidinil-, N-metil-piperidinil-, N-propil-piperidinil-, ftalimido-, tiofenil-, metil-tiofenil-, imida-
40 zolil-, furanil-, tetrazolil-, oxopirrolidinil-, indolil- y metil-indolil-; y

R²¹ se selecciona del grupo que consiste en:

45 metil-, etil-, propil-, butil-, pentil-, hexil-, heptil-, etenil-, propenil-, butenil-, metoxil-, etoxil-, propoxil-, feno-
xi-, fluoro-, cloro-, bromo-, metil-C(=O)-, butil-OC(=O)-, butil-OC(=O)NH-, fenil-, metoxifenil-, fluorofenil-,
clorofenil-, bromofenil-, pirrolil- y piridinil-.

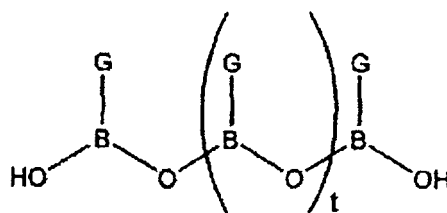
50 Se aprecia que ciertas características de la invención, que se describen, por claridad, en el contexto de realizaciones
separadas, pueden proporcionarse también en combinación en una única realización. Por el contrario, diversas caracte-
rísticas de la invención que se describen, por brevedad, en el contexto de una única realización, pueden proporcionarse
también por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

55 Tal como se usa en el presente documento, la expresión “ácido borónico” se refiere a un compuesto que contiene
un resto B(OH)₂. En algunas realizaciones, los compuestos de ácido borónico pueden formar anhídridos oligoméricos
mediante deshidratación del resto borónico. Por ejemplo, Snyder, *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 1958, 80, 3611 notifican
ácidos arilborónicos oligoméricos. Por tanto, a menos que se indique lo contrario, “ácido borónico” o una fórmula quí-
mica que contiene un resto -B(OH)₂, pretende englobar ácidos borónicos libres, anhídridos oligoméricos, incluyendo
pero sin limitarse a, dímeros, trímeros, tetrámeros y mezclas de los mismos.

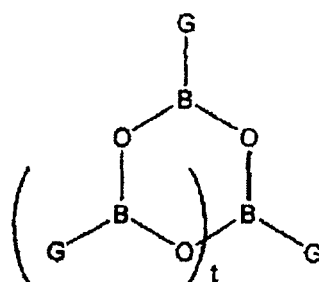
60 Tal como se usa en el presente documento, “anhídrido de ácido borónico” o “anhídrido borónico” se refiere a un
compuesto formado por la combinación de dos o más moléculas de un compuesto de ácido borónico de fórmula (I),
con pérdida de una o más moléculas de agua de los restos de ácido borónico. Cuando se pone en contacto con agua, el
compuesto de anhídrido de ácido borónico puede hidratarse para liberar compuesto de ácido borónico libre. En algunas
realizaciones, la estructura del anhídrido de ácido borónico puede contener dos, tres, cuatro o más unidades de ácido
65 borónico y puede tener una configuración lineal o cíclica. En algunas realizaciones, el compuesto de anhídrido de
ácido borónico existe sustancialmente en una única forma oligomérica; sin embargo, los anhídridos de ácido borónico
engloban también mezclas de diferentes anhídridos de ácidos borónicos oligoméricos así como ácidos borónicos libres.

ES 2 330 008 T3

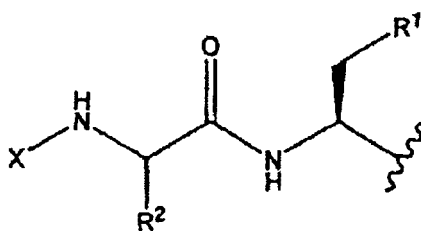
Ejemplos no limitativos de anhídridos de ácidos borónicos de la invención incluyen compuestos de fórmula (II) y (III) en las que G es un resto de fórmula (IV) y t es de 0 a 10, o 1, 2, 3 ó 4.



(II)



(III)



(IV)

40
45
50

En algunas realizaciones, al menos aproximadamente el 80% de ácido borónico presente en un compuesto de anhídrido de ácido borónico existe en una única forma de anhídrido oligomérico. En realizaciones adicionales, al menos aproximadamente el 85, aproximadamente el 90, aproximadamente el 95 o aproximadamente el 99% del ácido borónico presente en el anhídrido de ácido borónico existe en una única forma de anhídrido oligomérico. En algunas realizaciones, el compuesto de anhídrido de ácido borónico consiste esencialmente en un único anhídrido de ácido borónico oligomérico. Aún en realizaciones adicionales, el compuesto de anhídrido de ácido borónico consiste en un único anhídrido de ácido borónico oligomérico. En realizaciones adicionales, el compuesto de anhídrido de ácido borónico contiene una boroxina de fórmula (III), en la que t es 1.

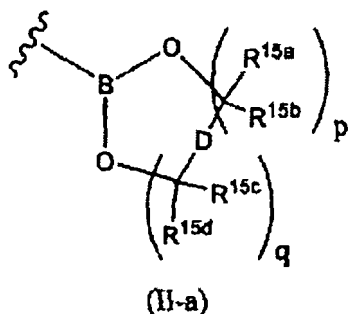
55

Los compuestos de anhídrido de ácido borónico pueden prepararse a partir del correspondiente compuesto de ácido borónico mediante exposición a condiciones de deshidratación, incluyendo, por ejemplo, cristalización, liofilización, exposición a calor y/o exposición a un agente de secado. Algunos disolventes de cristalización adecuados incluyen acetato de etilo, diclorometano, hexanos, éter, benceno, acetonitrilo, etanol y mezclas de los mismos.

60
65

Tal como se usa en el presente documento, la expresión “éster borónico” o “éster de ácido borónico” se refiere a un derivado de éster de un compuesto de ácido borónico. Tal como se usa en el presente documento, “éster borónico cíclico” pretende significar un resto borónico cíclico estable de fórmula general -B(OR)(OR) en la que los dos sustituyentes R se unen entre sí formando un resto cíclico (por ejemplo, grupo cicloalquilo de 3 a 10 miembros) opcionalmente sustituido además con uno o más sustituyentes o fusionado con (compartiendo al menos un enlace) uno o más grupos carbocíclico o heterocarbocíclico adicionales. El éster borónico cíclico puede contener desde 2 hasta 20 átomos de carbono, y opcionalmente, un heteroátomo que puede ser N, S u O. Los ésteres borónicos cíclicos se conocen bien en la técnica. Los ejemplos de ésteres borónicos cíclicos incluyen, pero no se limitan a, éster borónico de pinanodiol, éster borónico de pinacol, éster borónico de 1,2-etanodiol, éster borónico de 1,3-propanodiol, éster borónico de 1,2-propanodiol, éster borónico de 2,3-butanodiol, éster borónico de 1,1,2,2-tetrametiletanodiol, éster borónico de 1,2-diisopropiletanodiol, éster borónico de 5,6-decanodiol, éster borónico de 1,2-diciclohexiletanodiol, biciclohexil-1,1'-diol, éster borónico de dietanolamina y éster borónico de 1,2-difenil-1,2-etanodiol.

En algunas realizaciones, el “éster borónico cíclico” tiene la fórmula (II-a):



en la que:

D está ausente o es O, S, NR o $CR^{15e}R^{15f}$;

R^{15a} , R^{15b} , R^{15c} , R^{15d} , R^{15e} , R^{15f} son cada uno, independientemente, H, alquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_7 , arilo o heteroarilo, en el que dicho alquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_7 , arilo o heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 de halógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 , haloalcoxilo C_1-C_4 , OH, amino, alquilamino, dialquilamino, arilo o heteroarilo;

o R^{15a} y R^{15b} junto con los átomos de C a los que están unidos forman cicloalquilo C_3-C_{10} o un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 de halógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 , haloalcoxilo C_1-C_4 , OH, amino, alquilamino, dialquilamino, arilo o heteroarilo;

o R^{15c} y R^{15d} junto con los átomos de C a los que están unidos forman cicloalquilo C_3-C_{10} o un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 de halógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 , haloalcoxilo C_1-C_4 , OH, amino, alquilamino, dialquilamino, arilo o heteroarilo;

o R^{15b} y R^{15c} junto con los átomos de C a los que están unidos y el resto D intermedio forman arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_{10} o un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 de halógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 , haloalcoxilo C_1-C_4 , OH, amino, alquilamino, dialquilamino, arilo o heteroarilo;

R^{16} es H o alquilo C_1-C_6 ; y

p y q son cada uno, independientemente, 1, 2 ó 3.

En algunas realizaciones, D está ausente.

En algunas realizaciones, D es NR^{16} .

En algunas realizaciones, D es NH.

En algunas realizaciones, D es CH_2 .

En algunas realizaciones, R^{15a} y R^{15b} junto con los átomos de C a los que están unidos forman cicloalquilo C_3-C_{10} o un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 de halógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 , haloalcoxilo C_1-C_4 , OH, amino, alquilamino, dialquilamino, arilo o heteroarilo; y R^{15c} y R^{15d} junto con los átomos de C a los que están unidos forman cicloalquilo C_3-C_{10} o un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 de halógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 , haloalcoxilo C_1-C_4 , OH, amino, alquilamino, dialquilamino, arilo o heteroarilo.

En algunas realizaciones, R^{15a} y R^{15b} junto con los átomos de C a los que están unidos forman ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; y R^{15c} y R^{15d} junto con los átomos de C a los que están unidos forman ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

En algunas realizaciones, D está ausente y R^{15b} y R^{15c} junto con los átomos de C a los que están unidos forman arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_{10} o un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 de halógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 , haloalcoxilo C_1-C_4 , OH, amino, alquilamino, dialquilamino, arilo o heteroarilo.

ES 2 330 008 T3

En algunas realizaciones, D está ausente y R^{15b} y R^{15c} junto con los átomos de C a los que están unidos forman cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 de halógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 , haloalcoxilo C_1-C_4 , OH, amino, alquilamino, dialquilamino, arilo o heteroarilo.

5 En algunas realizaciones, D está ausente y R^{15b} y R^{15c} junto con los átomos de C a los que están unidos forman cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 de halógeno o alquilo C_1-C_4 .

En algunas realizaciones, D está ausente y R^{15b} y R^{15c} junto con los átomos de C a los que están unidos forman un grupo cicloalquilo bicíclico C_7-C_{10} opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 de halógeno o alquilo C_1-C_4 .

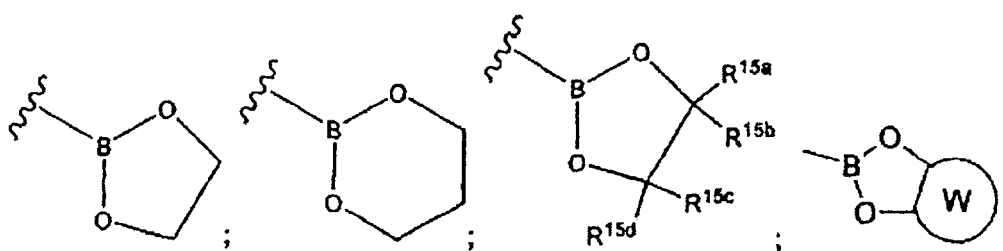
10

En algunas realizaciones, p y q son cada uno 1.

En algunas realizaciones, al menos uno de R^{15a} , R^{15b} , R^{15c} , R^{15d} es distinto de H.

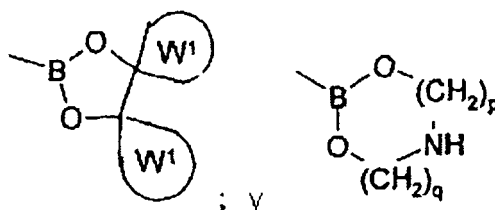
15 Ejemplos adicionales de “ésteres borónicos cíclicos”, tal como se definen en el presente documento, incluyen, ésteres borónicos con las siguientes estructuras:

20



25

30



35

40 en las que: W es un anillo de cicloalquilo C_4-C_{10} sustituido o no sustituido o un anillo de fenilo sustituido o no sustituido; W^1 es, independientemente en cada caso, un anillo de cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido. Los grupos R^{15a} , R^{15b} , R^{15c} , R^{15d} , R^{15e} , R^{15f} , p y q se definen tal como se proporcionaron anteriormente.

45 Tal como se usa en el presente documento, el término “alquilo” o “alquileo” significa que se refiere a un grupo de hidrocarburo saturado que es de cadena lineal o está ramificado. Los grupos alquilo de ejemplo incluyen metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo). Un grupo alquilo puede contener desde 1 hasta 20, desde 2 hasta 20, desde 1 hasta 10, desde 1 hasta 8, desde 1 hasta 6, desde 1 hasta 4 o desde 1 hasta 3 átomos de carbono.

50 Tal como se usa en el presente documento, “alqueno” se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Los grupos alqueno de ejemplo incluyen etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo.

55 Tal como se usa en el presente documento, “alquino” se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono. Los grupos alquino de ejemplo incluyen etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo.

60 Tal como se usa en el presente documento, “haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes de halógeno. Los grupos haloalquilo de ejemplo incluyen CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CCl_3 , $CHCl_2$, C_2Cl_5 . Un grupo alquilo en el que todos los átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de halógeno puede denominarse “perhaloalquilo”. Los grupos perhaloalquilo de ejemplo incluyen CF_3 y C_2F_5 .

65 Tal como se usa en el presente documento, los grupos “carbociclilo” son restos de hidrocarburo cíclico saturados (es decir, que no contienen dobles ni triples enlaces) o insaturados (es decir, que contienen uno o más dobles o triples enlaces). Los grupos carbociclilo pueden ser mono o policíclicos. Los grupos carbociclilo de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, 1,3-ciclopentadienilo, ciclohexenilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, adamantilo, fenilo. Los grupos carbociclilos pueden ser aromáticos (por ejemplo, “arilo”) o no aromáticos (por ejemplo, “cicloalquilo”). En algunas realizaciones, los grupos carbociclilo pueden tener desde 3 hasta 20, de 3 a 10 o de 3 a 7 átomos de carbono.

ES 2 330 008 T3

Tal como se usa en el presente documento, “arilo” se refiere a grupos carbociclilo aromáticos incluyendo hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos tales como, por ejemplo, fenilo, naftilo, antraceno, fenantreno, indanilo, indenilo. En algunas realizaciones, los grupos arilo tienen desde 6 hasta 18 átomos de carbono que forman el anillo.

Tal como se usa en el presente documento, “cicloalquilo” se refiere a grupos carbociclilo no aromáticos incluyendo grupos alquilo, alqueno y alquino ciclados. Los grupos cicloalquilo pueden incluir sistemas de anillos bi o policíclicos. Los grupos cicloalquilo de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, adamantilo. También se incluyen en la definición de cicloalquilo restos que tienen uno o más anillos aromáticos condensados a (es decir, que tienen un enlace en común con) el anillo de cicloalquilo, por ejemplo, benzoderivados de ciclopentano (indanilo), ciclohexano (tetrahidronaftilo). En algunas realizaciones, los grupos cicloalquilo pueden tener 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono que forman el anillo. En algunas realizaciones, los grupos cicloalquilo pueden tener 0, 1 ó 2 dobles o triples enlaces que forman el anillo.

Tal como se usa en el presente documento, los grupos “heterocarbociclilo” pueden ser grupos carbociclilo saturados o insaturados en los que uno o más de los átomos de carbono que forman el anillo del grupo carbociclilo están sustituidos por un heteroátomo tal como O, S o N. Los grupos heterocarbociclilo pueden ser aromáticos (por ejemplo, “heteroarilo”) o no aromáticos (por ejemplo, “heterocicloalquilo”). Los grupos heterocarbociclilo pueden corresponder a grupos heteroarilo hidrogenados y parcialmente hidrogenados. Los grupos heterocarbociclilo pueden contener, además de al menos un heteroátomo, desde 1 hasta 20, de 2 a 10 o de 2 a 7 átomos de carbono y pueden unirse a través de un átomo de carbono o heteroátomo. Los ejemplos de grupos heterocarbociclilo incluyen morfolino, tiomorfolino, piperazino, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 1,3-benzodioxol, benzo-1,4-dioxano, piperidinilo, pirrolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo.

Tal como se usa en el presente documento, los grupos “heteroarilo” son grupos heterocarbociclilo aromáticos e incluyen hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos que tienen al menos un miembro de anillo de heteroátomo tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrolilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, benzotienilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo. En algunas realizaciones, los grupos heteroarilo pueden tener desde 3 hasta 20 átomos de carbono que forman anillo, y en realizaciones adicionales desde 3 hasta 12 átomos de carbono que forman anillo. En algunas realizaciones, los grupos heteroarilo tienen de 1 a 4, de 1 a 3 o de 1 a 2 heteroátomos.

Tal como se usa en el presente documento, “heterocicloalquilo” se refiere a un grupo heterocarbociclilo no aromático incluyendo grupos alquilo, alqueno y alquino ciclados en los que uno o más de los átomos de carbono que forman anillo se sustituye por un heteroátomo tal como un átomo de O, N o S. Los heteroátomos tales como S y N y los átomos de carbono que forman anillo pueden oxidarse adicionalmente en un resto heterocicloalquilo. Por ejemplo, el heteroátomo o átomo de carbono que forman anillo pueden portar uno o dos restos oxo o sulfuro (por ejemplo, $>C=O$, $>S=O$, $>S(=O)_2$, $N \rightarrow O$, etc.). También se incluyen en la definición de heterocicloalquilo restos que tienen uno o más anillos aromáticos condensados (es decir, que tienen un enlace en común con) con el anillo heterocíclico no aromático, por ejemplo ftalimidilo, naftalimidilo, diimidilo piromelítico, ftalanilo y benzoderivados de heterociclos saturados tales como grupos indoleno e isoindoleno. En algunas realizaciones, los grupos heterocicloalquilo tienen de 3 a 20 átomos que forman anillo. En algunas realizaciones, los grupos heterocicloalquilo tienen 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos que forman anillo. En algunas realizaciones, los grupos heterocicloalquilo tienen 0, 1 ó 2 dobles o triples enlaces que forman anillo.

Tal como se usa en el presente documento, “halo” o “halógeno” incluye fluoro, cloro, bromo y yodo.

Tal como se usa en el presente documento, “alcoxilo” se refiere a un grupo -O-alquilo. Los grupos alcoxilo de ejemplo incluyen metoxilo, etoxilo, propoxilo (por ejemplo, n-propoxilo e isopropoxilo), t-butoxilo y similares. En algunas realizaciones, los grupos alcoxilo tienen desde 1 hasta 20, de 1 a 12, de 1 a 8, de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.

Tal como se usa en el presente documento, “alcoxialcoxilo” se refiere a un grupo -O-alquil-O-alquilo.

Tal como se usa en el presente documento, “tioalcoxilo” se refiere a un grupo alcoxilo en el que el átomo de O se sustituye por un átomo de S.

Tal como se usa en el presente documento, “ariloxilo” se refiere a un grupo -O-arilo. Un grupo ariloxilo de ejemplo es fenoxilo.

Tal como se usa en el presente documento, “tioariloxilo” se refiere a un grupo ariloxilo en el que el átomo de O se sustituye por un átomo de S.

ES 2 330 008 T3

Tal como se usa en el presente documento, “aralquilo” se refiere a un resto alquilo sustituido con un grupo arilo. Los grupos aralquilo de ejemplo incluyen grupos bencilo y naftilmetilo. En algunas realizaciones, los grupos aralquilo tienen desde 7 hasta 11 átomos de carbono.

5 Tal como se usa en el presente documento, “amino” se refiere a un grupo $-NH_2$. “Alquilamino” se refiere a un grupo amino sustituido con un grupo alquilo y “dialquilamino” se refiere a un grupo amino sustituido con dos grupos alquilo. Por el contrario, “aminoalquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo amino.

Tal como se usa en el presente documento, “carbonilo” se refiere a $>C=O$.

10

Tal como se usa en el presente documento, “carboxi” o “carboxilo” se refiere a $-COOH$.

Tal como se usa en el presente documento, “hidroxilo” se refiere a $-OH$.

15

Tal como se usa en el presente documento, “mercapto” se refiere a $-SH$.

Tal como se usa en el presente documento, “ureido” se refiere a $-NHCONH_2$.

Tal como se usa en el presente documento, “sulfinilo” se refiere a $>SO$.

20

Tal como se usa en el presente documento, “sulfonilo” se refiere a $>SO_2$.

Tal como se usa en el presente documento, “oxi” se refiere a $-O-$.

25

Los términos químicos anteriores pueden combinarse para referirse a restos que contienen una combinación de grupos químicos. Este término de combinación se lee generalmente de modo que se entienda que un término enumerado es un sustituyente de un término siguiente. Por ejemplo, “alquilcarbonilalqueno” se refiere a un grupo alqueno sustituido con un grupo carbonilo que a su vez está sustituido con un grupo alquilo. Los siguientes términos también pueden dar ejemplos de tales combinaciones.

30

Tal como se usa en el presente documento, “carbociclicualquilo” se refiere a un resto alquilo sustituido con un grupo carbociclico. Los grupos carbociclicualquilo de ejemplo incluyen “aralquilo” (alquilo sustituido con arilo) y “cicloalquilalquilo” (alquilo sustituido con cicloalquilo).

35

Tal como se usa en el presente documento, “carbociclicualqueno” se refiere a un resto alqueno sustituido con un grupo carbociclico. Los grupos carbociclicualqueno de ejemplo incluyen “aralqueno” (alqueno sustituido con arilo) y “cicloalquilalqueno” (alqueno sustituido con cicloalquilo).

40

Tal como se usa en el presente documento, “carbociclicualquino” se refiere a un resto alquino sustituido con un grupo carbociclico. Los grupos carbociclicualquino de ejemplo incluyen “aralquino” (alquino sustituido con arilo) y “cicloalquilalquino” (alquino sustituido con cicloalquilo).

45

Tal como se usa en el presente documento, “heterocarbociclicualquilo” se refiere a un resto alquilo sustituido con un grupo heterocarbociclico. Los grupos heterocarbociclicualquilo de ejemplo incluyen “heteroarilalquilo” (alquilo sustituido con heteroarilo) y “heterocicloalquilalquilo” (alquilo sustituido con heterocicloalquilo).

50

Tal como se usa en el presente documento, “heterocarbociclicualqueno” se refiere a un resto alqueno sustituido con un grupo heterocarbociclico. Los grupos heterocarbociclicualqueno de ejemplo incluyen “heteroarilalqueno” (alqueno sustituido con heteroarilo) y “heterocicloalquilalqueno” (alqueno sustituido con heterocicloalquilo).

55

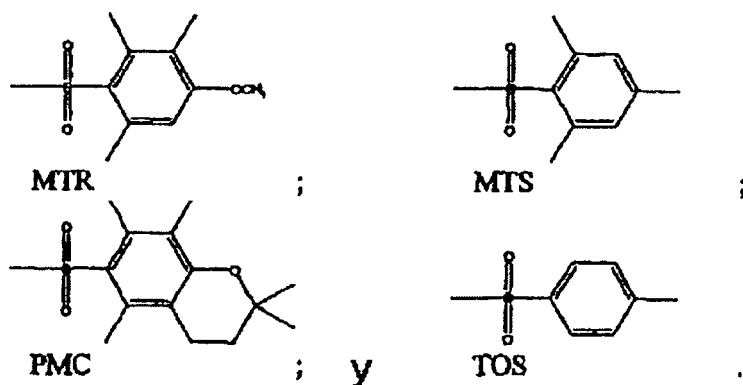
Tal como se usa en el presente documento, “heterocarbociclicualquino” se refiere a un resto alquino sustituido con un grupo heterocarbociclico. Los grupos heterocarbociclicualquino de ejemplo incluyen “heteroarilalquino” (alquino sustituido con heteroarilo) y “heterocicloalquilalquino” (alquino sustituido con heterocicloalquilo).

60

Tal como se usa en el presente documento, la expresión “grupo protector” se refiere a un grupo funcional químico que selectivamente puede agregarse a y retirarse de funcionalidades tales como grupos hidroxilo, grupos amino y grupos carboxilo. Los grupos protectores se introducen normalmente en un compuesto químico para hacer que tal funcionalidad sea inerte frente a las condiciones de reacción química a las que se expone el compuesto. Puede emplearse cualquiera de una variedad de grupos protectores con la presente invención. Un grupo protector de un resto amino puede denominarse un “grupo protector de amino” y un grupo protector de un resto guanidino puede denominarse un “grupo protector de guanidino”. Los grupos protectores de amino y guanidino pueden tener las fórmulas aril- SO_2- , alquil- SO_2- , aril- $C(=O)-$, aralquil- $C(=O)-$, alquil- $C(=O)-$, aril- $OC(=O)-$, aralquil- $OC(=O)-$, alquil- $OC(=O)-$, aril- $NHC(=O)-$, alquil- $NHC(=O)-$, y similares, en los que dichos grupos alquilo, arilo y aralquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los grupos protectores de amino y guanidino de ejemplo también pueden incluir t-butiloxicarbonilo (BOC), fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), benciloxicarbonilo (Cbz) y un grupo ftalimido. Otros grupos protectores

65

incluyen los siguientes restos:



Pueden encontrarse grupos protectores representativos adicionales en T. W. Green y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^a ed., Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999).

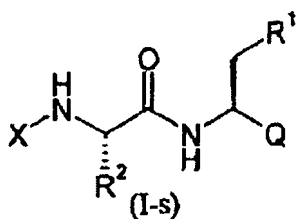
Tal como se usa en el presente documento, “sustituido” indica que al menos un átomo de hidrógeno de un grupo químico se sustituye por un resto distinto de hidrógeno. Los sustituyentes de ejemplo incluyen F, Cl, Br, I, alquilo C₁-C₆, alqueno C₁-C₆, alquino C₁-C₆, haloalquilo, NR^ER^F, N₃, NO₂, CN, CNO, CNS, C(=O)OR^E, R^ECO, R^EC(=O)O, R^ECONR^E, R^ER^FNCO, ureido, OR^E, SR^E, SO₂-alquilo, SO₂-arilo y SO₂-NR^ER^F, en los que R^E y R^F son cada uno, independientemente, H o alquilo C₁-C₆. Alternativamente, R^E y R^F pueden combinarse con el átomo de nitrógeno al que están unidos, para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, por ejemplo pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo y N-metilpiperazinilo. Cuando un grupo químico en el presente documento está “sustituido” puede tener hasta la valencia de sustitución completa, siempre que el compuesto resultante sea un compuesto estable o una estructura estable; por ejemplo, un grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, un grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes, un grupo fenilo puede estar sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes y similares.

Tal como se usa en el presente documento, “grupo saliente” se refiere a cualquier grupo que puede sustituirse por un nucleófilo con sustitución nucleófila. Los grupos salientes de ejemplo incluyen, halógeno (F, Cl, Br, I), hidroxilo, alcoxilo, mercapto, tioalcoxilo, triflato, alquilsulfonilo, alquilsulfonato sustituido, arilsulfonato, arilsulfonato sustituido, heterociclosulfonato o tricloroacetimidato. Los ejemplos representativos incluyen p-(2,4-dinitroanilino)benzenosulfonato, benzenosulfonato, metilsulfonato, p-metilbenzenosulfonato, p-bromobenzenosulfonato, tricloroacetimidato, aciloxilo, 2,2,2-trifluoroetanosulfonato, imidazolsulfonilo y 2,4,6-triclorofenilo.

Tal como se usa en el presente documento “compuesto estable” o “estructura estable” se refiere a un compuesto que sea suficientemente fuerte para resistir el aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción y preferiblemente que puede formularse en un agente terapéutico eficaz. La presente invención se refiere sólo a compuestos estables.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden ser asimétricos (por ejemplo, que tienen uno o más estereocentros). Se proponen todos los estereoisómeros, tales como enantiómeros y diastereómeros, a menos que se indique lo contrario. Los compuestos de la presente invención que contienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente pueden aislarse en formas racémicas u ópticamente activas. Se conocen en la técnica métodos de cómo preparar formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente activos, tales como mediante resolución de mezclas racémicas o mediante síntesis estereoselectiva. También pueden estar presentes muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N, y similares en los compuestos descritos en el presente documento, y todos de tales isómeros estables están contemplados en la presente invención. Se describen isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas.

Además de lo anterior, los compuestos descritos en el presente documento pueden tener centros asimétricos que dan como resultado un enantiómero de un compuesto de fórmula (I) demostrando una actividad biológica superior con respecto al enantiómero opuesto. Las dos configuraciones se consideran parte de la invención. Por ejemplo, el sustituyente R² de un compuesto de fórmula (I) puede existir en una configuración o bien S o bien R. Un ejemplo de una configuración enantiomérica preferida de la invención es un compuesto de fórmula (I-s):



pero no se pretende limitar a este ejemplo. Cuando se requiera, la separación del material racémico puede lograrse mediante métodos conocidos en la técnica.

Los compuestos de la invención también pueden incluir formas tautoméricas, tales como tautómeros ceto-enólicos. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o estéricamente bloqueadas en una forma mediante sustitución apropiada.

5 Los compuestos de la invención también pueden incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los productos intermedios o compuestos finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferente número másico. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

10 La expresión “farmacéuticamente aceptable” se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas, que dentro del alcance del criterio médico responsable, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, según una razón beneficio/riesgo razonable.

15 La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento. Tal como se usa en el presente documento, “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a derivados de los compuestos dados a conocer en los que el compuesto original se modifica convirtiendo un resto de ácido o base existente en su forma de sal. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácido orgánico o mineral de residuos básicos tales como aminas; sales orgánicas o alcalinas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto original formado, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanilico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto original que contiene un resto ácido o básico mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de base o ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o del ácido apropiados en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se encuentran listas de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, pág. 1418 y en Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977).

35 Síntesis

Los compuestos de la invención, incluyendo sales y solvatos de los mismos, pueden prepararse usando técnicas de síntesis orgánica conocidas y pueden sintetizarse según cualquiera de numerosas rutas sintéticas posibles.

40 Las reacciones para preparar compuestos de la invención pueden llevarse a cabo en disolventes adecuados que un experto en la técnica de la síntesis orgánica puede seleccionar fácilmente. Los disolventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los productos intermedios o productos a las temperaturas a las que se llevan a cabo las reacciones, es decir, temperaturas que pueden oscilar desde la temperatura de congelación del disolvente hasta la temperatura de ebullición del disolvente. Una reacción dada puede llevarse a cabo en un disolvente o una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo de la etapa de reacción particular, pueden seleccionarse disolventes adecuados para una etapa de reacción particular.

50 La preparación de los compuestos de la invención puede implicar la protección y desprotección de diversos grupos químicos. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente necesidad de protección y desprotección, y la selección de grupos protectores apropiados. La química de grupos protectores puede encontrarse, por ejemplo, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a ed., Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999).

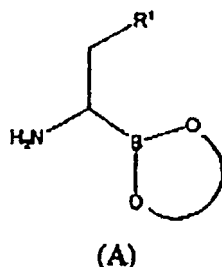
55 Las reacciones pueden monitorizarse según cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, puede monitorizarse la formación de productos mediante medios espectroscópicos, tales como espectroscopía de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ¹H o ¹³C) espectroscopía infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible) o espectrometría de masas, o mediante cromatografía tal como cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) o cromatografía en capa fina.

60 Los compuestos de la invención pueden prepararse según métodos para preparar ácidos aminoborónicos, ésteres de los mismos y compuestos relacionados descritos en la técnica, tales como en la patente estadounidense número 4.537.773 y en la patente estadounidense número 5.614.649. En algunas realizaciones, los presentes compuestos pueden prepararse mediante acoplamiento secuencial de tres componentes fragmento (F1, F2 y F3).

65

Fragmento F1

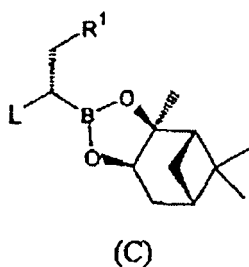
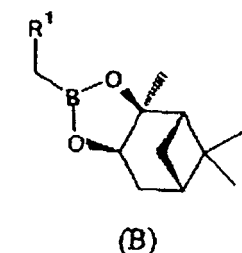
La síntesis de compuestos de la invención puede implicar un fragmento que contiene boro (F1) que tiene una estructura indicada mediante la fórmula (A).



El resto de éster borónico de F1 puede incluir, por ejemplo, un éster de diol tal como se indica mediante el bucle que conecta los átomos de oxígeno en la fórmula (A).

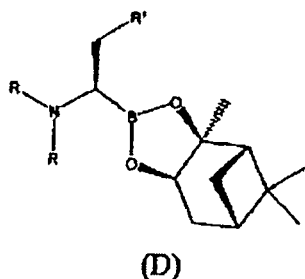
20
25

La estereoquímica en el átomo de carbono alfa con respecto al átomo de boro en la fórmula (A) puede controlarse usando un grupo de éster borónico asimétrico en la preparación de F1. Por ejemplo, los ésteres de pinanodiol de ácido borónico pueden facilitar la preparación del fragmento F1 estereoquímicamente puro o de manera sustancial estereoquímicamente puro. Como ejemplo, el fragmento F1 puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (B) (que muestra un éster borónico de pinanodiol obtenido a partir de (+)-pinanodiol) con una base fuerte (por ejemplo, diisopropilamida de litio o dicitclohexilamida de litio) en presencia de diclorometano o dibromometano, seguido de la adición de un ácido de Lewis, (por ejemplo, $ZnCl_2$, $ZnBr_2$ o $FeCl_3$) para proporcionar un compuesto de fórmula (C) (en el que L es halógeno) que tiene un estereocentro recién introducido en el carbono alfa con respecto al boro.



50
55

El compuesto de fórmula (C) puede hacerse reaccionar a su vez con una amida alcalina (por ejemplo, bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio y bis(trimetilsilil)amida de potasio) u otro nucleófilo que invierta eficazmente el estereocentro recién formado (tal como mediante un mecanismo de tipo SN_2) e introduce un grupo amina (NR_2) en lugar del grupo halógeno (por ejemplo, cloro), formando un compuesto de fórmula (D) (en la que R puede ser, por ejemplo, alquilo, $Si(\text{alquilo})_3$, arilo o aralquilo).



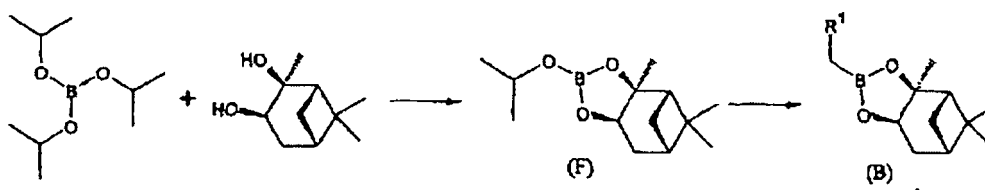
El compuesto de fórmula (D) puede hacerse reaccionar adicionalmente con un agente que puede convertir el grupo NR_2 en NH_2 , o sal del mismo, para formar un fragmento F1 que sustancialmente puede acoplarse con un fragmento adicional a través de la amina. Un agente adecuado para convertir el grupo NR_2 en NH_2 puede ser un ácido prótico tal como HCl, tal como cuando R es un grupo sililo (por ejemplo, trimetilsililo).

5

El compuesto de fórmula (B) también puede prepararse según un procedimiento de dos etapas que implica la reacción de un trialcoxiborano, preferiblemente triisopropoxiborano, con (1S,2S,3R,5S)-(+)-pinanodiol, para dar un producto intermedio de mono-alcoxi[(1S,2S,3R,5S)-(+)-pinanodiol]borano en el que dos de los grupos alcoxi del trialcoxiborano se han sustituido por (1S,2S,3R,5S)-(+)-pinanodiol. Este alcoxiborano de pinanodiol mixto, tras la reacción con el derivado organometálico apropiado, por ejemplo el reactivo de Grignard $\text{R}^1\text{CH}_2\text{MgBr}$ o el alquil-litio $\text{R}^1\text{CH}_2\text{Li}$, da el compuesto (B) con buenos rendimientos y purzas. El procedimiento que parte de triisopropoxiborano para dar el isopropoxiborano de pinanodiol mixto intermedio (F) y los compuestos de fórmula (B) se representan en el siguiente esquema:

15

20



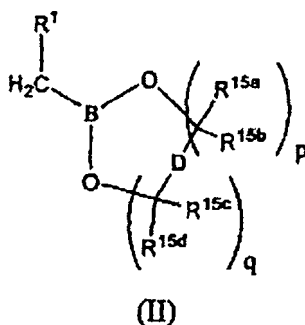
y se da como ejemplo en el ejemplo A.2, en el presente documento.

25

Por consiguiente, la presente invención se refiere además a métodos de preparación de compuestos de fórmula (II):

30

35

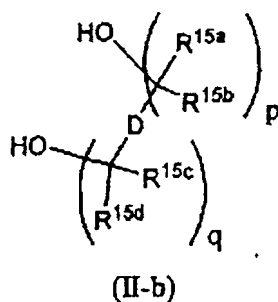


40

en la que los constituyentes variables se definieron anteriormente en el presente documento, mediante el procedimiento de a) hacer reaccionar un diol de fórmula (II-b):

45

50

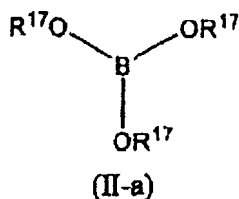


55

con un trialcoxiborano apropiado de fórmula (II-a):

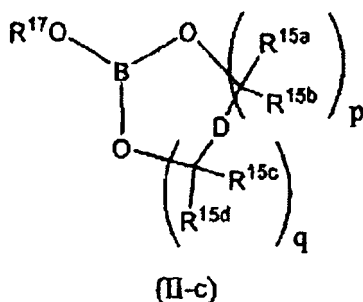
60

65



en la que cada R^{17} es, independientemente, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$;

durante un tiempo y en condiciones adecuados para formar un producto intermedio de trialcoxiborano mixto de fórmula (II-c):



y hacer reaccionar el producto intermedio de fórmula (II-c) con o bien i) un reactivo de fórmula $R^1CH_2MX^{hal}$, en el que M es un metal y X^{hal} es un átomo de halógeno o ii) un reactivo de fórmula R^1CH_2Li , durante un tiempo y en condiciones adecuados para formar el compuesto de fórmula (II).

20 En algunas realizaciones, R^{17} es alquilo C_1-C_4 .

25 En algunas realizaciones, R^{17} es isopropilo.

En algunas realizaciones, el diol de fórmula (II-b) es pinanodiol, pinacol, biciclohexil-1,1'-diol, 1,2-etanodiol, 1,3-propanodiol, 1,2-propanodiol, 2,3-butanodiol, 1,1,2,2-tetrametiletanodiol, 1,2-diisopropiletanodiol, 5,6-decanodiol, 1,2-diciclohexiletanodiol, biciclohexil-1,1'-diol, dietanolamina o 1,2-difenil-1,2-etanodiol.

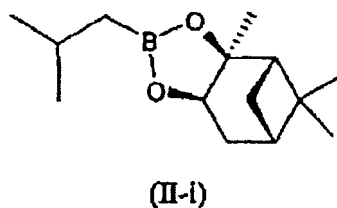
30 En algunas realizaciones, el diol de fórmula (II-b) es pinanodiol.

En algunas realizaciones, la fórmula $R^1CH_2MX^{hal}$ es un reactivo de Grignard.

35 En algunas realizaciones, la fórmula $R^1CH_2MX^{hal}$ es R^1CH_2MgBr .

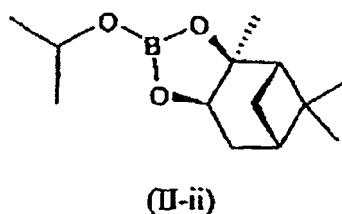
En algunas realizaciones, R^1 es isopropilo.

40 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (II-i):



50 que comprende:

a) hacer reaccionar (1S,2S,3R,5S)-(+)-pinanodiol con triisopropoxiborano durante un tiempo y en condiciones adecuados para formar un producto intermedio de fórmula (II-ii):



65 y b) hacer reaccionar el producto intermedio de fórmula (II-ii) con bromuro de isobutilmagnesio durante un tiempo y en condiciones adecuados para formar el compuesto de fórmula (II-i).

Las etapas de reacción pueden llevarse a cabo en cualquier disolvente adecuado que no reaccione con los reactivos y productos y permita combinar los reactivos a temperaturas reducidas (por ejemplo, temperaturas más bajas que la temperatura ambiente). Los disolventes adecuados incluyen éteres tales como dimetoximetano, tetrahidrofurano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, furano, dietil éter, dimetil éter de etilenglicol, dietil éter de etilenglicol, dimetil éter de dietilenglicol, dietil éter de dietilenglicol, dimetil éter de trietilenglicol, anisol o t-butil metil éter. En algunas realizaciones, el disolvente de éter contiene tetrahidrofurano y/o dietil éter.

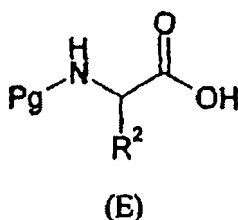
Las reacciones del procedimiento descrito en el presente documento pueden llevarse a cabo a temperaturas apropiadas que puede determinarse fácilmente el experto en la técnica. Las temperaturas de reacción dependerán, por ejemplo, de los puntos de fusión y ebullición de los reactivos y disolvente, si está presente; la termodinámica de la reacción (por ejemplo, puede ser necesario llevar a cabo las reacciones fuertemente exotérmicas a temperaturas reducidas); y la cinética de la reacción (por ejemplo, una alta barrera de energía de activación puede hacer necesarias temperaturas elevadas). “Temperatura elevada” se refiere a temperaturas superiores a la temperatura ambiente (aproximadamente 22°C) y “temperatura reducida” se refiere a temperaturas inferiores a la temperatura ambiente.

En algunas realizaciones, las temperaturas adecuadas son temperaturas reducidas. La reacción del trialcoxiborano y el diol para preparar un producto intermedio de trialcoxiborano mixto puede llevarse a cabo, por ejemplo, a una temperatura de -20 a 10°C. En algunas realizaciones, la reacción del trialcoxiborano y el diol puede llevarse a cabo a 0°C. La reacción del producto intermedio de trialcoxiborano mixto con el reactivo organometálico $R^1CH_2MX^{hal}$ o el reactivo de alquil-litio R^1CH_2Li puede llevarse a cabo, por ejemplo, a una temperatura desde -100 hasta -20°C. En algunas realizaciones, la reacción del producto intermedio trialcoxiborano mixto y $R^1CH_2MX^{hal}$ se lleva a cabo a aproximadamente -78°C.

Las reacciones de los procedimientos descritos en el presente documento pueden llevarse a cabo en aire o bajo una atmósfera inerte. Normalmente, las reacciones que contienen reactivos o productos que son sustancialmente reactivos con el aire pueden llevarse a cabo usando técnicas sintéticas sensibles al aire que el experto en la técnica conoce bien.

B. Fragmento F2

La sección intermedia de los compuestos de la presente invención puede representarse mediante el fragmento F2 que se acopla con el fragmento F1 mediante formación de enlace peptídico para formar un producto intermedio F2-F1. Se conocen bien en la técnica métodos para acoplar compuestos a través de enlaces peptídicos, o enlaces amida, y se describen, por ejemplo, en *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*, vol. 1., ed. Gross, *et al.*, Academic Press, 1979. Un fragmento F2 de ejemplo se proporciona en la fórmula (E) (Pg es un grupo protector de amino, R^2 se define en el presente documento). Adicionalmente, la protección del grupo amino de aminoácidos usando Boc u otros grupos protectores de amino se conoce bien en la técnica.



Están disponibles comercialmente compuestos de fórmula (E) que son aminoácidos o derivados de aminoácido o se preparan mediante métodos rutinarios. Por ejemplo, pueden prepararse aza-serinas generalmente mediante la transposición de Hoffman (reacción de Hoffman) usando, por ejemplo, asparagina en la que la amida de la cadena lateral de asparagina se convierte en una amina (que puede protegerse posteriormente). Se conocen en la técnica métodos para llevar a cabo la transposición de Hoffman, tal como para aminoácidos, y también se proporcionan en los ejemplos a continuación. Adicionalmente, pueden prepararse aza-serinas tal como se da a conocer en Zhang, *et al.* *J. Org. Chem.*, 1997, 62, 6918-6920. Pueden prepararse derivados de Boc-cianoarginina tal como se da a conocer en Wagenaar *et al.*, *J. Org. Chem.* 1993, 58, 4331-4338. Se da a conocer además en el presente documento la síntesis de fragmentos F2 en los que R^2 es $-CH_2CH_2CH_2NHC(=NR^4)NH-Y$, $-CH_2CONR^5R^6$, $-CH_2NHCONR^5R^6$, $-CH_2NR^9R^{10}$ o $-CH(R^7)ZR^8$. Pueden obtenerse fragmentos F2 a partir de fuentes comerciales o pueden prepararse mediante métodos conocidos para un experto en la técnica.

C. Fragmentos F3

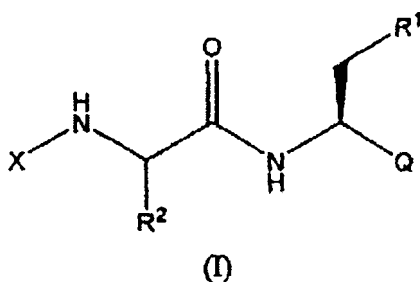
Puede acoplarse un fragmento (F3) adicional al fragmento F2 del producto intermedio F2-F1 mediante cualquiera de diversos medios tales como mediante reacciones de adición o sustitución nucleófila en las que, por ejemplo, F2 contiene un nucleófilo (por ejemplo, amina) y F3 contiene un electrófilo (por ejemplo, CO, SO₂ y similares) y opcionalmente un grupo saliente (por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo y similares). Los fragmentos F3 de ejemplo pueden tener la fórmula R^XCOX^L , $R^XSO_2X^L$, R^XNCO o R^XHCO , (por ejemplo, R^X puede

ser R^A , R^B o R^C tal como se definen en el presente documento y X^L puede ser un grupo saliente). El acoplamiento de R^XCOX^L (tal como cuando X^L es OH) al producto intermedio F2-F1 puede llevarse a cabo según procedimientos habituales para la formación de enlaces peptídicos para preparar compuestos que tienen la fórmula F3-F2-F1 en la que los fragmentos F3 y F2 se acoplan por medio de un enlace amida. En otras realizaciones, F3 y F2 pueden acoplarse mediante un enlace sulfonilamino preparado haciendo reaccionar $R^XSO_2X^L$ con el producto intermedio F2-F1 en el que un resto amino en el producto intermedio F2-F1 desplaza el grupo saliente X^L de $R^XSO_2X^L$. Adicionalmente, la reacción de R^XNCO con un resto amino del producto intermedio F2-F1 puede dar como resultado un enlace urea (-HNCONH-), mientras que la reacción de R^XHCO con un resto amino del producto intermedio F2-F1 seguido de la reducción del resto imina resultante pueden formar un enlace amina. Se conocen en la técnica otros medios de acoplamiento y también son adecuados. Pueden obtenerse fragmentos F3 a partir de fuentes comerciales o pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica.

Pueden prepararse ciertos compuestos de la invención en los que R^2 es $-(CH_2)_dCH(R^7)NR^9R^{10}$ mediante la eliminación de un grupo protector de amino de R^{10} para formar el correspondiente compuesto desprotegido en el que R^{10} es H. Este compuesto desprotegido puede hacerse reaccionar con un reactivo que tiene la fórmula $R^{10a}X^L$, en la que R^{10a} tiene el mismo significado que R^{10} con la excepción de que H y X^L son un grupo saliente tal como halógeno o un derivado de ácido sulfónico, o en la que R^{10a} y X^L tomados juntos representan, por ejemplo, un isocianato de alquilo, carbociclilo o heterocarbociclilo reactivo o un sulfonilisocianato de alquilo, carbociclilo, heterocarbociclilo. Por ejemplo, el compuesto del ejemplo D.26 puede prepararse mediante la desprotección del grupo benciloxicarbonilo del ejemplo D.16.6 para dar el ejemplo D.17, del que puede acilarse posteriormente el nitrógeno de azaserina.

La presente invención proporciona además métodos para preparar compuestos de azaserina (por ejemplo, en los que R^2 es $-CH_2NH_2$) de fórmula I. En general, el grupo azaserina puede generarse mediante la eliminación de un grupo benciloxicarbonilo ($-C(=O)OCH_2(C_6H_5)$) que está unido a uno de los nitrógenos del grupo azaserina (por ejemplo, compuestos de fórmula I en los que R^2 es $-CH_2NR^9R^{10}$ y R^9 es H y R^{10} es $-C(=O)OCH_2(C_6H_5)$). La eliminación del grupo benciloxicarbonilo puede llevarse a cabo mediante el tratamiento con un agente reductor, tal como un reactivo de hidrogenación. En algunas realizaciones, el agente de hidrogenación contiene H_2 que se usa opcionalmente en presencia de un catalizador metálico (por ejemplo, Pd/C al 10%). La hidrogenación puede llevarse a cabo adicionalmente en presencia de un ácido prótico tal como HCl y en un disolvente de hidrogenación adecuado que contiene, por ejemplo, un disolvente de alcohol y/o uno de éter. En algunas realizaciones, el disolvente de hidrogenación contiene un éter tal como 1,4-dioxano. En realizaciones adicionales, el disolvente de hidrogenación contiene un alcohol tal como metanol. En realizaciones adicionales, el disolvente de hidrogenación contiene una mezcla de alcohol y éter. Una preparación de ejemplo de un compuesto de azaserina según este procedimiento se proporciona, por ejemplo, en el ejemplo D.17. Los parámetros de reacción incluyendo temperatura, presión, atmósfera y similares los determina fácilmente un experto en la técnica de síntesis química y puede monitorizarse el avance de la reacción mediante métodos rutinarios incluyendo, por ejemplo, RMN.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I):



en la que:

R^1 es alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 o cicloalquilo C_3-C_7 ;

R^2 es $-CH_2NH_2$;

Q es $-B(OR^{14})_2$ o un éster borónico cíclico en el que dicho éster borónico cíclico contiene desde 2 hasta 20 átomos de carbono, y, opcionalmente, un heteroátomo que puede ser N, S u O;

R^{14} es alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo o aralquilo;

X es $R^AC(=O)-$;

R^A es alquilo C_1-C_{20} opcionalmente sustituido con R^{20} ; alquenilo C_2-C_{20} opcionalmente sustituido con R^{20} ; alquinilo C_2-C_{20} opcionalmente sustituido con R^{20} ; carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R^{21} ; o heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R^{21} ;

ES 2 330 008 T3

R²⁰ se selecciona del grupo que consiste en:

-CN, halógeno, haloalquil-, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, -CO₂H, -C(=O)CO₂H, -C(=O)NH₂, -C(=O)H, -S(=O)NH₂, -S(=O)₂NH₂, -OH, -SH, -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquilo)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)R^{20a}, -NHR^{20b}, ftalimido, -(O-alquilo)_r, -O-alquil-OH, -(O-alquil)_r-OH, -OR^{20c}, -SR^{20c}, -O-alquil-R^{20c}, -S-alquil-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 sustituido con 1-5 R²¹; y heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²¹;

R^{20a} es alquilo C₁-C₂₀, alqueno C₂-C₂₀ o alquino C₂-C₂₀; en el que dicho alquilo, alqueno o alquino está opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C₁-C₄, arilo, heteroarilo o -NHR^{20b};

R^{20b} es un grupo protector de amino;

R^{20c} es carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²²; o heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²²;

R²¹ se selecciona del grupo que consiste en:

alquilo C₁-C₂₀, alqueno C₂-C₂₀, alquino C₂-C₂₀, alcoxilo C₁-C₂₀, tioalcoxilo C₁-C₂₀, -OH, -CN, halógeno, haloalquilo, -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquilo)₂, -NHC(=O)O-alquilo, -NHC(=O)alquilo, -C(=O)O-alquilo, -C(=O)alquilo, -S(=O)-alquilo, -S(=O)₂-alquilo, -S(=O)-arilo, -S(=O)₂-arilo, carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²², y heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²²;

R²² se selecciona del grupo que consiste en:

alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₀, fenilo, halógeno, haloalquilo, alcoxilo, tioalcoxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, alquil-OC(=O)-, alquil-C(=O)-, aril-OC(=O)-, alquil-OC(=O)NH-, aril-OC(=O)NH-, alquil-C(=O)NH-, alquil-C(=O)O-, (alquil-O)_r-alquilo, HO-(alquil-O)_r-alquil-, -OH, -SH, -CN, -N₃, -CNO, -CNS, alquil-S(=O)-, alquil-S(=O)₂-, H₂NS(=O)- y H₂NS(=O)₂-; y

r es 2, 3, 4 ó 5;

que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I) en el que R² es -CH₂NH-C(=O)OCH₂(C₆H₅);

con un reactivo de hidrogenación adecuado durante un tiempo y en condiciones adecuadas para formar el compuesto de fórmula (I) en la que R² es -CH₂NH₂, siempre que el agente de hidrogenación sea selectivo para el grupo benciloxicarbonilo de R².

En algunas realizaciones, el agente de hidrogenación es H₂ en presencia de Pd/C al 10% y HCl en 1,4-dioxano.

Conversión de éster borónico/ácido borónico

Los compuestos de la invención que contienen ésteres borónicos, tales como ésteres de pinanodiol, pueden hidrolizarse mediante cualquier medio adecuado para preparar los correspondientes derivados de ácido borónico (-B(OH)₂). Las condiciones de hidrólisis pueden incluir poner en contacto un éster borónico con ácido en exceso, tal como un ácido prótico como HCl.

Por el contrario, pueden esterificarse ácidos borónicos poniendo en contacto el compuesto de ácido (-B(OH)₂) con un alcohol, tal como un diol, durante tiempo suficiente para producir el correspondiente éster. La reacción de esterificación puede estar catalizada por ácido o base.

La invención se describirá en mayor detalle a modo de ejemplos específicos. Los ejemplos siguientes se ofrecen para fines ilustrativos y no pretenden limitar la invención de ninguna manera. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse para proporcionar esencialmente los mismos resultados.

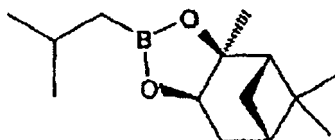
Ejemplos

Ejemplo A.1

5 *Síntesis de sal de clorhidrato de (1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutilamina*

Etapa 1

10 *2-(2-Metilpropil)-(3aS,4S,6S,7aR)-hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol*

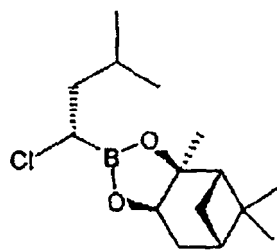


20 Se agitó una mezcla de (+)-pnanodiol (23,9 g, 0,140 moles) y ácido 2-metilpropilborónico (15 g, 0,147 moles) en dietil éter (300 ml) a temperatura ambiente durante 24 h. Se secó la mezcla sobre sulfato de sodio anhidro y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 230-400 de malla), eluyendo con mezcla de hexano:acetato de etilo 90:10. Se obtuvo el producto como un aceite claro (32,6 g, rendimiento del 94%).

25 ¹H-RMN (DMSO-d₆): 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 (3H, s); 0,69 (2H, m).

30 Etapa 2

35 *2-[(1S)-1-Cloro-3-metilbutil]- (3aS,4S,6S,7aR)-hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol*



50 Se preparó una disolución de diisopropilamida de litio mediante la adición de disolución de butil-litio 10,0 M en hexano (25,4 ml, 0,254 moles) a una disolución de diisopropilamina (35,7 ml, 0,254 moles) en tetrahidrofurano seco (60 ml), a -50°C, y dejando elevar la temperatura hasta -30°C. Se transfirió esta disolución mediante cánula a una disolución de 2-(2-metilpropil)-(3aS,4S,6S,7aR)-hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol de la etapa 1 (50 g, 0,212 moles) y CH₂Cl₂ (50 ml, 0,848 moles) en tetrahidrofurano seco (700 ml), mientras que se mantenía la temperatura por debajo de -70°C. Entonces se añadió una disolución 1,0 M de cloruro de zinc seco en dietil éter (339 ml, 0,339 moles) a lo largo de un periodo de 30 minutos mientras que se mantenía la temperatura interna por debajo de -70°C. Se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 3 horas, entonces se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Tras la eliminación de los disolventes mediante evaporación rotatoria se repartió el residuo entre éter de petróleo (1000 ml) y una disolución acuosa al 10% de cloruro de amonio (800 ml). Se extrajo adicionalmente la fase acuosa con éter de petróleo (300 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. Se obtuvo el producto como un aceite marrón (59,0 g, rendimiento del 98%) que contenía aproximadamente el 9% en mol/mol de material de partida (¹H-RMN), y se usó en la etapa posterior sin purificación adicional.

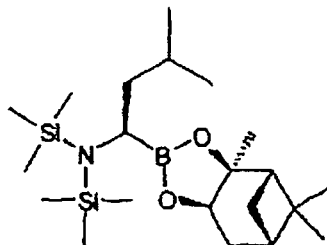
60 ¹H-RMN (DMSO-d₆): 4,43 (1H, dd, J=8,8, 1,8); 3,59 (1H, m); 2,33 (1H, m); 2,21 (1H, m); 2,01 (1H, m); 1,88 (1H, m); 1,84-1,55 (5H, m); 1,34 (3H, s); 1,26 (3H, s); 1,09 (1H, J=10,1); 0,9 (3H, d, J=6,8); 0,87 (3H, d, J=6,4); 0,82 (3H, s).

65

ES 2 330 008 T3

Etapa 3

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

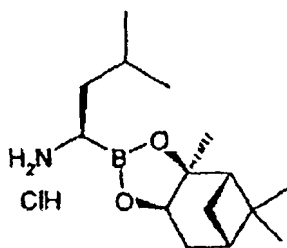


Se añadió una disolución 1,0 M de bis(trimetilsilil)amida de litio en tetrahidrofurano (189 ml, 0,189 moles), a lo largo de 30 minutos, a una disolución del 2-[(1*S*)-1-cloro-3-metilbutil]-3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-hexahidro-3*a*,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol bruto de la etapa 2 (59,0 g, pureza del 91%, 0,189 moles) en tetrahidrofurano (580 ml) mientras que se enfriaba a -78°C. Se dejó calentar lentamente la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el disolvente mediante evaporación rotatoria y se llevó el residuo a hexano seco (800 ml). Se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 2 horas, entonces se eliminó el sólido mediante filtración sobre una torta de Celite, que se lavó con hexano seco (3 x 100 ml). Se concentró el filtrado dando un producto de pureza satisfactoria como un aceite marrón (79 g) en rendimiento prácticamente cuantitativo. Se usó el producto para la etapa posterior sin purificación adicional.

¹H-RMN (DMSO-*d*₆): 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 (18H, s).

Etapa 4

Sal de clorhidrato de (1*R*)-1-[(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-hexahidro-3*a*,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutilamina



A una disolución de *N,N*-bis(trimetilsilil)-(1*R*)-1-[(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-hexahidro-3*a*,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutilamina bruta de la etapa 3 (79 g, 0,193 moles) en una mezcla de dioxano (100 ml) y dietil éter (200 ml), se le añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano (193 ml, 0,772 moles), mientras que se enfriaba a 0°C. Entonces se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas y se concentró. Se llevó el residuo a hexano anhidro (500 ml) y se añadió una disolución 2 M de cloruro de hidrógeno en dietil éter (48 ml, 0,096 moles). Se agitó la mezcla a 0°C durante 1 hora, entonces se concentró. Se llevó el residuo a hexano anhidro y se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se recogió el sólido mediante filtración y se secó a vacío proporcionando 38,1 g de producto (rendimiento del 66%). Se obtuvo una segunda cosecha (4,13 g, rendimiento del 7%) de las aguas madre.

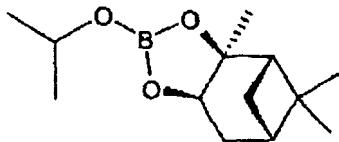
¹H-RMN (DMSO-*d*₆): 7,85 (3H, a); 4,45 (1H, dd, J= 9,2 Hz); 2,78 (1H, m); 2,34 (1H, m); 2,21 (1H, m); 2,01 (1H, t, J=5,3); 1,89 (1H, m); 1,82-1,65 (2H, m); 1,49 (1H, m); 1,38 (3H, s); 1,27 (3H, s); 1,12 (1H, d, J=1,12); 0,87 (6H, d, J=6,6); 0,83 (3H, s).

Ejemplo A.2

Síntesis alternativa de 2-(2-metilpropil)-(3aS,4S,6S,7aR)-hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol

Etapa 1

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

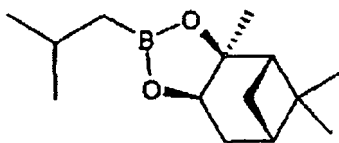


A una disolución de (1S,2S,3R,5S)-(+)-pinanodiol (50,0 g, 0,293 moles) en tetrahidrofurano anhidro (350 ml) se le añadió lentamente triisopropoxiborano mientras que se agitaba a 0°C bajo nitrógeno. Tras 2 h se eliminó el disolvente mediante evaporación rotatoria. Se redisolvió el residuo aceitoso en hexano (150 ml) y se filtró la disolución para eliminar una cantidad muy pequeña de un sólido blanco. Se concentró el filtrado mediante evaporación rotatoria proporcionando el producto como un aceite claro (62,6 g, rendimiento del 90%).

¹H-RMN (DMSO-d₆): 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).

Etapa 2

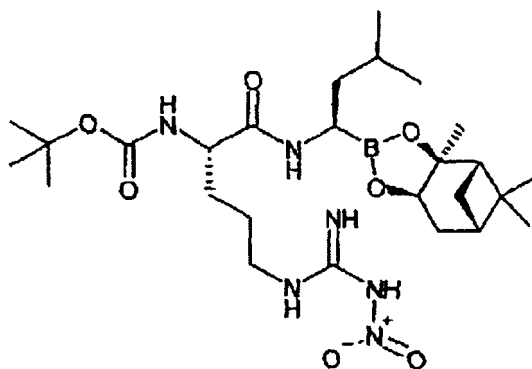
2-(2-Metilpropil)-(3aS,4S,6S,7aR)-hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol



Se añadió gota a gota una disolución 2 M de bromuro de isobutilmagnesio en dietil éter (131,5 ml, 0,263 moles), en 1 hora, a una disolución de 2-(1-metiletoxi)-(3aS,4S,6S,7aR)-hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol obtenido en la etapa 1 (62,6 g, 0,263 moles), en tetrahidrofurano anhidro (330 ml) mientras que se agitaba a -78°C, bajo nitrógeno. Entonces se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente, entonces se transfirió a una mezcla de ácido sulfúrico 2 N (150 ml) y diisopropil éter (250 ml). Tras agitar durante 10 minutos, se añadió una disolución saturada de NaCl (100 ml) y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice) eluyendo con dietil éter al 5% en hexano. Se obtuvo el producto como un aceite claro (38,45 g, rendimiento del 62%).

Ejemplo B.1

Éster 1,1-dimetiletilico del ácido 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-carbámico



Método A: HOAt/HATU

A una disolución de BocNH(NO₂)ArgOH (15,7 g, 49,3 mmoles) en DMF anhidra (100 ml), se le añadieron HATU (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio; 18,7 g, 49,3 mmoles) y HOAt (1-hidroxi-7-azabenzotriazol; 6,71 g, 49,3 mmoles). Se enfrió la mezcla hasta 0°C y se añadió N-metilmorfolina (13,6 ml, 0,123 moles). Tras 10 minutos se añadió sal de clorhidrato de (1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutilamina del ejemplo A.1 (12,4 g, 41,1 mmoles). Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla a t.a. durante 4,5 horas. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (800 ml), se lavó con una disolución al 2% de ácido cítrico (2x150 ml), disolución al 2% de NaHCO₃ (2x150 ml) y disolución al 2% de NaCl (2x150 ml). Se extrajeron adicionalmente las fases acuosas con acetato de etilo (150 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se redisolvió el residuo aceitoso resultante en acetato de etilo (500 ml) y se lavó la disolución con agua fría (200 ml). Se extrajeron adicionalmente las fases acuosas con acetato de etilo (500 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se disolvió el residuo en dietil éter (100 ml) y se añadió la disolución lentamente a hexano (600 ml) mientras que se agitaba. Se recogió el sólido blanco mediante filtración (43,4 g) y se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo inicialmente con mezcla de hexano:acetato de etilo 50:50 y entonces con acetato de etilo. Se concentraron las fracciones que contenían el producto, se disolvió el residuo en dietil éter (100 ml) y se añadió la disolución resultante lentamente a hexano (600 ml) mientras que se agitaba. Se recogió el sólido blanco mediante filtración (15,2 g, rendimiento del 66%).

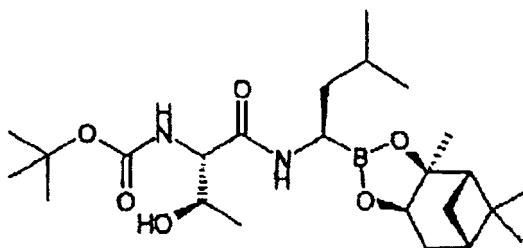
Método B: IBCF

A una suspensión de BocNH(NO₂)ArgOH (5,82 g, 18,2 mmoles) en diclorometano anhidro (100 ml) se le añadió N-metilmorfolina (2,0 ml, 18,2 mmoles). Se enfrió la mezcla hasta -15°C entonces se añadió cloroformiato de isobutilo (2,37 ml, 18,2 mmoles). Se agitó la mezcla a -15°C durante 10 minutos, entonces se añadió la sal de clorhidrato de (1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutilamina obtenida tal como en el ejemplo A.1 (5,0 g, 16,6 mmoles), inmediatamente seguido de N-metilmorfolina adicional (2,0 ml, 18,2 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante 1,5 horas a -15°C, entonces se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (150 ml), agua (150 ml) y ácido clorhídrico 0,1 N (10 ml). Se lavó la fase orgánica con una disolución saturada de NaHCO₃, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo aceitoso (9,25 g) mediante cristalización en acetato de etilo proporcionando tres cosechas de producto de pureza satisfactoria (5,03 g, rendimiento del 54%).

¹H-RMN (DMSO-d₆): 8,80 (1H, a); 8,50 (1H, a), 7,87 (2H, a); 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); 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).

Ejemplo B.2

Éster 1,1-dimetilético del ácido, N-[(1S,2R)-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-hidroxiopropil]-carbámico



Se disolvió Boc-1-treonina (870 mg, 3,97 mmoles, 1,2 eq.) en DMF seca (30 ml) a t.a. A esta disolución, se le añadió TBTU (tetrafluoroborato de (N,N,N',N'-tetrametil-O-(benzotriazol-1-il)uronio; 1270 mg, 3,97 mmoles, 1,2 eq.) y se enfrió la mezcla a 0°-5°C. Entonces se añadieron NMM (0,9 ml, 8,27 mmoles, 2,5 eq.) y sal de clorhidrato de (1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutilamina del ejemplo A.1 (1000 mg, 3,3 mmoles, 1 eq.). Se agitó la mezcla a t.a. durante 16 h, entonces se extrajo con acetato de etilo (100 ml), se lavó con las siguientes disoluciones: ácido cítrico al 2% (50 ml), bicarbonato de sodio al 2% (50 ml), NaCl al 2% (50 ml). Se secó la disolución orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida dando 1290 mg de sólido vidrioso. Rendimiento del 84,3%.

P.f. 25°-30°C.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 8,88 (1H, a); 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); 0,80 (3H, s).

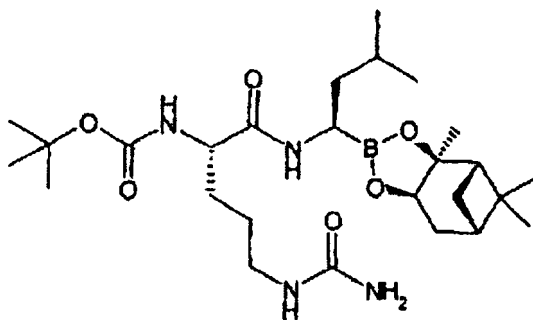
Ejemplo B.3

Compuestos intermedios adicionales

5 Partiendo del producto intermedio apropiado y siguiendo cualquiera de los procedimientos descritos en el ejemplo B.1 y B.2, se prepararon los productos intermedios notificados a continuación.

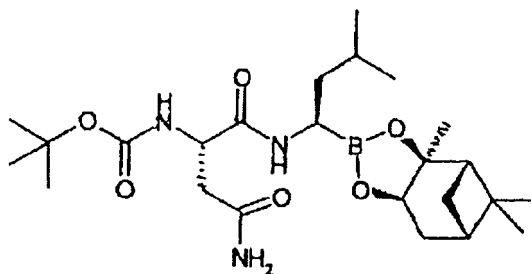
10 *N*-[*(1R)*-1-[(*3aS,4S,6S,7aR*)-Hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]-*(2S)*-2-[(*1,1*-dimetiletoxicarbonil)amino]-5-ureidopentanamida

Quiral



25 ¹H-RMN (DMSO-d₆): 8,85 (1H, a); 7,01 (1H, d, J=8,0 Hz); 5,9 (1H, t, J=5,7); 5,36 (2H, a); 4,03 (2H, m); 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).

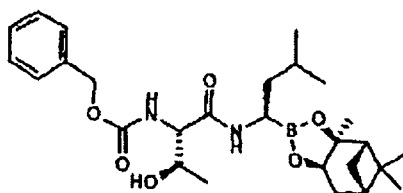
30 *N*-[*(1R)*-1-[(*3aS,4S,6S,7aR*)-Hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]-*(2S)*-3-(aminocarbonil)-2-[(*1,1*-dimetiletoxicarbonil)amino]propanamida



45 ¹H-RMN (DMSO-d₆): 8,74 (1H, a); 7,28 (1H, a); 6,95 (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); 0,81 (3H, s).

50 *Éster bencílico del ácido N*-[*(1S,2R)*-1-[[*(1R)*-1-[(*3aS,4S,6S,7aR*)-hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]aminocarbonil]-2-hidroxiopropil]-carbámico

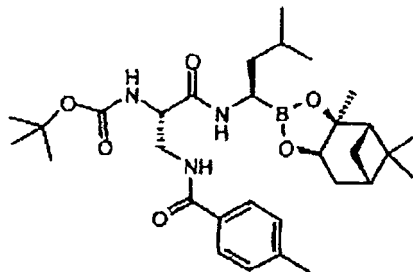
Quiral



65 P.f. 57-60°C. ¹H-RMN (DMSO-d₆): 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).

Ejemplo B.4

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

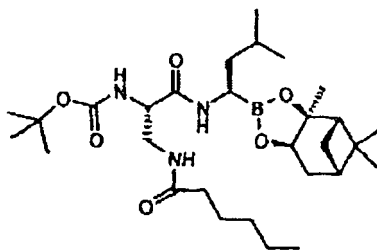


Se disolvió el ácido (*2S*)-2-[(*1,1*-dimetiletoxicarbonil)amino]-3-[(4-metilbenzoil)amino]-propanoico, (650 mg, 2 mmoles, 1,2 eq.) del ejemplo G.6, en DMF seca (15 ml), bajo nitrógeno, y se añadió TBTU (640 mg, 2 mmoles, 1,2 eq.) a t.a. Se enfrió la mezcla a 0°-5°C con baño de hielo y se añadieron NMM (0,55 ml, 5 mmoles, 2,5 eq.) y sal de clorhidrato de (*1R*)-1-[(*3aS,4S,6S,7aR*)-hexahidro-3*a,5,5*-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutilamina, (500 mg, 1,65 mmoles, 1 eq.) del ejemplo A.1. Se agitó la mezcla durante la noche, se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Se lavó la fase orgánica con las siguientes disoluciones: ácido cítrico al 2% (20 ml), bicarbonato de sodio al 2% (20 ml), NaCl al 2% (20 ml). Se secó la disolución orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó dando 740 mg de sólido vidrioso (rendimiento cuantitativo).

¹H-RMN (DMSO-*d*₆) 8,76 (1H, a); 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).

Ejemplo B.5

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



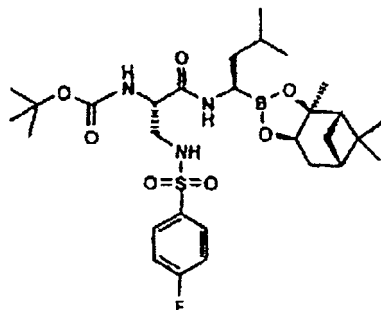
Se disolvió el ácido 2-*S*-[(*1,1*-dimetiletoxicarbonil)amino]-3-(hexanoilamino)propiónico, (300 mg, 1 mmol, 1,2 eq.) del ejemplo G. 7 en DMF seca (25 ml), bajo nitrógeno, y se añadió TBTU (318 mg, 1 mmol, 1,2 eq.) a t.a. Se enfrió la mezcla a 0°-5°C con baño de hielo y se añadieron NMM (0,27 ml, 2,47 mmoles, 2,47 eq.) y sal de clorhidrato de (*1R*)-1-[(*3aS,4S,6S,7aR*)-hexahidro-3*a,5,5*-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutilamina, (250 mg, 0,82 mmoles, 1 eq.) del ejemplo A.1. Se agitó la mezcla 3 h, se vertió en agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Se lavó la fase orgánica con las siguientes disoluciones: ácido cítrico al 2% (50 ml), bicarbonato de sodio al 2% (50 ml), NaCl al 2% (50 ml). Se secó la disolución orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó dando 450 mg de sólido vidrioso. Rendimiento cuantitativo.

Datos analíticos: ¹H-RMN (DMSO-*d*₆).

δ_{H} : 8,71 (1H, da, J=2,6 Hz); 7,73 (1H, ta, 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).

Ejemplo B.6

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



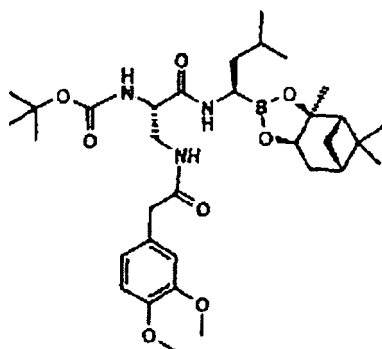
Se disolvió el ácido 2-*S*-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-3-(4-fluorosulfonilamino)propiónico, (1,39 g, 3,83 mmoles, 1,2 eq.) del ejemplo G.8, en DMF seca (20 ml), bajo nitrógeno, y se añadió TBTU (1,23 g, 3,83 mmoles, 1,2 eq.) a t.a. Se enfrió la mezcla a 0°-5°C con baño de hielo y se añadieron NMM (1 ml, 9,57 mmoles, 3 eq.) y sal de clorhidrato de (*1R*)-1-[(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-hexahidro-3*a*,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutilamina, (0,96 g, 3,19 mmoles, 1 eq.) del ejemplo A.1. Se agitó la mezcla 2 h, se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Se lavó la fase orgánica con las siguientes disoluciones: ácido cítrico al 2% (50 ml), bicarbonato de sodio al 2% (50 ml), NaCl al 2% (50 ml). Se secó la disolución orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó con dietil éter dando 1,5 g de sólido blanco. Rendimiento del 77%.

Datos analíticos: ¹H-RMN (DMSO-d₆).

δ_{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, da, 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); 1,43 (9H, s); 1,29 (6H, s); 0,89 (6H, d, J=6,4); 0,86 (3H, s).

Ejemplo B.7

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



Se disolvió el ácido 2-*S*-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-3-(3,4-dimetoxifenilacetamido)-propiónico, (0,73 g, 1,90 mmoles, 1,2 eq.) del ejemplo G.9, en DMF seca (20 ml), bajo nitrógeno, y se añadió TBTU (0,61 g, 1,90 mmoles, 1,2 eq.) a t.a. Se enfrió la mezcla a 0°-5°C con baño de hielo y se añadieron NMM (0,52 ml, 4,7 mmoles, 2,5 eq.) y sal de clorhidrato de (*1R*)-1-[(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-hexahidro-3*a*,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutilamina, (0,47 g, 1,6 mmoles, 1 eq.) del ejemplo A.1. Se agitó la mezcla 2 h, se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Se lavó la fase orgánica con las siguientes disoluciones: ácido cítrico al 2% (50 ml), bicarbonato de sodio al 2% (50 ml), NaCl al 2% (50 ml). Se secó la disolución orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó con dietil éter dando 0,95 g de producto bruto que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente acetato de etilo) dando 0,3 g de espuma blanca. Rendimiento del 30%.

ES 2 330 008 T3

Datos analíticos: CCF en gel de sílice (eluyente 100% de acetato de etilo, R.f. =0,50).

¹H-RMN (DMSO-d₆).

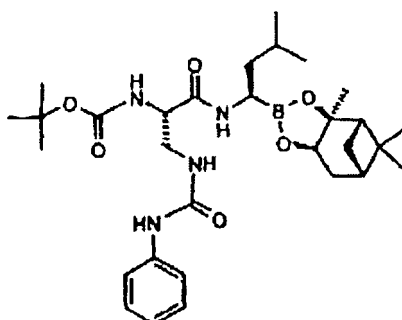
5 δ_H : 8,69 (1H, d, J=2,6 Hz); 7,90 (1H, t, J=5,7); 6,85 (2H, m); 6,74 (1H, dd, J=1,5, 8,1); 6,85 (3H, m); 4,12 (2H, m); 3,73 (3H, s); 3,72 (3H, s); 3,34 (2H, s); 3,31 (2H, m); 2,58 (1H, m); 2,20 (1H, m); 2,03 (1H, m); 1,85 (1H, t, J=5,3); 1,79 (1H, m); 1,66 (2H, m); 1,38 (9H, s); 1,40-1,15 (3H, m);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

10

Ejemplo B.8

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

15



20

25

30

Se disolvió el ácido 2-*S*-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-3-(3-fenilureido)propiónico, (0,41 g, 1,26 mmoles, 1,2 eq.) del ejemplo G.10, en DMF seca (20 ml), bajo nitrógeno, y se añadió TBTU (0,40 g, 1,26 mmoles, 1,2 eq.) a t.a. Se enfrió la mezcla a 0°-5°C con baño de hielo y se añadieron NMM (0,346 ml, 3,15 mmoles, 2,5 eq.) y sal de clorhidrato de (1*R*)-1-[(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-hexahidro-3*a*,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutilamina, (0,31 g, 1 mmol, 1 eq.) del ejemplo A.1. Se agitó la mezcla 2 h, se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Se lavó la fase orgánica con las siguientes disoluciones: ácido cítrico al 2% (50 ml), bicarbonato de sodio al 2% (50 ml), NaCl al 2% (50 ml). Se secó la disolución orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó con dietil éter (50 ml) dando 0,58 g de sólido blanco. Rendimiento del 96,6%.

35

40

Datos analíticos: CCF en gel de sílice (eluyente 100% de acetato de etilo, R.f. = 0,47), p.f. 128°-130°C.

¹H-RMN (DMSO-d₆).

45 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); 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); 1,23 (3H, s); 0,84 (6H, d, J=6,6); 0,81 (3H, s).

50

Ejemplo B.9

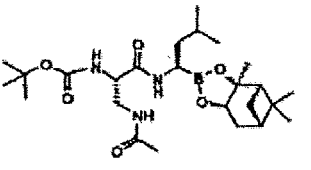
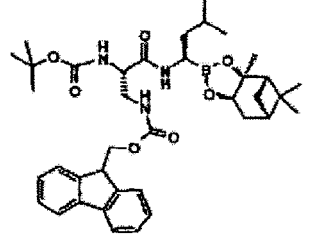
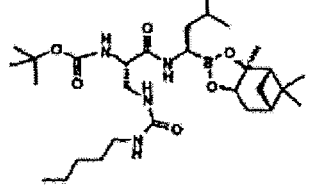
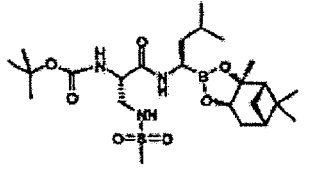
Síntesis de compuestos adicionales

55 Siguiendo los procedimientos de los ejemplos B.4-B.8, pueden prepararse los siguientes compuestos mediante la reacción de sal de clorhidrato de (1*R*)-1-[(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-hexahidro-3*a*,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutilamina del ejemplo A.1 y productos intermedios de los ejemplos G.11, G.12 y G.13.

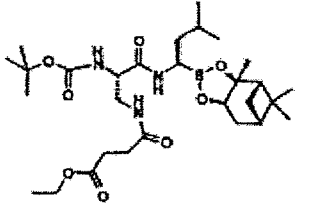
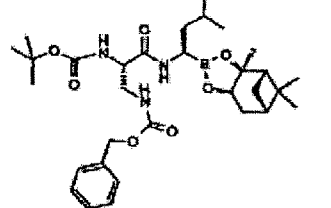
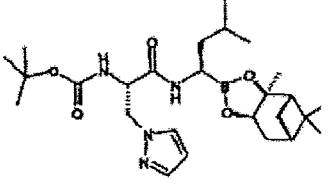
60

65

ES 2 330 008 T3

<p>5 10 15</p> <p>B.9.1</p>	<p>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-S- [(1,1- dimetiletoxicarbonil)amino]-3- (acetamido)propionamida.</p>	
<p>20 25 30 35</p> <p>B.9.2</p>	<p>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-S- [(1,1- dimetiletoxicarbonil)amino]-3- (9- fluorenilmetiloxicarbamoil)etil- propionamida.</p>	
<p>40 45 50</p> <p>B.9.3</p>	<p>2-S-[(1,1- Dimetiletoxicarbonil)amino]-2- [(pentilureido)etil]-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]-</p>	
<p>55 60 65</p> <p>B.9.4</p>	<p>2-S-[(1,1- Dimetiletoxicarbonil)amino]-2- (metanosulfonamido)etil]-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]-</p>	

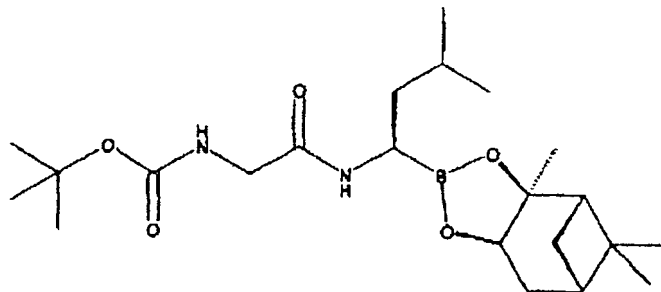
ES 2 330 008 T3

<p>B.9.5</p>	<p>2-S-[(1,1-Dimetiletoxicarbonil) amino]-2-[(etoxicarbonilsuccinil)-amido)etil]-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]-</p>	 <p>The structure shows a complex molecule with a central bicyclic core (1,3,2-benzodioxaborol-2-yl) substituted with a 3-methylbutyl group. It is linked via an amide bond to a succinyl group, which is further substituted with a dimethylcarbamoyl group and a propionamide group.</p>
<p>B.9.6</p>	<p>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-S-[(1,1-dimetiletoxicarbonil) amino]-3-(benciloxicarbamoil)etil]-propionamida.</p>	 <p>The structure is similar to B.9.5 but includes a benzyl group attached to the propionamide nitrogen atom.</p>
<p>B.9.7</p>	<p>2-S-[(1,1-Dimetiletoxicarbonil) amino]-3-[2-(1H-pirazol)etil]-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]</p>	 <p>The structure is similar to B.9.5 but features a 2-pyridyl group instead of a propionamide group.</p>

ES 2 330 008 T3

Ejemplo B.10

Éster 1,1-dimetileílico del ácido N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-1-metilbutil]amino]carbonil]-metil-carbámico

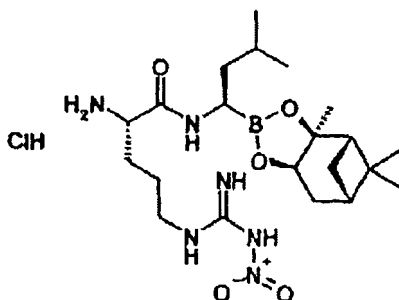


Se ha preparado este compuesto siguiendo el procedimiento del ejemplo B.1 método B partiendo de sal de clorhidrato de (1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutilamina del ejemplo A.1 y N-(1,1-dimetiletoxicarbonil)glicina comercialmente disponible.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 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, sa); 1,23 (9H, d, J=8,18 Hz); 0,87-0,83 (6H, m); 0,82 (3H, sa).

Ejemplo C.1

Sal de clorhidrato de N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil-(2S)-2-amino-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]pentanamida



Método A

Se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano (15 ml) a una disolución de éster 1,1-dimetileílico del ácido 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-carbámico del ejemplo B.1, (4,04 g, 7,06 mmoles) en una mezcla de dioxano (40 ml) y dietil éter (7 ml), mientras que se enfriaba a 0°C. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas adicionales. Se eliminó el disolvente mediante evaporación rotatoria, se trató el residuo con dietil éter (50 ml) y se agitó la mezcla a t.a. durante tres días. Se recogió el sólido resultante mediante filtración proporcionando 3,18 g de producto bruto (rendimiento del 90%).

Método B

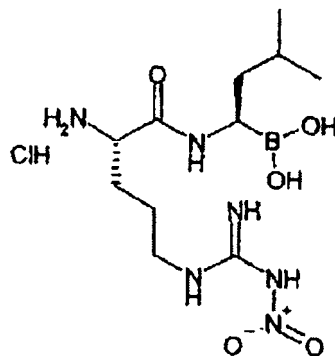
Se disolvió el éster 1,1-dimetileílico del ácido N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]-amino]-carbonil]-4-[[imino(nitroamino)-metil]-amino]butil]-carbámico del ejemplo B.1, (3 g, 5,3 mmoles) en Et₂O (40 ml) y se añadió gota a gota una disolución de HCl aproximadamente al 10% en Et₂O (20 ml) a 0°C bajo nitrógeno. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y agitar durante 5 horas adicionales. Se decantó el disolvente y se lavó el residuo dos veces con Et₂O (20 ml), se secó a vacío dando el compuesto del título como un polvo blanco (2,43 g, rendimiento del 91%).

¹H-RMN (DMSO-d₆): 8,56 (2H, a); 8,22 (3H, a); 7,97 (2H, a); 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).

ES 2 330 008 T3

Ejemplo C.2

Sal de clorhidrato del ácido [(1R)-1-[[[(2S)-2-amino-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico



Se disolvió cuidadosamente el éster 1,1-dimetileílico del ácido 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-carbámico del ejemplo B.1, (3,1 g, 5,48 mmoles), bajo nitrógeno a 0°C, en 20 ml de HCl al 37%; se dejó calentar la mezcla resultante hasta temperatura ambiente y agitar durante la noche. Se lavó la mezcla de reacción con Et₂O hasta la eliminación completa del pinanodiol; se concentró la disolución acuosa hasta sequedad y se secó a vacío proporcionando 1,82 g (4,93 mmoles, rendimiento 90%) del compuesto del título, usado sin purificación adicional.

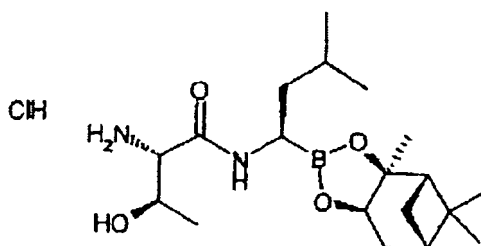
¹H-RMN (DMSO + D₂O + TFA): 3,78 (m, 1H); 3,19 (m, 2H); 3,09 (m, 1H); 1,71 (m, 2H); 1,70-1,48 (m, 3H); 1,49-1,23 (m, 2H); 0,89 (d, J=5,8 Hz, 3H); 0,88 (d, J=5,8 Hz, 3H).

Ejemplo C.3

Síntesis de productos intermedios adicionales

Partiendo del producto intermedio apropiado y siguiendo cualquiera de los procedimientos descritos en el ejemplo C.1, se prepararon los productos intermedios notificados a continuación:

Sal de clorhidrato de N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-2-metilbutil]-(2S,3R)-2-amino-3-hidroxiбутanamida

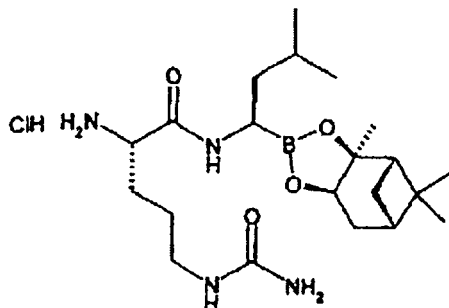


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ_H: 8,62 (1H, d, J=5,0 Hz); 8,17 (3H, d, J=3,5); 4,28 (1H, dd, J=8,8, 1,8); 3,78 (1H, m); 3,52 (1H, m); 3,00 (1H, m); 2,28 (1H, m); 2,10 (1H, m); 1,92 (1H, t, J=5,7); 1,84 (1H, m); 1,75-1,62 (2H, m); 1,43 (1H, m); 1,31 (3H, s); 1,25 (3H, s); 1,22 (1H, d, J=10,6); 1,14 (3H, d, J=6,2); 0,88 (3H, d, J=6,4); 0,86 (3H, d, J=6,4); 0,81 (3H, s).

ES 2 330 008 T3

Sal de clorhidrato de N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]-(2S)-2-amino-5-ureidopentanamida

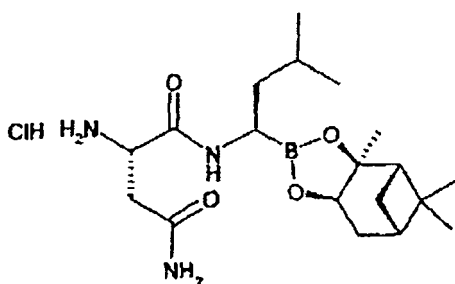
Quiral



¹H-RMN (DMSO-d₆): 8,51 (1H, d, J= 5,1Hz); 8,17 (3H, a); 6,1 (1H, a); 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 (3H, d, J=6,0); 0,85 (3H, d, J=6,0); 0,80 (3H, s).

Sal de clorhidrato de N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]-(2S)-2-amino-3-carbamoilpropanamida

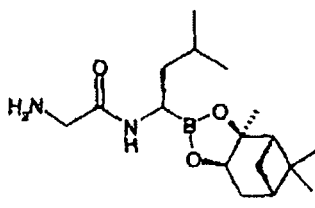
Quiral



¹H-RMN (DMSO-d₆): 8,46-8,41 (1H, m); 8,06 (3H, sa); 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).

Sal de clorhidrato de N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-1-metilbutil]-2-aminoacetamida

Quiral



¹H-RMN (DMSO-d₆): 8,50 (1H, s); 8,20 (3H, sa); 4,29 (1H, d, J=7,70 Hz); 3,15 (2H, sa); 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).

ES 2 330 008 T3

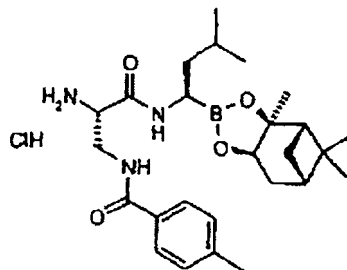
Ejemplo C.4

Sal de clorhidrato de N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]-(2S)-2-amino-3-[(4-metilbenzoil)amino]propanamida

5

10

15



20

Se disolvió la N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]-(2S)-2-[(1,1-dimetiletotoxicarbonil)amino]-3-[(4-metilbenzoil)-amino]-propanamida, ejemplo B.4, (740 mg, 1,65 mmoles, 1 eq.), en 1,4-dioxano (20 ml). A esta disolución, se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (5 ml, 19,8 mmoles, 12 eq.) y se agitó la disolución durante la noche a t.a.

25

Se eliminó el disolvente a presión reducida dando 800 mg de un sólido vidrioso (rendimiento cuantitativo).

30

¹H-RMN (DMSO-d₆) 8,63 (1H, d, J=5,5 Hz); 8,38 (1H, t, J=8,4 Hz); 8,34 (3H, a); 7,80 (2H, t, J=8,2); 7,28 (2H, d, J=8,2 Hz); 4,15 (1H, dd, J=8,8, 1,8); 4,02 (1H, a); 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).

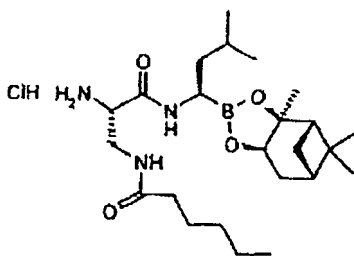
Ejemplo C.5

35

Sal de clorhidrato de 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-S-[(1,1-dimetiletotoxicarbonil)amino]-3-(hexanoilamino)-propionamida

40

45



50

Se disolvió la 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-S-[(1,1-dimetiletotoxicarbonil)amino]-3-(hexanoilamino)propionamida, del ejemplo B.5, (450 mg, 0,8 mmoles, 1 eq.), en 1,4-dioxano (15 ml). A esta disolución, se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (2,45 ml, 0,98 mmoles, 12 eq.) y se agitó la disolución durante la noche a t.a. Se eliminó el disolvente a presión reducida dando 400 mg de un sólido vidrioso. Rendimiento cuantitativo.

55

Datos analíticos: ¹H-RMN (DMSO-d₆).

60

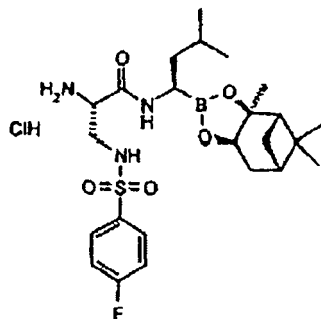
δ_H : 8,54 (1H, d, J=5,3 Hz); 8,18 (3H, a); 7,74 (1H, t, J=5,7); 4,29 (1H, dd, J=1,8, 8,8); 3,83 (1H, m); 3,40 (2H, m); 3,00 (1H, m); 2,29 (1H, m); 2,11 (1H, m); 2,08 (2H, t, J=7,5); 1,93 (1H, t, J=5,5); 1,84 (1H, m); 1,75-1,15 (11H, m); 1,32 (3H, s); 1,24 (3H, s); 0,86 (3H, d, J=6,6); 0,84 (3H, d, J=6,6); 0,81 (3H, s).

65

ES 2 330 008 T3

Ejemplo C.6

Sal de clorhidrato de *N*-[(1*S*)-1-[[*(1R)*-1-[(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-hexahidro-3*a*,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-*S*-amino-3-(4-fluorosulfonilamino)propionamida



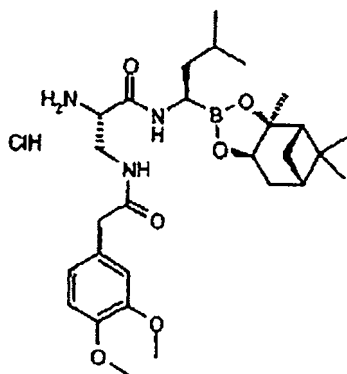
Se disolvió la *N*-[(1*S*)-1-[[*(1R)*-1-[(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-hexahidro-3*a*,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-*S*-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-3-(4-fluorosulfonilamino)propionamida, del ejemplo B.6, (0,7 g, 1,14 mmoles, 1 eq.), en 1,4-dioxano (20 ml). A esta disolución, se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (3,4 ml, 13,68 mmoles, 12 eq.) y se agitó la disolución durante la noche a t.a. Se eliminó el disolvente a presión reducida dando 440 mg de un sólido blanco. Rendimiento del 71%.

Datos analíticos: $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6).

δ_{H} : 8,54 (1H, d, $J=5,5$ Hz); 8,26 (3H, a); 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); 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).

Ejemplo C.7

Sal de clorhidrato de *N*-[(1*S*)-1-[[*(1R)*-1-[(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-hexahidro-3*a*,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-*S*-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-3-(3,4-dimetoxifenilacetamido)propionamida



Se disolvió la *N*-[(1*S*)-1-[[*(1R)*-1-[(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-hexahidro-3*a*,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-*S*-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-3-(3,4-dimetoxifenilacetamido)-propionamida, del ejemplo B.7, (0,3 g, 0,47 mmoles, 1 eq.), en 1,4-dioxano (20 ml). A esta disolución, se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (1,43 ml, 5,71 mmoles, 12 eq.) y se agitó la disolución durante la noche a t.a. Se eliminó el disolvente a presión reducida, se añadió dietil éter y se evaporó dando 230 mg de un sólido blanco. Rendimiento del 85%.

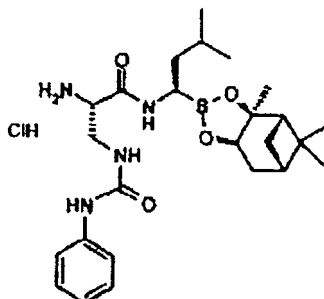
Datos analíticos: $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6).

δ_{H} : 8,57 (1H, a); 8,12 (3H, a); 7,91 (1H, t, $J=5,7$ Hz); 6,86 (2H, m); 6,76 (1H, dd, $J=1,8, 8,2$); 4,26 (1H, da, $J=7,3$); 3,82 (1H, m); 3,72 (3H, s); 3,71 (3H, s); 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).

ES 2 330 008 T3

Ejemplo C.8

Sal de clorhidrato de 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-S-amino-3-(3-fenil-ureido)-propionamida



Se disolvió la 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-S-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-3-(3-fenilureido)propionamida, del ejemplo B.8, (0,58 g, 0,1 mmoles, 1 eq.), en 1,4-dioxano (25 ml). A esta disolución, se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (3 ml, 12,1 mmoles, 12 eq.) y se agitó la disolución durante la noche a t.a. Se eliminó el disolvente a presión reducida, se añadió dietil éter y se evaporó dando 0,52 g del producto deseado. Rendimiento del 100%.

Datos analíticos: $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6).

δ_{H} : 8,82 (1H, s); 8,59 (1H, d, J=5,7 Hz); 8,18 (3H, a); 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).

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 330 008 T3

Ejemplo C.9

Síntesis de compuestos adicionales

5 Siguiendo los procedimientos de los ejemplos C.4-C.8, pueden prepararse los siguientes compuestos partiendo de productos intermedios del ejemplo B.9.

10	C.9.1	Sal de HCl de 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-S-amino-3-(acetamido)-propionamida.	
15	C.9.2	Sal de HCl de 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-S-amino-3-(9-fluorenilmetiloxicarbamoil)-propionamida.	
20	C.9.3	Sal de HCl de 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-S-amino-3-(pentilureido)-propionamida.	
25	C.9.4	Sal de HCl de 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-S-amino-3-(metanosulfonamido)-propionamida.	
30			
35			
40			
45			
50			
55			
60			

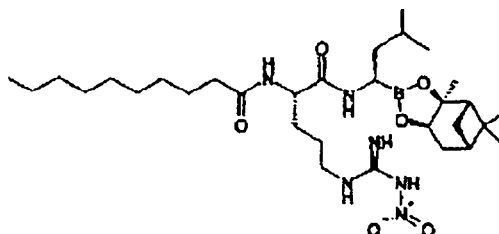
65

ES 2 330 008 T3

C.9.5	Sal de HCl de 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-S-amino-3-[(etoxicarbonilsuccinil)-amido)etil]-)-propionamida.	
C.9.6	Sal de HCl de 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-S-amino-3-(benciloxicarbamoil)-propionamida.	
C.9.7	Sal de HCl de 3-[2-(1H-pirazol)etil]-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]].	

Ejemplo D.1

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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-decanamida



A una disolución de ácido decanoico (0,84 g, 4,83 mmoles) en DMF anhidra (30 ml) se le añadieron HATU (1,84 g, 4,83 mmoles) y HOAt (0,66 g, 4,83 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos se enfrió la mezcla a 0°C y se añadió N-metilmorfolina (1,33 ml, 12,1 mmoles). Tras 20 minutos adicionales se añadió sal de clorhidrato de N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]-2(S)-2-amino-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]pentanamida del ejemplo C.1 (2,2 g, 4,03 mmoles). Se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas, entonces se diluyó con acetato de etilo (150 ml), se lavó con una disolución al 2% de ácido cítrico (2x 100 ml), disolución al 2% de NaHCO₃ (2x 100 ml) y disolución al 2% de NaCl (2x 100 ml). Se secaron las fases orgánicas sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna eluyendo con mezclas de AcOEt/n-hexano de desde 80/20 hasta 100/0. Se trituró el sólido resultante con dietil éter, se recogió mediante filtración y se secó a vacío dando 1,8 g de producto (rendimiento del 72%).

P.f. 89-94°C.

Anál. elem. Calculado: C 59,99% H 9,26% N 13,54%.

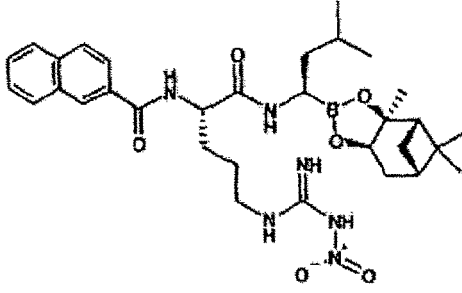
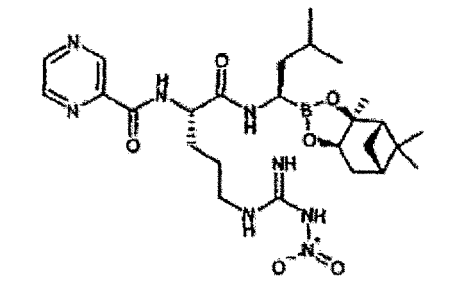
Hallado: C 59,47% H 9,51% N 13,42%.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 8,82 (1H, d, J=2,7 Hz); 8,53 (1H, a); 7,99 (1H, d, J=8,05); 7,88 (2H, a); 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).

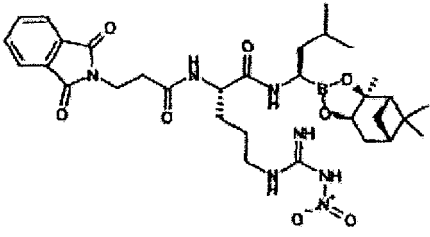
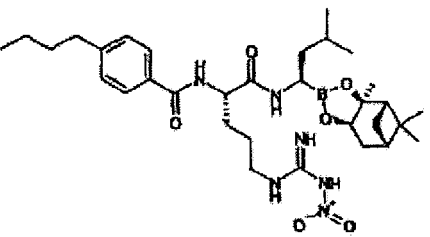
ES 2 330 008 T3

Partiendo de la sal de clorhidrato de N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]-(2S)-2-amino-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-pentanamida del ejemplo C.1 y los ácidos carboxílicos apropiados, compuestos adicionales preparados fundamentalmente según los procedimientos experimentales anteriores se presentan en la tabla D-1.

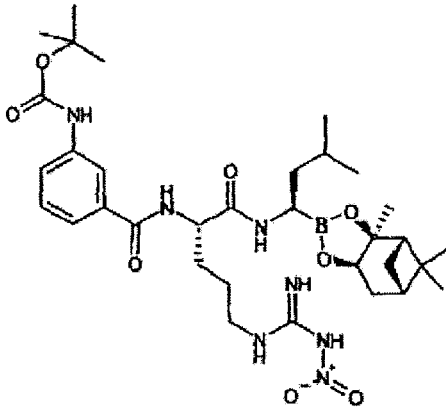
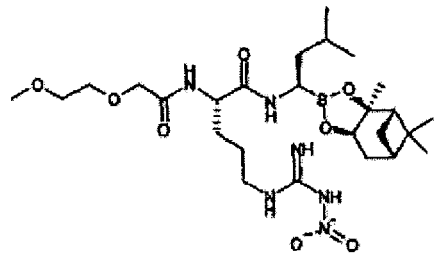
TABLA D-1

N° de Ej.	Estructura	Nombre químico y datos analíticos
D.1.1		<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-naftalen-2-carboxamida</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (DMSO-d₆): 8,97 (1H, d, J= 2,8 Hz); 8,71 (1H, d, J= 8,0 Hz); 8,54 (1H, a); 8,50 (1H, s); 8,1-7,9 (4H, m); 7,85 (2H, a); 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).</p>
D.1.2	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-pirazincarboxamida</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (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, a); 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</p>

ES 2 330 008 T3

		(3H, s); 0,83 (6H, 2 d, J=6,6); 0,79 (3H, s).
5	D.1.3	Quiral
10		
15		Nombre químico: 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]-4- [[imino(nitroamino)metil]amino] butil]-3-(1,3-dioxo-1,3- dihidro-isoindol-2-il)]- propanamida
20		Datos analíticos: ¹ H-RMN (DMSO-d ₆): 8,79 (1H, a); 8,51 (1H, a); 8,44 (1H, d, J= 7,8 Hz); 8,2-7,6 (2H, a); 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).
25		
30		
35		
40	D.1.4	Quiral
45		
50		Nombre químico: 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]-4- [[imino(nitroamino)metil]amino] butil]-4-butylbenzamida
55		Datos analíticos: ¹ H-RMN (DMSO-d ₆): 8,93 (1H, d, J= 2,9 Hz); 8,51 (1H, a); 8,24 (1H, d, J= 7,8); 8,2-7,6 (2H, a); 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);
60		
65		

ES 2 330 008 T3

		<p>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).</p>
<p>D.1.5</p>		<p>Nombre químico: 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]-4- [[imino(nitroamino)metil]amino] butil]-3-[(1,1- dimetiletoxi)carbonilamino]- benzamida</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (DMSO-d₆): 9,48 (1H, s); 8,88 (1H, d, J=2,8 Hz); 8,51 (1H, a); 8,42 (1H, d, J= 8,0); 7,6-8,4 (2H, a); 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).</p>
<p>D.1.6</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4- [[imino(nitroamino)metil]amino] butil-2-(2- metoxietoxi)acetamida</p> <p>Datos analíticos:</p>

ES 2 330 008 T3

5

10

15

20

25

30

35

40

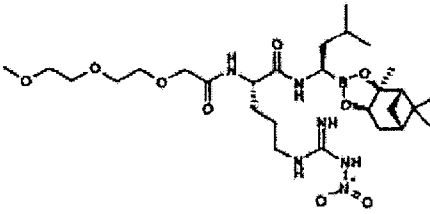
45

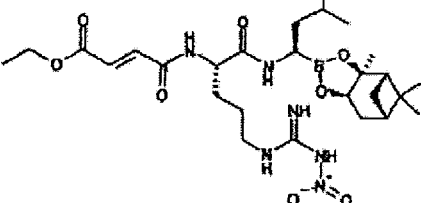
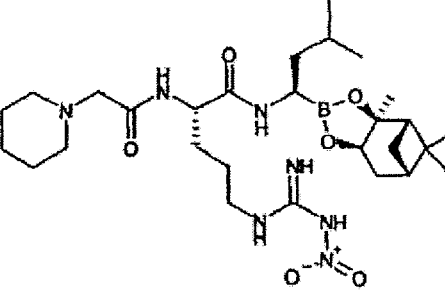
50

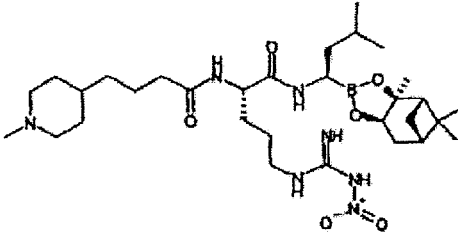
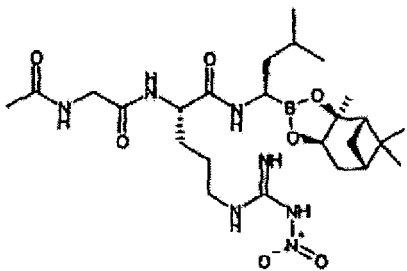
55

60

65

		¹ H-RMN (DMSO-d ₆): 8,74 (1H, d, J=2,8 Hz); 8,51 (1H, a); 8,2-7,4 (2H, a); 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	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil-2-[2-(2-metoxietoxi)etoxil]acetamida</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (DMSO-d₆): 8,74 (1H, d, J=2,8 Hz); 8,52 (1H, a); 8,2-7,6 (2H, a); 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).</p>
D.1.8	<p style="text-align: center;">Quiral</p>	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]</p>

5 10 15 20 25		<p>butil]-(E)-3-((etoxicarbonil)acrilamida</p> <p>Datos analíticos:</p> <p>¹H-RMN (DMSO-d₆): 8,78 (1H, d, J=8,6 Hz); 8,77 (1H, s); 8,55 (1H, a); 8,3-7,6 (2H, a); 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).</p>
D.1.9 30 35 40 45 50 55 60		<p>Nombre químico:</p> <p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-piperidin-1-il]-acetamida</p> <p>Datos analíticos:</p> <p>¹H-RMN (DMSO-d₆): 8,79 (1H, d, J=1,8 Hz); 8,53 (1H, a); 8,3-7,5 (2H, a); 7,79 (1H, a); 4,37 (1H, m); 4,12 (1H, dd, J= 1,8, 8,6); 3,13 (2H, m); 2,87 (2H, a); 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).</p>

D.1.10		<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-4-(1-metil-piperidin-4-il)-butanamida</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (DMSO-d₆): 8,82 (1H, d, J=2,7 Hz); 8,51 (1H, a); 8,01 (1H, d, J= 8,0 Hz); 8,3-7,5 (2H, a); 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, a); 2,68 (3H, sa); 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).</p>
D.1.11	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	<p>Nombre químico: ,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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-acetilamino-acetamida</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (DMSO-d₆): 8,67 (1H, d, J=2,7 Hz); 8,51 (1H, a); 8,14 (1H, t, J=5,7); 8,08 (1H, d, J= 8,0 Hz); 8,3-7,5 (2H, a); 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,</p>

ES 2 330 008 T3

		s); 1,21 (3H, s); 0,83 (6H, d, J=6,6); 0,79 (3H, s).
--	--	--

5

10 Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo D.1 y usando como material de partida la sal de clorhidrato de N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]-(2S)-2-amino-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]pentanamida del ejemplo C.1 y los ácidos carboxílicos apropiados, se preparan los compuestos notificados en la tabla D-1A.

15

TABLA D-1A

20

25

30

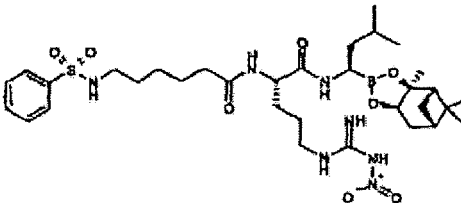
35

40

45

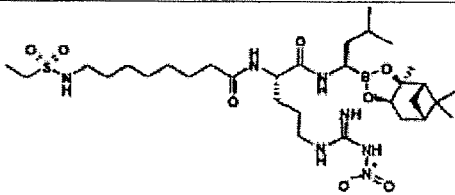
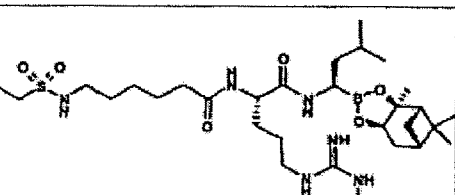
50

55

N° de Ej.	Estructura	Nombre químico y datos analíticos
D.1.12		<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-6-bencenosulfonilaminohexanamida</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (DMSO-d₆): 8,83 (1H, d, J= 2,8 Hz); 8,51 (1H, a); 7,97 (1H, d, J= 7,8 Hz); 8,2-7,6 (2H, a); 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).</p>

60

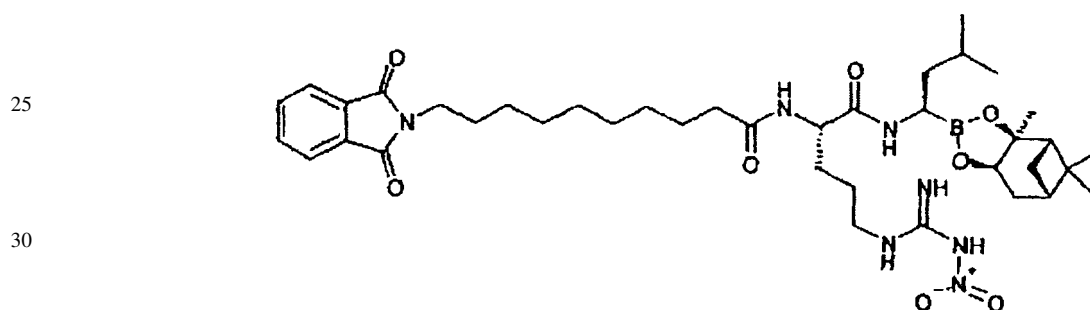
65

D.1.13		<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil-8-(etanosulfonilamino)octanamida</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (DMSO-d₆): 8,81 (1H, sa); 8,51 (1H, a); 7,98 (1H, d, J= 7,8 Hz); 8,3-7,5 (2H, a); 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).</p>
D.1.14		<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-6-(etanosulfonilamino)hexanamida</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (DMSO-d₆): 8,83 (1H, d, J=2,7 Hz); 8,51 (1H, a); 8,00 (1H, d, J= 8,0 Hz); 8,3-7,5 (2H, a); 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</p>

5 10	(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).
---------	--

15 Ejemplo D.2

20 *N*-[(1*S*)-1-[[[(1*R*)-1-[(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-Hexahidro-3*a*,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil-10-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-decanamida



35 A una disolución de ácido 10-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-decanoico (353 mg, 1,11 mmoles), preparado según el ejemplo G.1, en diclorometano anhidro (10 ml), se le añadió *N*-metilmorfolina (122 μ l, 1,11 mmoles). Se enfrió la mezcla hasta -15°C, entonces se añadió lentamente cloroforniato de isobutilo (144 μ l, 1,11 mmoles).
 40 Tras 15 minutos se añadieron sal de clorhidrato de *N*-[(1*R*)-1-[(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-hexahidro-3*a*,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]-(2*S*)-2-amino-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]pentanamida del ejemplo C.1 (508 mg, 1,01 mmoles) y *N*-metilmorfolina adicional (122 μ l, 1,11 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a de -15 a 10°C durante 4 h, entonces se concentró hasta un volumen pequeño y se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml). Se extrajo adicionalmente la fase acuosa con acetato de etilo (10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se llevó el residuo a acetato de etilo (3 ml) y se añadió la diso-
 45 lución gota a gota a hexano (120 ml) mientras que se agitaba a temperatura ambiente. Se recogió el sólido mediante decantación y se secó a vacío (730 mg, 94%).

50 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): 8,81 (1H, d, J=2,7 Hz); 8,52 (1H, a); 7,98 (1H, d, J=8,05); 7,88 (2H, a); 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).

55

60

65

ES 2 330 008 T3

Compuestos adicionales preparados fundamentalmente según los procedimientos experimentales anteriores se presentan en la tabla D-2.

5

TABLA D-2

10

15

20

25

30

35

40

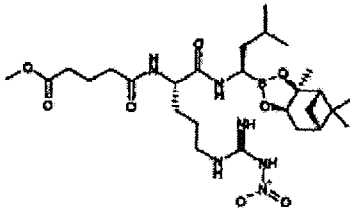
45

50

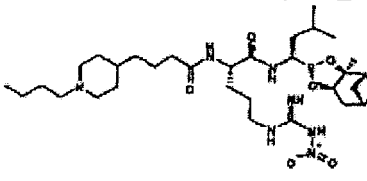
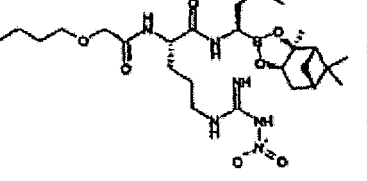
55

60

65

N° de Ej.	Estructura	Nombre químico y datos analíticos
D.2.1	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-4-(metoxicarbonil)butanamida</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (DMSO-d₆): 8,79 (1H, d, J=2,7 Hz); 8,51 (1H, a); 8,04 (1H, d, J=7,9 Hz); 8,3-7,5 (2H, a); 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);</p>

ES 2 330 008 T3

<p>D.2.2</p>		<p>0,79 (3H, s).</p> <p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-4-(1-butil-piperidin-4-il)-butanamida</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (DMSO-d₆): 8,78 (1H, d, J=2,7 Hz); 8,51 (1H, a); 7,97 (1H, d, J=8,0 Hz); 8,3-7,5 (2H, a); 4,32 (1H, m); 4,07 (1H, dd, J= 1,8, 8,6); 3,13 (2H, m); 2,78 (2H, da, 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).</p>
<p>D.2.3</p>		<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-butoxiacetamida</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (DMSO-d₆): 8,74 (1H, d, J=2,8 Hz); 8,51 (1H, a); 8,3-7,5 (2H, a); 7,61 (1H, d, J= 8,0); 4,39 (1H, m); 4,12 (1H, da, 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, t, J=7,3); 0,83 (6H, d, J= 6,6); 0,79 (3H, s).</p>

ES 2 330 008 T3

Compuestos adicionales preparados según el procedimiento notificado anteriormente en el ejemplo D.2 se presentan en la tabla D-2A. Se preparó el compuesto del ejemplo D.2.6, partiendo de sal de clorhidrato de 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]-amino]-butil]-2-aminoacetamida del ejemplo D.14. Se prepararon los compuestos del ejemplo D.2.7 y D.2.8 a partir de sal de clorhidrato de N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-1-metilbutil]-2-aminoacetamida del ejemplo C.3. Se prepararon los compuestos de los ejemplos 2.9 y 2.10 a partir de sal de clorhidrato de N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]-(2S)-2-amino-5-ureidopentanamida del ejemplo C.3

10

TABLA D-2A

15

20

25

30

35

40

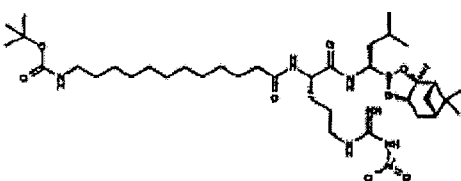
45

50

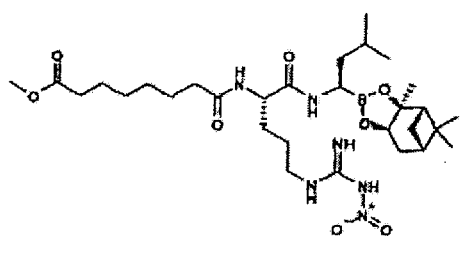
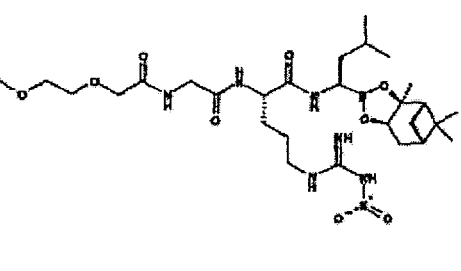
55

60

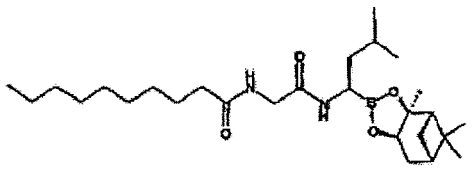
65

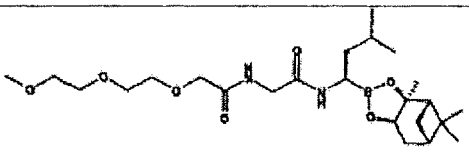
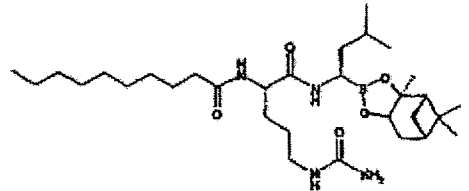
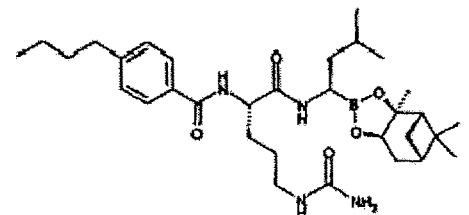
N° de Ej.	Estructura	Nombre químico y datos analíticos
D.2.4	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	<p>Nombre químico: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]-amino]butil]-12-[1,1-dimetiletoksi)carbonilamino]-dodecanamida</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (DMSO-d₆) 8,81 (1H, d, J=2,4); 8,52 (1H, a); 7,98 (1H, d, J=8,05); 7,85 (2H, v. a); 6,73 (1H, t, J=5,3); 4,33 (1H, m); 4,07 (1H, d, J=8,4);</p>

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

		<p>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).</p>
<p>D.2.5</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]-amino]butil]-4-(metoxicarbonil)heptanamida</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (DMSO-d₆): 8,80 (1H, sa); 8,51 (1H, a); 7,98 (1H, d, J= 8,0 Hz); 8,3-7,5 (2H, a); 4,32 (1H, m); 4,06 (1H, da, 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).</p>
<p>D.2.6</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]-amino]butil]-2-[2-(2-metoxietoxi)acetilamino]acetamida</p> <p>Datos analíticos:</p>

ES 2 330 008 T3

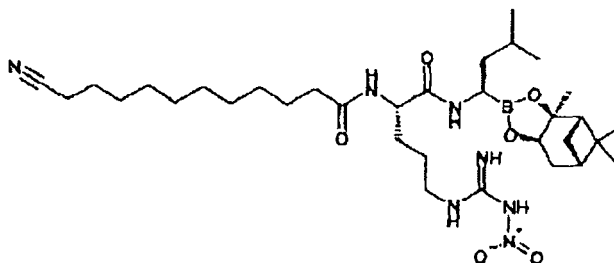
5 10 15 20 25		¹ H-RMN (DMSO-d ₆): 8,71-8,68 (1H, m); 8,53 (1H, m); 8,15 (1H, d, J=8,1); 8,10-7,60 (3H, m); 4,40-4,33 (1H, m); 4,13-4,08 (1H, m); 3,92 (2H, s); 3,82-3,78 (2H, m); 3,64-3,58 (2H, m); 3,52-3,46 (2H, m); 3,27 (3H, s); 2,62-2,56 (1H, m); 2,26-2,16 (1H, m); 2,08-2,00 (1H, m); 1,85 (1H, t, 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).
30 35 40 45 50 55	D.2.7 Quiral 	Nombre químico: N-[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]-metil]-decanamida Datos analíticos: ¹ H-RMN (DMSO-d ₆): 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).
60 65	D.2.8 Quiral	Nombre químico: N-[1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-

5 10 15 20 25 30		<p>3-metilbutil]amino]carbonyl]-metil]-2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]acetamida</p> <p>Datos analíticos:</p> <p>¹H-RMN (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).</p>
D.2.9 35 40	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico:</p> <p>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]carbonyl]-5-ureidopentil]-decanamida</p>
D.2.10 45 50 55	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico:</p> <p>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]carbonyl]-5-ureidopentil]-4-butylbenzamida</p>

Ejemplo D.3

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

Quiral



Se añadieron PS-carbodiimida (N-ciclohexilcarbodiimida-N'-propiloximetil-poliestireno, 769 mg, 1 mmol, carga de 1,31 mmoles/g) y HOAt (1-hidroxi-7-azabenzotriazol, 115 mg, 0,85 mmoles) a una disolución de ácido 11-cianoundecanoico (115 mg, 0,54 mmoles) en diclorometano (DCM) (9 ml). Tras agitar durante 10 minutos se añadieron sal de clorhidrato de N-[(1*R*)-1-[(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-hexahidro-3*a*,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]-2*S*)-2-amino-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]pentanamida del ejemplo C.1 (251 mg, 0,50 mmoles) y DIPEA (0,128 ml, 0,75 mmoles). Se agitó la suspensión durante la noche a temperatura ambiente y entonces se separó por filtración la PS-carbodiimida y se lavó varias veces con DCM (4 x 6 ml).

Se pasó la fase orgánica a través de un cartucho VARIAN CHEM ELUT para extracción líquido-líquido acondicionado previamente con NaHCO₃ acuoso saturado y finalmente se lavó con DCM (15 ml). Se evaporó el disolvente y se purificó el producto bruto de reacción con columna ISOLUTE SPE-SI de fase normal (DCM 9, MeOH 1) proporcionando 200 mg del compuesto deseado (rendimiento del 61%).

RMN (CDCl₃): 7,53 (s, a, 2H); 7,36 (d, a, 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).

CL-EM 659,7, MH+. ESI POS; AQA; pulverización 4 kV/cono de extracción de tipo "skimmer": 20 V/sonda 250°C.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 330 008 T3

Compuestos adicionales preparados fundamentalmente según los procedimientos experimentales anteriores se presentan en la tabla D-3.

5

TABLA D-3

10

15

20

25

30

35

40

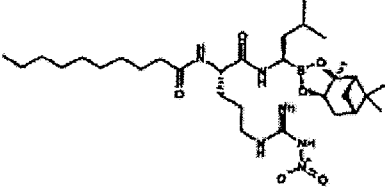
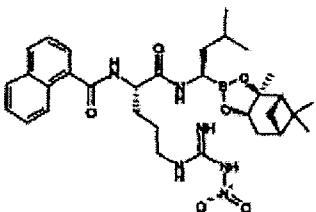
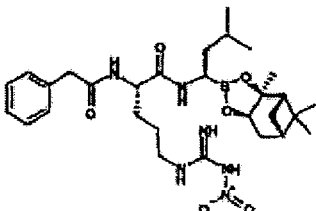
45

50

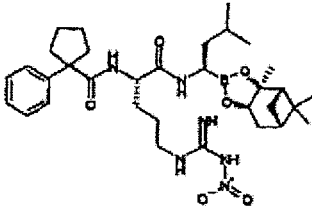
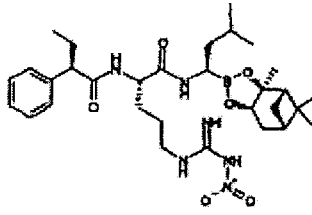
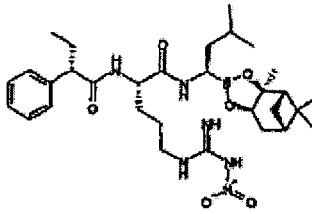
55

60

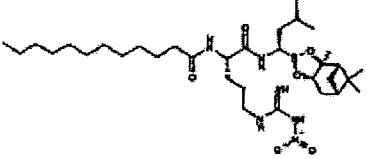
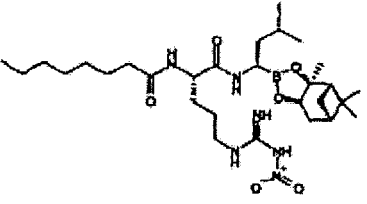
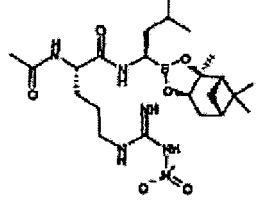
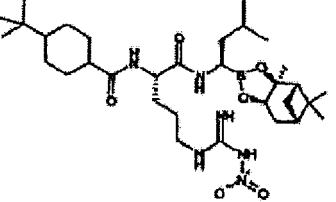
65

N° de Ej.	Estructura	Nombre químico y datos analíticos
D.3.1		<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-decanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 621,5</p>
D.3.2	Quiral 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil-naftalen-1-carboxamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 621,4</p>
D.3.3	Quiral 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]</p>

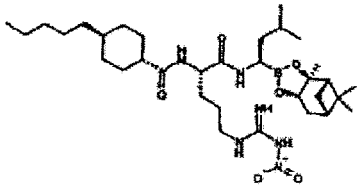
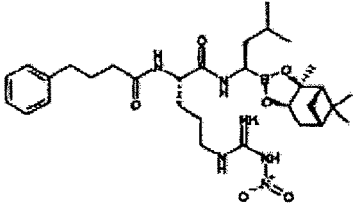
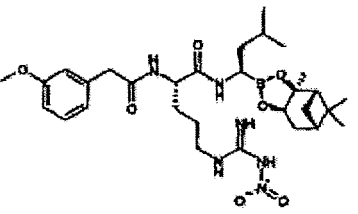
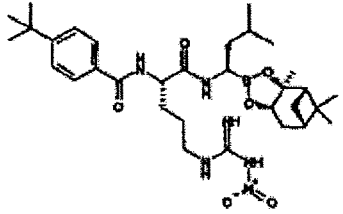
ES 2 330 008 T3

		<p>butil]-2-fenilacetamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 585,3</p>
<p>D.3.4</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: N-[1(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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-1-fenilciclopentanocarboxamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 639,4</p>
<p>D.3.5</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: N-[1(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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil)-(2R)-2-fenilbutanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 613,4</p>
<p>D.3.6</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: N-[1(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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil)-(2S)-2-fenilbutanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 613,4</p>
<p>D.3.7</p>	<p>Quiral</p>	<p>Nombre químico: N-[1(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-</p>

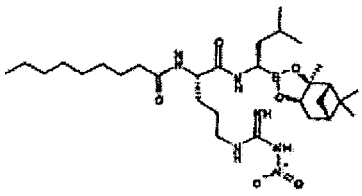
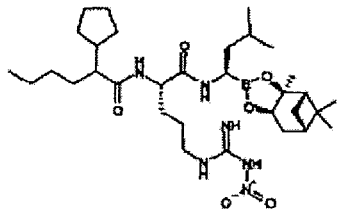
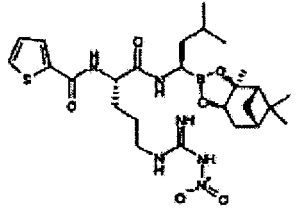
ES 2 330 008 T3

5		<p>1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-dodecanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 649,5</p>
10 15 20 25	<p>D.3.8</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-octanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 593,4</p>
30 35 40 45	<p>D.3.9</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-acetamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 509,3</p>
50 55 60	<p>D.3.10</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-4-(1,1-dimetiletil)-ciclohexanocarboxamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 633,5</p>
65	<p>D.3.11</p> <p>Quiral</p>	<p>Nombre químico:</p>

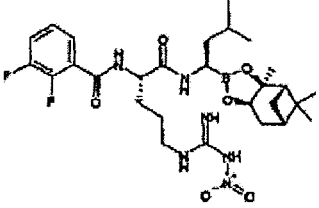
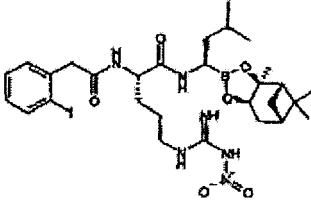
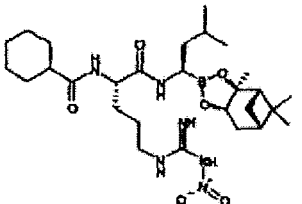
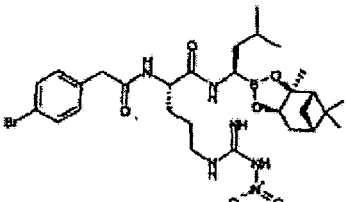
ES 2 330 008 T3

5 10 15		<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil)-trans-4-pentilciclohexanocarboxamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 647,5</p>
20 25 30 35	<p>D.3.12</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil)-4-fenilbutanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 613,4</p>
40 45 50	<p>D.3.13</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil)-2-(3-metoxifenil)acetamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 615,3</p>
55 60 65	<p>D.3.14</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil)-4-(1,1-</p>

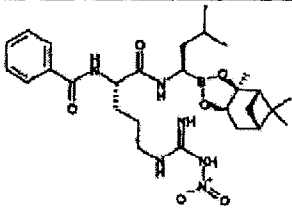
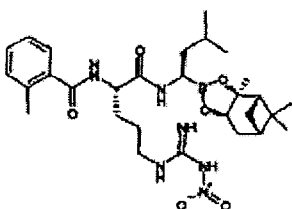
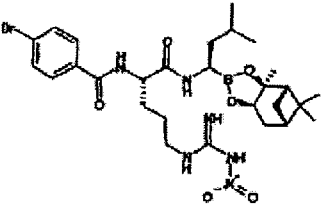
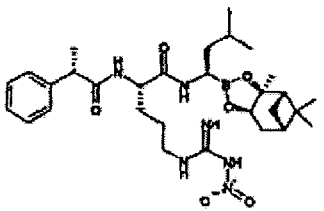
ES 2 330 008 T3

		<p>dimetiletil)benzamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 627,5</p>
<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> <p>20</p>	<p>D.3.15</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]carbonyl]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-nonanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 607,4</p>
<p>25</p> <p>30</p> <p>35</p> <p>40</p>	<p>D.3.16</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]carbonyl]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-(RS)-2-ciclopentilhexanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 633,5</p>
<p>45</p> <p>50</p> <p>55</p>	<p>D.3.17</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]carbonyl]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-tiofeno-2-carboxamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 577,2</p>
<p>60</p> <p>65</p>	<p>D.3.18</p> <p>Quiral</p>	<p>Nombre químico: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-</p>

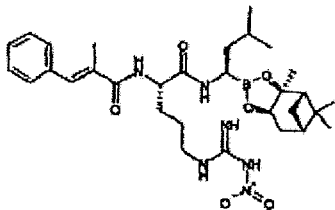
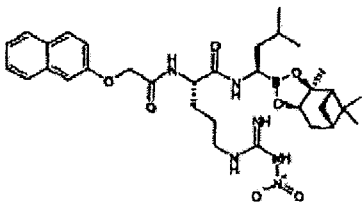
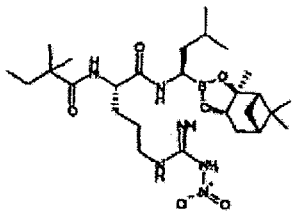
ES 2 330 008 T3

		<p>1,3,2-benzodioxaborol-2-il)-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil)-(2,3-difluorobenzamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 607,3</p>
D.3.19	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-(2-yodofenil)acetamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 711,3</p>
D.3.20	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-ciclohexanocarboxamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 577,3</p>
D.3.21	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-(4-bromofenil)acetamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 663,2</p>
D.3.22	<p>Quiral</p>	<p>Nombre químico:</p>

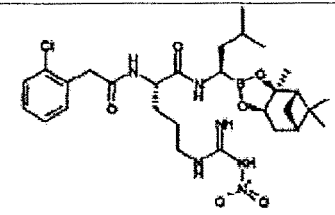
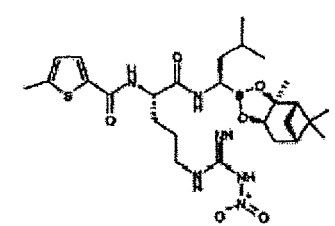
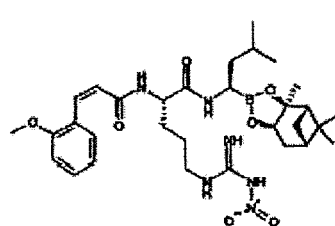
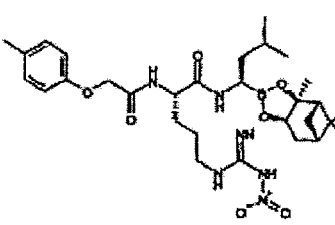
ES 2 330 008 T3

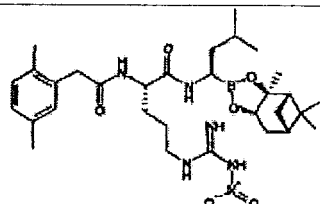
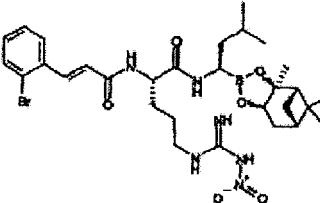
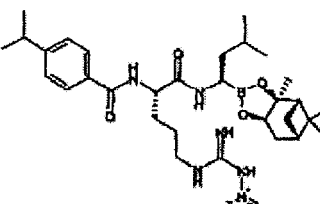
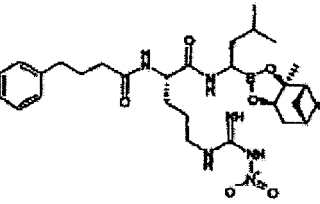
5 10 15		<p>N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-benzamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 571,3</p>
20 25 30	<p>D.3.23</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-metilbenzamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 585,3</p>
35 40 45 50	<p>D.3.24</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-4-bromobenzamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 649,3</p>
55 60 65	<p>D.3.25</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil-(2S)-2-fenilpropanamida</p> <p>Datos analíticos:</p>

ES 2 330 008 T3

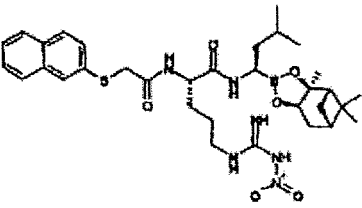
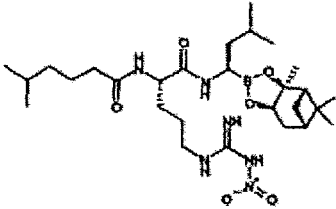
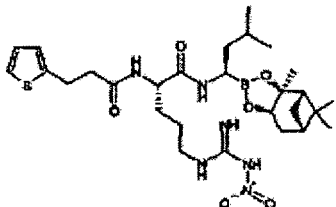
		EM: MH+ 599,3
5	D.3.26	Quiral
10		Nombre químico: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil)-(E)-2-metil-3-fenil-acrilamida
15		Datos analíticos: EM: MH+ 611,4
20	D.3.27	Quiral
25		Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil)-2-(naftalen-2-il)oxi]acetamida
30		Datos analíticos: EM: MH+ 651,4
35	D.3.28	Quiral
40		Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil)-2,2-dimetilbutanamida
45		Datos analíticos: EM: MH+ 565,4
50	D.3.29	Quiral
55		Nombre químico: 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]-4-
60		
65		

ES 2 330 008 T3

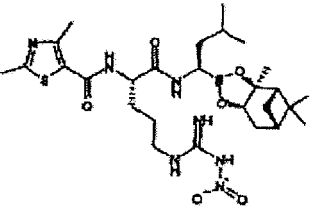
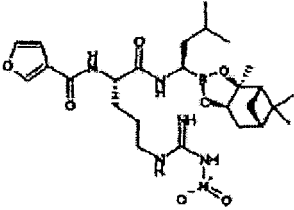
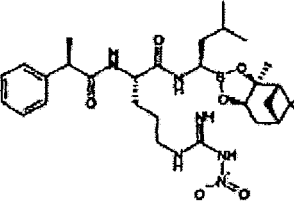
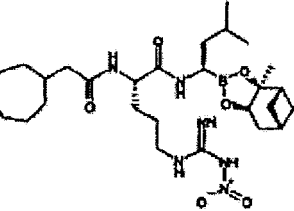
5		<p>[[imino(nitroamino)metil]amino] butil]-2-(2-clorofenil)acetamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 619,3</p>
10 15 20 25	<p>D.3.30</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-5-metiltiofeno-2-carboxamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 591,3</p>
30 35 40 45	<p>D.3.31</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-cis-3-(2-metoxifenil)acrilamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 627,4</p>
50 55 60 65	<p>D.3.32</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-(2-metilfenoxi)acetamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 615,4</p>
65	<p>D.3.33</p> <p>Quiral</p>	<p>Nombre químico:</p>

5 10 15		<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-(2,5-dimetilfenil)acetamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 613,4</p>
20 25 30 35	<p>D.3.34</p> <p style="text-align: center;">Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-trans-3-(2-bromofenil)acrilamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 675,3</p>
40 45 50	<p>D.3.35</p> <p style="text-align: center;">Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil)-4-isopropilbenzamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 613,4</p>
55 60 65	<p>D.3.36</p> <p style="text-align: center;">Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil)-4-(4-</p>

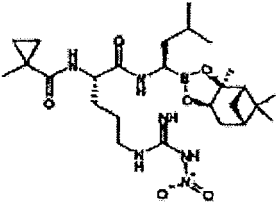
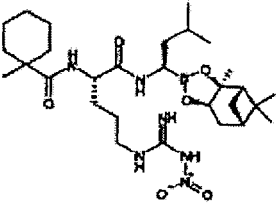
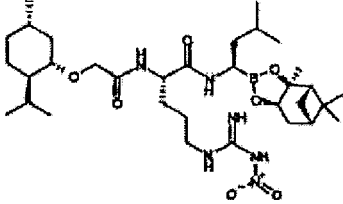
ES 2 330 008 T3

		<p>metilfenil)butanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 627,4</p>
<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> <p>20</p> <p>25</p>	<p>D.3.37</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-(2-naftilsulfanil)acetamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 667,3</p>
<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p>	<p>D.3.38</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-5-metilhexanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 579,4</p>
<p>45</p> <p>50</p> <p>55</p> <p>60</p>	<p>D.3.39</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3-tiofen-2-il]propanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 605,4</p>
<p>65</p>	<p>D.3.40</p> <p>Quiral</p>	<p>Nombre químico: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-</p>

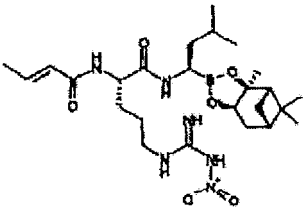
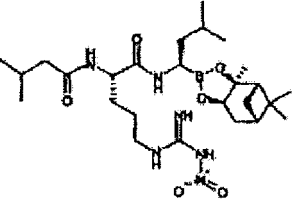
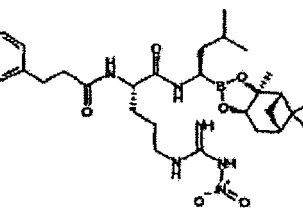
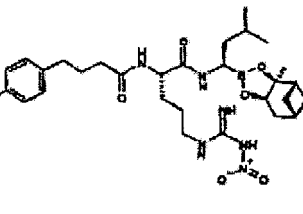
ES 2 330 008 T3

<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p>		<p>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</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 606,4</p>
<p>20</p> <p>25</p> <p>30</p>	<p>D.3.41</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-furan-3-carboxamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 561,3</p>
<p>35</p> <p>40</p> <p>45</p>	<p>D.3.42</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-(2R)-2-fenilpropanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 599,4</p>
<p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> <p>65</p>	<p>D.3.43</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-cicloheptilacetamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 605,4</p>

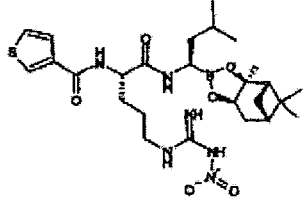
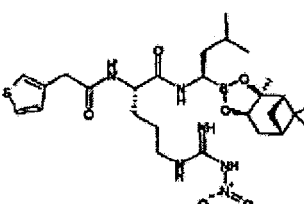
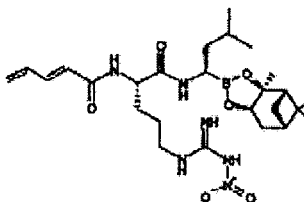
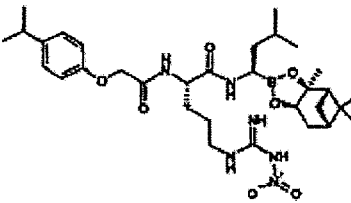
ES 2 330 008 T3

<p>D.3.44</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-1-metilciclopropanocarboxamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 549,3</p>
<p>D.3.45</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-1-metilciclohexanocarboxamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 591,3</p>
<p>D.3.46</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-[(1S,2R,5S)-2-isopropil-5-metilciclohexil]oxiacetamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 663,3</p>
<p>D.3.47</p>	<p>Quiral</p>	<p>Nombre químico: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-</p>

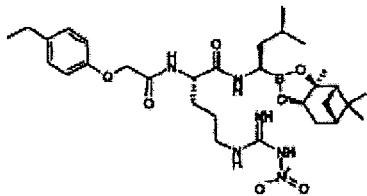
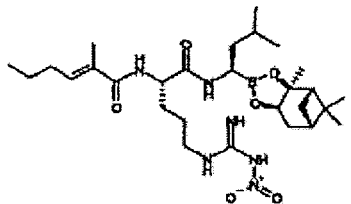
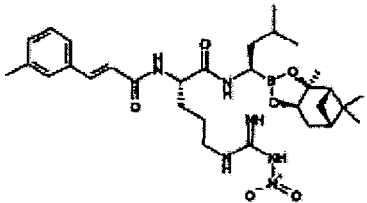
ES 2 330 008 T3

5		<p>metilbutil]amino]carbonil]-4- [[imino(nitroamino)metil]amino] butil]- (E)-2-butenamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 535,6</p>
10 15 20 25	<p>D.3.48</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4- [[imino(nitroamino)metil]amino] butil]-3-metilbutanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 551,3</p>
30 35 40	<p>D.3.49</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4- [[imino(nitroamino)metil]amino] butil]-3-fenilpropanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 599,3</p>
45 50 55 60	<p>D.3.50</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4- [[imino(nitroamino)metil]amino] butil]-4-(4-metoxifenil)- butanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 643,4</p>
65	<p>D.3.51</p> <p>Quiral</p>	<p>Nombre químico: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-</p>

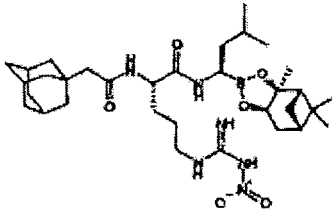
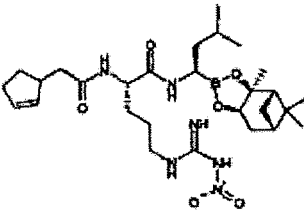
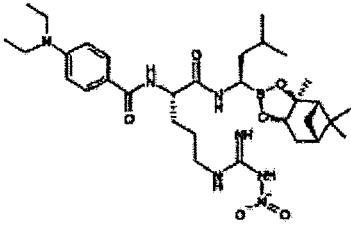
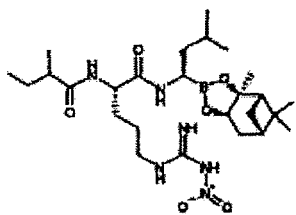
ES 2 330 008 T3

		<p>[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-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</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 577,2</p>
D.3.52	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-tiofen-3-il]-acetamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 591,4</p>
D.3.53	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-amida del ácido (E)-penta-2,4-dienoico</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 547,3</p>
D.3.54	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-(4-isopropilfenoxi)acetamida</p>

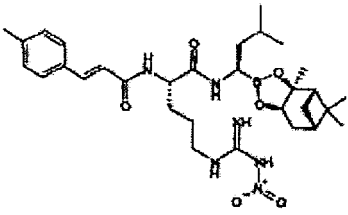
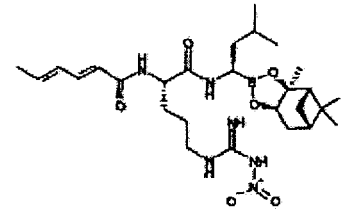
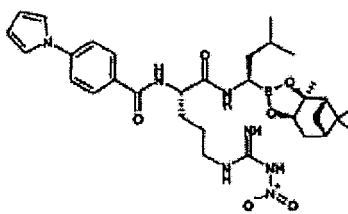
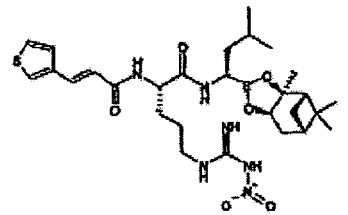
ES 2 330 008 T3

		Datos analíticos: EM: MH+ 643,4
5	D.3.55	Quiral
10		Nombre químico: 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]-4- [[imino(nitroamino)metil]amino] butil]-2-(4- etilfenoxi)acetamida
15		Datos analíticos: EM: MH+ 629,4
20	D.3.56	Quiral
25		Nombre químico: 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]-4- [[imino(nitroamino)metil]amino] butil]amida del ácido (E)-2- metilhex-2-enoico
30		Datos analíticos: EM: MH+ 577,2
35	D.3.57	Quiral
40		Nombre químico: 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]-4- [[imino(nitroamino)metil]amino] butil]-3-(3- metilfenil)acrilamida
45		Datos analíticos: EM: MH+ 611,4
50	D.3.58	Quiral
55		Nombre químico: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1- [(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro- 3a,5,5-trimetil-4,6-metano-
60		
65		

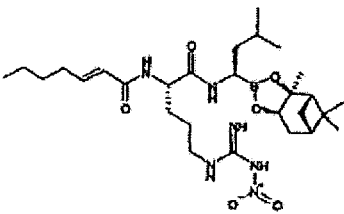
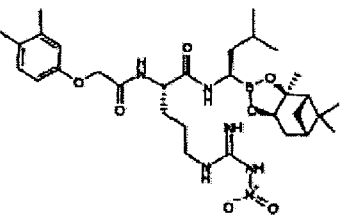
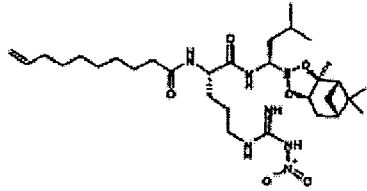
ES 2 330 008 T3

5		<p>1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-adamantan-1-ilacetamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 643,3</p>
15	<p>D.3.59</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil)-(RS)-2-ciclopent-2-enil]acetamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 575,3</p>
35	<p>D.3.60</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-4-dietilaminobenzamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 642,4</p>
50	<p>D.3.61</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil)-(RS)-2-metilbutanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 551,3</p>

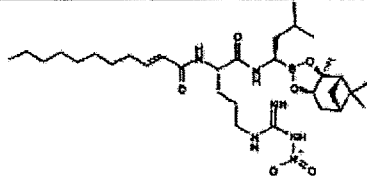
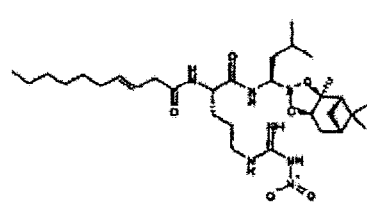
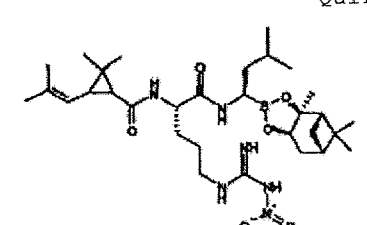
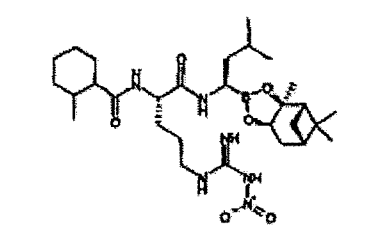
ES 2 330 008 T3

<p>D.3.62</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3-(4-metilfenil)acrilamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 611,4</p>
<p>D.3.63</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-amida del ácido hexa-2,4-dienoico</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 561,5</p>
<p>D.3.64</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-4-pirrol-1-il-benzamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 636,3</p>
<p>D.3.65</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]</p>

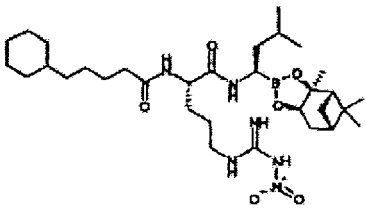
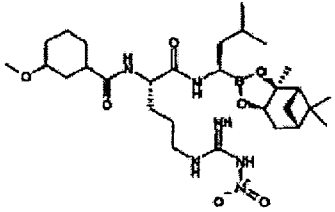
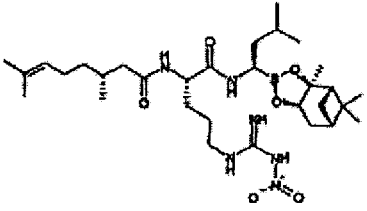
ES 2 330 008 T3

		<p>butil)-(E)-3-tiofen-3-il-acrilamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 603,3</p>
<p>D.3.66</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-hept-2-enamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 577,3</p>
<p>D.3.67</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-(3,4-dimetilfenoxi)acetamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 629,3</p>
<p>D.3.68</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-dec-9-enamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 619,3</p>
<p>D.3.69</p>	<p>Quiral</p>	<p>Nombre químico: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-</p>

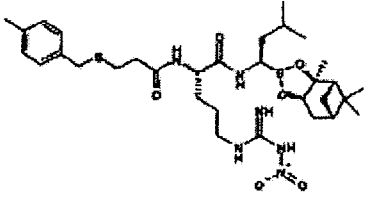
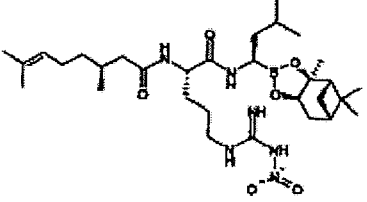
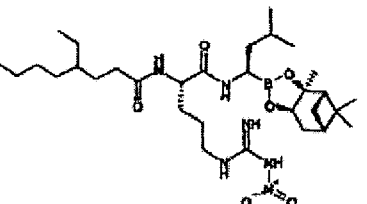
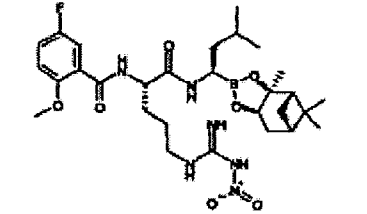
ES 2 330 008 T3

<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p>		<p>3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-amida del ácido (E)-undec-2-enoico</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 633,4</p>
<p>D.3.70</p> <p>20</p> <p>25</p> <p>30</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-amida del ácido (E)-dec-3-enoico</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 619,4</p>
<p>D.3.71</p> <p>35</p> <p>40</p> <p>45</p> <p>50</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2,2-dimetil-3-(2-metilpropenil)-ciclopropanocarboxamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 616,9</p>
<p>D.3.72</p> <p>55</p> <p>60</p> <p>65</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-</p>

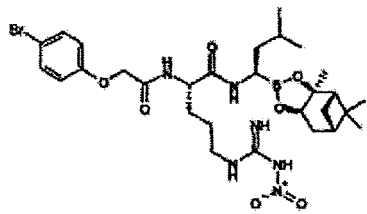
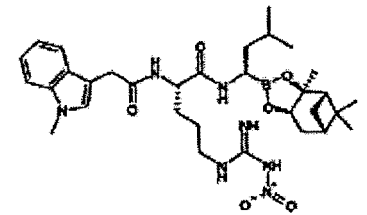
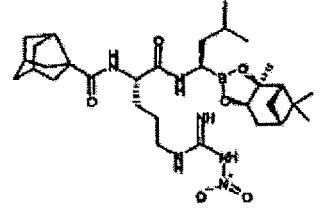
ES 2 330 008 T3

		<p>metilciclohexanocarboxamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 591,4</p>
<p>D.3.73</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-5-ciclohexilpentanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 633,5</p>
<p>D.3.74</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3-metoxiciclohexanocarboxamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 607,3</p>
<p>D.3.75</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-amida del ácido (3R)-3,7-dimetil-oct-6-enoico</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 619,4</p>
<p>D.3.76</p>	<p>Quiral</p>	<p>Nombre químico: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-</p>

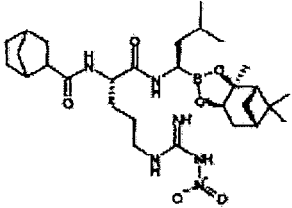
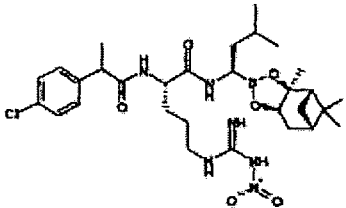
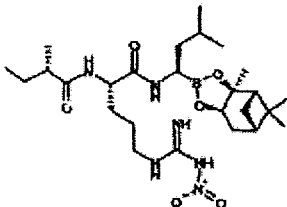
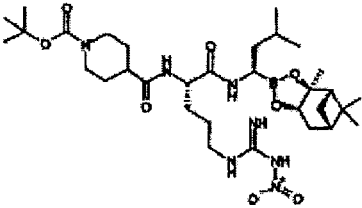
ES 2 330 008 T3

5 10 15		<p>3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3-[(4-metilbencil)sulfanil]-propanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 659,3</p>
D.3.77 20 25 30 35	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-amida del ácido (3S)-3,7-dimetil-oct-6-enoico</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 619,4</p>
D.3.78 40 45 50	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil)-(RS)-4-etil-octanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 621,4</p>
D.3.79 55 60 65	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-5-fluoro-2-metoxibenzamida</p>

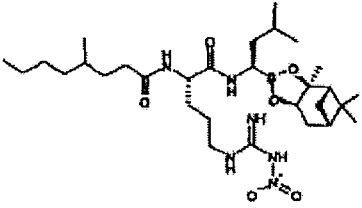
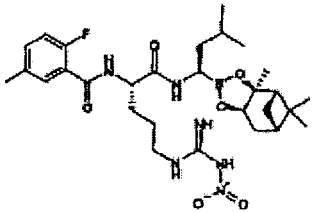
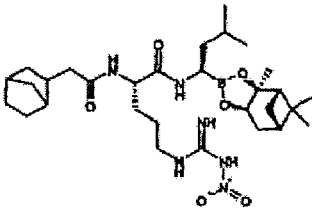
ES 2 330 008 T3

5		<p>Datos analíticos: EM: MH+ 619,2</p>
<p>D.3.80</p> <p>10</p> <p>15</p> <p>20</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-(4-bromofenoxi)-acetamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 679,6</p>
<p>D.3.81</p> <p>30</p> <p>35</p> <p>40</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-(1-metil-1H-indol-3-il)acetamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 638,3</p>
<p>D.3.82</p> <p>45</p> <p>50</p> <p>55</p> <p>60</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-hexahidro-2,5-metanopentaleno-3a(1H)-carboxamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 615,2</p>
<p>D.3.83</p> <p>65</p>	<p>Quiral</p>	<p>Nombre químico: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-</p>

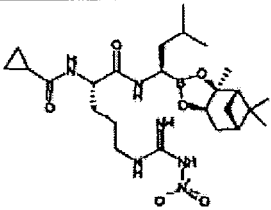
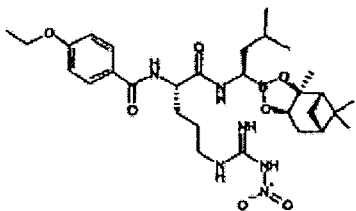
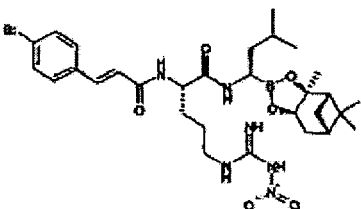
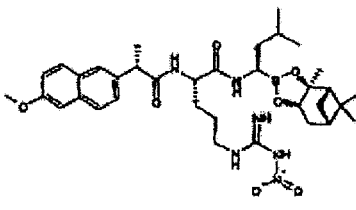
ES 2 330 008 T3

<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p>		<p>[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 589,2</p>
<p>20</p> <p>25</p> <p>30</p> <p>35</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil)-(RS)-2-(4-clorofenil)propionamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 633,6</p>
<p>40</p> <p>45</p> <p>50</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil)-(2S)-2-metilbutanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 551,8</p>
<p>55</p> <p>60</p> <p>65</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil)-(4RS)-1-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-</p>

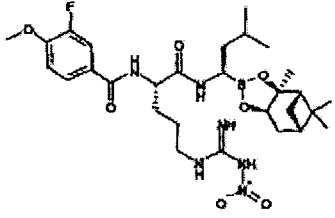
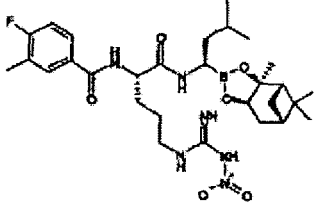
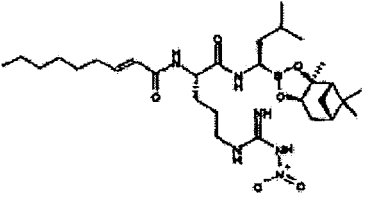
ES 2 330 008 T3

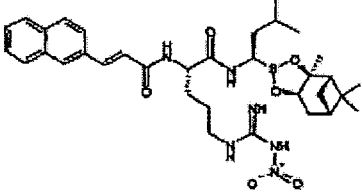
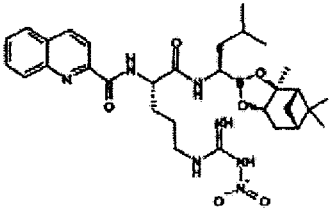
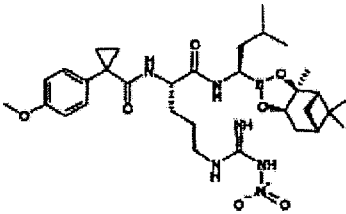
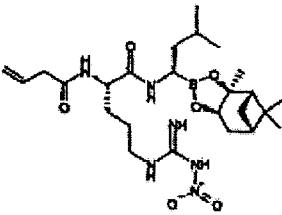
		<p>piperidin-4-carboxamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 678,4</p>
<p>D.3.87</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil)-(RS)-4-metiloctanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 607,3</p>
<p>D.3.88</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil)-2-fluoro-5-metilbenzamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 603,2</p>
<p>D.3.89</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil)-2-(biciclo[2.2.1]hept-2-il)acetamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 603,8</p>
<p>D.3.90</p>	<p>Quiral</p>	<p>Nombre químico: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-</p>

ES 2 330 008 T3

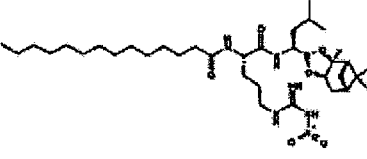
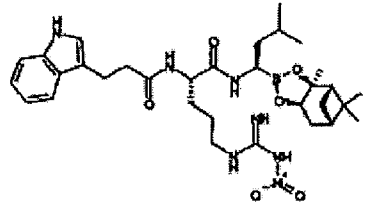
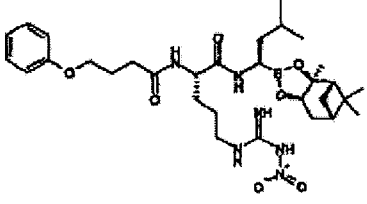
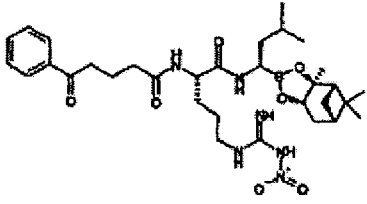
5		<p>3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-ciclopropanocarboxamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 535,3</p>
15	<p>D.3.91</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-4-etoxibenzamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 615,2</p>
30	<p>D.3.92</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil)-(E)-3-(4-bromofenil)acrilamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 675,1</p>
50	<p>D.3.93</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil)-(2S)-2-(6-metoxinaftalen-2-il)-propanamida</p>

ES 2 330 008 T3

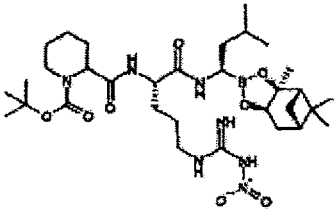
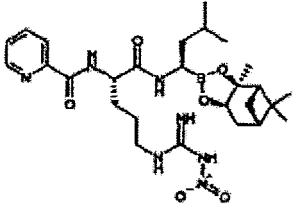
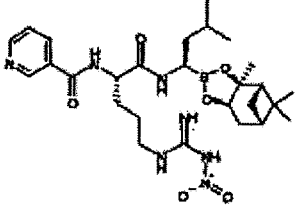
		Datos analíticos: EM: MH+ 679,3
5	D.3.94	Quiral
10		Nombre químico: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3-fluoro-4-metoxibenzamida
15		Datos analíticos: EM: MH+ 619,5
20	D.3.95	Quiral
25		Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-4-fluoro-3-metilbenzamida
30		Datos analíticos: EM: MH+ 603,2
35	D.3.96	Quiral
40		Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-amida del ácido non-2-enoico
45		Datos analíticos: EM: MH+ 605,3
50	D.3.97	Quiral
55		Nombre químico: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-
60		
65		

5 10		<p>1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil)-(E)-3-(naftalen-2-il)acrilamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 647,3</p>
15 20 25 30	<p>D.3.98</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-quinolin-2-carboxamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 622,3</p>
35 40 45	<p>D.3.99</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-1-(4-metoxifenil)-ciclopropanocarboxamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 641,4</p>
50 55 60 65	<p>D.3.101</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3-butenamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 535,0</p>

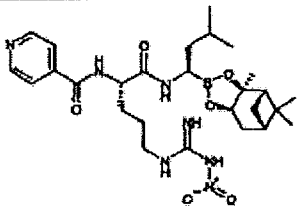
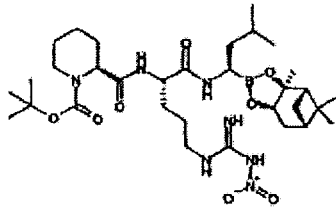
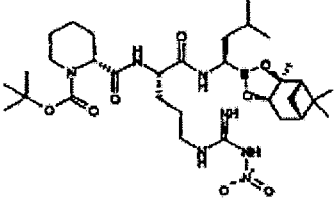
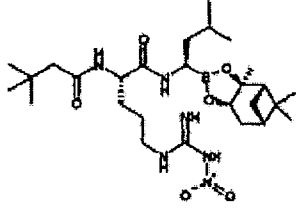
ES 2 330 008 T3

<p>D.3.102</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-tetradecanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 677,3</p>
<p>D.3.103</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3-(1H-indol-3-il)-propanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH 638,2</p>
<p>D.3.104</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-4-fenoxibutanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 628,9</p>
<p>D.3.105</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-5-oxo-5-fenil-</p>

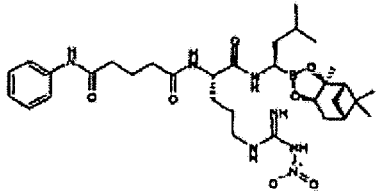
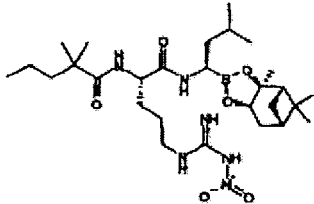
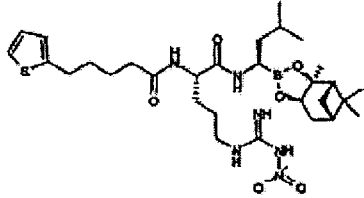
ES 2 330 008 T3

		<p>pentanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 641,1</p>
<p>D.3.106</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil)-(2RS)-1-(1,1-dimetiletoxi)carbonil)-piperidin-2-carboxamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 678,2</p>
<p>D.3.107</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-piridin-2-carboxamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 572,1</p>
<p>D.3.108</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-piridin-3-carboxamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 572,1</p>
<p>D.3.109</p>	<p>Quiral</p>	<p>Nombre químico: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-</p>

ES 2 330 008 T3

5 10		<p>3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-piridin-4-carboxamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 572,5</p>
15 20 25 30	<p>D.3.110</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil)-(2S)-1-(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-piperidin-2-carboxamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 678,1</p>
35 40 45 50	<p>D.3.111</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil)-(2R)-1-(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-piperidin-2-carboxamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 678,2</p>
55 60 65	<p>D.3.112</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3,3-dimetil-butanamida</p>

ES 2 330 008 T3

		<p>Datos analíticos: EM: MH+ 565,0</p>
<p>D.3.113</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-4-[(fenilamino)carbonil]-butanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 656,2</p>
<p>D.3.114</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2,2-dimetilpentanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 579,2</p>
<p>D.3.115</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-5-tiofen-2-il-pentanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 633,2</p>
<p>D.3.116</p>	<p>Quiral</p>	<p>Nombre químico: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-</p>

ES 2 330 008 T3

5

10

15

20

25

30

35

40

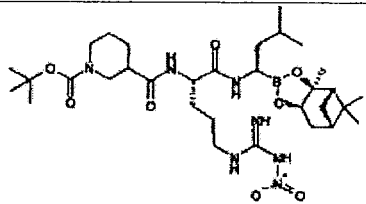
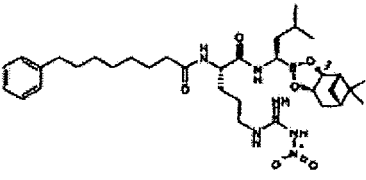
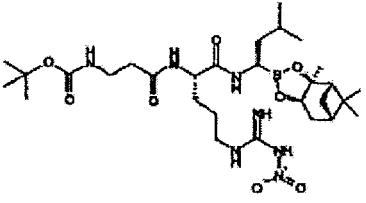
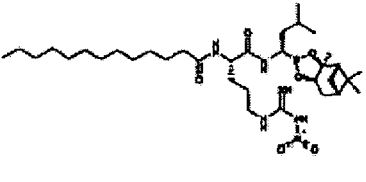
45

50

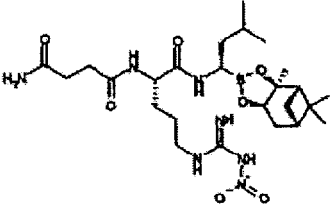
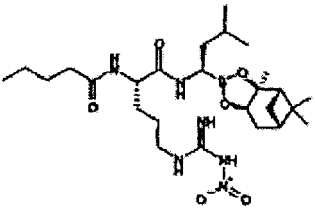
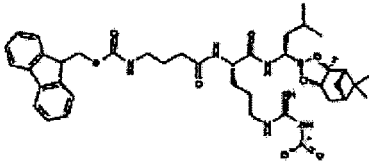
55

60

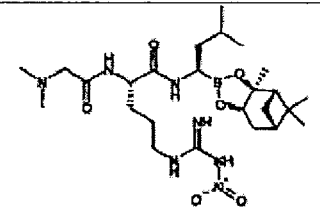
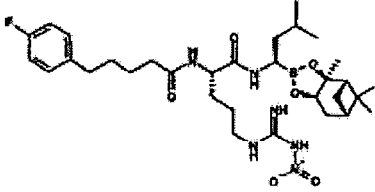
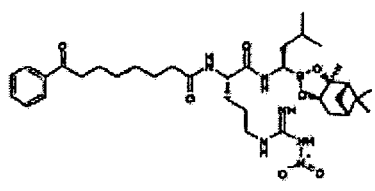
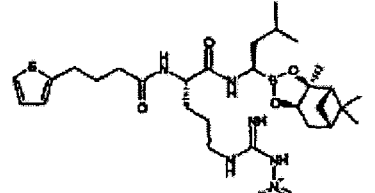
65

		<p>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-dimetiletoxi)carbonil)-piperidin-3-carboxamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 678,0</p>
<p>D.3.117</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-8-fenil-octanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 669,1</p>
<p>D.3.118</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3-[[1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-propanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 638,2</p>
<p>D.3.119</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-tridecanamida</p>

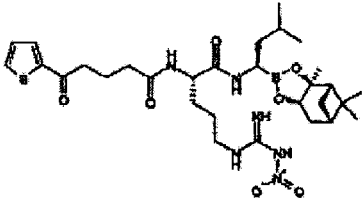
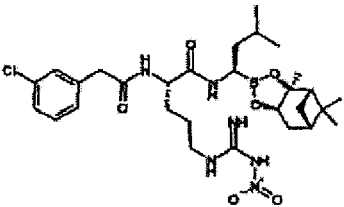
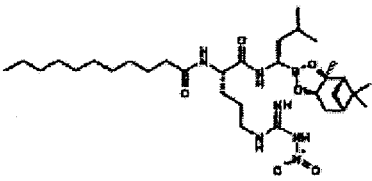
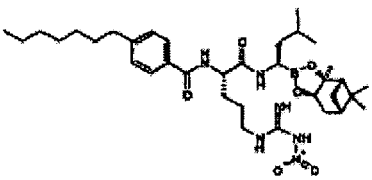
ES 2 330 008 T3

		<p>Datos analíticos: EM: MH+ 663,3</p>
<p>D.3.120</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-succinamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 566,1</p>
<p>D.3.121</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-pentanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 551,2</p>
<p>D.3.122</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-[[[(9H-fluoren-9-il)metoxi]carbonil]amino]-butanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 775,3</p>
<p>D.3.123</p>	<p>Quiral</p>	<p>Nombre químico: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-</p>

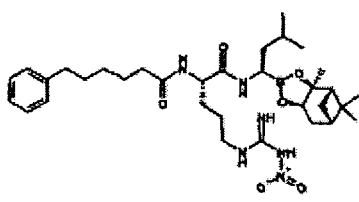
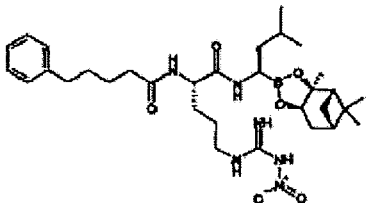
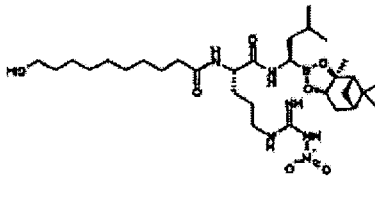
ES 2 330 008 T3

5 10		<p>1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-(dimetilamino)acetamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 552,5</p>
15 20 25 30	<p>D.3.124</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-5-(4-fluorofenil)-pentanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 645,2</p>
35 40 45	<p>D.3.125</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-8-oxo-8-feniloctanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 683,1</p>
50 55 60 65	<p>D.3.126</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-4-(tiofen-2-il)butanamida</p> <p>Datos analíticos:</p>

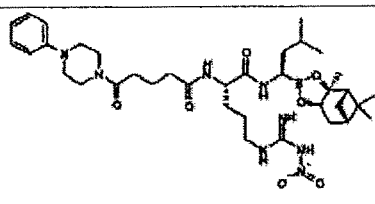
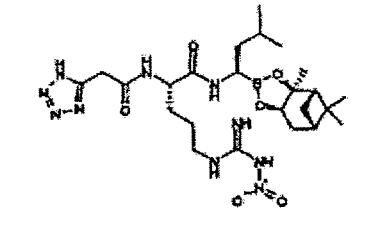
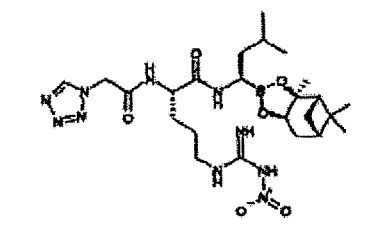
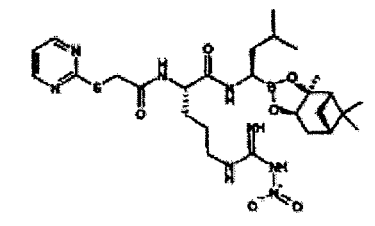
ES 2 330 008 T3

		EM: MH+ 619,0
5	D.3.127	Quiral
10		Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-5-oxo-5-(tiofen-2-il)pentanamida
15		Datos analíticos: EM: MH+ 647,1
20	D.3.128	Quiral
25		Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-(3-clorofenil)acetamida
30		Datos analíticos: EM: [MH]+ 619,1
35	D.3.129	Quiral
40		Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-undecanamida
45		Datos analíticos: EM: [MH]+ 635,2
50	D.3.130	Quiral
55		Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-4-(heptanoyl)fenilacetamida
60		Datos analíticos: EM: [MH]+ 635,2
65		

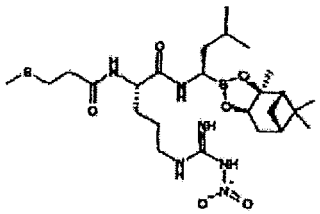
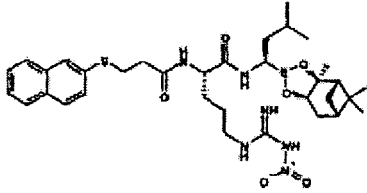
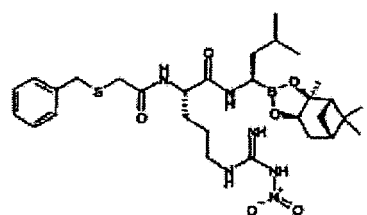
ES 2 330 008 T3

		<p>[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-4-heptilbenzamida</p> <p>Datos analíticos: EM: [MH]+ 669,6</p>
<p>D.3.131</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-6-fenilhexanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: [MH]+ 641,5</p>
<p>D.3.132</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-5-fenilpentanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: [MH]+ 627,5</p>
<p>D.3.133</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-10-hidroxidecanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: [MH]+ 637,7</p>
<p>D.3.134</p>	<p>Quiral</p>	<p>Nombre químico: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-</p>

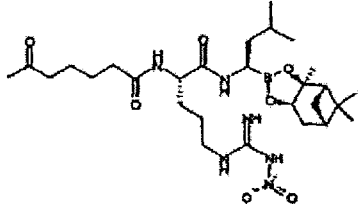
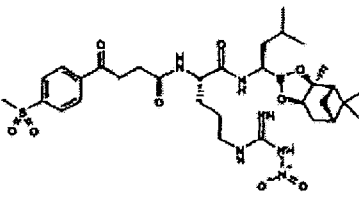
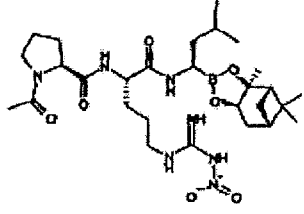
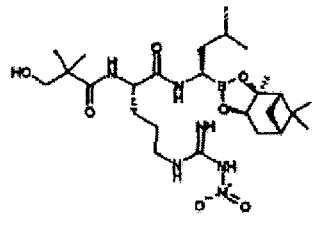
ES 2 330 008 T3

5 10		<p>1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-5-oxo-5-(4-fenilpiperazin-1-il)pentanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: [MH]⁺ 725,4</p>
15 20 25 30	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-(1H-tetrazol-5-il)]acetamida</p> <p>Datos analíticos: EM: [MH]⁺ 577,0</p>
35 40 45 50	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-(tetrazol-1-il)]acetamida</p> <p>Datos analíticos: EM: [MH]⁺ 576,9</p>
55 60 65	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-(pirimidin-2-ilsulfanil)]acetamida</p>

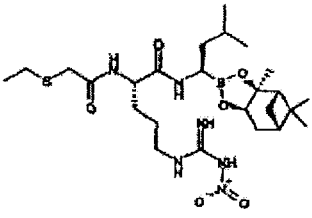
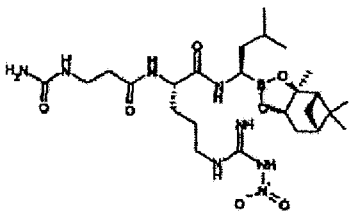
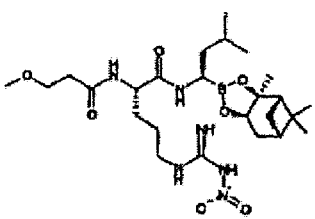
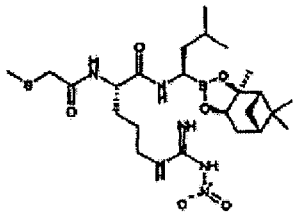
ES 2 330 008 T3

		Datos analíticos: EM: [MH] ⁺ 618,9
5	D.3.138	Quiral
10		Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3-metilsulfanilpropanamida
15		Datos analíticos: EM: [MH] ⁺ 569,4
20	D.3.139	Quiral
25		Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3-(naftalen-2-il)sulfanil)-propanamida
30		Datos analíticos: EM: [MH] ⁺ 681,5
35	D.3.140	Quiral
40		Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-[(fenilmetil)sulfanil]acetamida
45		Datos analíticos: EM: [MH] ⁺ 631,5
50	D.3.141	Quiral
55		Nombre químico: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-
60		
65		

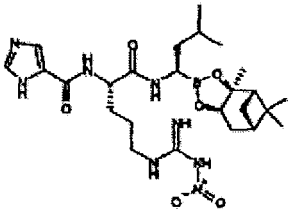
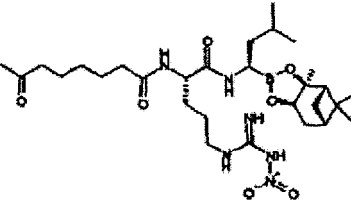
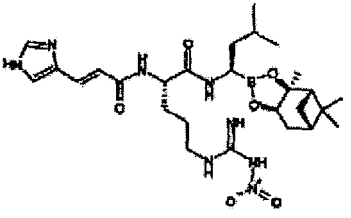
ES 2 330 008 T3

5		<p>1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-6-oxoheptanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: [MH]⁺ 593,5</p>
15	<p>D.3.142</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-4-(4-metanosulfonilfenil)-4-oxobutanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: [MH]⁺ 705,0</p>
35	<p>D.3.143</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil)-(2S)-1-acetilpirrolidin-2-carboxamida</p> <p>Datos analíticos: EM: [MH]⁺ 605,9</p>
65	<p>D.3.144</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3-hidroxi-2,2-dimetilpropanamida</p>

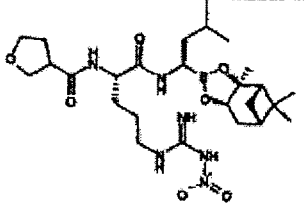
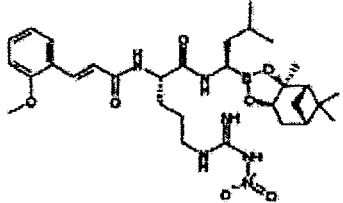
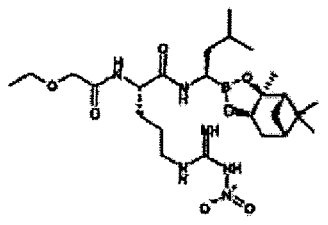
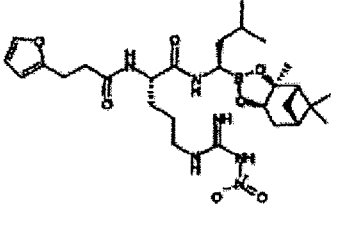
ES 2 330 008 T3

		<p>Datos analíticos: EM: [MH]+ 566,9</p>
<p>5 10 15 20</p>	<p>D.3.145</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-etilsulfanilacetamida</p> <p>Datos analíticos: EM: [MH]+ 569,8</p>
<p>25 30 35</p>	<p>D.3.146</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3-ureidopropanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: [MH]+ 581,5</p>
<p>40 45 50 55</p>	<p>D.3.147</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3-metoxipropanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: [MH]+ 552,9</p>
<p>60 65</p>	<p>D.3.148</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]</p>

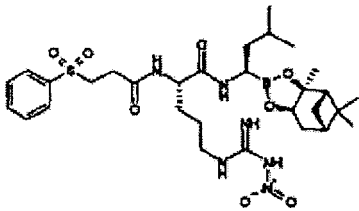
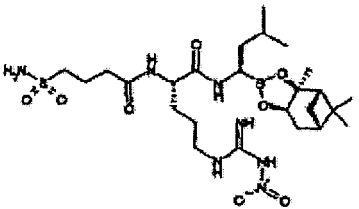
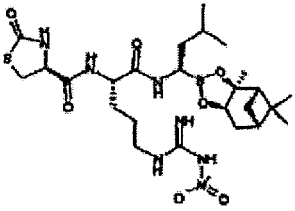

ES 2 330 008 T3

		<p>butil]-2-metilsulfanilacetamida</p> <p>Datos analíticos: EM: [MH]+ 555,6</p>
<p>D.3.149</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3H-imidazol-4-carboxamida</p> <p>Datos analíticos: EM: [MH]+ 561,0</p>
<p>D.3.150</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-7-oxo-octanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: [MH]+ 607,1</p>
<p>D.3.151</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil)-(E)-3-(imidazol-4-il)acrilamida</p> <p>Datos analíticos: EM: [MH]+ 587,4</p>
<p>D.3.152</p>	<p>Quiral</p>	<p>Nombre químico: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-</p>

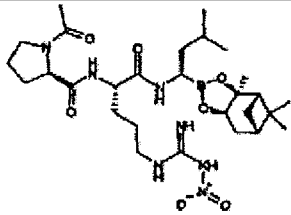
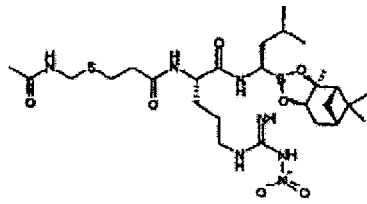
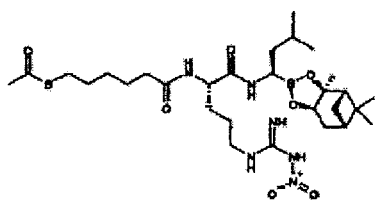
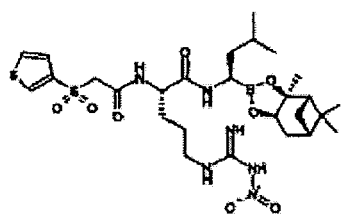
ES 2 330 008 T3

		<p>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</p> <p>Datos analíticos: EM: [MH]⁺ 565,3</p>
D.3.153	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil)-(E)-3-(2-metoxifenil)acrilamida</p> <p>Datos analíticos: EM: [MH]⁺ 627,7</p>
D.3.154	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-etoxiacetamida</p> <p>Datos analíticos: EM: [MH]⁺ 553,0</p>
D.3.155	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3-furan-2-il-propanamida</p> <p>Datos analíticos:</p>

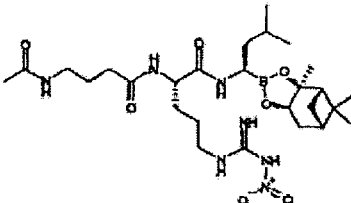
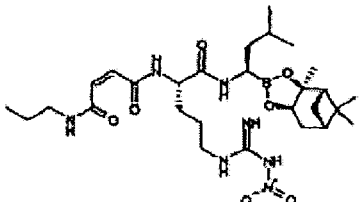
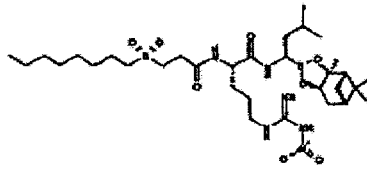
ES 2 330 008 T3

D.3.156	Quiral	EM: [MH] ⁺ 589,5
5 10 15 20		<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3-(bencenosulfonil)propanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: [MH]⁺ 663,0</p>
D.3.157	Quiral	EM: [MH] ⁺ 663,0
D.3.158	Quiral	EM: [MH] ⁺ 595,8
D.3.159	Quiral	EM: [MH] ⁺ 595,8
25 30 35 40 45 50 55 60 65		<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-4-sulfamoilbutanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: [MH]⁺ 615,8</p>
	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil)-(4S)-2-oxo-1,3-tiazolidin-4-carboxamida</p> <p>Datos analíticos: EM: [MH]⁺ 595,8</p>	
	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-4-sulfamoilbutanamida</p>	

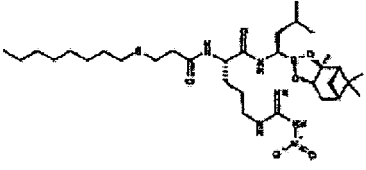
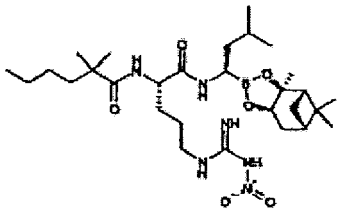
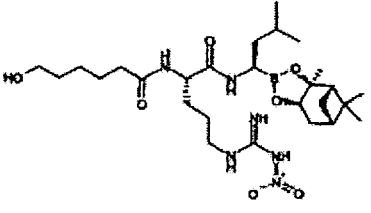
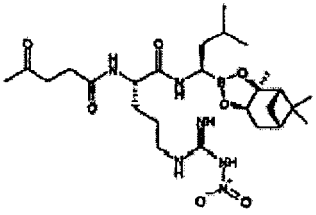
ES 2 330 008 T3

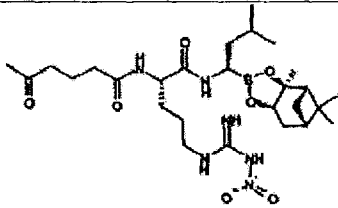
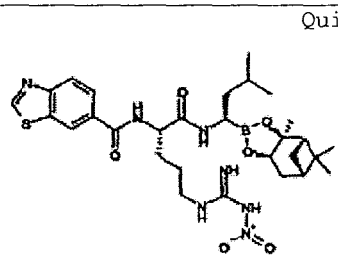
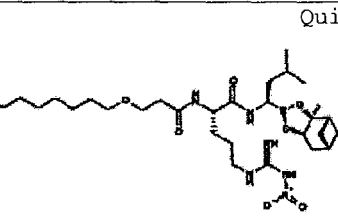
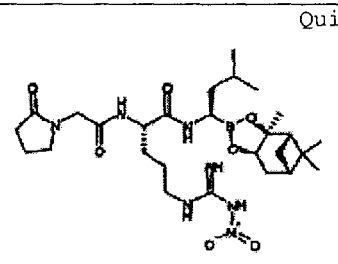
5		<p>[[imino(nitroamino)metil]amino]butil)-(2R)-1-acetilpirrolidin-2-carboxamida</p> <p>Datos analíticos: EM: [MH]⁺ 605,9</p>
10 15 20 25 30	<p>D.3.160</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3-[(acetilamino)metilsulfanil]-propanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: [MH]⁺ 626,0</p>
35 40 45	<p>D.3.161</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-6-(acetilsulfanil)hexanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: [MH]⁺ 638,9</p>
50 55 60 65	<p>D.3.162</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil)-(tiofeno-2-sulfonil)acetamida</p> <p>Datos analíticos:</p>

ES 2 330 008 T3

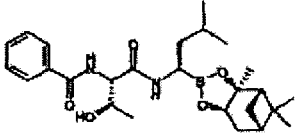
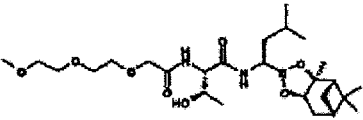
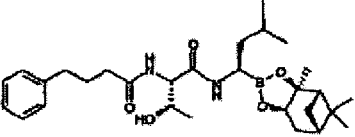
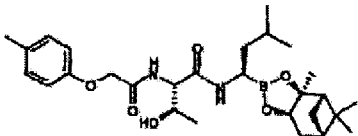
		EM: [MH] ⁺ 655,0
5	D.3.163	Quiral
10		Nombre químico: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-4-(acetilamino)butanamida
15		Datos analíticos: EM: [MH] ⁺ 593,7
20	D.3.164	Quiral
25		Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil)-(2Z)-3-(propilaminocarbonil)-2-propenamida
30		Datos analíticos: EM: [MH] ⁺ 606,1
35	D.3.165	Quiral
40		Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3-(octilsulfonil)propanamida
45		Datos analíticos: EM: [MH] ⁺ 699,29
50	D.3.166	Quiral
55		Nombre químico: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-
60		
65		

ES 2 330 008 T3

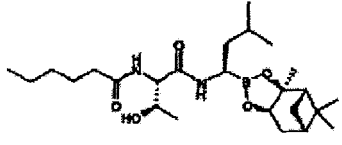
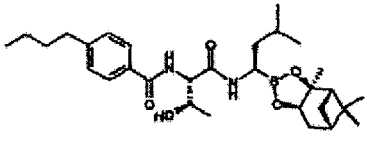
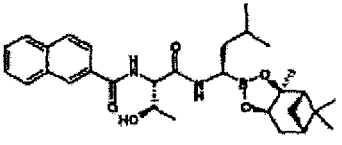
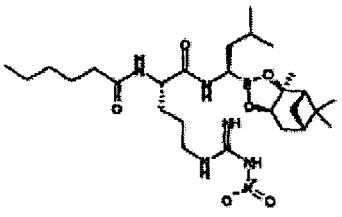
		<p>1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3-(octilsulfanil)propanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: [MH]+ 667,35</p>
D.3.167	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2,2-dimetilhexanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: [MH]+ 593,65</p>
D.3.168	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-5-hidroxihexanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: [MH]+ 581,16</p>
D.3.169	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-4-oxopentanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: [MH]+ 565,60</p>
D.3.170	<p>Quiral</p>	<p>Nombre químico:</p>

		<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-5-oxohexanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: [MH]⁺ 579,17</p>
D.3.171	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-benzotiazol-6-carboxamida</p> <p>Datos analíticos: EM: [MH]⁺ 628,70</p>
D.3.172	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3-(octiloxi)propanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: [MH]⁺ 651,33</p>
D.3.173	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-acetamida</p>

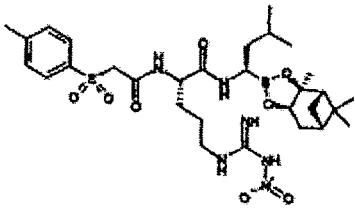
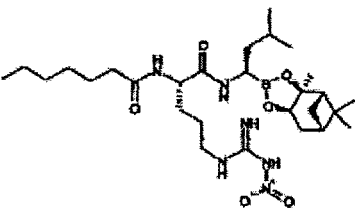
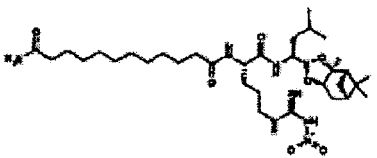
ES 2 330 008 T3

		<p>Datos analíticos: EM: [MH]⁺ 592,75</p>
<p>D.3.174</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: N-[(1S,2R)-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-hidroxiopropil]-benzamida</p> <p>Datos analíticos: EM: [MH]⁺ 471,47</p>
<p>D.3.175</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: N-[(1S,2R)-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-hidroxiopropil]-2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]acetamida</p> <p>Datos analíticos: EM: [MH]⁺ 527,12</p>
<p>D.3.176</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: N-[(1S,2R)-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-hidroxiopropil]-4-fenilbutanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: [MH]⁺ 513,10</p>
<p>D.3.177</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: N-(1S,2R)-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-hidroxiopropil]-4-</p>

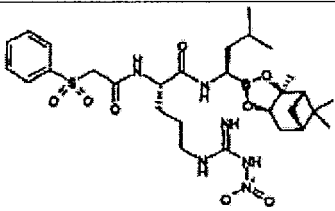
ES 2 330 008 T3

		<p>metilfenoxi)acetamida</p> <p>Datos analíticos: EM: [MH]+ 515,57</p>
<p>D.3.178</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: N-[(1S,2R)-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-hidroxiopropil]-hexanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: [MH]+ 465,40</p>
<p>D.3.179</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: N-[(1S,2R)-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-hidroxiopropil]-4-butilbenzamida</p> <p>Datos analíticos: EM: [MH]+ 527,16</p>
<p>D.3.180</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: N-[(1S,2R)-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-hidroxiopropil]-naftaleno-2-carboxamida</p> <p>Datos analíticos: EM: [MH]+ 521,14</p>
<p>D.3.181</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]</p>

ES 2 330 008 T3

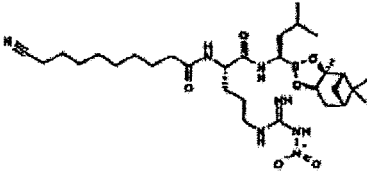
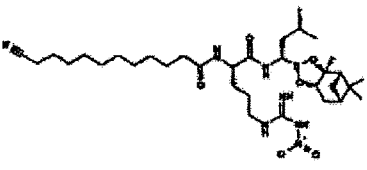
		<p>butil]-hexanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: [MH]+ 565,33</p>
<p>D.3.182</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-(4-metilbencenosulfonil)acetamida</p> <p>Datos analíticos: EM: [MH]+ 663,30</p>
<p>D.3.183</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-heptanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: [MH]+ 579,34</p>
<p>D.3.184</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-11-(carbamoil)undecanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: [MH]+ 678,44</p>
<p>D.3.185</p>	<p>Quiral</p>	<p>Nombre químico: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-</p>

ES 2 330 008 T3

<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p>		<p>3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-(bencenosulfonil)acetamida</p> <p>Datos analíticos: EM: [MH]⁺ 649,28</p>
------------------------------	---	---

Compuestos adicionales preparados según el ejemplo D.3 anterior se presentan en la tabla D-3A.

TABLA D-3A

<p>25</p> <p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> <p>45</p> <p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> <p>65</p>	<p>N° de Ej.</p>	<p>Estructura</p>	<p>Nombre químico y datos analíticos</p>
	<p>D.3.186</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-9-cianononamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH⁺ 632,5</p>
	<p>D.3.187</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-11-cianoundecanamida,</p> <p>Datos analíticos: EM: MH⁺ 659,7; ¹H-RMN (CDCl₃): 7,53 (s, a, 2H); 7,36 (d, a, J=4,7 Hz, 1H); 6,88 (d, J=8,2 Hz, 1H); 4,46 (m, 1H); 4,15 (dd,</p>

5

10

15

20

25

30

35

40

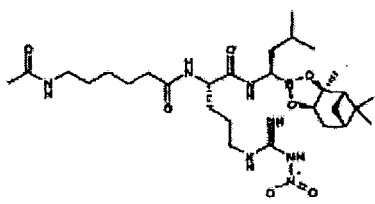
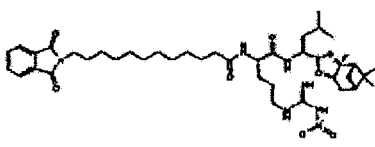
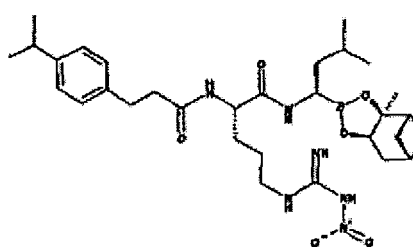
45

50

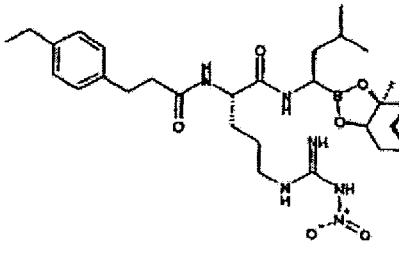
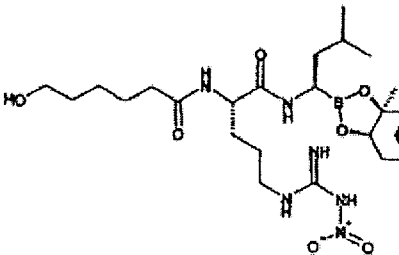
55

60

65

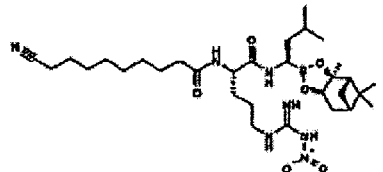
		J=8,5, 1,9 Hz, 1H); 3,19 (m, 2H); 2,93 (m, 1H); 2,23 (t, J=7,2 Hz, 2H); 2,21 (m, 1H); 2,09 (t, J=7,5, 2H); 2,04 (m, 1H); 1,88 (t, J=5,4 Hz, 1H); 1,77 (m, 1H); 1,69 (m, 1H); 1,64-1,43 (m, 9H); 1,40-1,26 (m, 4H); 1,26 (s, 3H); 1,24-1,12 (m, 16H); 0,80 (d, J=6,6, 3H); 0,79 (d, J= 6,6, 3H); 0,73 (s, 3H).
D.3.188	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-6-(acetilamino)hexanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: [MH]⁺ 622,3</p>
D.3.189	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-12-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-dodecanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: [MH]⁺ 794,42</p>
D.3.190	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3-[4-(2-propil)fenil]propanamida</p>

ES 2 330 008 T3

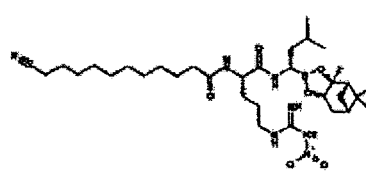
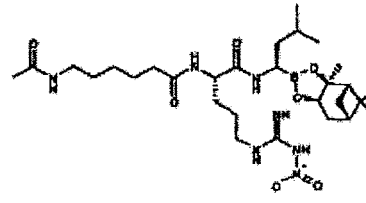
		<p>Datos analíticos: EM: [M]H+ 641,5</p>
<p>D.3.191</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3-[4-(etil)fenil]propanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: [M]H+ 627,7</p>
<p>D.3.192</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-6-hidroxihexanamida</p> <p>Datos analíticos: EM [M]H+ 581,5</p>

Compuestos adicionales preparados según el ejemplo D.3 anterior se presentan en la tabla D-3A.

TABLA D-3A

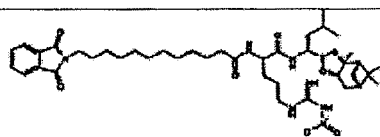
N° de Ej.	Estructura	Nombre químico y datos analíticos
<p>D.3.1 86</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-9-cianononamida</p>

ES 2 330 008 T3

5		<p>Datos analíticos: EM: MH+ 632,5</p>
<p>D.3.1 87</p> <p>10</p> <p>15</p> <p>20</p> <p>25</p> <p>30</p> <p>35</p> <p>40</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-11-cianoundecanamida,</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 659,7; ¹H-RMN (CDCl₃): 7,53 (s, a, 2H); 7,36 (d, a, 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).</p>
<p>D.3.1 88</p> <p>50</p> <p>55</p> <p>60</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-6-(acetilamino)hexanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: [MH]+ 622,3</p>
<p>D.3.1 89</p> <p>65</p>	<p>Quiral</p>	<p>Nombre químico: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-</p>

ES 2 330 008 T3

5



[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-12-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-dodecanamida

Datos analíticos:

EM: [MH]⁺ 794,42

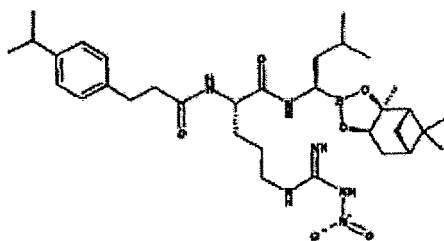
10

15

D.3.1
90

Quiral

Nombre químico:



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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3-[4-(2-propil)fenil]propanamida

Datos analíticos:

EM: [M]⁺H⁺ 641,5

20

25

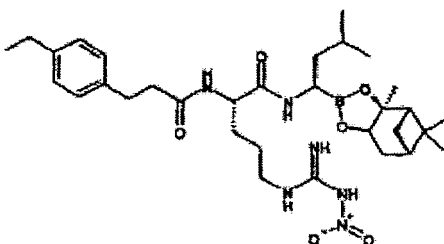
30

35

D.3.1
91

Quiral

Nombre químico:



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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3-[4-(etil)fenil]propanamida

Datos analíticos:

EM: [M]⁺H⁺ 627,7

40

45

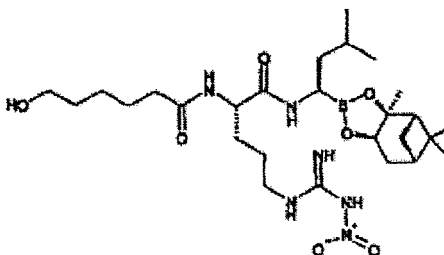
50

55

D.3.1
92

Quiral

Nombre químico:



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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]

60

65

ES 2 330 008 T3

		<p>butil]-6-hidroxihexanamida</p> <p>Datos analíticos:</p> <p>EM [M]H+ 581,5</p>
--	--	--

5

10

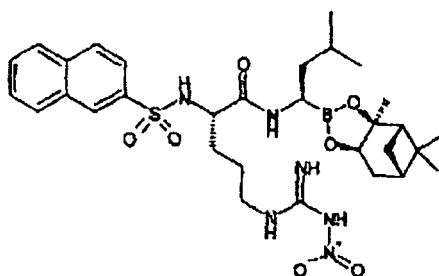
Ejemplo D.4

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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-naftaleno-2-sulfonamida

15

Quiral

20



25

30

35

A una disolución de la sal de clorhidrato de N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]-(2S)-2-amino-5-[[imino(nitroamino)metil]-amino]-pentanamida del ejemplo C.1 (70 mg, 0,14 mmoles) en DCM (4 ml), se le añadieron TEA (0,04 ml, 0,31 mmoles) y cloruro de naftaleno-2-sulfonilo (35,1 mg, 0,16 mmoles) a temperatura ambiente. Tras agitar durante la noche se añadió una segunda porción de TEA (0,04 ml, 0,31 mmoles) y cloruro de naftaleno-2-sulfonilo (35,1 mg, 0,16 mmoles) y se dejó agitar la reacción durante una noche adicional. Entonces se lavó la mezcla de reacción con K₂CO₃ acuoso saturado y se concentró la fase orgánica separada hasta sequedad. Se purificó el producto bruto de reacción en un cartucho de fase normal SPE-SI proporcionando el compuesto del título (64 mg, rendimiento del 70%).

40

45

RMN (CDCl₃): 8,42 (s, a, 1H); 7,96 (dd, J=7,5, 2,2 Hz, 1H); 7,95 (d, J=8,5 Hz, 1H); 7,89 (d, a, J=7,9 Hz, 1H); 7,81 (dd, J=8,8, 1,9 Hz, 1H); 7,68-7,57 (m, 2H); 7,23 (s a, 2H); 6,23 (s a, 1H); 6,03 (d, J=8,5 Hz, 1H); 4,19 (dd, J=9,1, 2,2 Hz, 1H); 3,92 (s, a, 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).

50

CL-EM 657,3, MH+, ESI POS; AQU; pulverización 4 kV/cono de extracción de tipo "skimmer": 20 V/sonda 250°C.

(Tabla pasa a página siguiente)

55

60

65

ES 2 330 008 T3

Compuestos adicionales preparados fundamentalmente según los procedimientos experimentales anteriores se presentan en la tabla D-4.

5

TABLA D-4

10

15

20

25

30

35

40

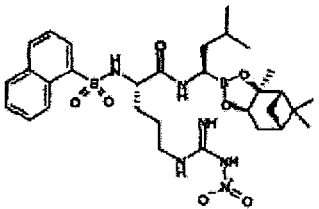
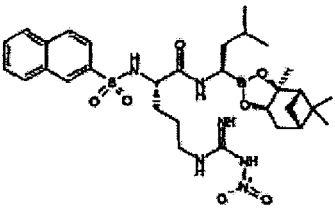
45

50

55

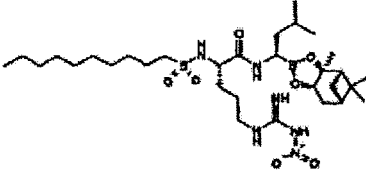
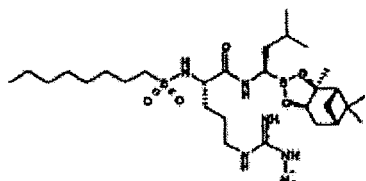
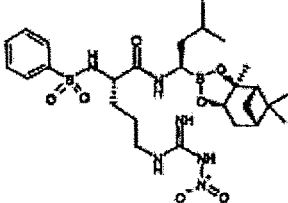
60

65

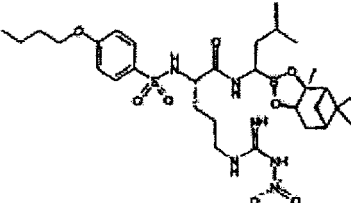
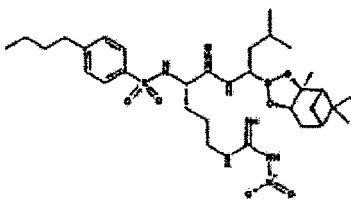
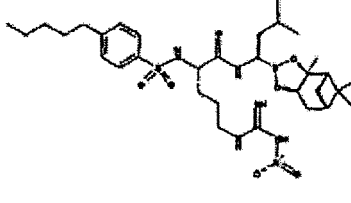
N° de Ej.	Estructura	Nombre químico y datos analíticos
D.4.1	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	<p>Nombre químico: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-naftaleno-1-sulfonamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 657,3</p>
D.4.2	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-naftaleno-2-sulfonamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 657,3; ¹H-RMN (CDCl₃): 8,42 (s, a, 1H); 7,96 (dd, J=7,5, 2,2 Hz, 1H); 7,95 (d, J=8,5 Hz, 1H); 7,89 (d, a, J=7,9 Hz, 1H); 7,81 (dd, J=8,8, 1,9 Hz, 1H); 7,68-7,57 (m, 2H);</p>

ES 2 330 008 T3

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

		7,23 (s a, 2H); 6,23 (s a, 1H); 6,03 (d, J=8,5 Hz, 1H); 4,19 (dd, J=9,1, 2,2 Hz, 1H); 3,92 (s, a, 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	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-decano-1-sulfonamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 671,4</p>
D.4.4	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-octanosulfonamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 643,4</p>
D.4.5	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-bencenosulfonamida</p>

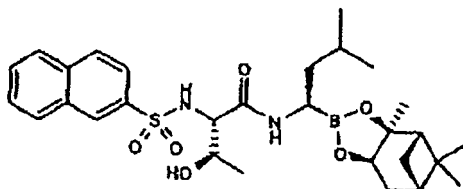
ES 2 330 008 T3

		Datos analíticos: EM: MH+ 607,3
5	D.4.6	Quiral
10		Nombre químico: 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]-4- [[imino(nitroamino)metil]amino] butil]-4- butoxibencenosulfonamida
15		Datos analíticos: EM: [M+H]+ 679,5
20	D.4.7	Quiral
25		Nombre químico: 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]-4- [[imino(nitroamino)metil]amino] butil]-4-butyl- bencenosulfonamida
30		Datos analíticos: EM: [M]H+ 663,5
35	D.4.8	Quiral
40		Nombre químico: 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]-4- [[imino(nitroamino)metil]amino] butil]-4-pentil- bencenosulfonamida
45		Datos analíticos: EM: [M]H+ 677,3
50		
55		
60		

Ejemplo D.4.9

N-[(1*S*,2*R*)-1-[[[(1*R*)-1-[(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-Hexahidro-3*a*,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-hidroxiopropil]-naftaleno-2-sulfonamida

Quiral



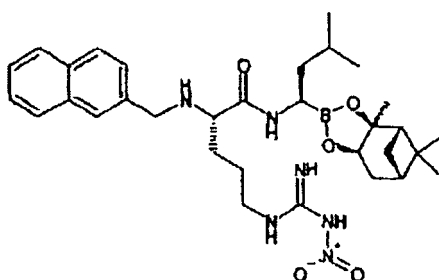
Se añadió cloruro de naftaleno-2-sulfonilo (144 mg, 0,637 mmoles) a una disolución de sal de clorhidrato de *N*-[(1*S*)-1-[[[(1*R*)-1-[(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-hexahidro-3*a*,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]-carbonil]-amida del ácido (2*S*)-amino-(3*R*)-hidroxi-butírico del ejemplo C.3, y NMM (0,175 ml, 1,59 mmoles) en diclorometano anhidro, mientras que se agitaba a 0°C bajo nitrógeno. Tras 6 horas se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió una disolución al 10% de NaHCO₃ (10 ml) y se separaron las fases. Se extrajo adicionalmente la fase acuosa con diclorometano (5 ml). Se lavaron las fases orgánicas con una disolución al 20% de NaH₂PO₄, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 25 g) eluyendo con una mezcla 1:1 (v/v) de hexano y acetato de etilo. Se obtuvo el producto como un sólido vidrioso blanco (219 mg, rendimiento del 74%) pero que todavía contenía algo de pinanodiol. Se trituró una muestra de ese producto (160 mg) con una mezcla de dietil éter (3 ml) y hexano (3 ml) proporcionando el producto puro como un sólido blanco (80 mg, rendimiento del 27%). P.f. 147-149°C.

¹H-RMN (DMSO-*d*₆): 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 a); 7,72-7,61 (2H, m); 4,84 (1H, s a); 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); 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).

Ejemplo D.5

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

Quiral



Se pasó una disolución de la sal de clorhidrato de *N*-[(1*R*)-1-[(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-hexahidro-3*a*,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]-(2*S*)-2-amino-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]pentanamida del ejemplo C.1 (88 mg, 0,175 mmoles) en MeOH (4 ml) a través de un cartucho ISOLUTE PSA con el fin de obtener el material de partida como una base libre.

A una disolución de la base libre en MeOH (4 ml), se le añadieron 2-naftaldehído (45 mg, 0,28 mmoles) y NaCNBH₃ (18 mg, 0,28 mmoles) a temperatura ambiente; se añadió AcOH hasta que el pH de la disolución era 4-5. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche, entonces se añadió H₂O (1 ml) y se concentró la disolución resultante; el residuo, disuelto en AcOEt, se lavó con salmuera y se concentró la fase orgánica hasta sequedad. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH/NH₄OH, 97,5/2,5/0,25) del producto bruto de reacción, proporcionó el compuesto deseado (30 mg, rendimiento del 28%).

ES 2 330 008 T3

RMN (CDCl₃+D₂O): 7,81 (m, 3H); 7,71 (s, a, 1H); 7,52-7,38 (m, 3H); 4,66 (s, a, 1H); 4,27 (dd, J=8,8, 1,9 Hz, 1H); 3,91 y 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).

5 CL-EM 607,1, MH+. ESI POS; AQUA; pulverización 4 kV/cono de extracción de tipo "skimmer": 20 V/sonda 250°C.

10 Compuestos adicionales preparados fundamentalmente según los procedimientos experimentales anteriores se presentan en la tabla D-5.

TABLA D-5

15

20

25

30

35

40

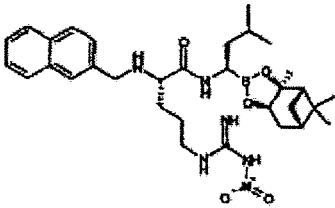
45

50

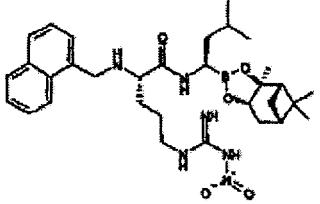
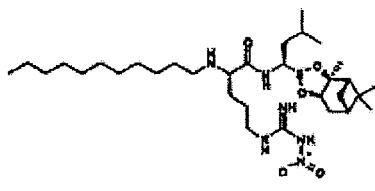
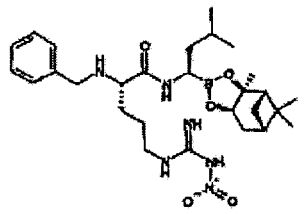
55

60

65

N° de Ej.	Estructura	Nombre químico y datos analíticos
D.5.1	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	<p>Nombre químico: N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]-(2S)-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2-naftilmetil)-amino]-pentanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 607,1; ¹H-RMN (CDCl₃+D₂O): 7,81 (m, 3H); 7,71 (s, a, 1H); 7,52-7,38 (m, 3H); 4,66 (s, a, 1H); 4,27 (dd, J=8,8, 1,9 Hz, 1H); 3,91 y 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).</p>
D.5.2	<p style="text-align: center;">Quiral</p>	<p>Nombre químico: N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]-(2S)-4-</p>

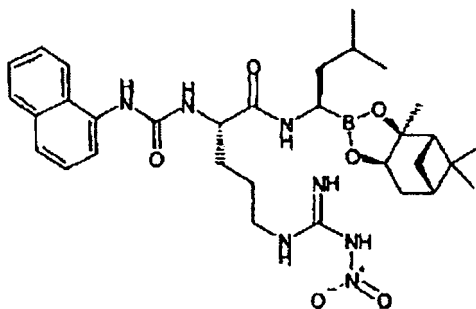
ES 2 330 008 T3

		<p>[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(1-naftilmetil)-amino]-pentanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 607,2</p>
D.5.3	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]- (2S)-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[undecilamino]-pentanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 621,2</p>
D.5.4	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]- (2S)-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(fenilmetil)amino]-pentanamida</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 557,2</p>

Ejemplo D.6

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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-*N'*-(1-naftil)urea

Quiral



A una disolución de la sal de clorhidrato de *N*-[*(1R)*-1-[(*3aS,4S,6S,7aR*)-hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]-(*2S*)-2-amino-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-pentanamida del ejemplo C.1 (50 mg, 0,10 mmoles) en CH₃CN (4 ml), se le añadieron TEA (0,014 ml, 0,10 mmoles) y 1-isocianato de naftaleno (0,014 ml, 0,10 mmoles) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante 4 horas y entonces se concentró hasta sequedad. El residuo, disuelto en DCM, se lavó con H₂O: se separó la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM 95, MeOH 5) dio el compuesto del título como un polvo blanco (60 mg, rendimiento del 94%).

RMN (CDCl₃): 8,08 (s, a, 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, a, 1H); 6,67 (d, a, 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).

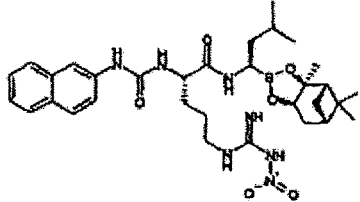
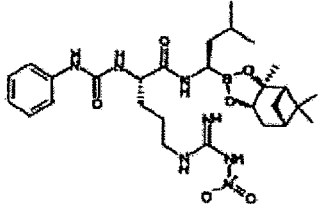
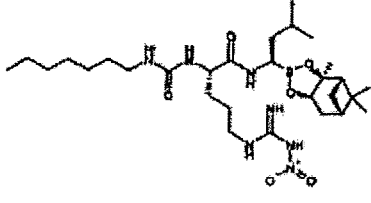
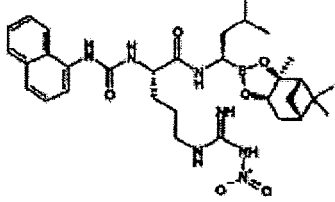
CL-EM 636,3, MH+. ESI POS; AQA; pulverización 4 kV/cono de extracción de tipo "skimmer": 20 V/sonda 250°C.

Compuestos adicionales preparados fundamentalmente según los procedimientos experimentales anteriores se presentan en la tabla D-6.

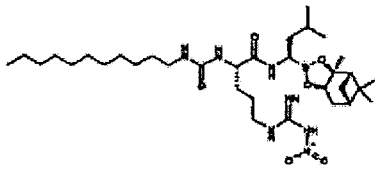
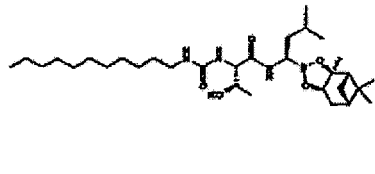
(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 330 008 T3

TABLA D-6

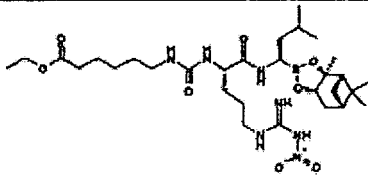
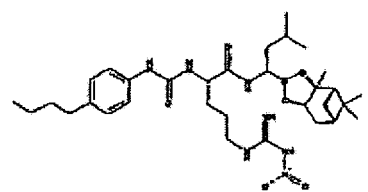
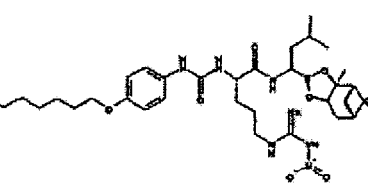
N° de Ej.	Estructura	Nombre químico y datos analíticos
D.6.1	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	<p>Nombre químico: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-N'-(2-naftil)urea</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 636,4</p>
D.6.2	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-N'-fenilurea</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 586,3</p>
D.6.3	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-N'-heptilurea</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 608,4</p>
D.6.4	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-N'-(1-naftil)urea</p>

ES 2 330 008 T3

5 10 15 20 25 30		<p>butil]-N'-(1-naftil)urea</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 636,3; ¹H-RMN (CDCl₃): 8,08 (s, a, 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, a, 1H); 6,67 (d, a, 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, 3=6,0 Hz, 6H); 0,79 (s, 3H).</p>
D. 6.5	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4- [[imino(nitroamino)metil]amino] butil]-N'-undecilurea</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 664,4</p>
D. 6.6	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: N-[(1S,2R)-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- hidroxipropil]-N'-undecilurea</p> <p>Datos analíticos: EM: [MH]+ 564,40</p>
D. 6.7	<p>Quiral</p>	<p>Nombre químico: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-</p>

ES 2 330 008 T3

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

		<p>[(3aS, 4S, 6S, 7aR)-Hexahidro-3a, 5, 5-trimetil-4, 6-metano-1, 3, 2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-N'-[5-(etoxicarbonil)pentil]urea</p> <p>Datos analíticos: EM: {MH} + 652,40</p>
<p>D. 6. 8</p>	<p>Quiral</p> 	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-N'-(4-butilfenil)urea</p> <p>Datos analíticos: EM: [M]H+ 642,5</p>
<p>D. 6. 9</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil)-N'-(4-heptiloxilfenil)urea</p> <p>Datos analíticos: EM: [M]H+ 700,7</p>

55
60
65

ES 2 330 008 T3

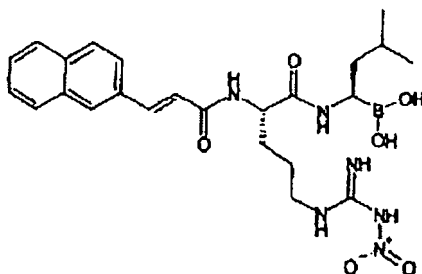
Ejemplo D.7

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

5

Quiral

10



15

20

A una suspensión de PS-HOBT (1-hidroxibenzotriazol-6-sulfonamidometil-poliestireno, 277 mg, 0,31 mmoles, carga de 1,12 mmoles/g) en DCM (6 ml) y DMF (0,6 ml), se le añadieron ácido 3-naftalen-2-il-acrílico (91,2 mg, 0,46 mmoles), DIC (diisopropilcarbodiimida, 0,22 ml, 1,40 mmoles) y DIPEA (0,05 ml, 0,19 mmoles). Se agitó la suspensión durante 3 horas a temperatura ambiente y entonces se filtró la resina bajo nitrógeno y se lavó varias veces con DMF (3x5 ml), DCM (3x5 ml), DMF (3x5 ml) y THF (3x5 ml). Se suspendió la resina bien secada en DCM (6 ml) y DMF (0,6 ml) y se añadieron sal de clorhidrato del ácido [(1R)-1-[[[(2S)-2-amino-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico del ejemplo C.2 (50 mg, 0,14 mmoles) y DIPEA (0,06 ml, 0,20 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se separó por filtración la resina y se lavó con DMF (10 ml) y DCM (2 ml) y se concentró el disolvente hasta sequedad. La purificación del compuesto bruto mediante cartucho de fase normal ISOLUTE SPE-SI (DCM 1, MeOH 1), proporcionó el compuesto del título (25 mg, rendimiento del 35%).

25

30

35

RMN (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).

40

CL-EM 495,0, [M-18]H⁺. ESI POS; AQA; pulverización 5 kV/cono de extracción de tipo "skimmer": 15 V/sonda 250°C.

(Tabla pasa a página siguiente)

45

50

55

60

65

ES 2 330 008 T3

Compuestos adicionales preparados fundamentalmente según los procedimientos experimentales anteriores se presentan en la tabla D-7.

5

TABLA D-7

10

15

20

25

30

35

40

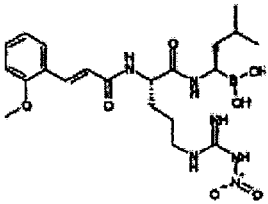
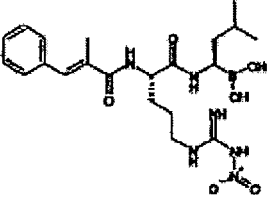
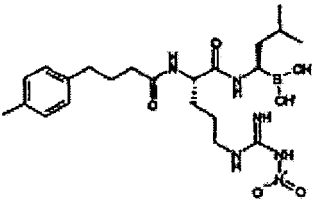
45

50

55

60

65

N° de Ej.	Estructura	Nombre químico y datos analíticos
D.7.1	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)methyl]amino]-2-[[(2E)-3-(2-metoxifenil)-1-oxoprop-2-enil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 475,0</p>
D.7.2	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)methyl]amino]-2-[[(E)-2-metil-3-fenilacril]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 458,0</p>
D.7.3	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)methyl]amino]-2-[[4-(4-metilfenil)butanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 474,0</p>
D.7.4	<p style="text-align: center;">Quiral</p>	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)methyl]amino]-2-[[(2RS)-2-</p>

5

10

15

20

25

30

35

40

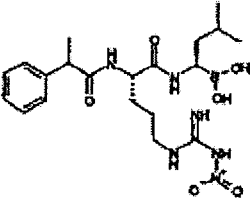
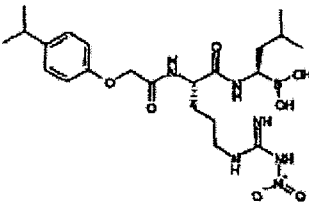
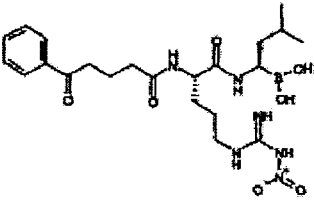
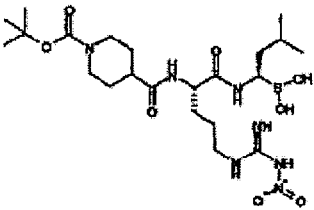
45

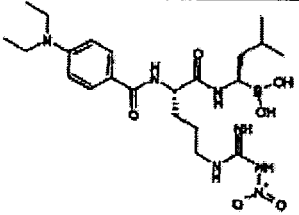
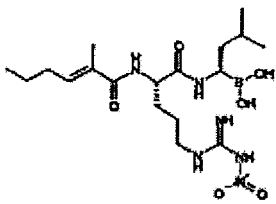
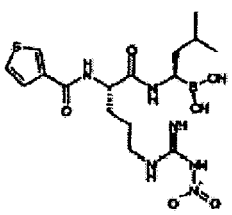
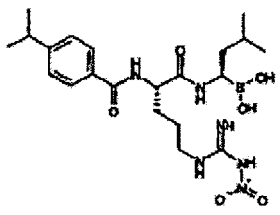
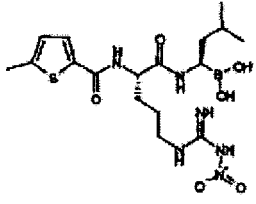
50

55

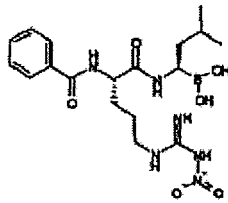
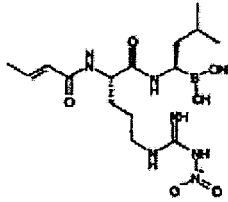
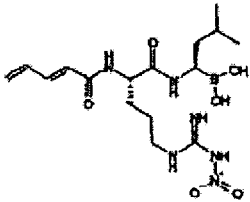
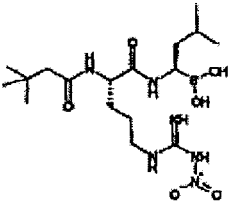
60

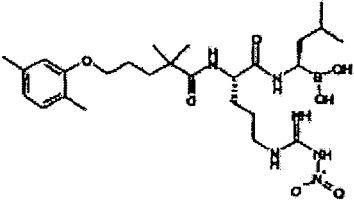
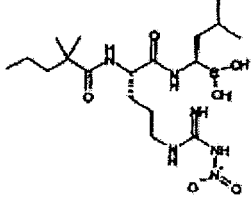
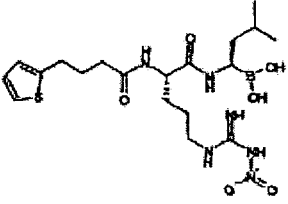
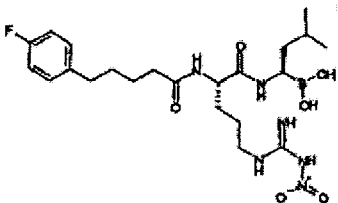
65

		<p>fenilpropanoil) amino]-1-oxopentil] amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 447,2</p>
<p>D.7.5</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil] amino]-2-[(2-(4-isopropilfenoxi)acetil) amino]-1-oxopentil] amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 491,5</p>
<p>D.7.6</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil] amino]-2-[(5-oxo-5-fenilpentanoil) amino]-1-oxopentil] amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 489,5</p>
<p>D.7.7</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil] amino]-2-[[(4RS)-1-[(1,1-dimetiletoksi) carbonil] piperidin-4-carbonil] amino]-1-oxopentil] amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 526,1</p>
<p>D.7.8</p>	<p>Quiral</p>	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil] amino]-2-[(4-dietilaminobenzoil) amino]-1-</p>

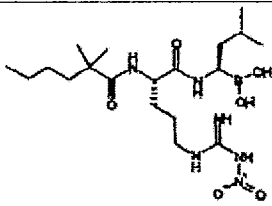
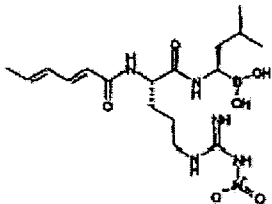
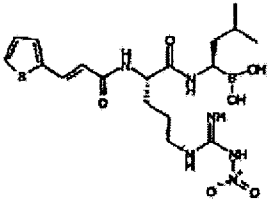
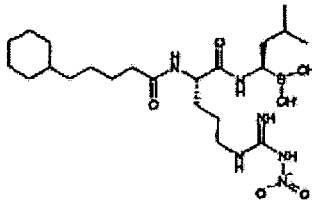
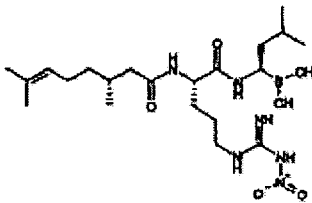
5		<p>oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 508,1</p>
10 15 20	<p>D.7.9 Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[(E)-2-metilhex-2-enoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 443,0</p>
25 30 35	<p>D.7.10 Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[tiofen-3-carbonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 425,6</p>
40 45 50	<p>D.7.11 Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[4-isopropilbenzoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 461,3</p>
55 60 65	<p>D.7.12 Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[5-metiltiofeno-2-carbonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos:</p>

ES 2 330 008 T3

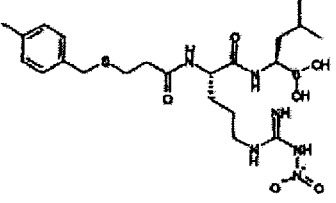
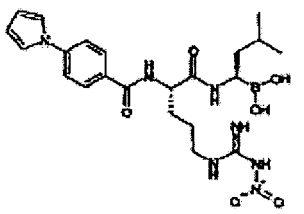
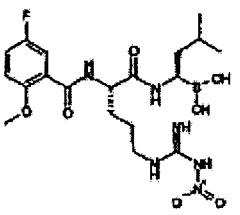
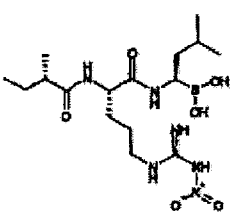
			EM: [M-18]H+ 439,3
5	D.7.13	Quiral	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(benzoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 419,4</p>
10			
15			
20	D.7.14	Quiral	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(E)-2-butenoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 383,2</p>
25			
30			
35	D.7.15	Quiral	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(E)-penta-2,4-dienoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 395,4</p>
40			
45			
50	D.7.16	Quiral	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(3,3-dimetilbutanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 413,0</p>
55			
60			
65	D.7.17	Quiral	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]</p>

5 10		<p>-2-[[5-(2,5-dimetilfenoxi)-2,2-dimetilpentanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 547,2</p>
15 20 25	<p>D.7.18</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2,2-dimetilpentanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 427,5</p>
30 35 40	<p>D.7.19</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[4-(tiofen-2-il)butanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 467,5</p>
45 50 55	<p>D.7.20</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[5-(4-fluorofenil)pentanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 493,4</p>
60 65	<p>D.7.21</p> <p>Quiral</p>	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2,2-dimetilhexanoil)amino]-1-</p>

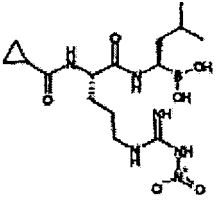
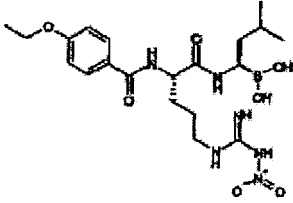
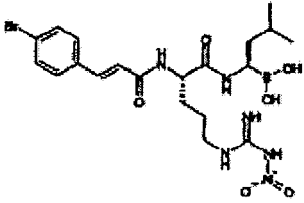
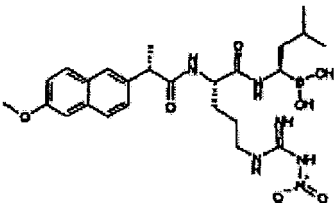
ES 2 330 008 T3

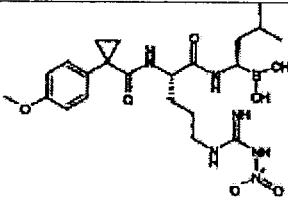
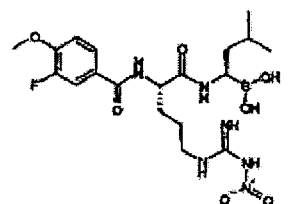
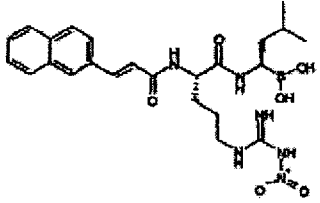
5		<p>oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 441,0</p>
10 15 20	<p>D.7.22</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(hex-2,4-enoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 409,3</p>
25 30 35	<p>D.7.23</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[3-(tiofen-2-il)propenoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 451,4</p>
40 45 50	<p>D.7.24</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(5-ciclohexilpentanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 481,1</p>
55 60 65	<p>D.7.25</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[((3R)-3,7-dimetiloct-6-enoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p>

ES 2 330 008 T3

		<p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 467,3</p>
<p>5 10 15</p>	<p>D.7.26 Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[3-[(4-metilbencil)sulfanil]propanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 507,0</p>
<p>20 25 30</p>	<p>D.7.27 Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(4-pirrol-1-ilbenzoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 484,4</p>
<p>35 40 45</p>	<p>D.7.28 Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(5-fluoro-2-metoxibenzoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 466,9</p>
<p>50 55 60 65</p>	<p>D.7.29 Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2S)-2-metilbutanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 399,0</p>

ES 2 330 008 T3

<p>D.7.30</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(ciclopropanocarbonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 383,0</p>
<p>D.7.31</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(4-etoxibenzoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 463,5</p>
<p>D.7.32</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(E)-3-(4-bromofenil)prop-2-enoyl]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 523,6</p>
<p>D.7.33</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[(2S)-2-(6-metoxinaftalen-2-il)-propanoyl]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 527,5</p>
<p>D.7.34</p>	<p>Quiral</p>	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]</p>

5		<p>-2-[[1-(4-metoxifenil)-ciclopropanocarbonil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 489,4</p>
10 15 20 25	<p>D.7.35</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(3-fluoro-4-metoxibenzoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 466,9</p>
30 35 40 45 50 55	<p>D.7.36</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[(E)-3-(naftalen-2-il)prop-2-enoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 495,0; ¹H-RMN: (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).</p>
60 65	<p>D.7.37</p> <p>Quiral</p>	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(4-fluoro-3-</p>

5

10

15

20

25

30

35

40

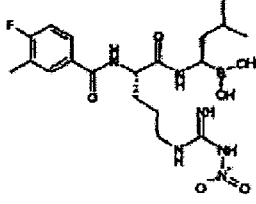
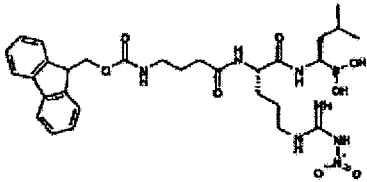
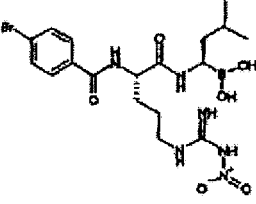
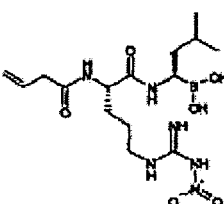
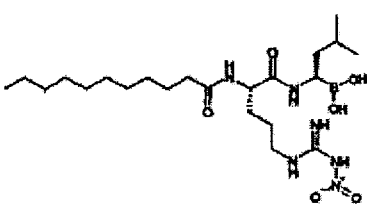
45

50

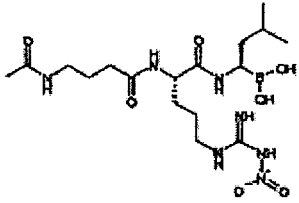
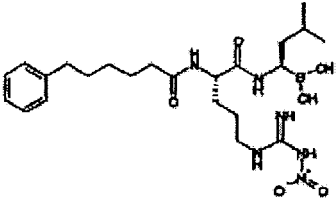
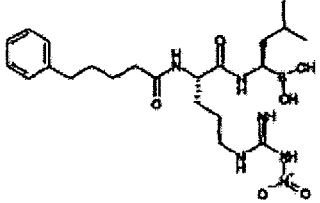
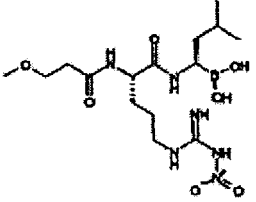
55

60

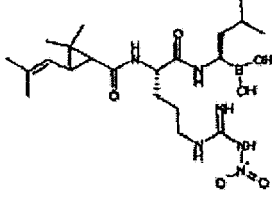
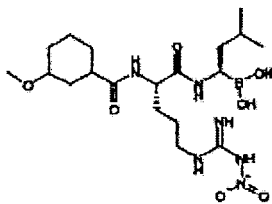
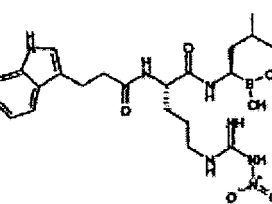
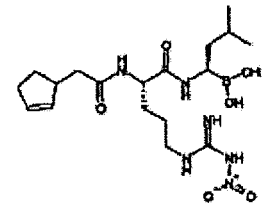
65

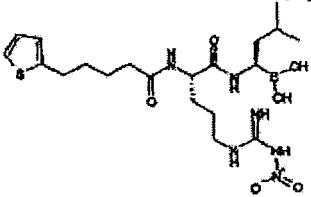
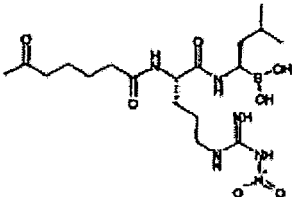
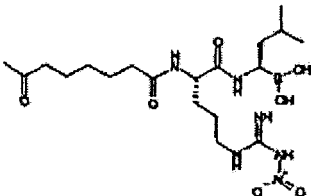
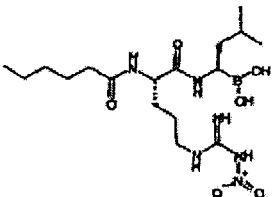
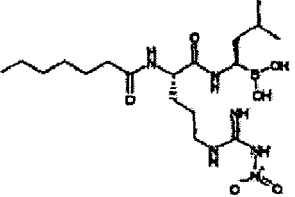
		metilbencil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 451,3
D.7.38	Quiral 	Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[[[[(9H-fluoren-9-il)metoxi]carbonil]amino]butanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 622,2
D.7.39	Quiral 	Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(4-bromobenzoyl)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 497,1
D.7.40	Quiral 	Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(3-butenoyl)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 383,2
D.7.41	Quiral 	Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(undecanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico Datos analíticos:

ES 2 330 008 T3

		EM: [M-18]H+ 483,4
5	D.7.42	Quiral
10		Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[4-(acetilamino)butanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico
15		Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 442,2
20	D.7.43	Quiral
25		Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[6-fenilhexanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico
30		Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 489,27
35	D.7.44	Quiral
40		Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[5-fenilpentanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico
45		Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 475,23
50	D.7.45	Quiral
55		Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[3-metoxipropanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico
60		Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 401,16
65	D.7.46	Quiral
		Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[2,2-dimetil-3-(2-

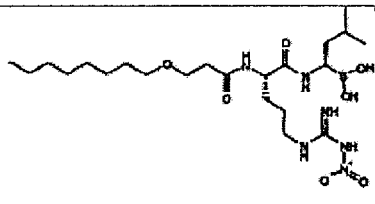
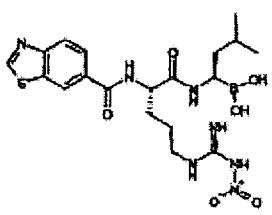
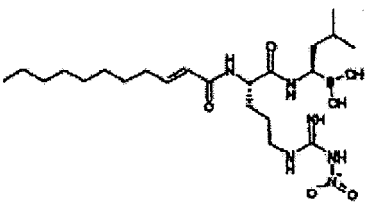
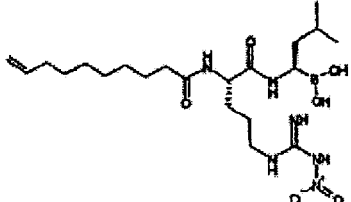
ES 2 330 008 T3

5		<p>metilpropenil)- ciclopropanocarbonil]amino]-1- oxopentil]amino]-3-metilbutil]- borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 465,29</p>
15	<p>D.7.47</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino] -2-[(3- metoxiciclohexanocarbonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 455,57</p>
30	<p>D.7.48</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino] -2-[[3-(1H-indol-3-il)- propanoil]amino]-1- oxopentil]amino]-3-metilbutil]- borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 486,24</p>
45	<p>D.7.49</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino] -2-[[[(RS)-2-ciclopent-2-enil- acetil]amino]-1- oxopentil]amino]-3-metilbutil]- borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 422,99</p>
60	<p>D.7.50</p> <p>Quiral</p>	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino] -2-[(5-tiofen-2-il- pentanoil)amino]-1-</p>

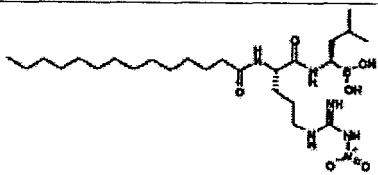
		<p>oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 481,19</p>
D.7.51	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(6-oxo-heptanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 441,24</p>
D.7.52	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(7-oxo-octanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 455,47</p>
D.7.53	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(hexanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 413,06</p>
D.7.54	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(heptanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 427,14</p>
D.7.55	<p>Quiral</p>	<p>Nombre químico:</p>

ES 2 330 008 T3

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

		<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(3-octiloxi-propanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 499,17</p>
D.7.56	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(benzotiazol-6-carbonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 476,31</p>
D.7.57	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(undec-2-enoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 481,41</p>
D.7.58	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(9-decenoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 467,31</p>
D.7.59	<p>Quiral</p>	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(tetradecanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-</p>

ES 2 330 008 T3

		borónico Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 525,10
--	---	---

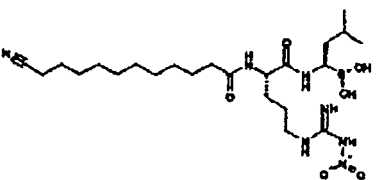
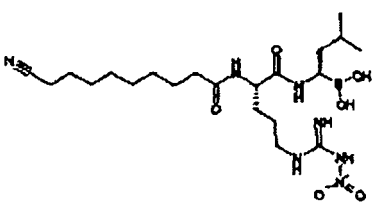
5

10

Compuestos adicionales preparados según el procedimiento anterior para el ejemplo D.7 se presentan en la tabla D-7A.

15

TABLA D-7A

N° de Ej.	Estructura	Nombre químico y datos analíticos
20 25 30 35	Quiral 	Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(11-cianoundecanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 508,5
40 45 50	Quiral 	Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(9-cianononanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 480,1

55

60

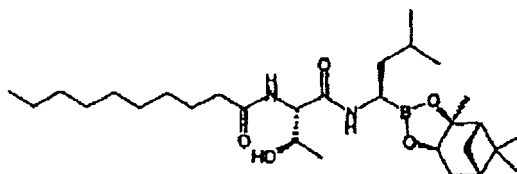
65

ES 2 330 008 T3

Ejemplo D.8

N-[*(1S,2R)*-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-hidroxiopropil]-decanamida

Quiral



Se disolvió ácido decanoico (220 mg, 1,28 mmoles, 1,2 eq.) en DMF seca (15 ml) a t.a., se añadió TBTU (410 mg, 1,28 mmoles, 1,2 eq.) y se agitó la disolución resultante durante 10'. Se enfrió la mezcla a 0°-5°C, se añadió NMM (0,35 ml, 3,2 mmoles, 3 eq.) y entonces se añadió la sal de clorhidrato de *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]-amida del ácido (2*S*)-amino-(3*R*)-hidroxi-butírico del ejemplo C.3, (430 mg, 1,067 mmoles, 1 eq.). Se agitó la disolución durante 2 h, entonces se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Se lavó la fase orgánica con las siguientes disoluciones: ácido cítrico al 2% (20 ml), bicarbonato de sodio al 2% (20 ml), NaCl al 2% (25 ml). Se secó la disolución orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida dando 600 mg de aceite que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/*n*-hexano 1/1) dando 540 mg de sólido blanco que se suspendió durante la noche en dietil éter (5 ml) y *n*-hexano (20 ml). Se filtró la suspensión dando 110 mg de sólido blanco. Rendimiento del 20%.

Datos analíticos: p.f. 108°-110°C, CCF sobre gel de sílice (*n*-hexano/acetato de etilo 1/1 R.f. 0,33).

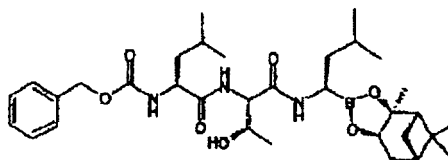
Anál. elem. calculado C (66,91%), H (10,26%), N (5,38%), B (2,08%); hallado C (66,82%), H (10,61%), N (5,35%), B (1,93%).

¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ_H: 8,81 (1H, a); 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, m); 1,04 (3H, d, J=6,4); 0,91-0,83 (9H, m); 0,81 (3H, s).

Compuestos adicionales preparados según el procedimiento anterior incluyen los siguientes:

Ejemplo D.8.1

N-[*(1S,2R)*-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-hidroxiopropil]-(*2S*)-2-[(benciloxicarbonil)amino]-4-metilpentanamida



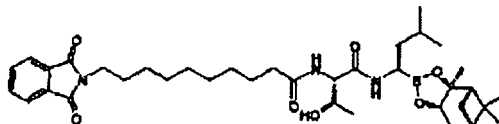
Datos analíticos: CCF (CHCl₃ 9/MeOH 1, R.f. 0,63), p.f. 38°-40°C, anál. elem. calculado C (64,60%), H (8,54%), N (6,85%); hallado C (62,44%), H (8,24%), N (7,47%).

¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ_H: 8,78 (1H, a); 7,82 (1H, d, J=8,60 Hz); 7,52 (1H, d, J=8,1); 7,40-7,27 (6H, m); 5,02 (2H, sa); 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, 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).

ES 2 330 008 T3

Ejemplo D.8.2

N-[(1*S*),(2*R*)-2-hidroxi-1-[[[(1*R*)-1-[(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-hexahidro-3*a*,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]aminocarbonil]-propil]-amida del ácido 10-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-decanoico



Datos analíticos: CCF (CHCl₃ 9/MeOH 1 R.f. 0,83), anál. elem. calculado C (66,52%), H (8,43%), N (6,37%); hallado C (66,76%), H (8,48%), N (6,31%).

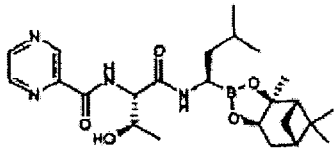
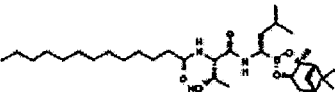
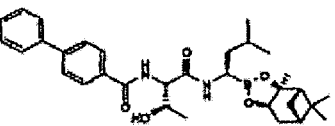
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ_H: 8,80 (1H, a); 7,85 (4H, m), 7,67 (1H, d, J=8,80 Hz); 4,93 (1H, d, J=5,5), 4,28 (1H, dd, J=8,6, 4,0); 4,04 (1H, dd); 3,92 (1H, m); 3,56 (2H, t, J=8,1); 2,49 (1H, m); 2,23-2,12 (3H, m); 2,00 (1H, m); 1,82 (1H, t, J=6,6); 1,78 (1H, m); 1,73-1,53 (5H, m); 1,48 (2H, m); 1,33 (1H, d,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

Compuestos adicionales preparados según los procedimientos anteriores para el ejemplo D.8, D.8.1 y D.8.2 se presentan en la tabla D-8.

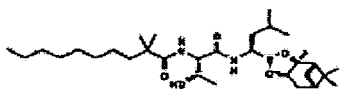
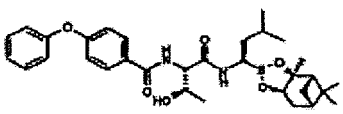
TABLA D-8

N° de Ej.	Estructura	Nombre químico y datos analíticos
D.8.3	<p>Quiral</p>	<p>Nombre químico: <i>N</i>-[(1<i>S</i>,2<i>R</i>)-1-[[[(1<i>R</i>)-1-[(3<i>aS</i>,4<i>S</i>,6<i>S</i>,7<i>aR</i>)-Hexahidro-3<i>a</i>,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-hidroxi-propil]-4-(piridin-3-il)benzamida</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (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);</p>

ES 2 330 008 T3

		<p>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).</p>
<p>5 10 15</p>	<p>D.8.4 Quiral</p> 	<p>Nombre químico: N-[(1S,2R)-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- hidroxipropil]-2- pirazincarboxamida.</p>
<p>20 25</p>	<p>D.8.5 Quiral</p> 	<p>Nombre químico: N-[(1S,2R)-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- hidroxipropil]-tridecanamida.</p>
<p>30 35 40 45 50 55 60 65</p>	<p>D.8.6 Quiral</p> 	<p>Nombre químico: N-[(1S,2R)-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- hidroxipropil]-4- fenilbenzamida.</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (DMSO-d₆): 9,04 (1H, sa); 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,</p>

ES 2 330 008 T3

		J=6,2); 0,87-0,83 (6H, m); 0,81 (3H, s).
5	D.8.7	<p>Quiral</p>  <p>Nombre químico: N-[(1S,2R)-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-hidroxiopropil]-2,2-dimetildecanamida.</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (DMSO-d₆): 8,93 (1H, sa); 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).</p>
10		
15		
20		
25		
30		
35		
40	D.8.8	<p>Quiral</p>  <p>Nombre químico: N-[(1S,2R)-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-hidroxiopropil]-(4-fenoxi)benzamida.</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (DMSO-d₆): 9,01 (1H, sa); 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);</p>
45		
50		
55		
60		
65		

ES 2 330 008 T3

5

10

15

20

25

30

35

40

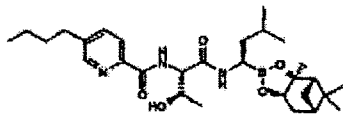
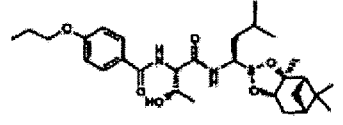
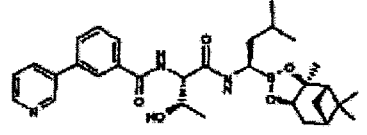
45

50

55

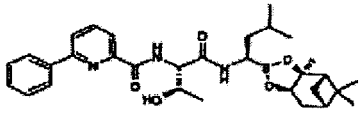
60

65

		<p>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).</p>
<p>D.8.9</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: N-[(1S,2R)-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-hidroxiopropil]-5-butil-2-piridincarboxamida.</p>
<p>D.8.10</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: N-[(1S,2R)-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-hidroxiopropil]-4-propoxibenzamida.</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (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).</p>
<p>D.8.11</p>		<p>Nombre químico: N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-</p>

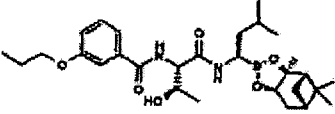
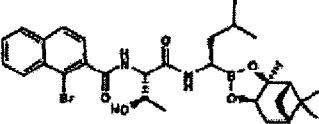
ES 2 330 008 T3

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

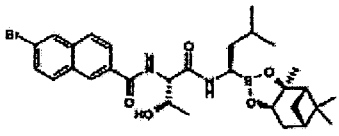
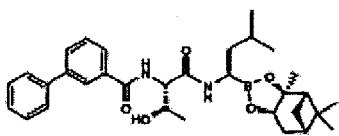
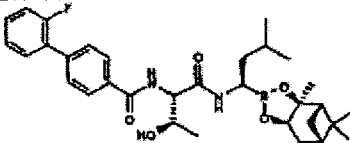
		<p>1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-hidroxiopropil]-3-(3-piridil)benzamida.</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (DMSO-d₆): 9,05-8,95 (2H, m); 8,63 (1H, dd, J= 1,53 Hz, J= 4,76 Hz); 8,39 (1H, J= 8,51 Hz); 8,25 (1H, m); 8,19-8,14 (1H, m); 7,96-7,90 (2H, m); 7,64 (1H, t, J= 7,74 Hz); 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, sa).</p>
<p>D.8.12</p>		<p>Nombre químico: N-[(1S,2R)-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-hidroxiopropil]-6-fenil-2-piridincarboxamida.</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (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);</p>

ES 2 330 008 T3

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

		<p>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, sa).</p>
<p>D.8.13</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: N-[(1S,2R)-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-hidroxiopropil]-3-propoxibenzamida.</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (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, sa); 1,22 (3H, sa); 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, sa).</p>
<p>D.8.14</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-</p>

ES 2 330 008 T3

		<p>metilbutil]amino]carbonil]-2-hidroxiopropil]-1-bromonaftaleno-2-carboxamida.</p>
<p>D.8.15</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: N-[(1S,2R)-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-hidroxiopropil]-6-bromonaftaleno-2-carboxamida.</p>
<p>D.8.16</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: N-[(1S,2R)-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-hidroxiopropil]-3-fenilbenzamida</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (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).</p>
<p>D.8.17</p>		<p>Nombre químico: N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-</p>

ES 2 330 008 T3

		metilbutil]amino]carbonil-2- hidroxipropil]-4-(2- fluorofenil)benzamida
--	--	---

5

Los ácidos carboxílicos intermedios para la síntesis de los ejemplos D.8.3, D.8.7, D.8.11, D.8.12 y D.8.13 se prepararon según procedimientos de la bibliografía. El compuesto ácido 2,2-dimetildecanoico se preparó tal como se describe por Roth *et al.* en J Med. Chem. 1992, 35, 1609-1617. Los compuestos ácido 4-(3-piridil)benzoico, ácido 3-(3-piridil)benzoico y ácido 6-fenil-2-piridincarboxílico se prepararon según el procedimiento descrito por Gong *et al.* en Synlett, 2000, (6), 829-831. El compuesto ácido 3-propoxibenzoico se preparó según el procedimiento descrito por Jones en J. Chem. Soc. 1943, 430-432.

15

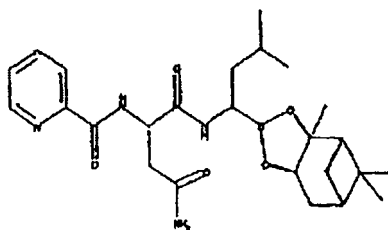
Ejemplo D.8.18

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

20

Quiral

25



30

35

Se ha preparado este compuesto esencialmente según los procedimientos anteriores para el ejemplo D.8, D.8.1 y D.8.2 partiendo de la sal de clorhidrato de *N*-[(1*R*)-1-[(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-hexahidro-3*a*,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]-(2*S*)-2-amino-3-carbamoilpropanamida del ejemplo C.3.

40

¹H-RMN (DMSO-*d*₆): 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); 1,32-1,26 (1H, m); 1,23 (8H, d, J=5,36 Hz); 0,85-0,79 (9H, m).

45

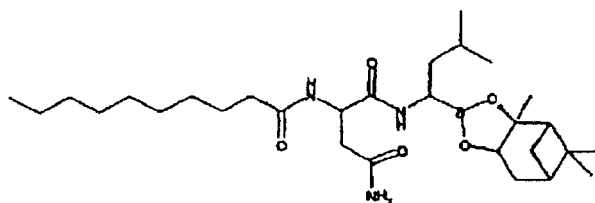
Ejemplo D.8.19

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

50

Quiral

55



60

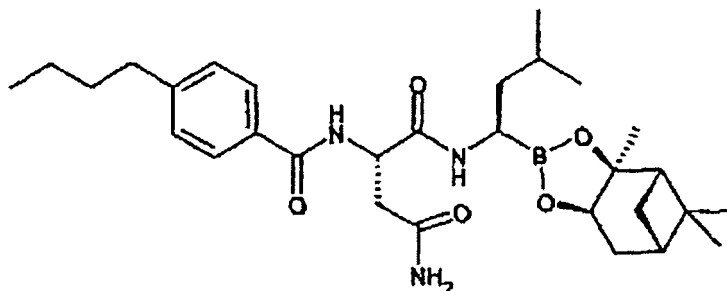
Se ha preparado este compuesto esencialmente según los procedimientos anteriores para el ejemplo D.8, D.8.1 y D.8.2 partiendo de la sal de clorhidrato de *N*-[(1*R*)-1-[(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-hexahidro-3*a*,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]-(2*S*)-2-amino-3-carbamoilpropanamida del ejemplo C.3.

65

Ejemplo D.8.20

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-carbamoiletil]-4-butylbenzamida

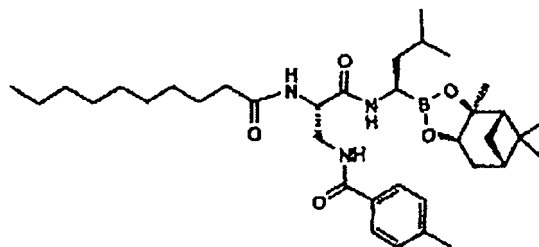
Quiral



Se ha preparado este compuesto esencialmente según los procedimientos anteriores para el ejemplo D.8, D.8.1 y D.8.2 partiendo de la sal de clorhidrato de *N*-[(*1R*)-1-[(*3aS,4S,6S,7aR*)-hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]-(*2S*)-2-amino-3-carbamoilpropanamida del ejemplo C.3.

Ejemplo D.9

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-metilbenzoil)amino]etil]-decanamida



Se disolvió ácido decanoico (330 mg, 1,95 mmoles, 1,2 eq.) en DMF seca (20 ml) y se añadió TBTU (620 mg, 1,95 mmoles, 1,2 eq.) a t.a. bajo nitrógeno. Se agitó la disolución durante 10', se enfrió a 0°-5°C y se añadieron NMM (0,53 ml, 4,9 mmoles, 3 eq.) y la sal de clorhidrato de *N*-[(*1R*)-1-[(*3aS,4S,6S,7aR*)-hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]-(*2S*)-2-amino-3-[(4-metilbenzoil)amino]propanamida (800 mg, 1,58 mmoles, 1 eq.) del ejemplo C.4, y se agitó la mezcla resultante a t.a. durante 3 h. Se vertió la disolución en agua (200 ml), se extrajo con acetato de etilo (100 ml), se lavó con disoluciones de ácido cítrico al 2% (50 ml), bicarbonato de sodio al 2% (50 ml), NaCl al 2% (50 ml). Se secó la disolución orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se evaporó y se suspendió en dietil éter (20 ml) durante 30'. Se filtró la suspensión y se secó dando 330 mg de sólido blanco. Rendimiento del 33%.

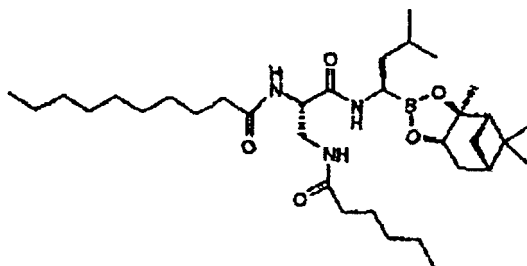
Pf.: 134°C-136°C, CCF, gel de sílice, (eluyente n-hexano/acetato de etilo, R.f. 0,5). Anál. elem. calculado C (69,33%), H (9,37%), N (6,74%), B (1,73%); hallado C (%), H (%), N (23%), B (%).

¹H-RMN (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).

ES 2 330 008 T3

Ejemplo D.10

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-S-decanoilamino-3-(hexanoilamino)-propionamida



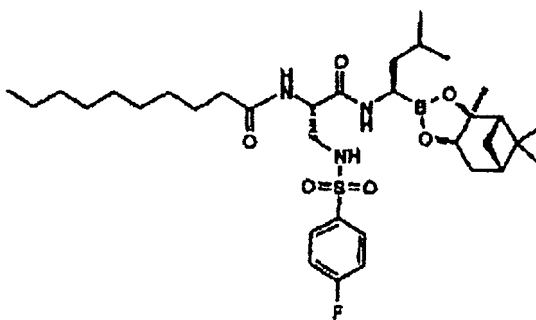
Se disolvió ácido decanoico (170 mg, 0,98 mmoles, 1,2 eq.) en DMF seca (15 ml) y se añadió TBTU (310 mg, 0,98 mmoles, 1,2 eq.) a t.a. bajo nitrógeno. Se agitó la disolución durante 20', se enfrió a 0°-5°C y se añadieron NMM (0,271 ml, 2,46 mmoles, 2,5 eq.) y la sal de clorhidrato de N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-S-amino-3-(hexanoilamino)-propionamida (400 mg, 0,82 mmoles, 1 eq.) del ejemplo C.5, y se agitó la mezcla resultante a t.a. durante 3 h. Se vertió la disolución en agua (150 ml), se extrajo con acetato de etilo (100 ml), se lavó con disoluciones de ácido cítrico al 2% (50 ml), bicarbonato de sodio al 2% (50 ml), NaCl al 2% (50 ml). Se secó la disolución orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se evaporó y se suspendió en acetato de etilo (20 ml) durante 30'. Se filtró la suspensión y se secó dando 230 mg de sólido blanco. Rendimiento del 47%.

Datos analíticos: p.f. 135°-137°C, CCF sobre gel de sílice (eluyente hexano/acetato de etilo 2/1, R.f. = 0,27). Anál. elem. calculado C (67,64%), H (10,35%), N (6,96%); hallado C (66,93%), H (10,29%), N (7,14%).

¹H-RMN (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).

Ejemplo D.11

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-S-amino-3-(4-fluorosulfonilamino)propionamida



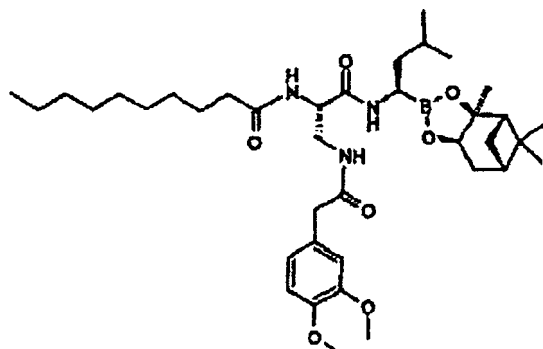
Se disolvió ácido decanoico (160 mg, 0,94 mmoles, 1,2 eq.) en DMF seca (20 ml) y se añadió TBTU (300 mg, 0,94 mmoles, 1,2 eq.) a t.a. bajo nitrógeno. Se agitó la disolución durante 20', se enfrió a 0°-5°C y se añadieron NMM (0,259 ml, 2,36 mmoles, 2,5 eq.) y la sal de clorhidrato de N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-S-amino-3-(4-fluorosulfonilamino)propionamida (430 mg, 0,78 mmoles, 1 eq.) del ejemplo C.6, y se agitó la mezcla resultante a t.a. durante 2 h. Se vertió la disolución en agua (200 ml), se extrajo con acetato de etilo (100 ml), se lavó con las siguientes disoluciones: ácido cítrico al 2% (50 ml), bicarbonato de sodio al 2% (50 ml), NaCl al 2% (50 ml). Se secó la disolución orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se evaporó y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente n-hexano/acetato de etilo 2/1). Se evaporó el disolvente y se añadió n-hexano dando 100 mg de sólido. Rendimiento del 19%.

Datos analíticos: p.f. 83°-85°C, CCF sobre gel de sílice (eluyente hexano/acetato de etilo 2/1, R.f. = 0,53).

¹H-RMN (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); 1,45 (2H, m); 1,4-1,1 (23H, m); 0,87-0,8 (9H, m); 0,79 (3H, s).

Ejemplo D.12

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-S-decanoilamino-3-(3,4-dimetoxifenilacetamido)propionamida



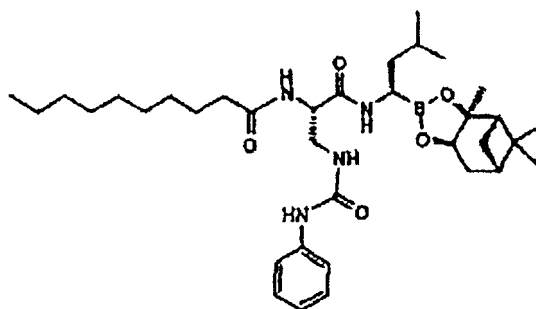
Se disolvió ácido decanoico (80 mg, 0,48 mmoles, 1,2 eq.) en DMF seca (20 ml) y se añadió TBTU (150 mg, 0,48 mmoles, 1,2 eq.) a t.a. bajo nitrógeno. Se agitó la disolución durante 20', se enfrió a 0°-5°C y se añadieron NMM (0,13 ml, 1,2 mmoles, 2,5 eq.) y la sal de clorhidrato de N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-S-amino-3-(3,4-dimetoxifenilacetamido)propionamida (230 mg, 0,4 mmoles, 1 eq.) del ejemplo C.7, y se agitó la mezcla resultante a t.a. durante 2 h. Se vertió la disolución en agua (200 ml), se extrajo con acetato de etilo (100 ml), se lavó con las siguientes disoluciones: ácido cítrico al 2% (50 ml), bicarbonato de sodio al 2% (50 ml), NaCl al 2% (50 ml). Se secó la disolución orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se evaporó y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente n-hexano/acetato de etilo 1/1). Se evaporó el disolvente dando 100 mg de sólido vidrioso. Rendimiento del 35,7%.

Datos analíticos: CCF sobre gel de sílice (eluyente hexano/acetato de etilo 1/1, R.f. = 0,53). Anál. elem. calculado C (67,13%), H (9,25%), N (6,02%); hallado C (65,38%), H (9,20%), N (5,49).

¹H-RMN (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).

Ejemplo D.13

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-S-decanoilamino-3-(fenilureido)propionamida



Se disolvió ácido decanoico (170 mg, 0,99 mmoles, 1,2 eq.) en DMF seca (20 ml) y se añadió TBTU (310 mg, 0,99 mmoles, 1,2 eq.) a t.a. bajo nitrógeno. Se agitó la disolución durante 20', se enfrió a 0°-5°C y se añadieron NMM (0,27 ml, 2,4 mmoles, 2,5 eq.) y la sal de clorhidrato de 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-S-amino-3-(fenilureido)propionamida (420 mg, 0,82 mmoles, 1 eq.) del ejemplo C.8, y se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 2 h. Se vertió la disolución en agua (200 ml), se extrajo con acetato de etilo (100 ml), se lavó con las siguientes disoluciones: ácido cítrico al 2% (50 ml), bicarbonato de sodio al 2% (50 ml), NaCl al 2% (50 ml). Se secó la disolución orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se evaporó y se suspendió en dietil éter (20 ml) durante 1 h, se filtró y se secó a vacío dando 140 mg de sólido blanco que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo 1/1). Rendimiento del 25%.

Datos analíticos: CCF sobre gel de sílice (eluyente hexano/acetato de etilo 1/1, R.f. = 0,4).

ES 2 330 008 T3

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ_H: 8,73 (1H, d, J=3,1 Hz); 8,64 (1H, sa); 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 (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).

5

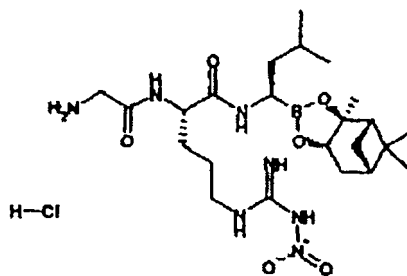
Ejemplo D.14

10 *Sal de clorhidrato de 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-aminoacetamida*

Quiral

15

20



25

A una disolución de N-Boc-glicina (383 mg, 2,18 mmoles), en diclorometano anhidro (20 ml), se le añadió N-metilmorfolina (275 µl, 2,5 mmoles). Se enfrió la mezcla hasta -15°C, entonces se añadió lentamente cloroformiato de isobutilo (286 µl, 1,2 mmoles). Tras 15 minutos se añadieron la sal de clorhidrato de N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]-2-amino-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]pentanamida del ejemplo C.1 (1,00 g, 2,0 mmoles) y N-metilmorfolina adicional (275 µl, 2,5 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a -15°C-10°C durante 4 h, entonces se concentró hasta un volumen pequeño y se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). Se extrajo adicionalmente la fase acuosa con acetato de etilo (20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se llevó el residuo a acetato de etilo (5 ml) y se añadió la disolución gota a gota a hexano (120 ml) mientras que se agitaba a temperatura ambiente. Se recogió el sólido mediante decantación y se secó a vacío (1,18 g, 95%). Se disolvió parte de este producto intermedio protegido con Boc (1,08 g, 1,73 mmoles) en THF (15 ml), entonces se añadió una disolución 4 N de HCl en dioxano. Tras agitar durante 5 horas a temperatura ambiente se concentró la mezcla y se trituró el residuo con dietil éter (50 ml). Se recogió el sólido blanco resultante mediante filtración, se lavó con dietil éter y se secó a vacío, dando 856 mg del compuesto del título (rendimiento del 88%).

35

40

¹H-RMN (DMSO-d₆): 8,76 (1H, d, J=3,1Hz); 8,68 (1H, d, J=8,1); 8,56 (1H, a); 8,06 (3H, m); 7,91 (2H, a); 4,43 (1H, m); 4,14 (1H, dd, J=8,6, J=1,6); 3,60 (2H, m); 3,15 (2H, a); 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 (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).

45

Ejemplo D.15

50 *Sal de clorhidrato de 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3-aminopropanamida*

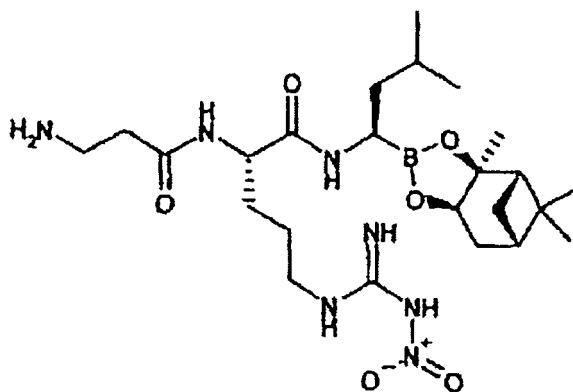
Quiral

55

60

65

CH



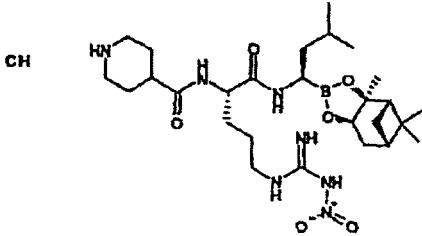
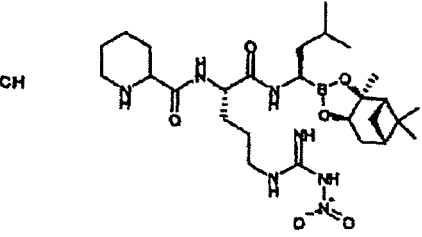
ES 2 330 008 T3

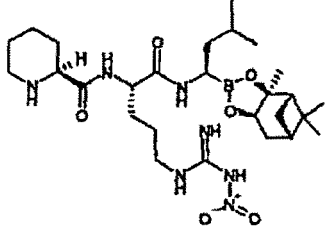
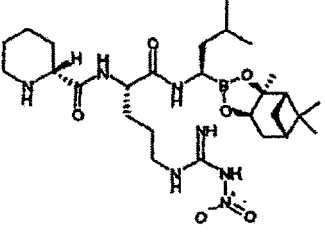
5 A una disolución de la N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3-[[1,1-dimetiletoxi]carbonil]amino]propanamida del ejemplo D.3.118 (42 mg, 0,075 mmoles) en dietil éter (1,0 ml), enfriada a 0°C, se le añadió una disolución al 10% v/v de cloruro de hidrógeno en dietil éter (2 ml). Se agitó la mezcla durante 5 horas mientras que se dejaba calentar hasta temperatura ambiente. Se recogió el sólido resultante mediante filtración, se lavó con dietil éter (3x3 ml) y se secó a vacío, dando 33 mg del compuesto del título (rendimiento del 76%).

10 CL-EM 538,7, MH+. ESI POS; AQU; pulverización 4 kV/cono de extracción de tipo "skimmer": 20 V/sonda 250°C.

15 Compuestos adicionales preparados según el ejemplo anterior, partiendo del compuesto protegido con Boc correspondiente de la tabla D.3, se presentan en la siguiente tabla D-15.

20 TABLA D-15

Nº de Ej.	Estructura	Nombre químico y datos analíticos
D.15.1	<p data-bbox="715 813 807 835">Quiral</p> 	<p data-bbox="831 813 1050 835">Nombre químico:</p> <p data-bbox="831 853 1289 1211">Sal de HCl de 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-4(RS)-piperidin-4-carboxamida</p> <p data-bbox="831 1272 1075 1294">Datos analíticos:</p> <p data-bbox="831 1312 1018 1335">EM: MH+ 578,1</p>
D.15.2	<p data-bbox="715 1361 807 1384">Quiral</p> 	<p data-bbox="831 1361 1050 1384">Nombre químico:</p> <p data-bbox="831 1402 1289 1760">Sal de HCl de 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2(RS)-piperidin-2-carboxamida</p>

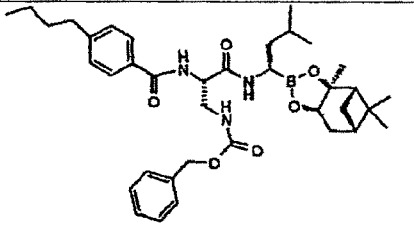
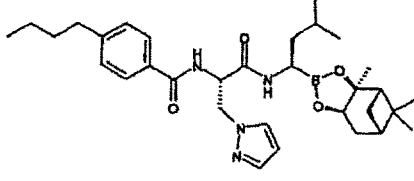
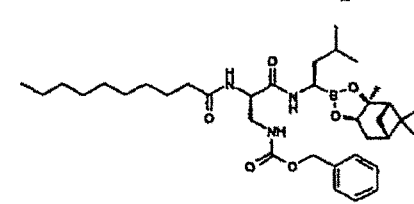
		Datos analíticos: EM: [MH] ⁺ 578,2
5 10 15 20 25	D.15.3 <div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="margin-right: 10px;">CH</div>  </div> <p style="text-align: right;">Quiral</p>	Nombre químico: Sal de HCl de N-[(1S)-1- [[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6- metano-1,3,2-benzodioxaborol-2- il]-3- metilbutil]amino]carbonil]-4- [[imino(nitroamino)metil]amino] butil)-(2S)-piperidin-2- carboxamida Datos analíticos: EM: [M + 578,2
30 35 40 45 50 55 60 65	D.15.4 <div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="margin-right: 10px;">CH</div>  </div> <p style="text-align: right;">Quiral</p>	Nombre químico: Sal de HCl de N-[(1S)-[[[(1R)- 1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexahidro- 3a,5,5-trimetil-4,6-metano- 1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3- metilbutil]amino]carbonil]-4- [[imino(nitroamino)metil]amino] butil)-(2R)-piperidin-2- carboxamida Datos analíticos: EM: [MH] ⁺ 578,8

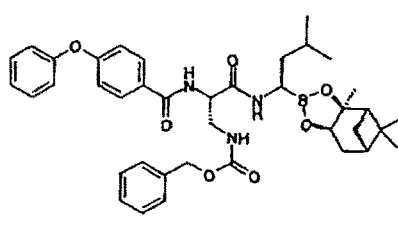
Ejemplo D.16

Síntesis de compuestos adicionales

- 5 Siguiendo los procedimientos de los ejemplos D.9-D.13, pueden prepararse los siguientes compuestos mediante la reacción de ácido decanoico con los productos intermedios del ejemplo C.9.

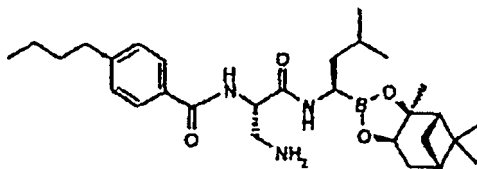
10	D.16.1	N-[(1S)-1-[[[(1R)-1- [(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro- 3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2- 15 benzodioxaborol-2-il]-3- metilbutil]amino]carbonil]-2- (acetamido)etil]-decanamida	
20	D.16.2	N-[(1S)-1-[[[(1R)-1- [(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-3a,5,5- 25 trimetil-4,6-metano-1,3,2- benzodioxaborol-2-il]-3- metilbutil]amino]carbonil]-2-(9- fluorenilmetiloxicarbamoil)etil]- decanamida	
30	D.16.3	N-[(1S)-1-[[[(1R)-1- [(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro- 3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2- 35 benzodioxaborol-2-il]-3- metilbutil]amino]carbonil]-2- (pentil-ureido)etil]-decanamida	
40	D.16.4	N-[(1S)-1-[[[(1R)-1- [(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro- 3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2- 45 benzodioxaborol-2-il]-3- metilbutil]amino]carbonil]-2- (metanosulfonamido)etil]- decanamida	
50	D.16.5	N-[(1S)-1-[[[(1R)-1- [(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro- 3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2- 55 benzodioxaborol-2-il]-3- metilbutil]amino]carbonil]-2- [(etoxicarbonil-succinil)- amido]etil]-decanamida	
60			
65			

<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> <p>20</p> <p>25</p>	<p>D.16.6 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- [(benciloxicarbonilamido)etil]-4- butilbenzamida</p> <p>¹H-RMN (DMSO-d₆): 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.</p>	
<p>30</p> <p>35</p>	<p>D.16.7 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-(1H- pirazol)etil]-4-butylbenzamida</p>	
<p>40</p> <p>45</p> <p>50</p> <p>55</p> <p>60</p>	<p>D.16.8 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- [(benciloxicarbonilamido)etil]- decanamida</p> <p>¹H-RMN (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)</p>	<p>Quiral</p> 

D.16.9	<p>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- [(benciloxicarbonilamido)etil]-4- fenoxibenzamida</p> <p>¹H-RMN (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.</p>	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 
--------	--	---

Ejemplo D.17

Sal de clorhidrato de 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-(aminoetil)-4-butylbenzamida



ClH

Se disolvió la 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-[(benciloxicarbonilamido)etil]-4-butylbenzamida del ejemplo D.16.6 (400 mg, 0,62 mmoles, 1 eq.) en 1,4-dioxano (10 ml) y metanol (5 ml).

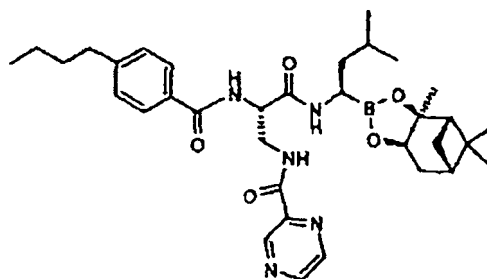
A esta disolución se le añadieron Pd/C al 10% (40 mg) y HCl 4 N en 1,4-dioxano (1,1 eq.). Se hidrogenó la mezcla a 1 bar. Al final de la reacción, se filtró Pd/C sobre Celite, se eliminó el disolvente a presión reducida dando una espuma blanca. Rendimiento del 95%, 320 mg.

Datos analíticos: ¹H-RMN (DMSO-d₆): 8,76 (1H, d); 8,55 (1H, d); 8,15 (3H, sa); 7,95 (2H, d); 7,25 (2H, d); 4,8 (1H, m); 4,2 (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).

ES 2 330 008 T3

Ejemplo D.18

2-S-(4-Butilbenzoilamino)-3-(2-pirazinocarbonilamino)-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]



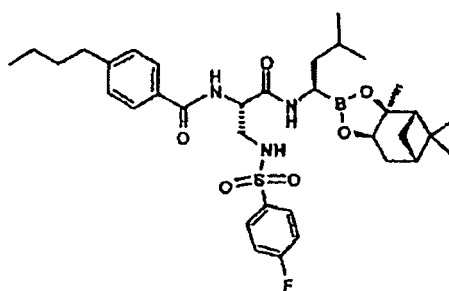
Se disolvió ácido 2-pirazinocarboxílico (76 mg, 0,61 mmoles, 1,1 eq.) en DMF seca (5 ml) y se añadió TBTU (200 mg, 0,61 mmoles, 1,1 eq.) a t.a. bajo nitrógeno. Se agitó la disolución durante 15', se enfrió a 0°-5°C y se añadieron NMM (0,20 ml, 1,85 mmoles, 3,3 eq.) y la sal de clorhidrato de N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-(aminoetil)-4-butilbenzamida del ejemplo D.17 (310 mg, 0,56 mmoles, 1 eq.) y se agitó la mezcla resultante a 25°C durante 4 h. Se vertió la disolución en agua (100 ml), se extrajo con acetato de etilo (50 ml), se lavó con las siguientes disoluciones: ácido cítrico al 2% (50 ml), NaCl al 2% (50 ml), bicarbonato de sodio al 2% (50 ml), NaCl al 2% (50 ml). Se secó la disolución orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se evaporó y se suspendió en dietil éter-n-hexano durante 1 h, dando un sólido blanco que se filtró y se secó a vacío dando un polvo blanco. Rendimiento del 52%. 180 mg.

Datos analíticos: P.f. 70°-72°C.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 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).

Ejemplo D.19

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-fluoro-bencenosulfonamido]etil]-4-butilbenzamida

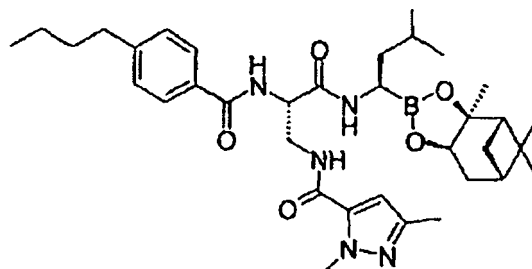


Se disolvió la N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-[(benciloxicarbonilamido)etil]-4-butilbenzamida del ejemplo D.17 (2,75 g, 5,02 mmoles, 1 eq.) en cloruro de metileno seco a 0°-5°C. A esta disolución se le añadió cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo (1,07 g, 5,52 mmoles, 1,1 eq.) y se añadió gota a gota N-metilmorfolina (NMM) (1,11 g, 11,04 mmoles, 2,2 eq.) tras unos pocos minutos. Se agitó la mezcla a 0-5°C durante 30', entonces a 10°C durante 1 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida, se disolvió el producto bruto en acetato de etilo y se lavó con una disolución de ácido cítrico al 2% (50 ml), entonces con una disolución de bicarbonato de sodio al 2% (50 ml) y una disolución de cloruro de sodio al 2% (50 ml). Se secó la disolución sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente acetato de etilo/n-hexano 1/2), se evaporaron las fracciones recogidas a presión reducida y se suspendió el sólido blanco en dietil éter, se filtró y se secó a vacío dando una cera blanca. Rendimiento del 60%, 2 g.

Datos analíticos: ¹H-RMN (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, a); 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).

Ejemplo D.20

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



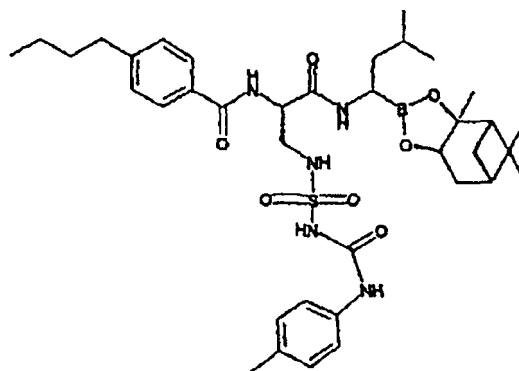
Se disolvió la *N*-[(1*S*)-1-[[[(1*R*)-1-[(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-hexahidro-3*a*,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-[(benciloxicarbonilamido)etil]-4-butylbenzamida del ejemplo D.17 (0,9 g, 1,64 mmoles, 1 eq.) en diclorometano seco (10 ml). Se enfrió la disolución resultante hasta 0° <T< 5°C y se añadió *N*-metil-morfolina (0,381 g, 3,78 mmoles, 2,3 eq.). A la mezcla se le añadió cloruro de 1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-carbonilo (Rn [55458-67-8]) (0,286 mg, 1,8 mmoles, 1,1 eq.). Se agitó la mezcla durante 1 h, entonces se elevó la temperatura hasta 20°C. Se evaporó la mezcla a presión reducida, se suspendió en acetato de etilo (50 ml), se lavó con disolución de ácido cítrico al 2% (30 ml), bicarbonato de sodio al 2% (30 ml), cloruro de sodio al 2% (30 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente acetato de etilo/*n*-hexano 8/2). Se evaporaron las fracciones recogidas dando un polvo blanco que se suspendió en dietil éter y se filtró dando el compuesto deseado. Rendimiento del 65%, 650 mg. Rf. 0,62.

Datos analíticos: P.f. 62°-64°C.

¹H-RMN (DMSO-*d*₆): 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).

Ejemplo D.21

N-[(1*S*)-1-[[[(1*R*)-1-[(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-Hexahidro-3*a*,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-(4-metilfenilureidosulfonilamino)etil]-4-butylbenzamida



Se disolvió la *N*-[(1*S*)-1-[[[(1*R*)-1-[(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-hexahidro-3*a*,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-[(benciloxicarbonilamido)etil]-4-butylbenzamida del ejemplo D.17 (0,7 g, 1,27 mmoles, 1 eq.) en THF seco (10 ml), se enfrió la disolución a 0°-5°C. Se añadieron trietilamina (0,4 ml, 1,8 mmoles, 2,2 eq.) y el cloruro de (4-metilfenil)-ureido-sulfonilo (0,34 g, 1,38 mmoles, 1,09 eq.) del ejemplo G.1X. Se agitó la suspensión a 25°C durante 1 h, entonces se vertió en una disolución de ácido cítrico al 1% (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Se lavó la disolución orgánica con disolución de cloruro de sodio al 2%, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida dando un producto bruto que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente acetato de etilo/*n*-hexano 1/1) R.f. 0,64. Se evaporaron las fracciones recogidas y se evaporó conjuntamente el aceite con dietil éter dando una espuma blanca. Rendimiento del 31%, 280 mg.

Datos analíticos: P.f. 115°-120°C.

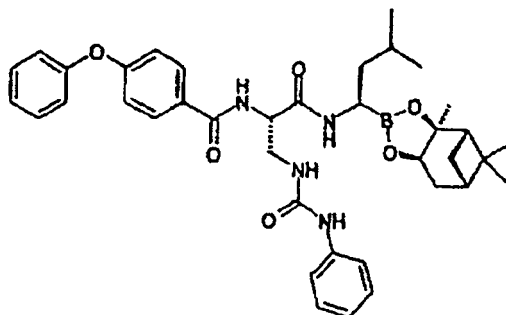
¹H-RMN (DMSO-*d*₆): 8,80 (1H, s); 8,40 (1H, d); 7,82 (2H, d); 7,3 (2H, d); 7,25 (2H, d); 7,00 (2H, d); 4,62 (1H, m); 4,15 (1H, d); 2,61 (3H, m); 2,3-2,0 (3H, s); 1,80 (1H, m); 1,75 (2H, m), 1,6 (4H, m), 1,2 (13H, m); 0,9 (3H, s), 0,8 (9H m).

ES 2 330 008 T3

Ejemplo D.22

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-(3-fenil-ureido)etil]-4-fenoxibenzamida

Quiral



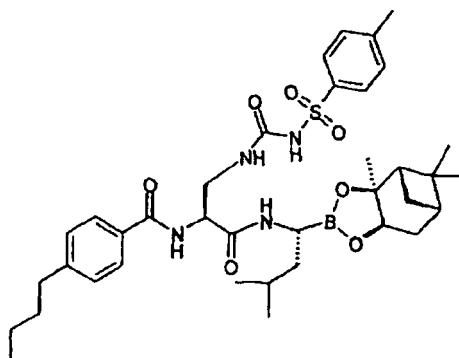
Se disolvió la sal de clorhidrato de *N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-(amino)etil]-4-fenoxibenzamida* del ejemplo D.25,2, (1 g, 17 mmoles, 1 eq.) en diclorometano seco (30 ml) y se añadió *N*-metil-morfolina (0,2 g, 18,8 mmoles, 1,1 eq.). Se enfrió la disolución a 0°-5°C y se añadió isocianato de fenilo (0,22 g, 17,7 mmoles, 1,1 eq.) en diclorometano (ml). Se agitó la mezcla durante 1 h a 0°-5°C. Se lavó la disolución con disolución de cloruro de sodio al 2% (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a vacío. Se suspendió el producto bruto en dietil éter (20 ml), se agitó durante 2 h, se filtró y se secó a vacío a 50°C dando un polvo blanco. Rendimiento del 74,3%, 0,84 g.

Datos analíticos: P.f. 143°-145°C.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 8,9 (1H, d); 8,75 (1H, s); 8,59 (1H, 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).

Ejemplo D.23

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-metilfenilsulfonilureido)etil]-4-butylbenzamida



Se disolvió la sal de clorhidrato de *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-(amino)etil]-4-butylbenzamida* del ejemplo D.17 (560 mg, 1,07 mmoles, 1 eq.) en diclorometano seco (20 ml) y se enfrió la disolución a 0°-5°C. Se añadieron *N*-metil-morfolina (0,125 ml, 1,129 mmoles, 1,1 eq.) e isocianato de 4-toluenosulfonilo (0,22 g, 1,12 mmoles, 1,1 eq.) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se lavó la mezcla con una disolución de ácido cítrico al 2% (20 ml) y una disolución de cloruro de sodio al 2% (25 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. Se disolvió el producto bruto en dietil éter (40 ml) y se evaporó el disolvente. Se suspendió el producto bruto en *n*-hexano (20 ml), se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se filtró y se secó a vacío a 50°C dando un polvo blanco. Rendimiento del 75,6%, 0,55 g.

Datos analíticos: P.f. 168°-170°C.

¹H-RMN (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).

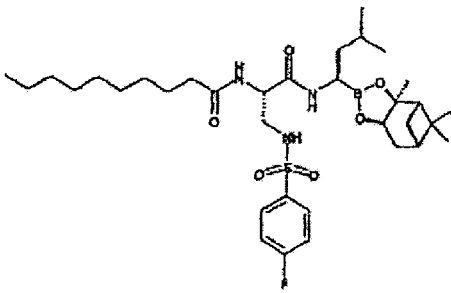
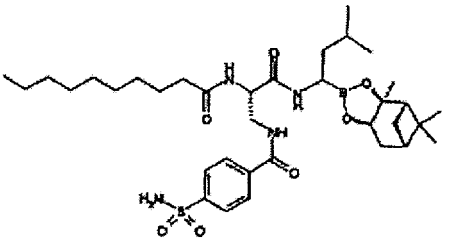
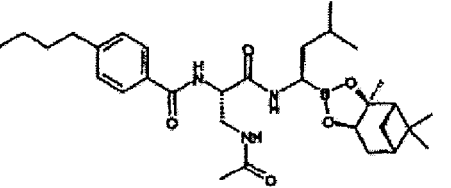
Ejemplo D.24

Síntesis de compuestos adicionales

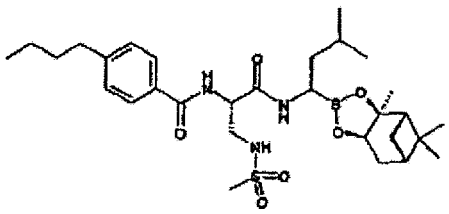
- 5 Siguiendo los procedimientos de los ejemplos D.18-D.23, pueden prepararse los siguientes compuestos mediante la reacción de los productos intermedios del ejemplo D.17 o D.25 con los ácidos carboxílicos, haluros de acilo, haluros de sulfonilo, isocianatos, isocianatos de sulfonilo comercialmente disponibles apropiados o con los compuestos de los ejemplos G.14, G.15 y G.16. Todos los compuestos obtenidos se han caracterizados mediante ¹H-RMN.

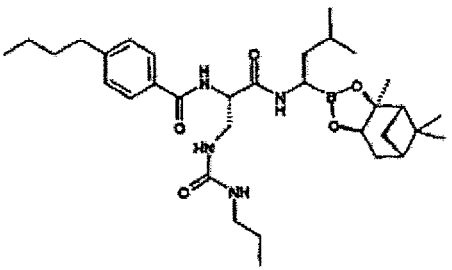
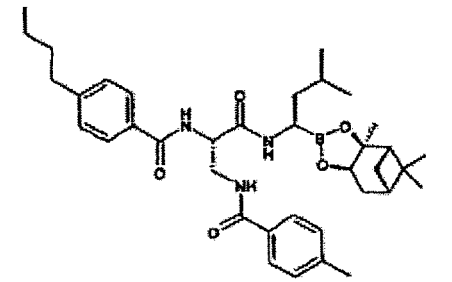
10

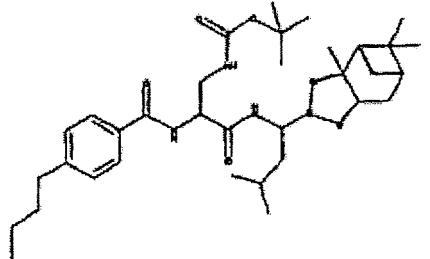
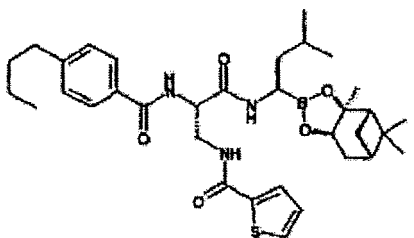
TABLA D-24

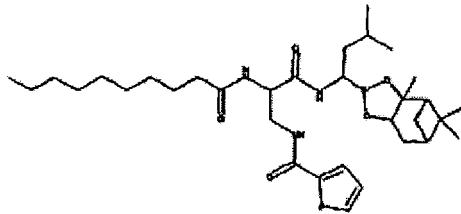
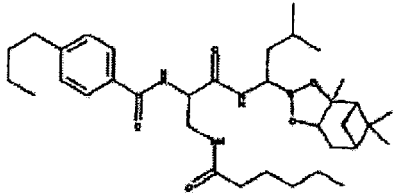
D.24.1	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	<p>Nombre químico: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-[4-fluoro-bencenosulfonamido]etil]-decanamida</p>
D.24.2		<p>Nombre químico: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-[(4-sulfonamidofenil)carbonilamido]etil]-decanamida</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (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.</p>
D.24.3		<p>Nombre químico: 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-(acetamido)etil]-4-</p>

65

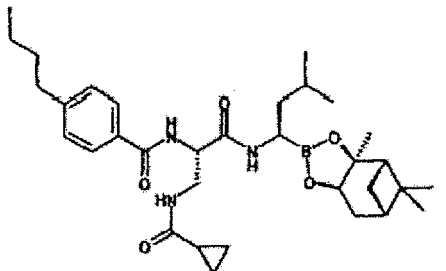
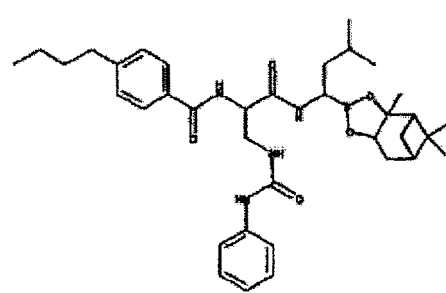
5 10 15 20		<p>butilbenzamida</p> <p>Datos analíticos:</p> <p>¹H-RMN (DMSO-d₆): 8,8 (1H, d); 8,5 (1H, m), 8,0 (1H, t), 7,8 (2H, d); 7,25 (2H, d); 7,2 (2H, t); 4,7 (1H, q); 4,1 (1H, d), 3,7-3,4 (2H, m); 2,7 (2H, t); 2,2 (1H, m), 2,0 (1H, m), 1,9 (1H, t); 1,8 (3H, s), 1,7-1,5 (4H, m); 1,4-1,1 (10H, m) 1,1 (1H, t), 0,95 (3H, t), 0,8 (9H, m). P.f. 133°-135°C</p>
25 30 35 40 45 50 55 60	<p>D.24.4</p> 	<p>Nombre químico:</p> <p>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-(metanosulfonamido)etil]-4-butylbenzamida</p> <p>Datos analíticos:</p> <p>¹H-RMN (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.</p>

D.24.5		<p>Nombre químico: 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-(propilureido)etil]-4-butylbenzamida</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (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).</p>
D.24.6	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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-metilfenil)carbonilamino]-etil]-4-butylbenzamida</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (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,</p>

		<p>t), 0,8 (12H, m). P.f. 150°-152°C.</p>
<p>D.24.7</p>		<p>Nombre químico: 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-[(1,1-dimetiletotoxicarbonil)amino]etil]-4-butylbenzamida</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (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).</p>
<p>D.24.8</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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-[(tien-2-ilcarbonil)amino]etil]-4-butylbenzamida</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (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),</p>

		1,1 (1H, t), 0,95 (3H, t), 0,8 (9H, m).
5	D.24.9	Quiral
10		Nombre químico: 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-[(tien-2- ilcarbonil)amino]etil]- decanamida
15		Datos analíticos:
20		¹ H-RMN (DMSO-d ₆): 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.
25		
30		
35		
40		
45		
50	D.24.10	Quiral
55		Nombre químico: 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-(hexanonilamino)etil]-4- butylbenzamida
60		Datos analíticos:
65		

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

		¹ H RMN (DMSO-d ₆): 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		<p>Nombre químico: 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-(ciclopropanocarbonilamino)etil]-4-butylbenzamida</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (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).</p>
D.24.12	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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-(3-fenil-ureido)etil]-4-butylbenzamida</p>

5

10

15

20

25

30

35

40

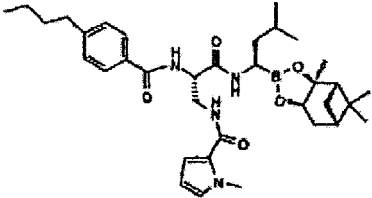
45

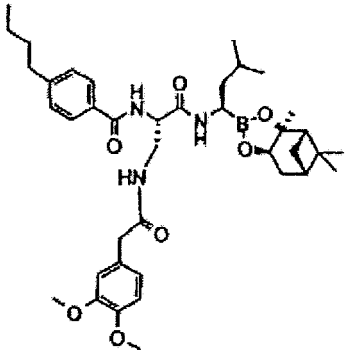
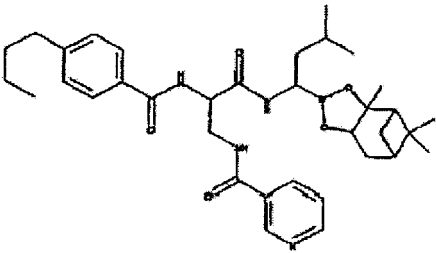
50

55

60

65

		<p>Datos analíticos:</p> <p>¹H-RMN (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)</p>
D.24.13		<p>Nombre químico:</p> <p>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-[(N-metil-2-pirrolilcarbonilamido)etil]-4-butilbenzamida</p> <p>Datos analíticos:</p> <p>¹H-RMN (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.</p>

D.24.14		<p>Nombre químico: 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-[(3,4-dimetoxifenil)acetilamino]etil]-4-butylbenzamida</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (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).</p>
D.24.15	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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]-4-butylbenzamida</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (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</p>

5

10

15

20

25

30

35

40

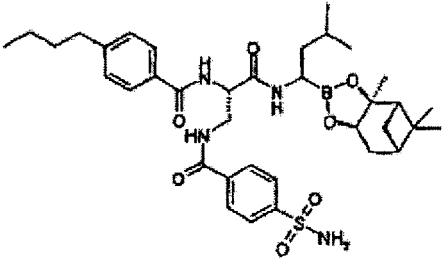
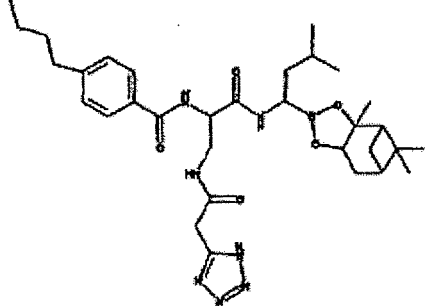
45

50

55

60

65

		(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		<p>Nombre químico: 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-sulfonilamino)benzoilamino]etil]-4-butylbenzamida</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (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.</p>
D.24.17		<p>Nombre químico: 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-[(1H-tetrazol-5-il)acetilamino]etil]-4-butylbenzamida</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (DMSO-d₆): 9 (1H, s); 8,55 (1H, d); 8,5 (1H, a);</p>

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

		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	Quiral	Nombre químico: 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- metilsulfonilfenil)carbonil amino]etil]-4- butilbenzamida
D.24.19	Quiral	Nombre químico: 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]- decanamida Datos analíticos: ¹ H-RMN (DMSO-d ₆): 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).
D.24.20	Quiral	Nombre químico: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1- [(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-

5

10

15

20

25

30

35

40

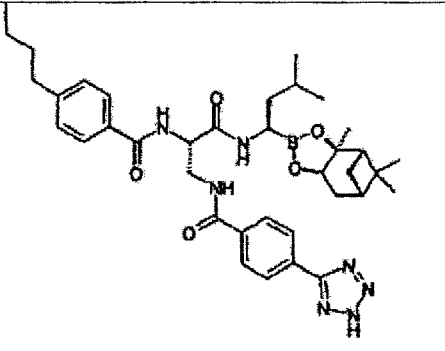
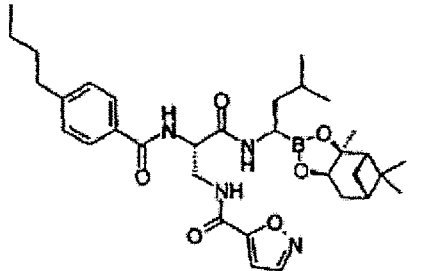
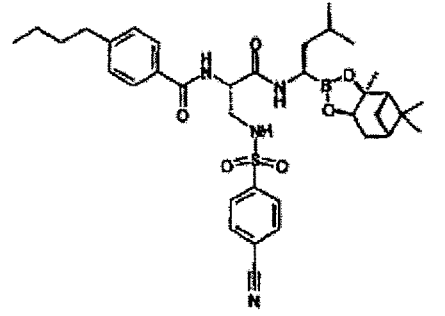
45

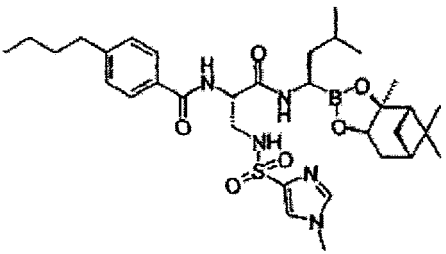
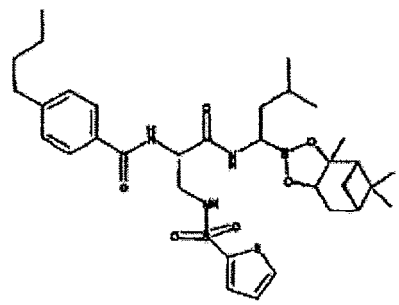
50

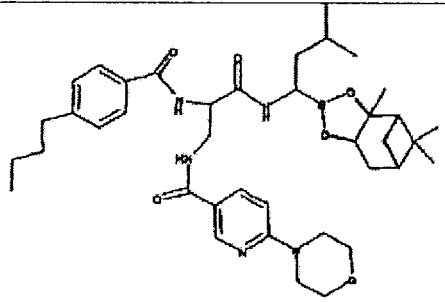
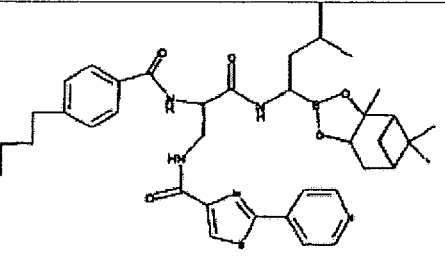
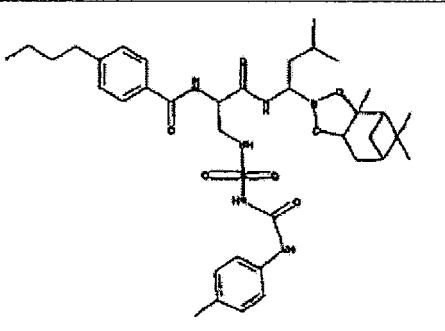
55

60

65

		<p>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]-4-butylbenzamida</p>
<p>D.24.21</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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-[(1-isoxazol-5-il)-carbonilamino]etil]-4-butylbenzamida</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (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.</p>
<p>D.24.22</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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-cianofenil)sulfonilamino]etil]-4-butylbenzamida</p>

		<p>Datos analíticos:</p> $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): 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		<p>Nombre químico:</p> <p>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-[(1-metil-1H-imidazol-4-)sulfonilamino]etil]-4-butylbenzamida</p> <p>Datos analíticos:</p> $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): 8,61 (1H, d); 8,25 (1H, d); 8,1 (1H, t); 7,8 (2H, d); 7,74 (2H, d); 7,55 (1H, a); 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		<p>Nombre químico:</p> <p>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-[(2-tiofeno)sulfonilamino]etil]-4-butylbenzamida</p>

D.24.25		<p>Nombre químico: 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-(6-morfolin-4-nicotinoilamino)etil]-4-butylbenzamida</p>
D.24.26		<p>Nombre químico: 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-(2-piridin-4-tiazolcarbonilamino)etil]-4-butylbenzamida</p>
D.24.27		<p>Nombre químico: 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-metilfenilureidosulfonilamino)etil]-4-butylbenzamida</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (DMSO-d₆): 10 (1H, a); 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).</p>
D.24.28	Quiral	Nombre químico:

5

10

15

20

25

30

35

40

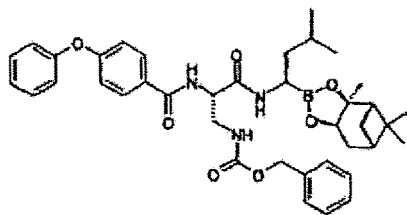
45

50

55

60

65



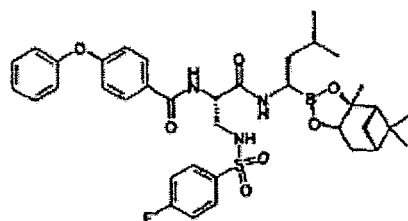
N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-[(benciloxicarbonilamido)etil]-4-fenoxibenzamida

Datos analíticos:

¹H-RMN (DMSO-d₆): 8,78 (1H, a); 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

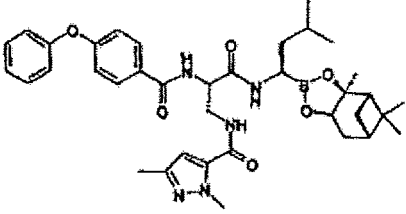
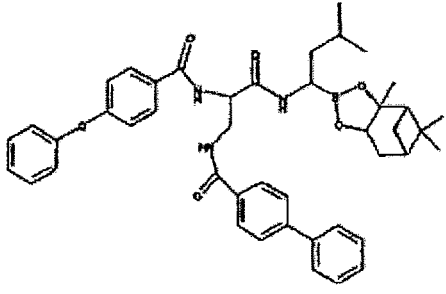
Quiral

**Nombre químico:**

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-fluorobencenosulfonamido]etil]-4-fenoxibenzamida

Datos analíticos:

¹H-RMN (DMSO-d₆): 8,6 (1H, a); 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);

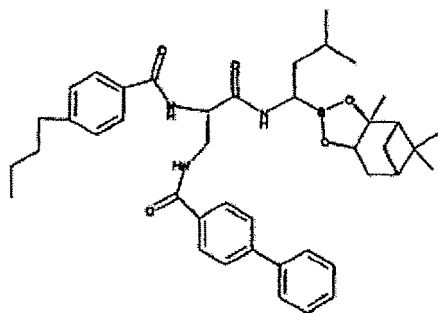
		m); 0,9-0,80 (9H, m). P.f. 90°-93°C.
5	D.24.30	Quiral
10		Nombre químico: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-[(2,5-dimetil-2H-pirazol)carbonilamino]etil]-4-fenoxibenzamida
15		Datos analíticos:
20		¹ H-RMN (DMSO-d ₆): 8,9 (1H, a); 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.
25	D.24.31	Nombre químico:
30		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-fenilbenzoilamino)etil]-4-fenoxibenzamida
35		Datos analíticos:
40		¹ H-RMN (DMSO-d ₆): 8,85 (1H, a); 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,
45		
50		
55		
60		
65		

5

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.

10

D.24.32

**Nombre químico:**

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-fenilbenzoilamino)etil]-4-butylbenzamida

Datos analíticos:

¹H-RMN (DMSO-d₆): 8,85 (1H, a); 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.

25

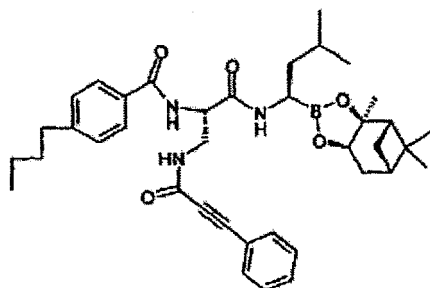
30

35

40

45

D.24.33

**Nombre químico:**

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-(3-fenilpropinoilamino)etil]-4-butylbenzamida

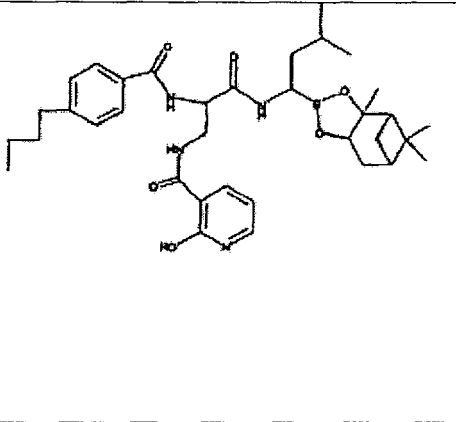
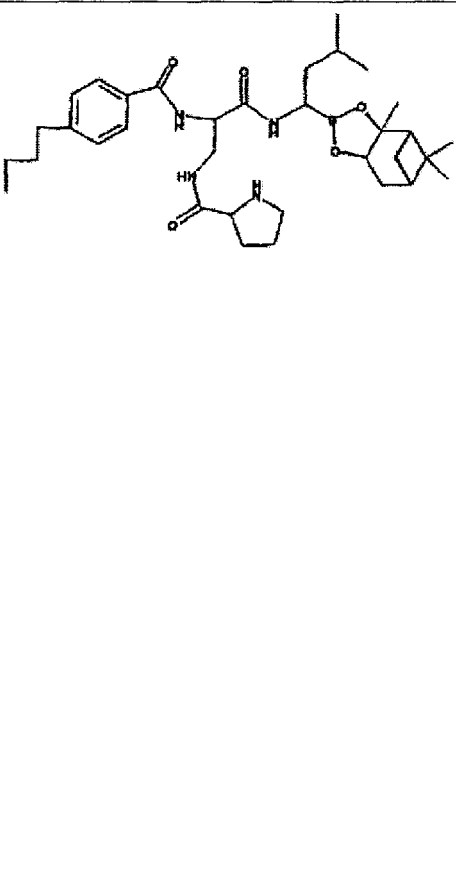
Datos analíticos:

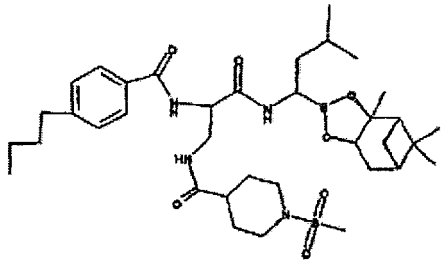
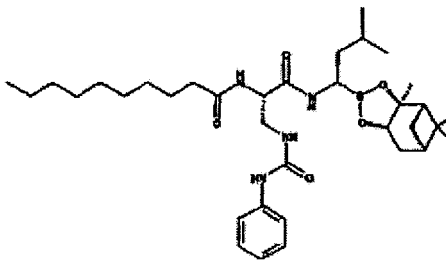
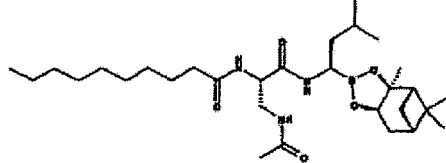
¹H-RMN (DMSO-d₆): 8,85 (1H, m); 8,7 (1H, m); 8,42 (1H,

55

60

65

		<p>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.</p>
D.24.34		<p>Nombre químico: 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-(2-hidroxi-3-nicotinoilamino)etil]-4-butilbenzamida</p>
D.24.35		<p>Nombre químico: 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-(D-pirotglutamoilamino)etil]-4-butilbenzamida</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (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).</p>

D.24.36		<p>Nombre químico: 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-(1-metanosulfonyl-piperidin-4-carbonilamino)etil]-4-butylbenzamida</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (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.</p>
D.24.37	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	<p>Nombre químico: 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-(3-fenil-ureido)etil]-decanamida</p>
D.24.38		<p>Nombre químico: 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-(acetamido)etil]-decanamida</p>

Ejemplo D.25

Síntesis de compuestos adicionales

- 5 Siguiendo los procedimientos del ejemplo D17, pueden prepararse los siguientes compuestos partiendo de los compuestos del ejemplo D.16.8 y D.16.9.

TABLA D-25

10

15

20

25

30

35

40

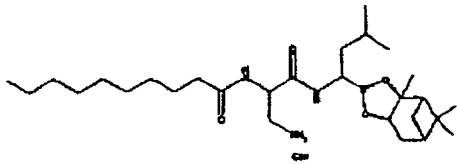
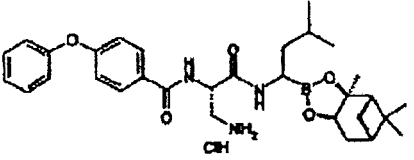
45

50

55

60

65

N° de Ej.	Estructura	Nombre químico y datos analíticos
D.25.1	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Sal de clorhidrato de 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]carbonyl]-2-amino]etil]-decanamida</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (DMSO-d₆): 8,4 (1H, d); 8,25 (1H, d); 8,15 (3H, sa); 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).</p>
D.25.2	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Sal de clorhidrato de 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]carbonyl]-2-(amino)etil]-4-fenoxibenzamida</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (DMSO-d₆): 8,72 (1H, d); 8,54 (1H, d); 7,45 (2H, t); 7,22 (1H, t); 7,05 (4H,</p>

5		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).
10		

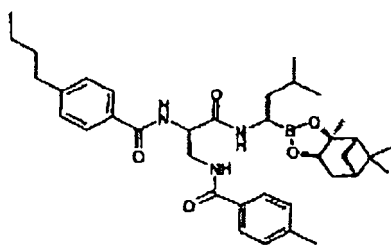
15 Ejemplo D.26

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

20

Quiral

25



30

35 Siguiendo los mismos procedimientos usados para la preparación del compuesto del ejemplo D.17, se prepara el producto intermedio sal de clorhidrato de *N*-[*(1R)*-1-[[[*(1R)*-1-[(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-hexahidro-3*a*,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-(aminoetil)-4-butilbenzamida usando *D*-asparagina como material de partida. Entonces se hace reaccionar este último producto intermedio con ácido 4-metilbenzoico siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo D.18 dando el compuesto del título.

40

¹H-RMN (MeOD-*d*₄): 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).

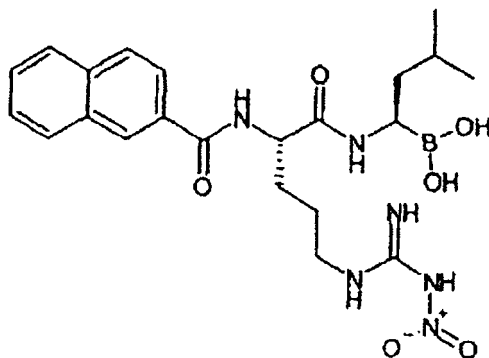
45 Ejemplo E.1

Ácido [(*1R*)-1-[[[*(2S)*-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2-naftoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico

50

Quiral

55



60

65

Se agitó una mezcla de *N*-[*(1S)*-1-[[[*(1R)*-1-[(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-hexahidro-3*a*,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]-amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-naftaleno-2-carboxamida del ejemplo D.1.1 (564 mg, 0,90 mmoles), ácido 2-metilpropilborónico (222 mg, 2,19 mmoles) y disolución de dioxano-

ES 2 330 008 T3

cloruro de hidrógeno 4 N (225 μ l) en una mezcla heterogénea de metanol:hexano 40:60 (10 ml) a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió hexano (4 ml), se agitó la mezcla durante un tiempo, entonces se separó la fase de hexano. Se añadieron hexano nuevo (5 ml) y ácido 2-metilpropilborónico (100 mg, 0,99 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se separó la fase de hexano y se lavó la fase de metanol con hexano (2 x 5 ml). Se purificó el residuo obtenido tras la concentración de la fase de metanol mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en primer lugar, entonces con una mezcla de acetona:metanol:hexano 40:40:20. Se redisolvió el producto en una mezcla de acetato de etilo (250 ml) y metanol (6 ml) y se lavó la fase orgánica con agua (2 x 25 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se secó el residuo a vacío a 80°C durante 3 horas proporcionando el producto como un sólido blanco (280 mg, rendimiento del 64%).

Pf. 170-190°C.

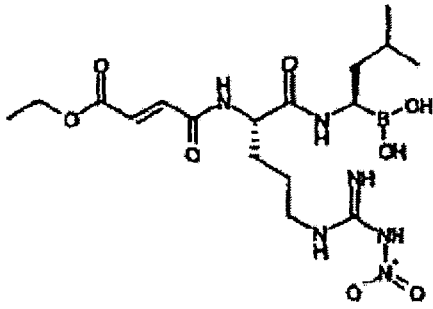
¹H-RMN (DMSO-d₆): 8,76 (1H, m); 8,51 (2H, a); 8,09-7,09 (5H, m); 7,88 (2H, a); 7,60 (2H, a); 4,67 (1H, m); 3,17 (2H, m); 2,58 (1H, m); 1,81 (2H, m); 1,56 (3H, m); 1,38-1,11 (4H, m); 0,83 (1H, m); 0,81 (1H, m); 0,74 (3H, d, J=6,4); 0,74 (3H, d, J=6,4).

Anál. elem. calc.: C 54,33% H 6,43% N 17,28% B 2,22%

Hallado.: C 54,87% H 6,64% N 17,00% B 2,12%

Compuestos adicionales preparados fundamentalmente según los procedimientos experimentales anteriores se presentan en la tabla E-1.

TABLA E-1

N° de Ej.	Estructura	Nombre químico y datos analíticos
E.1.1	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[[(2E)-3-etoxicarbonil-1-oxoprop-2-enil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (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).</p>
E.1.2	<p style="text-align: right;">Quiral</p>	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2-pirazincarbonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p>

ES 2 330 008 T3

5

10

15

20

25

30

35

40

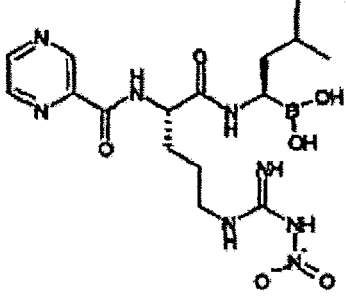
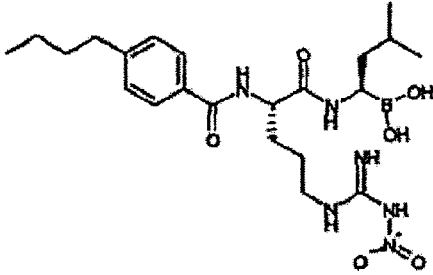
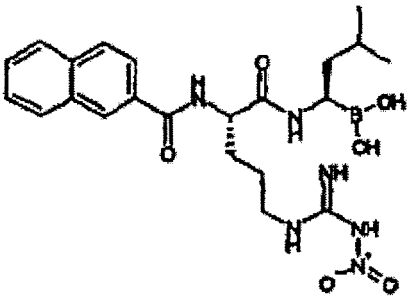
45

50

55

60

65

		<p>Datos analíticos</p> <p>¹H-RMN (DMSO-d₆): 9,18 (1H, a); 8,96 (1H, d, J=8,2); 8,87 (1H, d, J=2,4 Hz); 8,76 (2H, m); 8,51 (1H, a); 8,3-7,5 (2H, a); 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).</p>
<p>E.1.3</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico:</p> <p>Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(4-butilbenzoyl)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos:</p> <p>¹H-RMN (DMSO-d₆): 8,68 (1H, d, J=2,5 Hz); 8,51 (1H, a); 8,48 (1H, d, J=7,8 Hz); 8,3-7,5 (2H, a); 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).</p>
<p>E.1.4</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico:</p> <p>Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2-naftoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos:</p> <p>¹H-RMN (DMSO-d₆): 8,77 (1H, a); 8,76 (1H, d, J=8,0); 8,51 (1H, a); 8,50 (1H, s); 8,0 (4H, m); 8,3-7,5 (2H, a); 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).</p>
<p>E.1.5</p>	<p>Quiral</p>	<p>Nombre químico:</p>

5

10

15

20

25

30

35

40

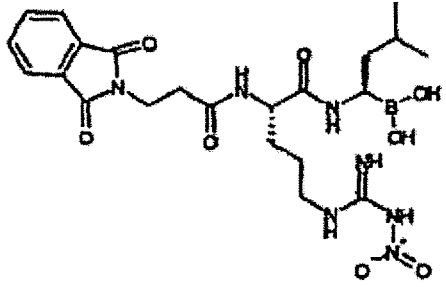
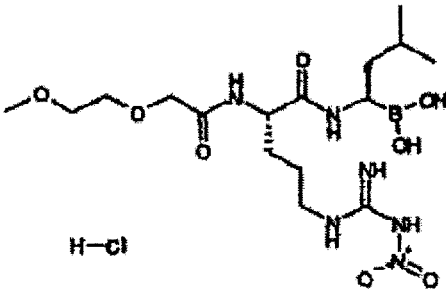
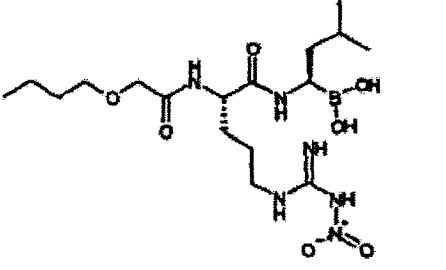
45

50

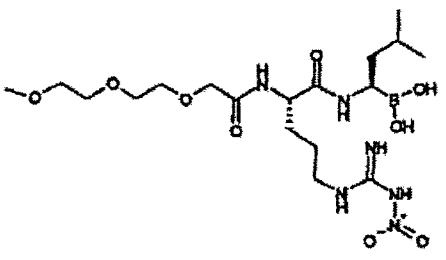
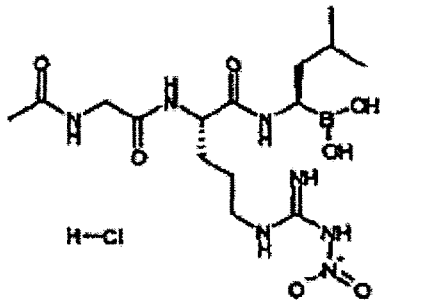
55

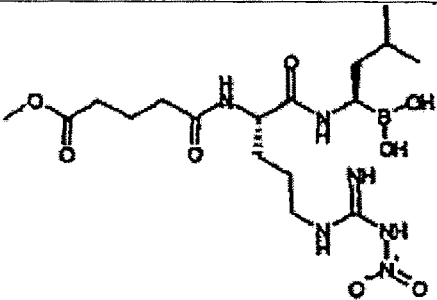
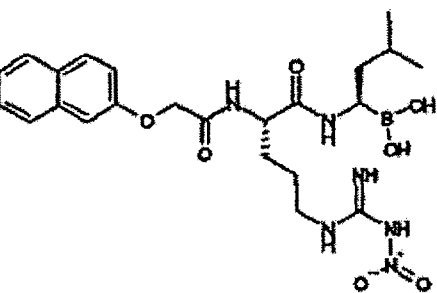
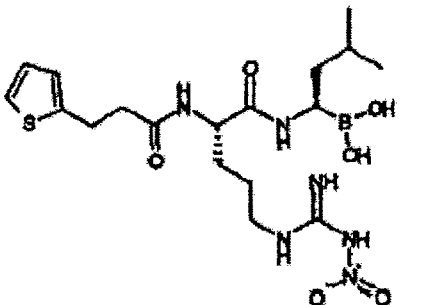
60

65

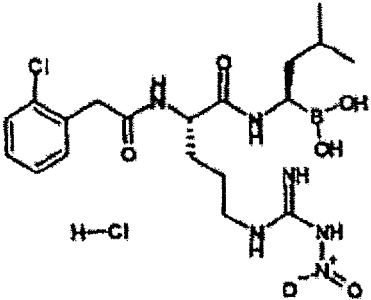
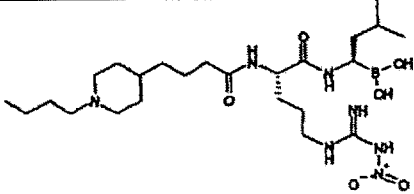
		<p>Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(3-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-il)-1-oxopropilamino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos:</p> <p>¹H-RMN (DMSO-d₆): 8,59 (1H, a); 8,43 (1H, a); 8,27 (1H, d, J=7,9 Hz); 7,82 (4H, m); 8,2-7,5 (2H, a); 4,31 (1H, m); 3,77 (2H, m); 3,08 (2H, m); 2,51 (3H, m); 1,7-1,1 (7H, m); 0,78 (6H, m).</p>
E.1.6	<p>Quiral</p>  <p>H-Cl</p>	<p>Nombre químico:</p> <p>Sal de HCl de ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[2-(2-metoxietoxi)acetil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos:</p> <p>¹H-RMN (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).</p>
E.1.7		<p>Nombre químico:</p> <p>Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2-butoxiacetil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos:</p> <p>¹H-RMN (MeOH-d₄): 4,65 (1H, dd, J=6,1, 8,6 Hz); 3,98 (2H, s);</p>

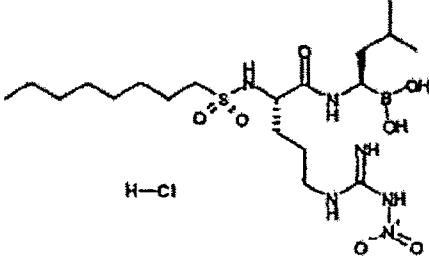
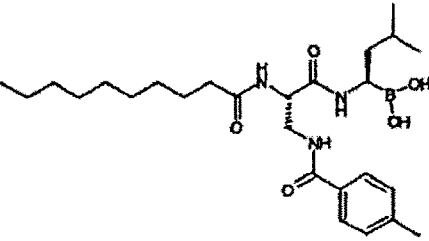
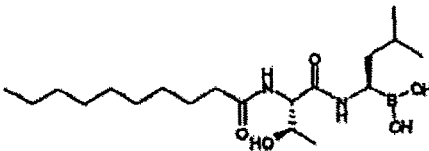
ES 2 330 008 T3

		<p>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).</p>
<p>E.1.8</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]acetil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (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).</p>
<p>E.1.9</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Sal de HCl de ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[2-acetilamino)acetil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (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).</p>
<p>E.1.10</p>	<p>Quiral</p>	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[4-(metoxicarbonil)butanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-</p>

5 10 15 20		<p>metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos:</p> <p>¹H-RMN (DMSO-d₆): 8,50 (1H, a); 8,44 (1H, d, J=5,6 Hz); 8,17 (1H, d, J=7,5); 7,92 (2H, a); 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, a); 1,64-1,39 (4H, a); 1,23 (2H, m); 0,86 (2H, m); 0,82 (3H, d, J=6,4); 0,81 (3H, d, J=6,4).</p>
E.1.11 25 30 35 40 45 50	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico:</p> <p>Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2-(naftalen-2-iloxi)acetil]amino)-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos:</p> <p>¹H-RMN (DMSO-d₆): 8,81 (1H, a); 8,51 (1H, a); 8,40 (1H, d, J=7,5 Hz); 7,88 (2H, a); 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).</p>
E.1.12 55 60 65	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico:</p> <p>Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(3-tiofen-2-il-propanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos:</p> <p>¹H-RMN (DMSO-d₆): 8,65 (1H, a); 8,49 (1H, a); 8,20 (1H, d, J=8,2</p>

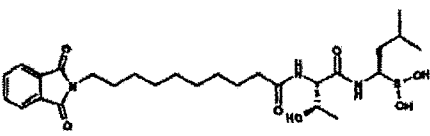
ES 2 330 008 T3

<p>5 10 15</p>		<p>Hz); 7,86 (2H, a); 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).</p>
<p>20 25 30 35 40</p>	<p>E.1.13</p> <p style="text-align: center;">Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Sal de HCl de ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[2-(2-clorofenil)acetil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (DMSO-d₆): 8,69 (1H, a); 8,51 (1H, a); 8,41 (1H, d, J=7,9 Hz); 7,87 (2H, a); 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).</p>
<p>45 50 55 60 65</p>	<p>E.1.14</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(1-oxo-4-(1-butilpiperidin-4-il)butil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (DMSO-d₆): 8,60 (1H, a); 8,50 (1H, a); 8,10 (1H, a); 8,00 (2H, a); 4,36 (1H, m); 3,13 (2H, a); 2,86 (2H, a); 2,50 (1H, m); 2,27 (1H, a); 2,11 (2H, m); 1,76-1,34 (11H, m); 1,34-0,98</p>

		(11H, m); 0,87 (3H, t, J=7,1 Hz), 0,82 (3H, d, J=6,4); 0,81 (3H, d, J=6,4).
5 10 15 20 25 30	<p data-bbox="240 394 331 416">E.1.15</p> <p data-bbox="730 394 821 416">Quiral</p> 	<p data-bbox="847 394 1061 416">Nombre químico:</p> <p data-bbox="847 432 1315 667">Sal de HCl de ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(1-octanosulfonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p data-bbox="847 723 1086 745">Datos analíticos:</p> <p data-bbox="847 761 1315 1041">¹H-RMN (DMSO-d₆): 8,80 (1H, a); 8,50 (1H, a); 7,87 (2H, a); 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).</p>
35 40 45 50 55	<p data-bbox="240 1061 331 1084">E.1.16</p> <p data-bbox="730 1061 821 1084">Quiral</p> 	<p data-bbox="847 1061 1061 1084">Nombre químico:</p> <p data-bbox="847 1099 1315 1290">Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-3-[[4-metilbenzoil]amino]-2-[(decanoilamino)]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p data-bbox="847 1346 1086 1368">Datos analíticos:</p> <p data-bbox="847 1384 1315 1704">¹H-RMN (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).</p>
60 65	<p data-bbox="240 1729 331 1751">E.1.17</p> <p data-bbox="730 1729 821 1751">Quiral</p> 	<p data-bbox="847 1729 1061 1751">Nombre químico:</p> <p data-bbox="847 1767 1315 1917">Ácido [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-hidroxi-2-[(decanoil)amino]-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p data-bbox="847 1973 1086 1995">Datos analíticos:</p>

ES 2 330 008 T3

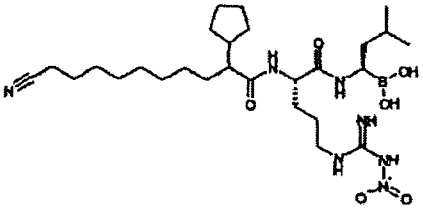
5
10
15
20
25
30
35
40

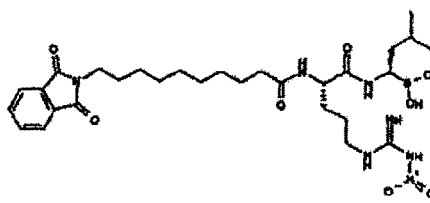
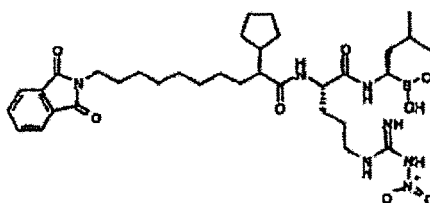
		¹ H-RMN (DMSO-d ₆): 8,58 (1H, a); 7,70 (1H, d, J=8,6 Hz), 4,93 (1H, a); 4,31 (1H, dd, J= 4,0, 8,6); 3,96 (1H, m); 2,56 (1H, m); 2,18 (2H, m); 1,60 (1H, m); 1,49 (2H, m); 1,35-1,15 (14H, m); 1,03 (3H, d, J= 6,4); 0,83 (9H, m).
E.1.18	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-hidroxi-2-[[[10-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-decanoil]amino]-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (DMSO-d₆): 8,55 (1H, a); 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).</p>

45 Compuestos adicionales preparados según el procedimiento anterior para el ejemplo E.1 se presentan en la tabla E-1A.

TABLA E-1A

50
55
60
65

Nº de Ej.	Estructura	Nombre químico y datos analíticos
E.1.19		<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[[(RS)-10-ciano-2-ciclopentildecanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos:</p>

		<p>¹H-RMN (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).</p>
<p>E.1.20</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[10-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-il)-1-oxodecil]-)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (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).</p>
<p>E.1.21</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[2-ciclopentil-10-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-il)-1-oxodecil]-)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (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, dos d, J=6,6).</p>
<p>E.1.22</p>	<p>Quiral</p>	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[7-(metoxicarbonil)heptanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p>

ES 2 330 008 T3

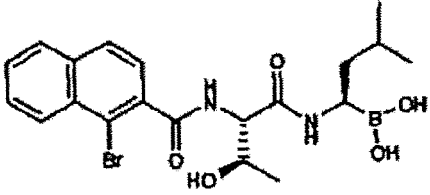
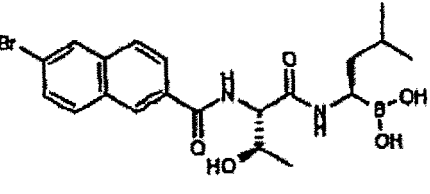
<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p>		<p>Datos analíticos:</p> <p>¹H-RMN (DMSO-d₆): 8,60 (1H, d, J=8,4 Hz); 8,50 (1H, a); 8,06 (1H, d, J=7,9); 7,92 (2H, a); 4,36 (1H, m); 3,58 (3H, s); 3,13 (2H, m); 2,55 (1H, m); 2,28 (2H, t, J=7,5); 2,12 (2H, m); 1,69 (1H, m); 1,49 (7H, m); 1,24 (7H, m); 0,81 (6H, m).</p>
------------------------------	--	---

20 Compuestos adicionales preparados según el procedimiento anterior para el ejemplo E.1 se presentan en la tabla E-1B.

25 TABLA E-1B

<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> <p>45</p> <p>50</p>	<p>55</p> <p>60</p> <p>65</p>	<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> <p>45</p> <p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> <p>65</p>
Nº de Ej.	Estructura	Nombre químico y datos analíticos
<p>E.1.23</p>	<p>Quiral</p>	<p>Nombre químico:</p> <p>Ácido [(1R)-1-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-[(4-fenilbutanoil)amino]-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos:</p> <p>¹H-RMN (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).</p>
<p>E.1.24</p>	<p>Quiral</p>	<p>Nombre químico:</p> <p>Ácido [(1R)-1-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-[(undecilaminocarbonil)amino]-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil]-borónico.</p> <p>Datos analíticos:</p>

ES 2 330 008 T3

		¹ H-RMN (MeOH-d ₄): 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).
5 10 15 20 25 30 35	E.1.25 Quiral 	Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-hidroxi-2-[(1-bromo-2-naftoil)amino]-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil]-borónico. Datos analíticos: ¹ H-RMN (MeOH-d ₄): 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).
40 45 50 55 60 65	E.1.26 Quiral 	Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-hidroxi-2-[(6-bromo-2-naftoil)amino]-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil]-borónico Datos analíticos: ¹ H-RMN (MeOH-d ₄): 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).

ES 2 330 008 T3

Compuestos adicionales preparados según el procedimiento anterior para el ejemplo E.1 se presentan en la tabla E-1C partiendo de los compuestos del ejemplo D.8.19 y D.8.20.

5

TABLA E-1C

10

15

20

25

30

35

40

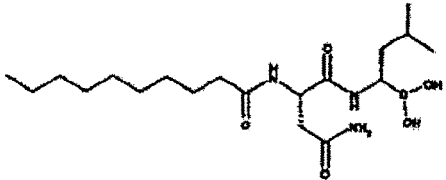
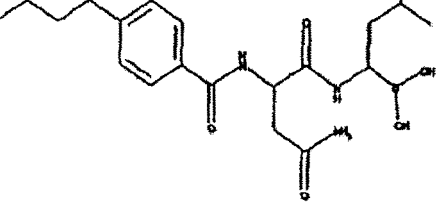
45

50

55

60

65

N° de Ej.	Estructura	Nombre químico y datos analíticos
E.1.27	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-3-carbamoyl-2-[(decanoil)amino]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (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).</p>
E.1.28		<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-3-carbamoyl-2-[4-butyl(benzoyl)amino]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (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).</p>

ES 2 330 008 T3

Compuestos adicionales preparados según el procedimiento anterior para el ejemplo E.1 se presentan en la tabla E-1D partiendo de los compuestos del ejemplo D.2.9 y D.2.10.

5

TABLA E-1D

10

15

20

25

30

35

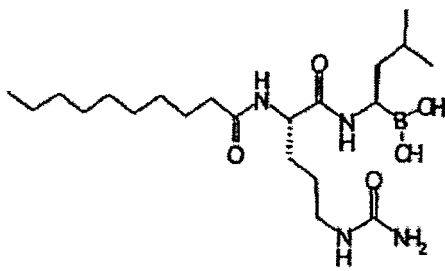
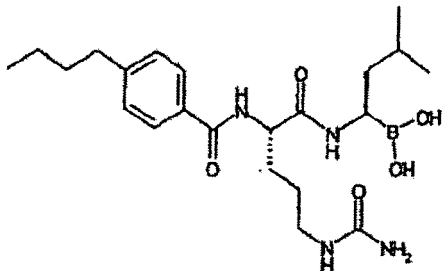
40

45

50

55

60

N° de Ej.	Estructura	Nombre químico y datos analíticos
E.1.29	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[(2S)-2-[(decanoil)amino]-1-oxo-5-ureido-pentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (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 H (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).</p>
E.1.30	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[(2S)-2-[(4-butilbenzoil)amino]-1-oxo-5-ureido-pentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (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)</p>

65

Ejemplo E.2

Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(decanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-bo-
rónico

5

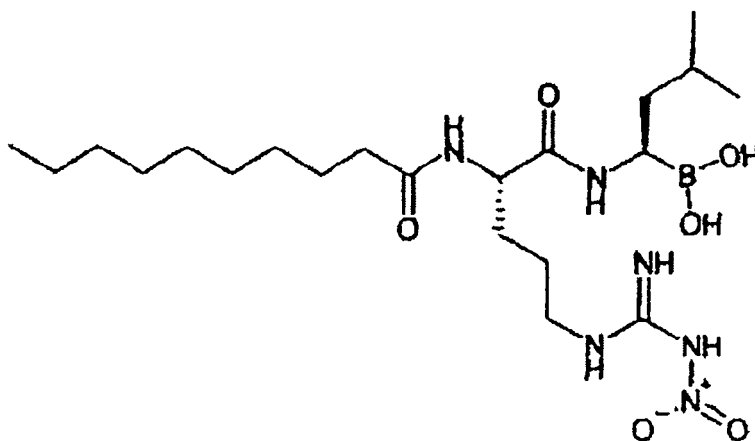
Quiral

10

15

20

25



30

Se disolvió la 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-decanamida del ejemplo D.1 (77 mg, 0,12 mmoles) en Et₂O (1 ml) y se añadió cuidadosamente HCl al 37% (2 ml) a 0°C. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y agitarse durante la noche. Se concentró la mezcla hasta sequedad y el residuo, disuelto en MeOH (1 ml), se pasó a través de un cartucho ISOLUTE PSA, y se lavó con MeOH. Se evaporó el disolvente y se purificó el producto bruto de reacción con cartuchos ISOLUTE SPE-DIOL (DCM:MeOH 1:1) proporcionando el compuesto del título (19 mg, rendimiento del 33%).

35

RMN (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).

40

CL-EM 468,9, MH+. ESI POS; AQA; pulverización 4kV/cono de extracción de tipo "skimmer": 20 V/sonda 250°C.

45

(Tabla pasa a página siguiente)

50

55

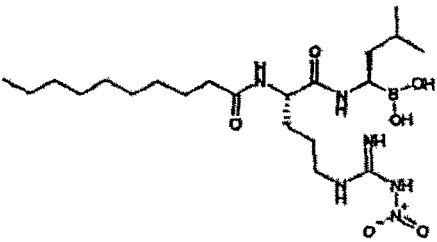
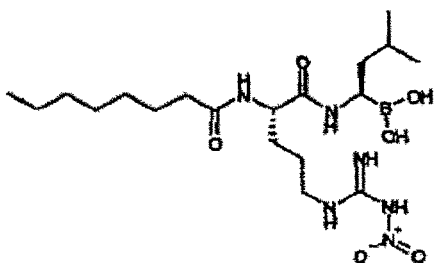
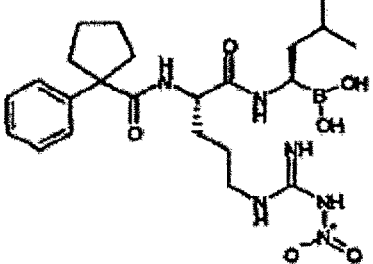
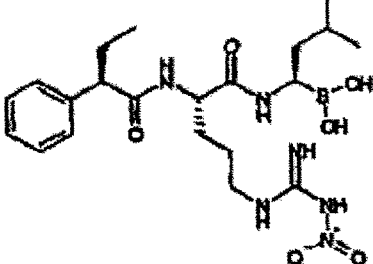
60

65

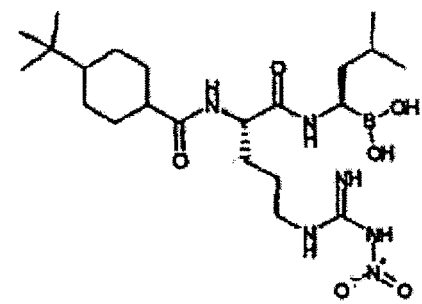
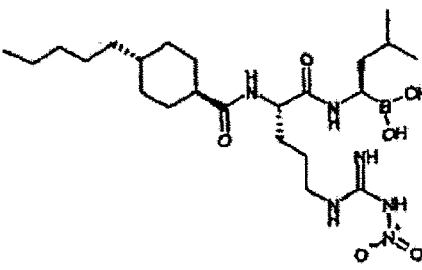
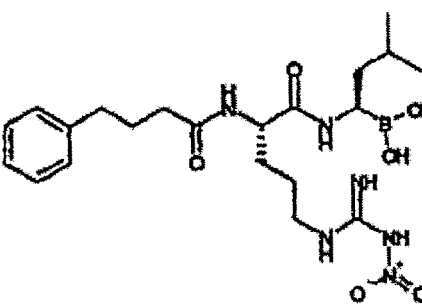
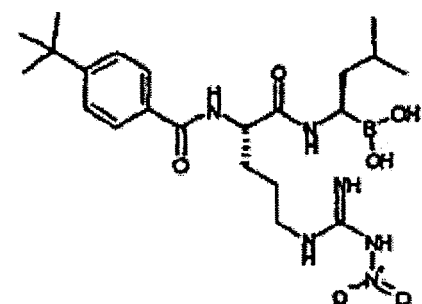
ES 2 330 008 T3

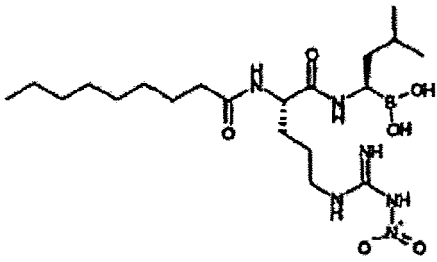
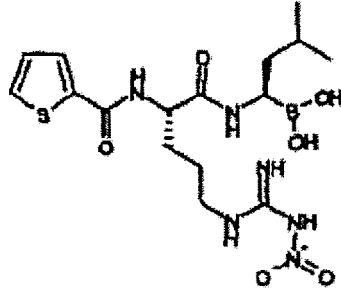
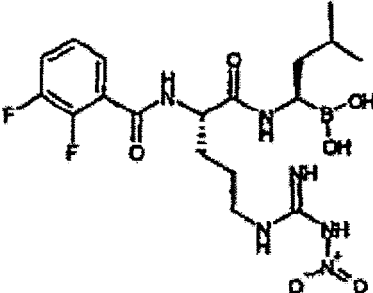
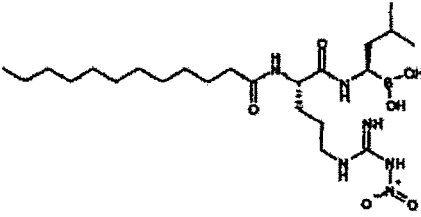
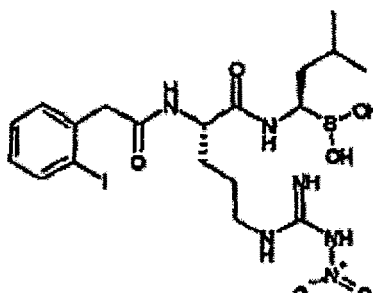
Compuestos adicionales preparados fundamentalmente según los procedimientos experimentales anteriores se presentan en la tabla E-2.

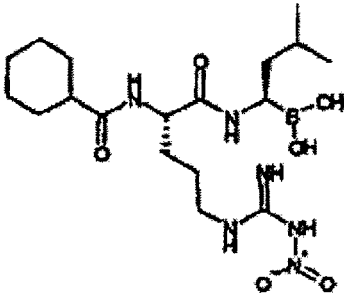
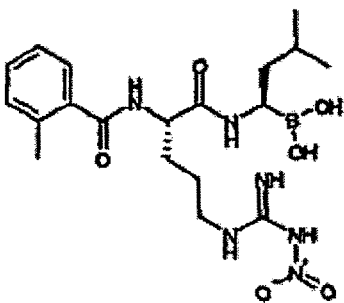
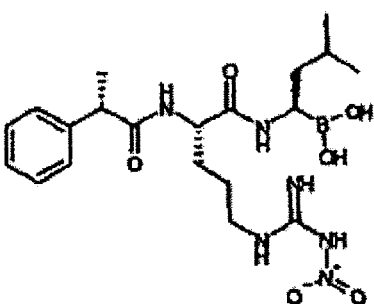
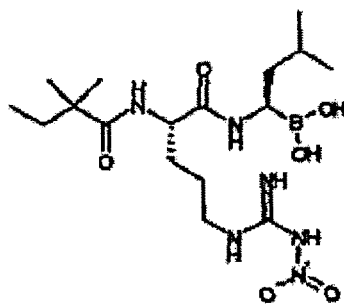
TABLA E-2

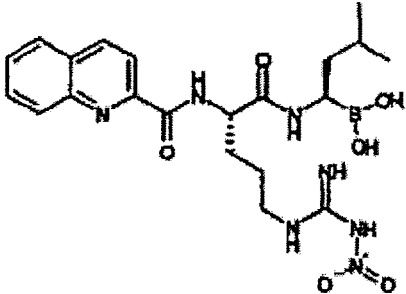
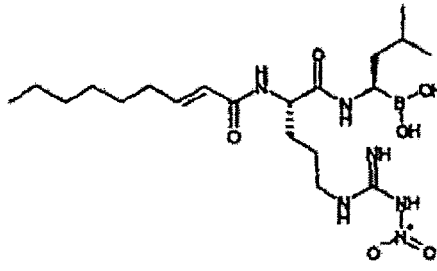
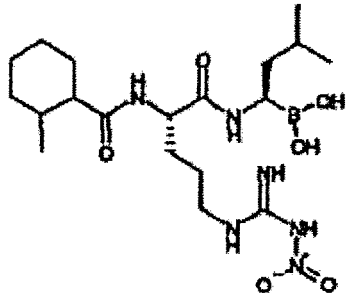
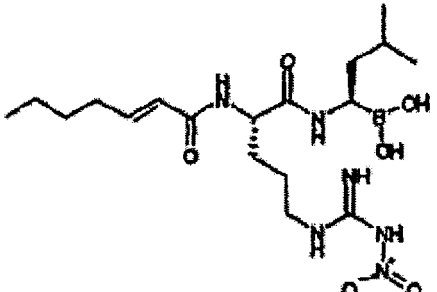
N° de Ej.	Estructura	Nombre químico y datos analíticos
E.2.1	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(1-oxodecil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: MH+ 468,9; ¹H-RMN: (DMSO+D₂O, 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).</p>
E.2.2	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(octanoyl)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 441,4</p>
E.2.3	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(1-fenilciclopentanocarbonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 487,0</p>
E.2.4	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[[(2R)-2-fenilbutanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 461,2</p>

ES 2 330 008 T3

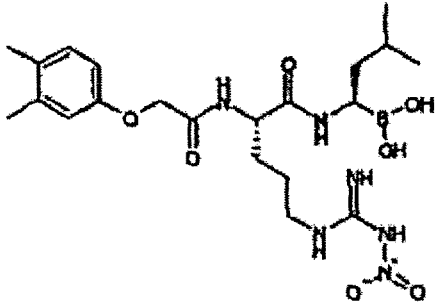
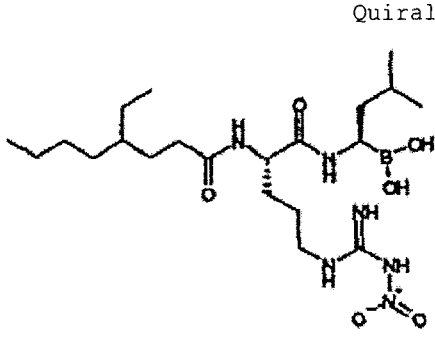
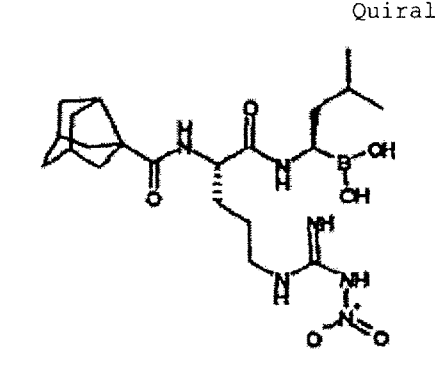
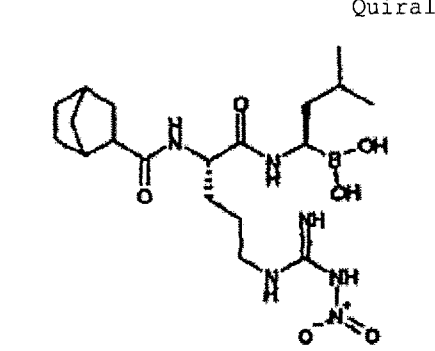
<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[2-(S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[4-(1,1-dimetiletil)ciclohexanocarbonil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 481,1</p>
<p>20</p> <p>25</p> <p>30</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[2-(S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(trans-4-pentilciclohexanocarbonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 495,4</p>
<p>35</p> <p>40</p> <p>45</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[2-(S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(4-phenilbutanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 461,4</p>
<p>50</p> <p>55</p> <p>60</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[2-(S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(4-(1,1-dimetiletil)benzoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 475,1</p>
<p>65</p>	<p>Quiral</p>	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[2-(S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-</p>

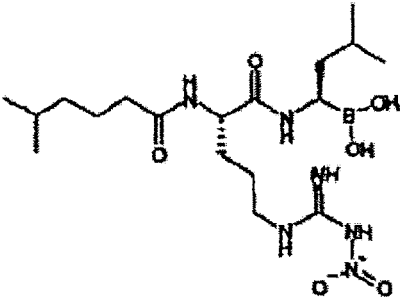
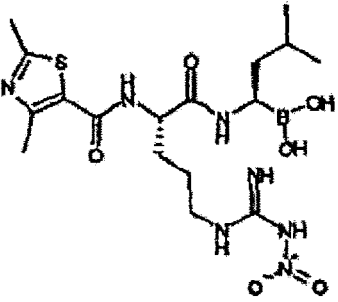
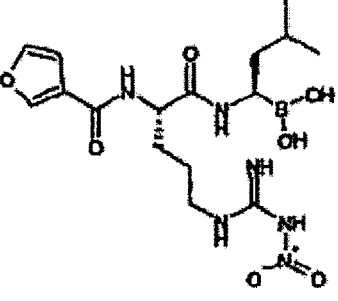
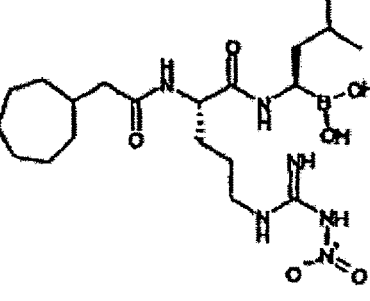
5 10		<p>2-[(nonanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 455,1</p>
15 20 25	<p>E.2.10</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico:</p> <p>Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2-tiofenocarbonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 425,3</p>
30 35 40	<p>E.2.11</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico:</p> <p>Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2,3-difluorobenzoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 455,0</p>
45 50	<p>E.2.12</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico:</p> <p>Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(dodecanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 497,2</p>
55 60 65	<p>E.2.13</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico:</p> <p>Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[2-(2-yodofenil)acetil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos:</p>

		EM: [M-18]H+ 558,9
5	E.2.14	Quiral
10		<p>Nombre químico:</p> <p>Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(ciclohexanocarbonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos:</p> <p>EM: [M-18]H+ 425,0</p>
15	E.2.15	Quiral
20		<p>Nombre químico:</p> <p>Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2-metilbenzoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos:</p> <p>EM: [M-18]H+ 433,0</p>
25	E.2.16	Quiral
30		<p>Nombre químico:</p> <p>Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[[(2S)-2-fenilpropanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos:</p> <p>EM: [M-18]H+ 447,3</p>
35	E.2.17	Quiral
40		<p>Nombre químico:</p> <p>Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2,2-dimetilbutanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos:</p> <p>EM: [M-18]H+ 413,3</p>
45	E.2.18	Quiral
50		<p>Nombre químico:</p> <p>Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(quinolin-2-carbonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-</p>
55		
60		
65		

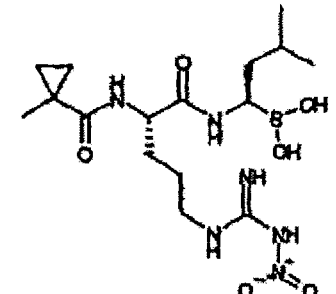
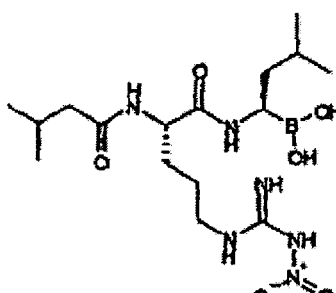
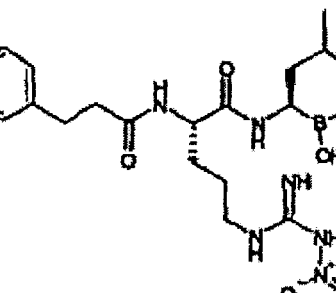
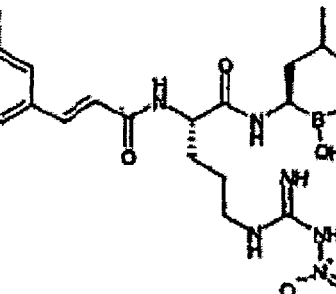
<p>5</p> <p>10</p>		<p>borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 470,0</p>
<p>15</p> <p>20</p> <p>25</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(non-2-enoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 453,1</p>
<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2-metilciclohexanocarbonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 439,4</p>
<p>45</p> <p>50</p> <p>55</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(hept-2-enoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 425,4</p>
<p>60</p> <p>65</p>	<p>Quiral</p>	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[2-(3,4-dimetilfenoxi)acetil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-</p>

ES 2 330 008 T3

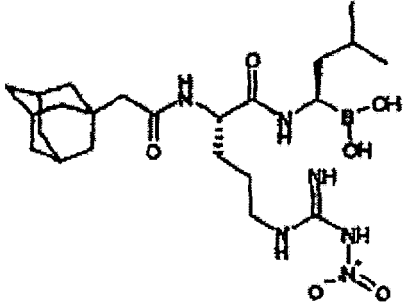
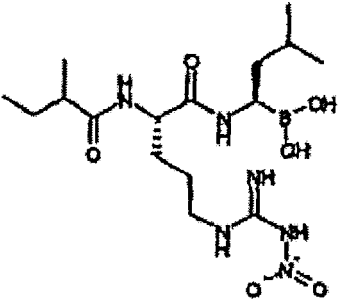
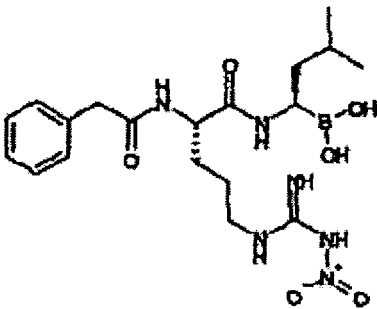
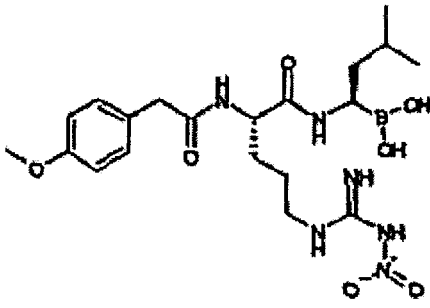
5		<p>borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 477,3</p>
15	<p>E.2.23</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[[(RS)-4-etiloctanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 469,5</p>
30	<p>E.2.24</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-carbonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 463,5</p>
45	<p>E.2.25</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 437,4</p>
60	<p>E.2.26</p> <p>Quiral</p>	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(5-metilhexanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-</p>

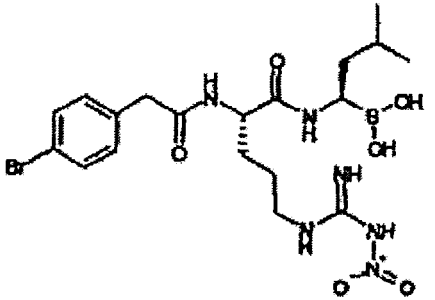
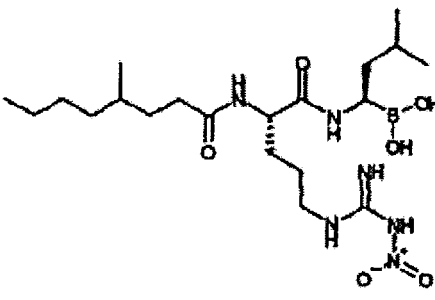
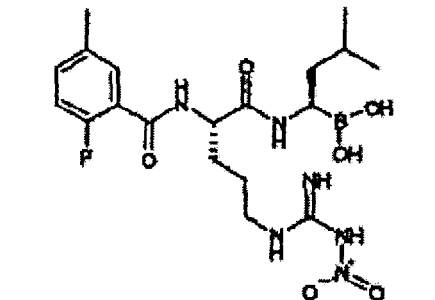
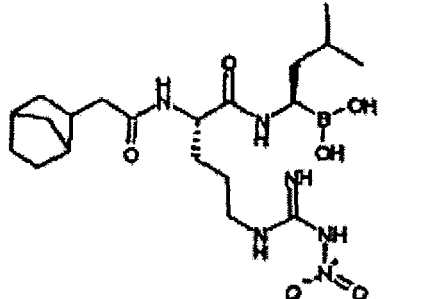
5		<p>borónico</p> <p>Datos analíticos: EM [M-18]H+ 427,0</p>
15	<p>E.2.27</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico:</p> <p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2,4-dimetiltiazol-5-carbonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 454,3</p>
30	<p>E.2.28</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico:</p> <p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(furan-3-carbonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 408,8</p>
45	<p>E.2.29</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico:</p> <p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2-cicloheptilacetil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 453,2</p>
60	<p>E.2.30</p> <p>Quiral</p>	<p>Nombre químico:</p> <p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(1-metilciclopropanocarbonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-</p>

ES 2 330 008 T3

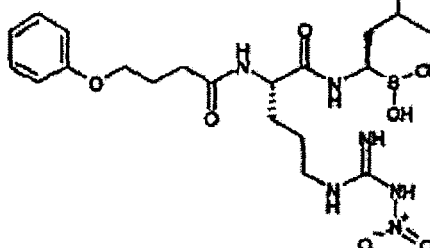
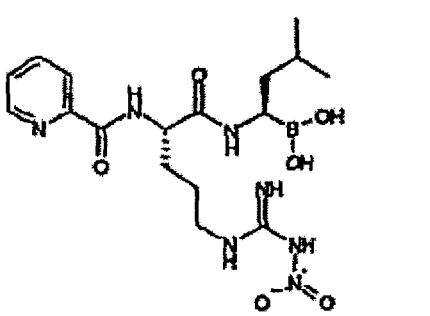
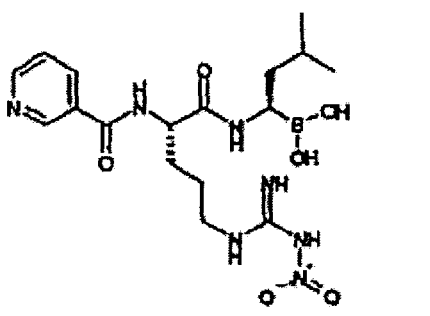
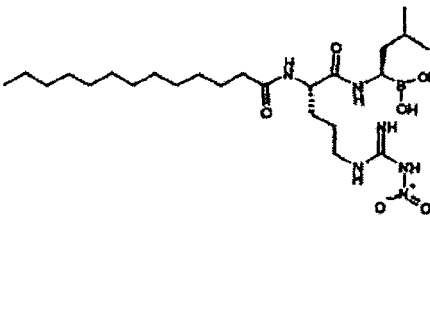
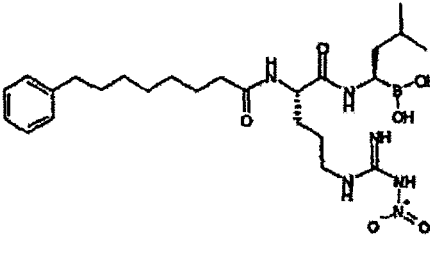
5		<p>borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 397,2</p>
15	<p>E.2.31</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(3-metilbutanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 399,4</p>
30	<p>E.2.32</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(3-fenilpropanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 447,3</p>
45	<p>E.2.33</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[(E)-3-(3-metilfenil)acril]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 459,5</p>
60	<p>E.2.34</p> <p>Quiral</p>	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2-adamantan-1-ilacetil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-</p>

ES 2 330 008 T3

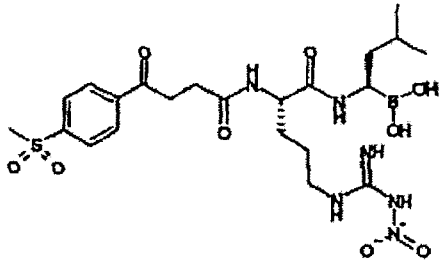
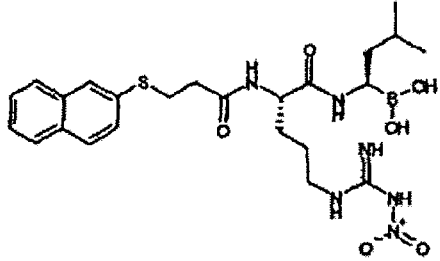
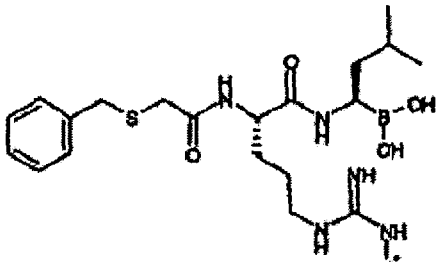
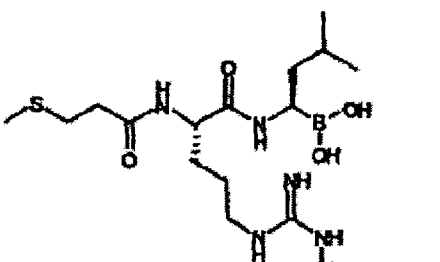
5		<p>borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 491,2</p>
15	<p>E.2.35</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[[(RS)-2-metilbutanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 398,9</p>
30	<p>E.2.36</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[2-fenilacetil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 433,4</p>
45	<p>E.2.37</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[2-(4-metoxifenil)acetil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 463,5</p>
60	<p>E.2.38</p> <p>Quiral</p>	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[2-(4-bromofenil)acetil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p>

5 10		<p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 511,3</p>
15 20 25	<p>E.2.39 Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[(RS)-4-metiloctanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 455,0</p>
30 35 40	<p>E.2.40 Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[(2-fluoro-5-metilbenzoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 451,4</p>
45 50 55	<p>E.2.41 Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[2-(biciclo[2.2.1]hept-2-yl)acetil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 451,0</p>
60 65	<p>E.2.42 Quiral</p>	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[(4-fenoxibutanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-</p>

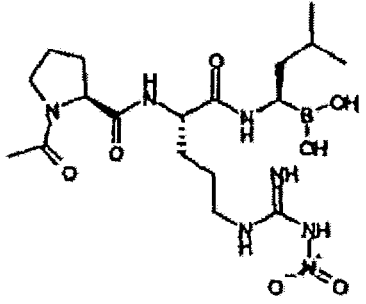
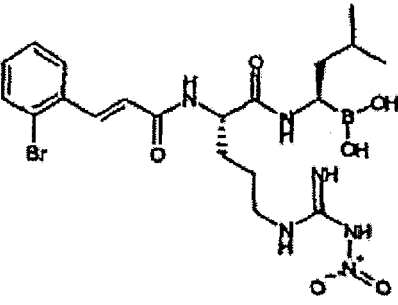
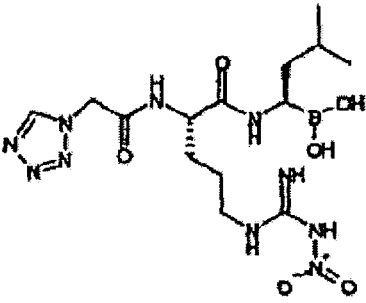
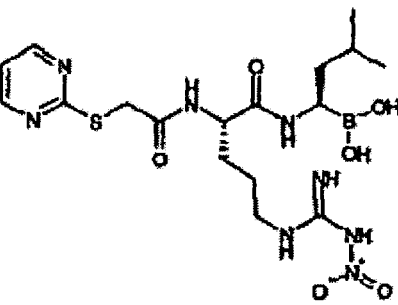
ES 2 330 008 T3

		<p>borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 477,4</p>
<p>E.2.43</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2-piridincarbonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 419,9</p>
<p>E.2.44</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(3-piridincarbonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 420,3</p>
<p>E.2.45</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(tridecanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 511,6</p>
<p>E.2.46</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(8-feniloctanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos:</p>

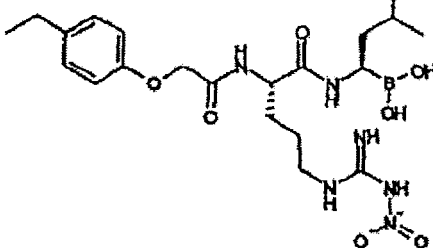
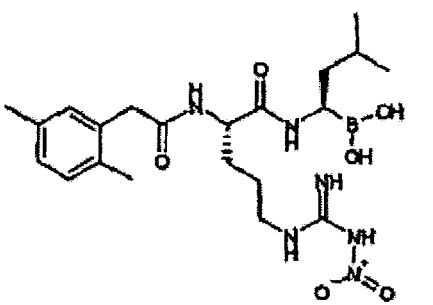
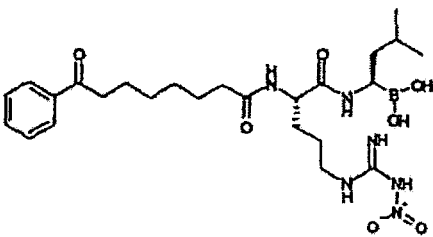
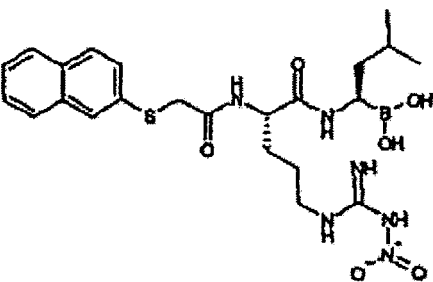
ES 2 330 008 T3

<p>E.2.47</p>	<p>Quiral</p> 	<p>EM: [M-18]H+ 517,3</p> <p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[4-(4-metanosulfonilfenil)-4-oxobutanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 553,3</p>
<p>E.2.48</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[3-(naftalen-2-ilsulfanil)propanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 529,3</p>
<p>E.2.49</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[2-[[fenilmetil]sulfanil]acetil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 479,5</p>
<p>E.2.50</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[3-metilsulfanilpropanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 416,9</p>
<p>E.2.51</p>	<p>Quiral</p>	<p>Nombre químico:</p>

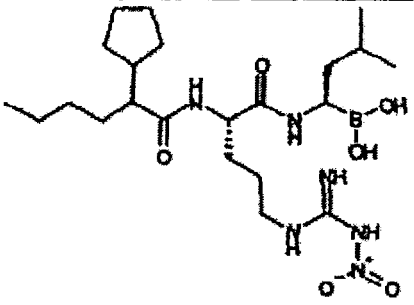
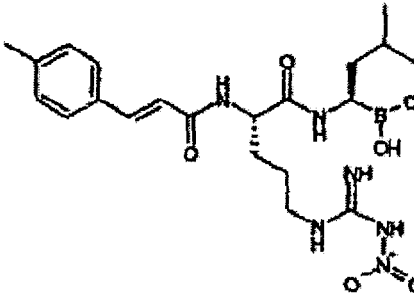
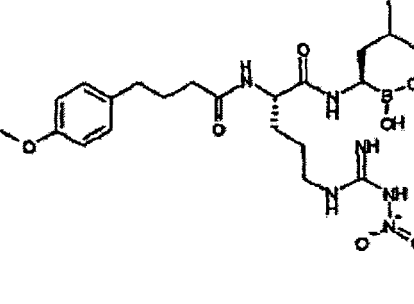
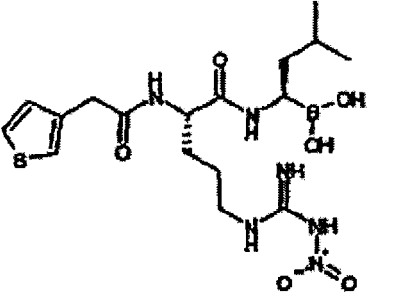
ES 2 330 008 T3

		<p>Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[[(2S)-1-acetilpirrolidin-2-carbonil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 454,1</p>
<p>E.2.52</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[[trans-3-(2-bromofenil)acril]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 523,0</p>
<p>E.2.53</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[[2-(tetrazol-1-il)acetil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 425,0</p>
<p>E.2.54</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[[2-(pirimidin-2-ilsulfanil)acetil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 467,0</p>
<p>E.2.55</p>	<p>Quiral</p>	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-</p>

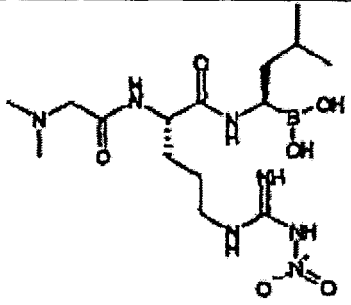
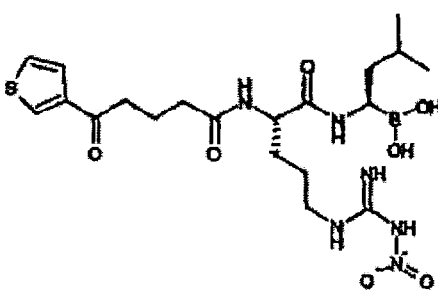
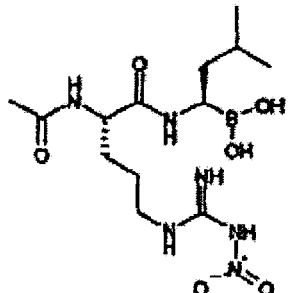
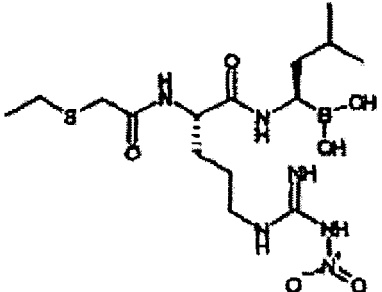
ES 2 330 008 T3

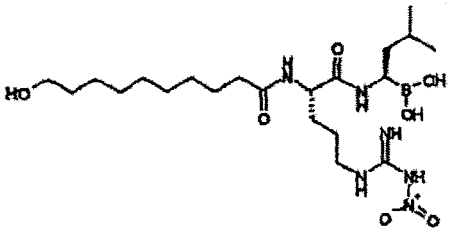
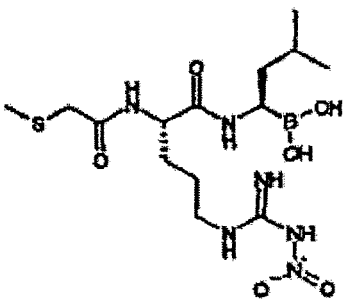
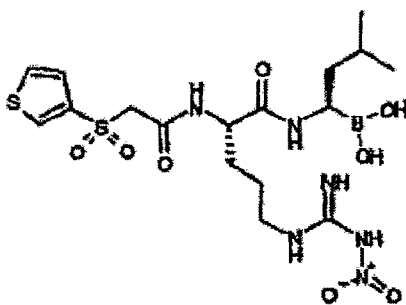
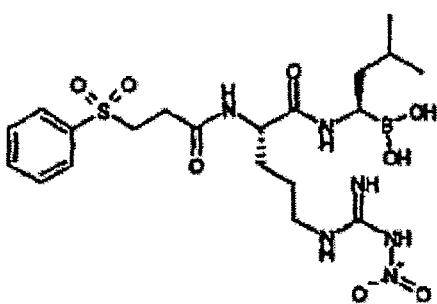
5 10		<p>2-[[2-(4-ethylphenoxy)acetil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 476,9</p>
15 20 25	<p>E.2.56 Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[2-(2,5-dimetilfenil)acetil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 461,4</p>
30 35 40	<p>E.2.57 Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[8-oxo-8-feniloctanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 531,0</p>
45 50 55	<p>E.2.58 Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[2-(2-naftilsulfanil)acetil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 515,6</p>
60 65	<p>E.2.59 Quiral</p>	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[[(RS)-2-ciclopentilhexanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p>

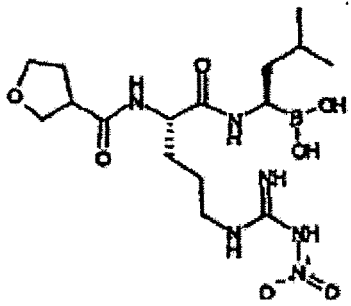
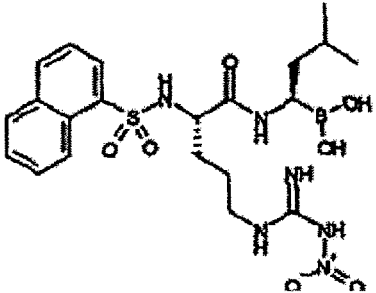
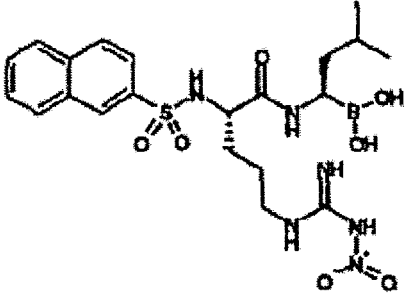
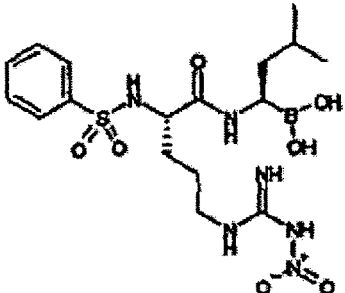
ES 2 330 008 T3

		<p>borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 481,1</p>
<p>E.2.60</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[3-(4-metilfenil)acril]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 459,0</p>
<p>E.2.61</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[4-(4-metoxifenil)-butanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 491,6</p>
<p>E.2.62</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[2-tiofen-3-il-acetil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 438,9</p>
<p>E.2.63</p>	<p>Quiral</p>	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[2-(dimetilamino)acetil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-</p>

ES 2 330 008 T3

5		<p>borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 400,2</p>
15	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[5-oxo-5-(tiofen-3-il)pentanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 494,9</p>
30	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(acetil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 357,2</p>
45	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2-etilsulfanilacetil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 417,4</p>
60	<p>Quiral</p>	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(10-hidroxidecanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p>

5		<p>Datos analíticos: EM: [M-2H₂O]H+ 467,0</p>
10 15 20	<p>E.2.68 Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2-metilsulfanilacetil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 402,9</p>
25 30 35 40	<p>E.2.69 Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[[(tiofeno-2-sulfonil)acetil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 503,1</p>
45 50 55	<p>E.2.70 Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[[3-(bencenosulfonil)propanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 510,9</p>
60 65	<p>E.2.71 Quiral</p>	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[[(RS)-tetrahidrofuran-3-carbonil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p>

5 10		<p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 413, 2</p>
15 20 25	<p>E.2.72 Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(naftalen-1-sulfonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 505,23</p>
30 35 40	<p>E.2.73 Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido (1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(naftalen-2-sulfonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 505,49</p>
45 50 55	<p>E.2.74 Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(bencenosulfonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 455,37</p>

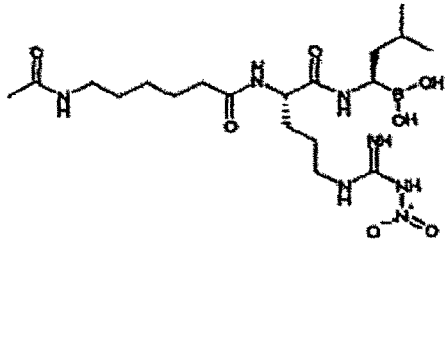
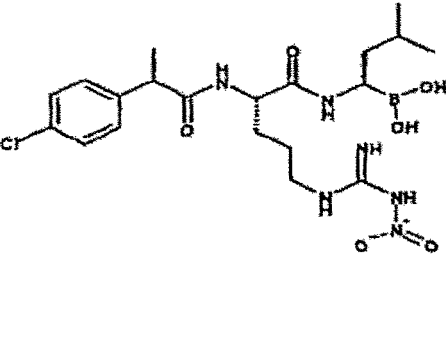
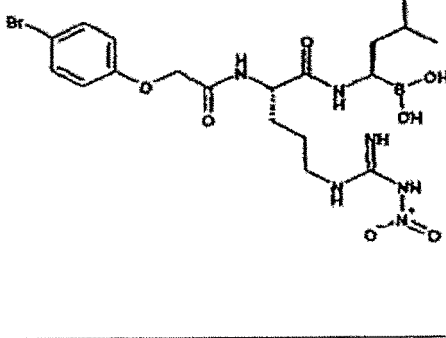
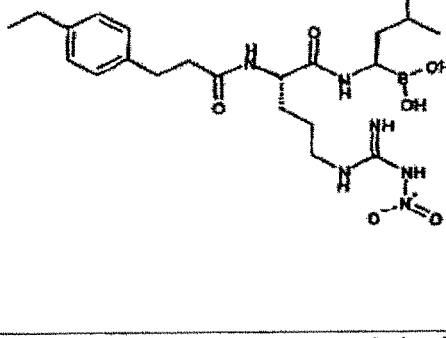
60

65

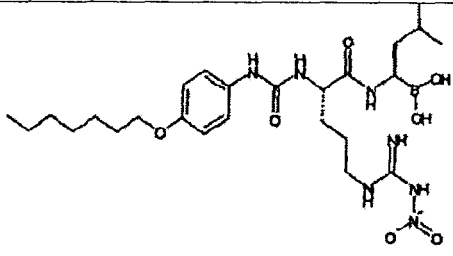
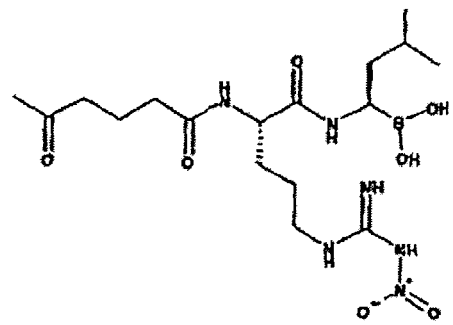
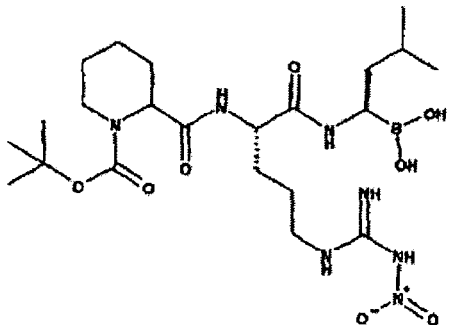
ES 2 330 008 T3

Compuestos adicionales preparados según el procedimiento anterior para el ejemplo E.2 se presentan en la tabla E-2A.

TABLA E-2A

N° de Ej.	Estructura	Nombre químico y datos analíticos
E.2.75	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[6-(acetilamino)hexanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 470,2</p>
E.2.76	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[[(RS)-2-(4-clorofenil)propanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 481,1</p>
E.2.77	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[2-(4-bromofenoxi)acetil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 524,1</p>
E.2.78	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[3-(4-etilfenil)propanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 475,2</p>
E.2.79	<p style="text-align: center;">Quiral</p>	<p>Nombre químico:</p>

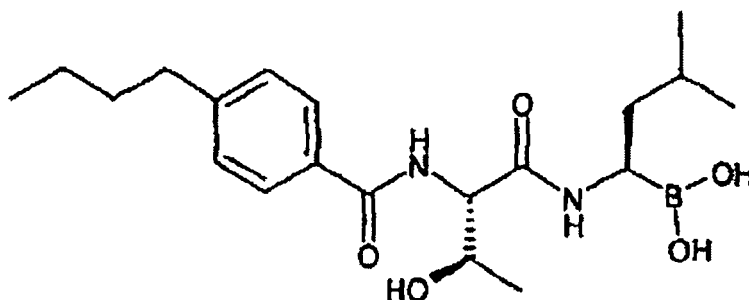
ES 2 330 008 T3

<p>5</p> <p>10</p>		<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[3-[4-(heptiloxi)fenil]-ureido]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 548,3</p>
<p>15</p> <p>20</p> <p>25</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(5-oxohexanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 427,2</p>
<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> <p>45</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[(2RS)-1-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]piperidin-2-carbonil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: EM: [M-18]H+ 526,2</p>

Ejemplo E.3

Ácido [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-hidroxi-2-[(4-butilbenzoil)amino]-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil]-borónico

Quiral



Se agitó una mezcla de N-[(1S,2R)-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-hidroxiopropil]-4-butylbenzamida del ejemplo D.3.179 (1,38 g, 2,63 mmoles), ácido 2-metilpropilborónico (0,75 g, 7,37 mmoles) y ácido clorhídrico acuoso 2 N (2 ml) en una mezcla heterogénea de metanol (20 ml) y hexano (20 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluyó la mezcla con metanol (20 ml) y hexano (20 ml), entonces se eliminó la fase de hexano. Se añadió acetato de etilo (50 ml) a la fase de metanol que entonces se concentró. Se llevó el residuo a acetato de etilo y se concentró la mezcla. Se repitió esta etapa (2-3 veces) hasta que se obtuvo un sólido blanco amorfo. Entonces se trituró el sólido con dietil éter (10-15 ml) y se eliminó el sobrenadante mediante decantación. Se repitió esta etapa 4 veces. Tras una trituración adicional con dietil éter (15 ml), se recogió el sólido blanco mediante filtración y se secó a vacío a temperatura ambiente (0,724 g, rendimiento del 70%).

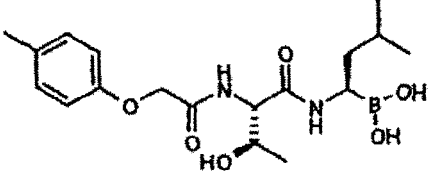
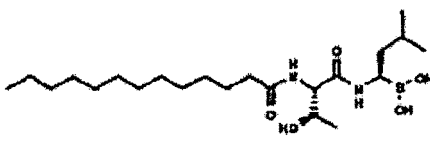
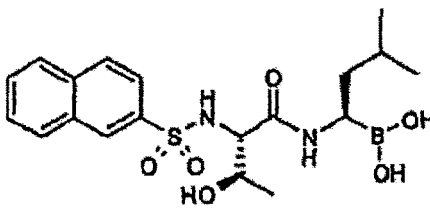
¹H-RMN (MeOH-d₄): 7,83 (2H, d, J=8,2); 7,34 (2H, d, J=8,2); 4,77 (1H, d, J=6,4); 4,36-4,28 (1H, m); 2,77 (1H, t, J=7,6); 2,71 (2H, t, J=7,6); 1,72-1,58 (3H, m); 1,46-1,32 (4H, m); 1,29 (3H, d, J=6,4); 0,97 (3H, t, J=7,34); 0,94 (6H, dd, J=1,1, 6,6).

Compuestos adicionales preparados según el procedimiento anterior para el ejemplo E.3 se presentan en la tabla E-3.

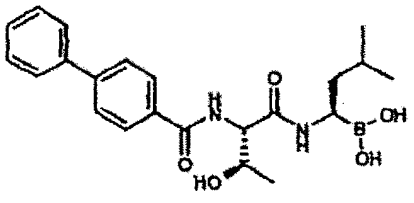
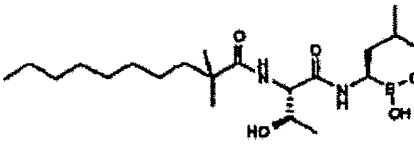
TABLA E-3

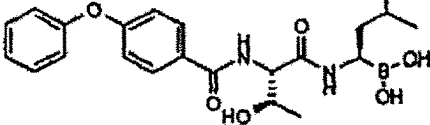
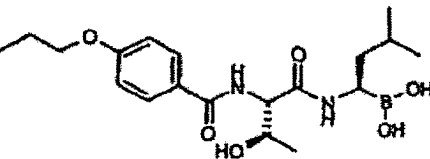
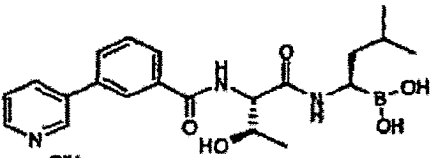
N° de Ej.	Estructura	Nombre químico y datos analíticos
E.3.1	<p>Quiral</p>	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-hidroxi-2-[(2-naftoil)amino]-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil]-borónico.</p> <p>Datos analíticos:</p>

ES 2 330 008 T3

		¹ H RMN (MeOH-d ₄): 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).
<p>E.3.2</p>		<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-hidroxi-2-[(p-toliloxiacetamido)-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil]-borónico.</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (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).</p>
<p>E.3.3</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-hidroxi-2-[(tridecanoil)amino]-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil]-borónico.</p> <p>Datos analíticos: P.f. 97-116°C. ¹H-RMN (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).</p>
<p>E.3.4</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-hidroxi-2-[(naftalen-2-sulfonil)amino]-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil]-borónico.</p> <p>Datos analíticos:</p>

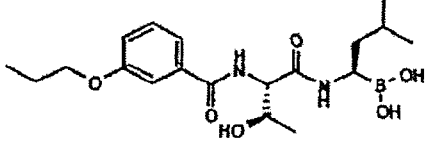
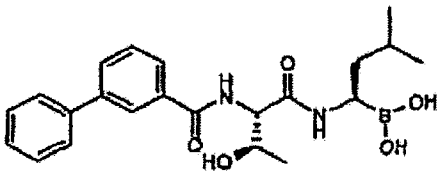
ES 2 330 008 T3

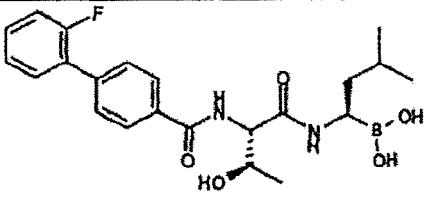
		¹ H-RMN (MeOH-d ₄): 8,44 (1H, s); 8,04 (2H, d, J=8,6); 7,98 (1H, d, J=7,9); 7,87 (1H, d, J=8,7); 7,71-7,61 (2H, m); 4,10-4,02 (2H, m); 2,36 (1H, dd, J=6,5, 8,7); 1,40-1,26 (1H, m); 1,12 (3H, d, J=5,9); 1,07-0,87 (2H, m); 0,74 (3H, d, J=6,6); 0,72 (3H, d, J=6,6).
E.3.5	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-hidroxi-2-[(4-fenilbenzoil)amino]-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil]-borónico.</p> <p>Datos analíticos: P.f. 200-208°C. ¹H-RMN (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).</p>
E.3.6	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-hidroxi-2-[(2,2-dimetil-decanoil)amino]-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil]-borónico.</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (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).</p>
E.3.7	<p style="text-align: center;">Quiral</p>	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-</p>

5 10 15 20		<p>hidroxi-2-[(4- fenoxibenzoil)amino]-1- oxobutil]amino]-3-metilbutil]- borónico.</p> <p>Datos analíticos:</p> <p>¹H-RMN (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).</p>
25 30 35 40 45	<p>E.3.8</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico:</p> <p>Ácido [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3- hidroxi-2-[[4-(1- propoxi)butilbenzoil]amino]-1- oxobutil]amino]-3-metilbutil]- borónico.</p> <p>Datos analíticos:</p> <p>¹H-RMN (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)</p>
50 55 60 65	<p>E.3.9</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico:</p> <p>Sal de clorhidrato de ácido [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-hidroxi-2- [(3-piridin-3-il-benzoil)amino]- 1-oxobutil]amino]-3-metilbutil]- borónico.</p> <p>Datos analíticos:</p> <p>¹H-RMN (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);</p>

ES 2 330 008 T3

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

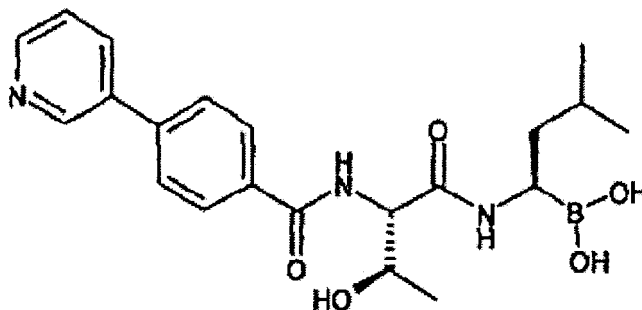
		<p>7,97 (1H, m); 7,93-7,89 (1H, m); 7,66 (1H, t, J=7,78); 7,60-7,54 (1H, m); 4,80 (1H, d, J=4,41); 4,38-4,28 (1H, m); 2,77 (1H, t, J=7,63); 1,71-1,60 (1H, m); 1,39-1,33 (2H, m); 1,29 (3H, d, J=6,38); 0,95-0,90 (6H, m).</p>
<p>E.3.10</p>		<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-hidroxi-2-[(3-propoxi-benzoyl)amino]-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil]-borónico.</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (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).</p>
<p>E.3.11</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-hidroxi-2-[(3-fenilbenzoyl)amino]-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil]-borónico.</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (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).</p>

E. 3.12		<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-[(4-(2-fluorofenil)benzoil)amino]-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil]-borónico.</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (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).</p>
---------	---	--

Ejemplo E.4

Ácido [(1R)-1-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-[(4-(3-piridil)benzoil)amino]-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil]-borónico

Quiral



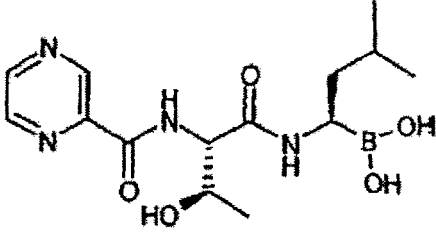
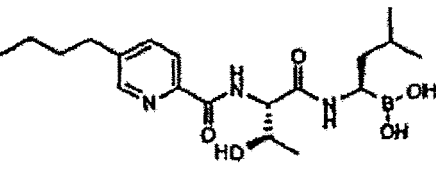
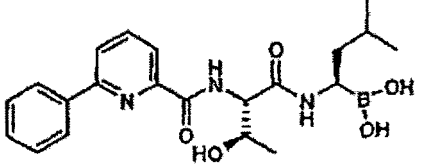
Se agitó una mezcla de N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-hidroxipropil]-4-(piridin-3-il)benzamida del ejemplo D.8.3 (155 mg, 0,283 mmoles), ácido 2-metilpropilborónico (81 mg, 0,793 mmoles) y ácido clorhídrico acuoso 2 N (0,3 ml) en una mezcla heterogénea de metanol (3 ml) y hexano (3 ml) a temperatura ambiente durante 24 horas. Se eliminó la fase de hexano y se lavó la fase metanólica con hexano nuevo (aproximadamente 5 ml). Se añadió acetato de etilo (10 ml) a la fase de metanol que entonces se concentró. Se llevó el residuo a acetato de etilo y se concentró la mezcla. Se repitió esta etapa (2-3 veces) hasta que se obtuvo un sólido blanco amorfo. Entonces se trituró el sólido con dietil éter (5 ml) y se eliminó el sobrenadante mediante decantación. Se repitió esta etapa. Se combinó el residuo (126 mg) con el producto de una preparación similar (140 mg) y se disolvió en acetato de etilo (aproximadamente 40 ml) y una pequeña cantidad de metanol (2-3 ml). Se lavó la disolución con una mezcla de disolución saturada de NaCl (7 ml) y NaHCO₃ al 10% (2 ml). Se separaron las fases y se lavó adicionalmente la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se llevó el residuo a acetato de etilo (aproximadamente 20 ml) y la cantidad mínima de metanol, y entonces se concentró hasta un pequeño volumen (aproximadamente 5 ml). Se recogió el sólido blanco resultante mediante filtración y se secó a vacío a 50°C (160 mg, rendimiento global del 65%).

¹H-RMN (MeOH-d₄): 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 a., J=6,0); 4,80 (1H, d, J=3,9); 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).

Compuestos adicionales preparados según el procedimiento anterior para el ejemplo E.4 se presentan en la tabla E-4.

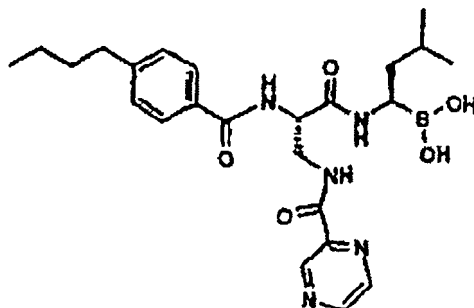
ES 2 330 008 T3

TABLA E-4

N° de Ej.	Estructura	Nombre químico y datos analíticos
E.4.1	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-hidroxi-2-[(2-pirazincarbonyl)amino]-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil]-borónico.</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (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).</p>
E.4.2	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-hidroxi-2-[(5-butil-piridin-2-carbonil)amino]-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil]-borónico.</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (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).</p>
E.4.3		<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-hidroxi-2-[(6-fenil-piridin-2-carbonil)amino]-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil]-borónico.</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (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).</p>

Ejemplo E.5

Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-3-(2-pirazincarbonilamino)-2-[(4-butilbenzoilamino)]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]-borónico



Se disolvió 2-S-(4-butylbenzoilamino)-3-(2-pirazincarbonilamino)-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], del ejemplo D.18, (120 mg, 0,19 mmoles, 1 eq.), en metanol (2 ml) y n-hexano (2 ml). A esta disolución, se le añadieron ácido isobutilborónico (60 mg, 0,57 mmoles, 3 eq.) y 1,4-dioxano-HCl 4 N (0,07 ml, 0,28 mmoles, 1,5 eq.). Se agitó la mezcla bifásica resultante a temperatura ambiente durante 20 h, se eliminó el n-hexano, se lavó la disolución metanólica con n-hexano (2 ml) y se evaporó a presión reducida. Se suspendió el producto bruto en dietil éter/n-hexano/4 ml), se agitó a temperatura ambiente y se filtró, dando un polvo blanco. Rendimiento del 65%, 69 mg.

Datos analíticos: P.f. 145°-150°C.

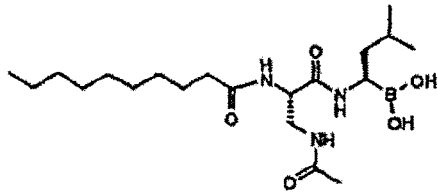
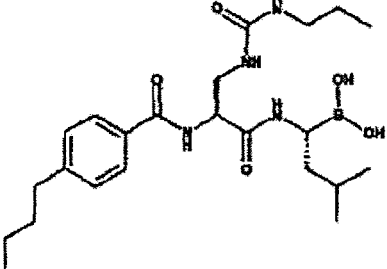
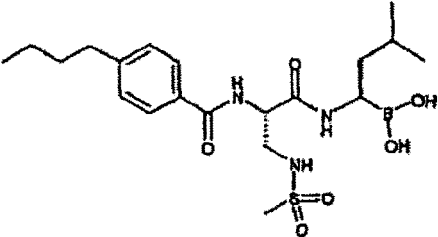
¹H-RMN (MeOD-d₄): 9,3 (1H, s); 8,85 (1H, s); 8,75 (1H, s); 7,8 (2H, d); 7,3 (2H, d); 5,1 (2H, t); 4 (2H, dd); 2,8 (1H, t); 2,75 (2H, t); 1,65 (3H, m); 1,4 (4H, m); 1,0 (3H, t) 0,9 (6H, dd).

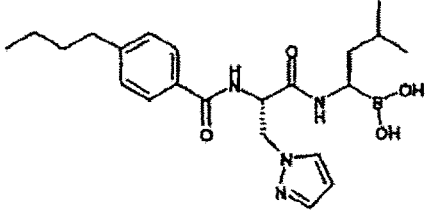
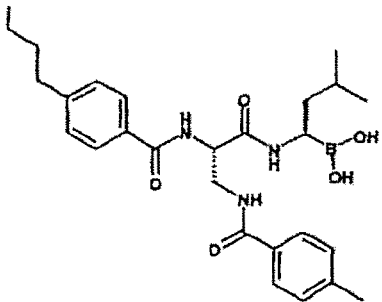
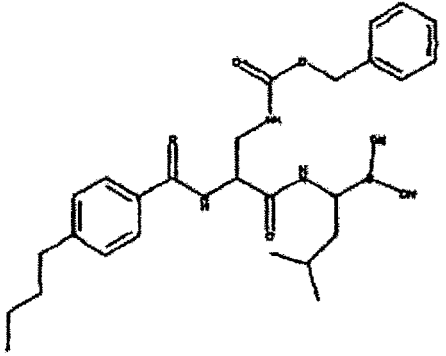
(Tabla pasa a página siguiente)

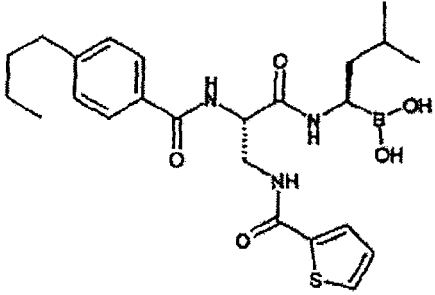
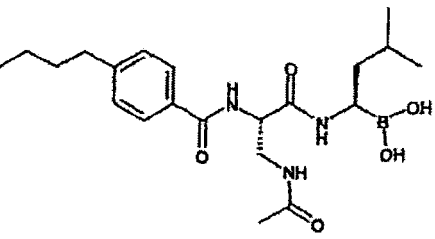
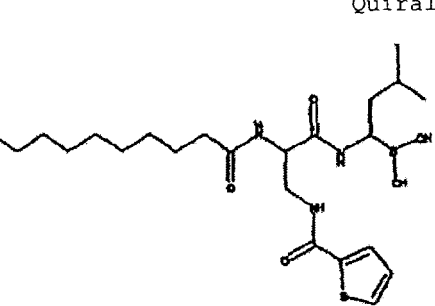
ES 2 330 008 T3

Compuestos adicionales preparados según el procedimiento anterior para el ejemplo E.5 se presentan en la tabla E-5.

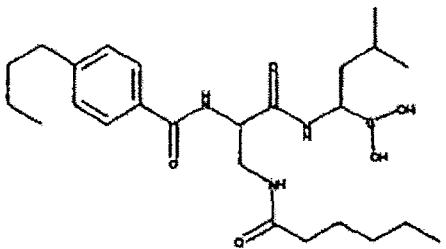
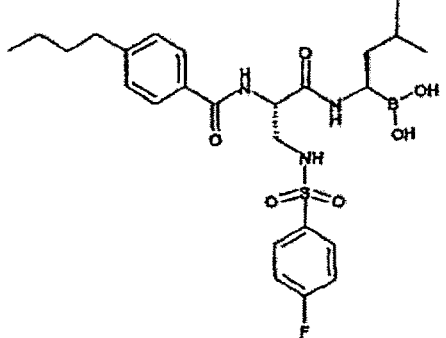
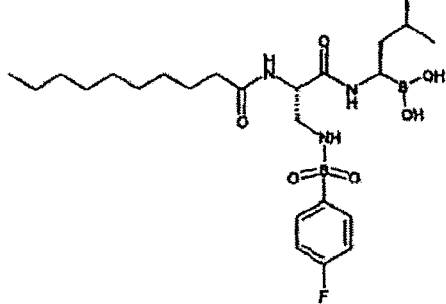
TABLA E-5

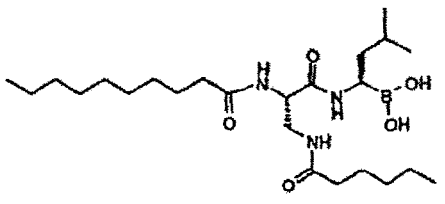
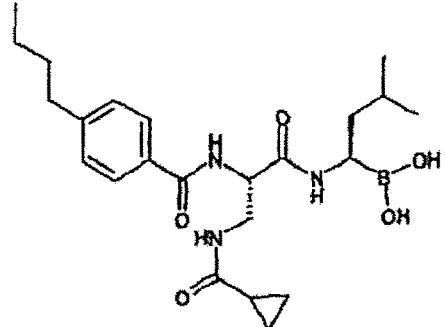
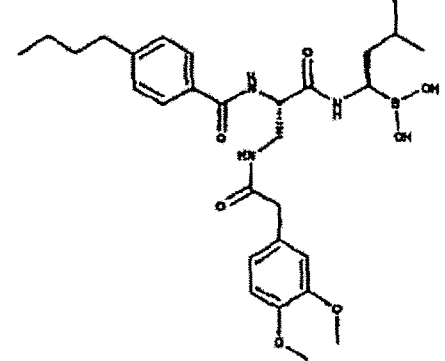
N° de Ej.	Estructura	Nombre químico y datos analíticos
E.5.1		<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-3-(decanoilamino)-2-oxopropil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (MeOD-d₄): 4,70 (1H, d); 3,50 (2H, m); 2,75 (1H, t); 2,25 (2H, t); 2,8 (1H, t); 1,95 (3H, s); 1,65 (3H, m); 1,35 (14H, m); 0,9 (9H, m)</p>
E.5.2		<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-3-(propilureido)-2-[(4-butyl)-benzoilamino]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: ¹H RMN (MeOD-d₄): 7,80 (2H, d); 7,28 (7H, m); 4,45 (1H, a); 3,7 (1H, a); 3,1 (2H, t); 2,65 (2H, t); 1,7-1,2 (10H, m); 0,9 (12H, m)</p>
E.5.3		<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-3-(metanosulfamido)-2-[(4-butyl)-benzoilamino]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (MeOD-d₄): 7,80 (2H, d); 7,28 (7H, m); 3,65 (2H, m); 3,0 (3H, s); 2,8 (1H, a); 1,65 (3H, m); 1,35 (4H, m); 0,9 (12H, m). P.f. 120°-123°C</p>

E.5.4		<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-3-[2-(1H-pirazol)etil]-2-[(4-butyl)-benzoilamino]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (MeOD-d₄): 7,68 (2H, d); 7,65 (1H, d); 7,43 (1H, d); 7,27 (1H, m); 7,24 (2H, d); 5,06 N (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).</p>
E.5.5	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-3-(metanosulfamido)-2-[(4-butyl)-benzoilamino]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (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).</p>
E.5.6		<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-3-[[[carbobenciloxiamino]-2-[(4-butylbenzoilamino)]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (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.</p>

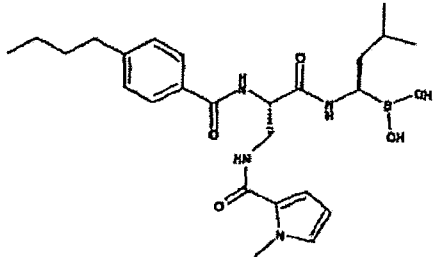
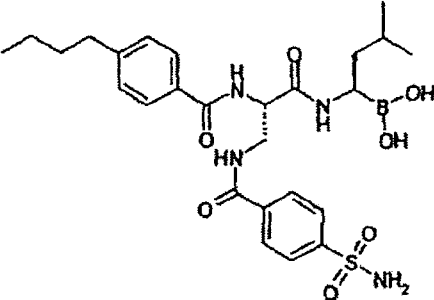
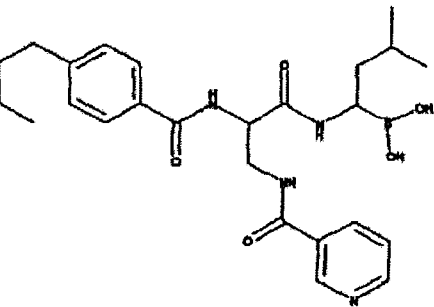
E.5.7		<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-3-(tien-2-ilcarbonil)amino]-2-[4-butylbenzoilamino]]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (MeOD-d₄): 7,80 (2H, d); 7,7 (2H, m); 7,3 (2H, d); 7,2 (1H, t); 4,9 (2H, dd); 3,9 (2H, dd); 2,8 (1H, t); 2,75 (2H, t); 1,65 (3H, m); 1,3 (4H, m); 1,0 (3H, t) 0,9 (6H, dd).</p>
E.5.8		<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-3-(acetilamino)-2-[4-butylbenzoilamino]]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (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.</p>
E.5.9	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-3-[(tien-2-ilcarbonil)amino]]-2-[(decanoilamino)]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]borónico</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (MeOD-d₄): 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).</p>

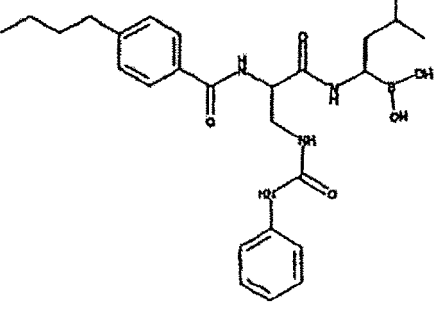
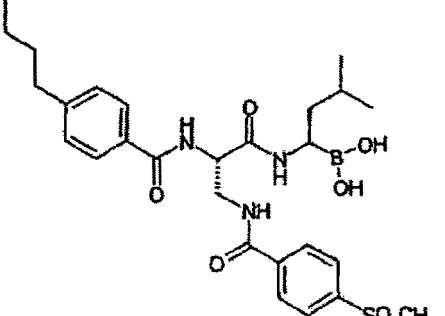
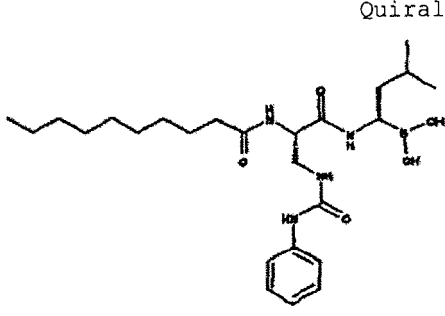
ES 2 330 008 T3

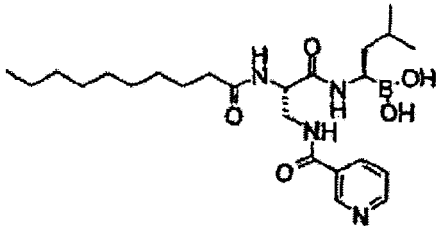
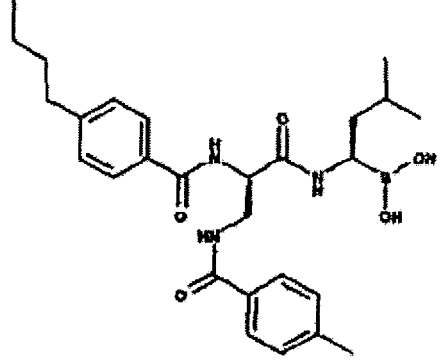
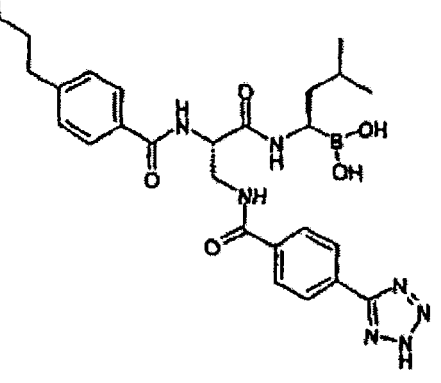
<p>E.5.10</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-3-(hexanoylamino)-2-[(4-butylbenzoylamino)]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (MeOD-d₄): 7,8 (2H, d); 7,3 (2H, d); 3,7 (2H, dd); 2,8 (1H, t); 2,75 (2H, t); 2,2 (2H, t); 1,65 (5H, m); 1,4 (9H, m); 1,0-0,9 (12H, t).</p>
<p>E.5.11</p>		<p>Nombre químico: Ácido (1R)-1-[[[(2S)-3-[4-fluorobenzenesulfonamido]-2-[(4-butylbenzoylamino)]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (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.</p>
<p>E.5.12</p>		<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-3-[4-fluorobenzenesulfonamido]-2-[(decanoylamino)]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (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).</p>

E.5.13		<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-3-(hexanoilamino)-2-[(decanoilamino)]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (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).</p>
E.5.14		<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-3-(ciclopropancarbonilamino)]-2-[(4-butylbenzoyl)amino]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (MeOD-d₄): 7,8 (2H, d); 7,2 (2H, d); 4,6 (1H, a); 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).</p>
E.5.15		<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-3-[(3,4-dimetoxifenil)acetilamino]-2-[(4-butylbenzoyl)amino]]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: P.f. 150°-152°C ¹H-RMN (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).</p>

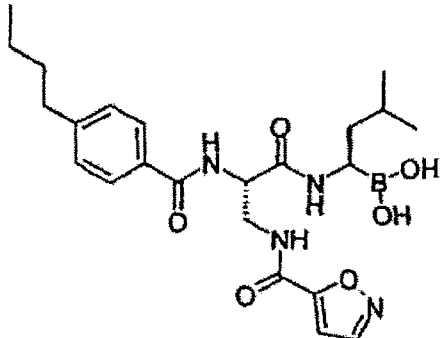
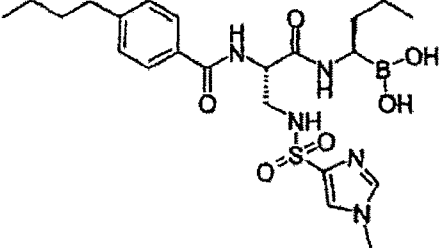
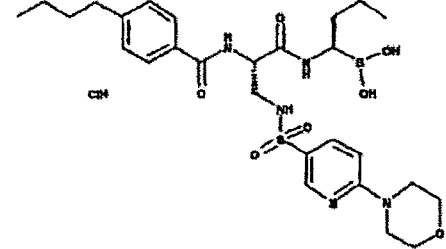
ES 2 330 008 T3

<p>E.5.16</p>		<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-3-[1-N-metil-2-pirrolilcarbonilamino]-2-[(4-butilbenzoil)amino]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (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.</p>
<p>E.5.17</p>		<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-3-[4-sulfamilbenzoilamino]-2-[(4-butilbenzoil)amino]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (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.</p>
<p>E.5.18</p>		<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-3-(nicotinoilamino)-2-[(4-butilbenzoil)amino]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (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</p>

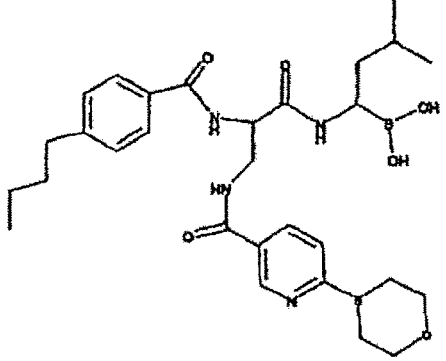
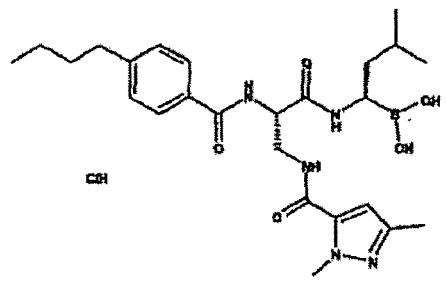
		(3H, m); 1,4-1,2 (7H, m); 0,95-0,8 (9H, m).
5 10 15 20 25	<p>E.5.19</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-3-(3-fenilureido)-2-(4-butilbenzoilamino)-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (MeOD-d₄): 8,8 (1H, d); 7,35 (2H, d); 7,25 (2H, d); 7,2 (2H, t); 6,9 (1H, 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).</p>
30 35 40 45 50	<p>E.5.20</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-3-[(4-metilsulfonil)benzoilamino]-2-[(4-butilbenzoilamino)]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (MeOD-d₄): 8,0 (4H, m); 7,8 (2H, d); 7,25 (2H, d); 4,9 (1H, a); 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.</p>
55 60 65	<p>E.5.21</p> <p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-3-(3-fenilureido)-2-(decanoilamino)-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (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,</p>

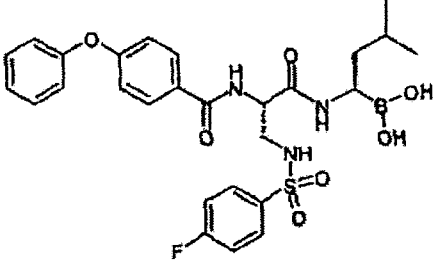
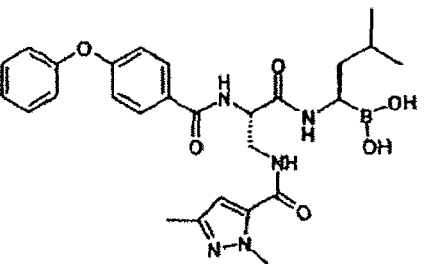
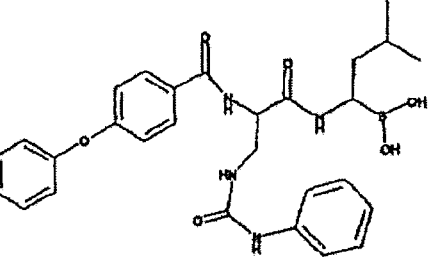
		t); 1,65 (3H, m); 1,3 (14H, m); 0,9 (9H, m)
5	E.5.22	 <p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-3-(nicotinoilamino)-2-(decanoilamino)-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (MeOD-d₄): 9,0 (1H, s); 8,8 (1H, d); 8,3 (1H, d); 7,5 (1H, t); 4,9 (1H, m); 3,9-3,6 (2H, m); 2,75 (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.</p>
10		
15		
20		
25		
30	E.5.23	 <p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2R)-3-(4-metilfenilcarbonil)-2-(decanoilamino)-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (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)</p>
35		
40		
45		
50	E.5.24	<p>Quiral</p>  <p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-3-[4-(1H-tetrazolil)-fenilcarbonilamino]-2-[(4-butylbenzoilamino)]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (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,</p>
55		
60		
65		

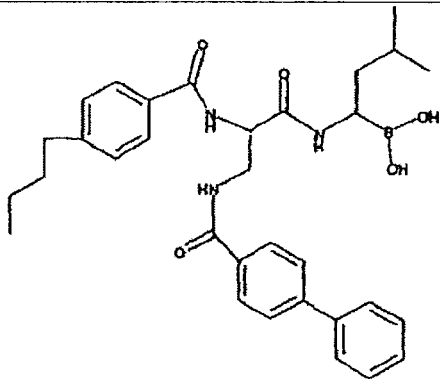
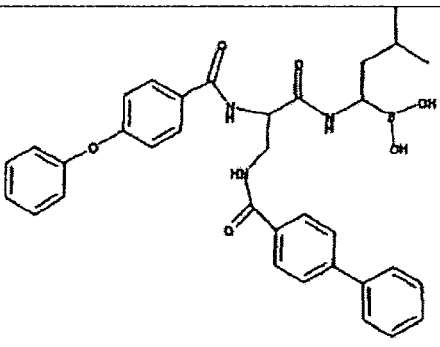
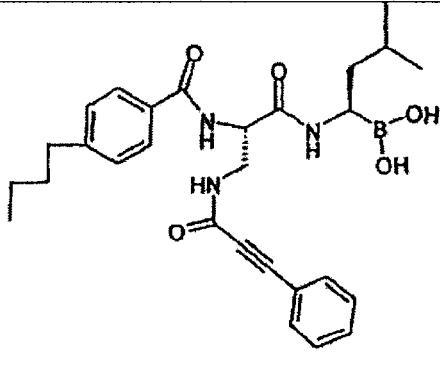
ES 2 330 008 T3

		<p>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.</p>
<p>5 10 15 20 25</p>	<p>E.5.25 Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-3-(2-isoxazolilcarbonilamino)-2-[(4-butylbenzoyl)amino]]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (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.</p>
<p>30 35 40 45</p>	<p>E.5.26</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-3-[1-metil-1H-imidazol-4-sulfamoil]-2-[(4-butylbenzoyl)amino]]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (MeOD-d₄): 8,8 (2H, d); 8,7 (2H, s); 7,3 (2H, d); 4,9 (1H, a); 3,8 (3H, s); 3,5 (2H, m); 2,8 N (1H, t); 2,7 (2H, t); 1,65 (3H, m); 1,35 (4H, m); 0,9 (9H, m), P.f. 120°-123°C.</p>
<p>50 55 60 65</p>	<p>E.5.27</p> 	<p>Nombre químico: Clorhidrato de ácido [(1R)-1-[[[(2S)-3-[6-morfolin-4-il-piridin-3-sulfamoil]-2-[(4-butylbenzoyl)amino]]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (MeOD-d₄): 8,35 (1H, s); 8,1 (1H, d); 7,8 (2H, d); 7,3</p>

ES 2 330 008 T3

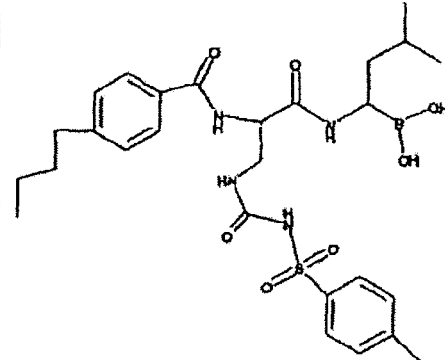
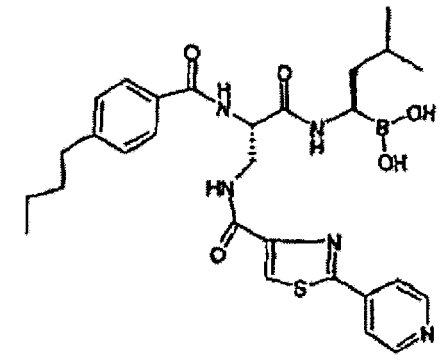
		<p>(3H, m); 4,9 (1H, a); 3,9 (4H, t); 3,8 (4H, t); 3,5 (2H, m); 2,8 (1H, t); 2,7 (2H, t); 1,65 (3H, m); 1,35 (4H, m); 0,9 (9H, m). P.f. 182°-184°C.</p>
<p>E.5.28</p>		<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-3-(6-morfolinonicotinamido)-2-[(4-butylbenzoyl)amino]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (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.</p>
<p>E.5.29</p>		<p>Nombre químico: Clorhidrato de ácido [(1R)-1-[[[(2S)-3-(4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carbonilamino)-2-[(4-butylbenzoyl)amino]-1-oxopropil]amino)-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (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).</p>
<p>E.5.30</p>	<p>Quiral</p>	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-3-[4-fluoro-bencenosulfonamido]-2-[(4-fenoxibenzoil)amino]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p>

5 10 15		<p>Datos analíticos:</p> $^1\text{H-RMN}$ (MeOD- d_4): 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, a); 1,7 (1H, m); 1,40 (2H, m); 0,9 (6H, d). P.f. 150°-155°C.
E.5.31 20 25 30 35 40	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico:</p> <p>Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-3-(4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carbonilamino)-2-[(4-fenoxibenzoil)amino]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]carbonilamino]etil]-borónico</p> <p>Datos analíticos:</p> $^1\text{H-RMN}$ (MeOD- d_4): 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 45 50 55 60 65		<p>Nombre químico:</p> <p>Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-3-(4-fenilureido)-2-[(4-fenoxibenzoil)amino]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos:</p> $^1\text{H-RMN}$ (MeOD- d_4): 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.

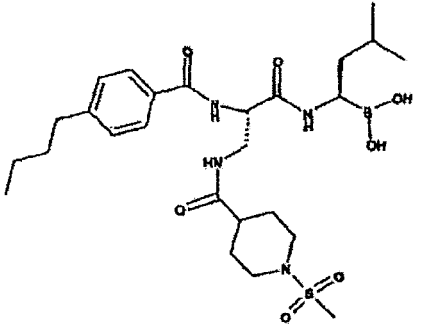
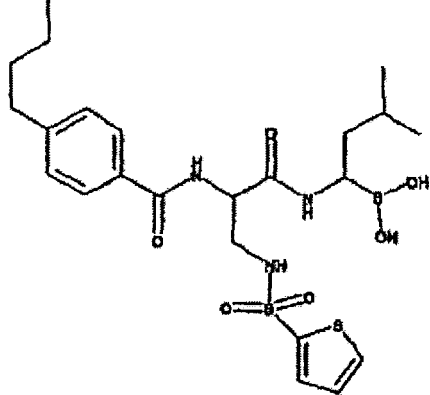
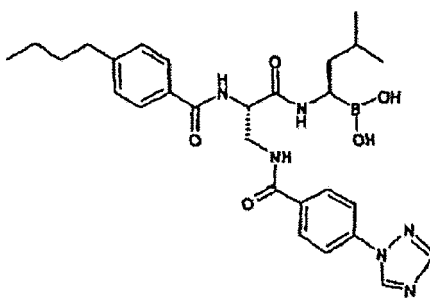
E.5.33		<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-3-(4-phenylbenzamido)-2-[(4-butilbenzoil)amino]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (MeOD-d₄): 7,9 (2H, d); 7,8 (2H, d); 7,75 (2H, d); 7,70 (2H, d); 7,45 (2H, t); 7,35 (1H, d); 7,30 (1H, d); 5,0 (1H, t); 3,95 (2H, 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.</p>
E.5.34		<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-3-(4-fenilbenzamido)-2-[(4-fenoxibenzoil)amino]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (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.</p>
E.5.35		<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-3-(fenilpropionamido)-2-[(4-butilbenzoil)amino]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (MeOD-d₄): 7,85 (2H, m); 7,4 (2H, d); 7,5 (1H, d); 7,45 (2H, m); 7,35 (2H, d); 5,0 (1H,</p>

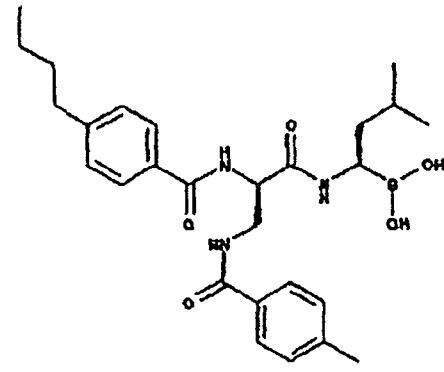
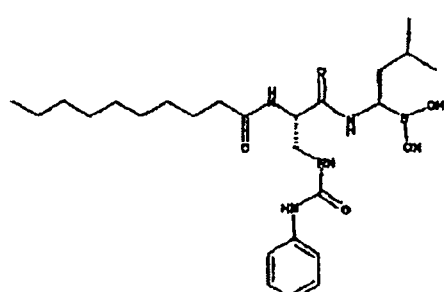
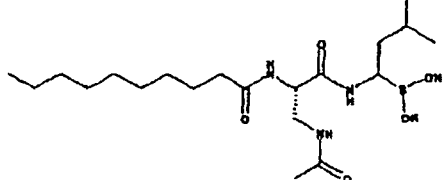
ES 2 330 008 T3

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

		t); 3,95 (2H, m); 2,8 (1H, t); 2,7 (2H, t); 1,7 (3H, m); 1,4 (4H, m); 1,0 (3H, t) 0,9 (9H, m). P.f. 138°-140°C.
E.5.36	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-3-(4-metilfenilsulfonil)-ureido]-2-[(4-butilbenzoil)amino]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (MeOD-d₄): 7,85 (2H, d); 7,75 (2H, d); 7,3 (2H, d); 7,25 (2H, d); 4,7 (1H, t); 3,65 (2H, m); 2,75 (1H, t); 2,7 (2H, t); 1,7 (3H, m); 1,4 (4H, m); 1,0-0,9 (9H, m). P.f. 175°-177°C.</p>
E.5.37		<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-3-(4-(2-(4-piridil)-1,3-tiazol-4-carbonilamino))-2-[(4-butilbenzoil)amino]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (MeOD-d₄): 8,7 (2H, d); 8,45 (1H, s); 8,05 (2H, d) 7,8 (2H, d); 7,3 (2H, d); 5,05 (1H, t); 4,0 (2H, m); 2,8 (1H, t); 2,7 (2H, t); 1,7 (3H, m); 1,4 (4H, m); 0,9 (3H, t); 0,8 (6H, dd). P.f. 155°-158°C.</p>
E.5.38	<p>Quiral</p>	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-3-(1-(metanosulfonilpiperidin-4-carbonilamino)-2-[(4-butilbenzoil)amino]-1-oxopropil]amino)-3-metilbutil]-borónico</p>

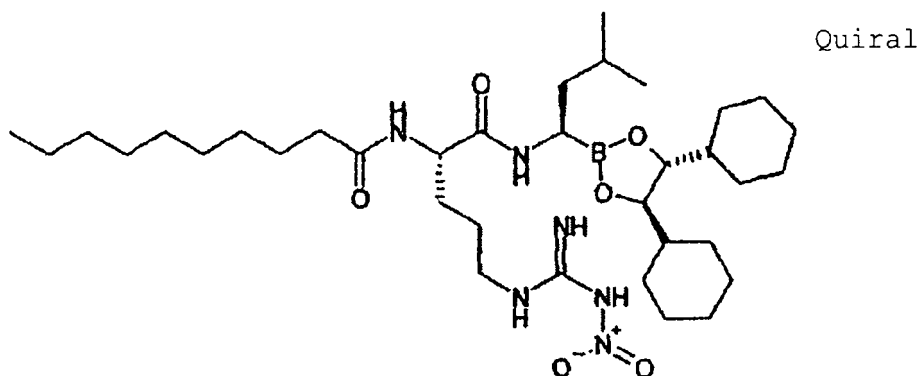
ES 2 330 008 T3

5 10		<p>Datos analíticos:</p> <p>¹H-RMN (MeOD-d₄): 9,9 (1H, a); 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.</p>
15 20 25 30 35	<p>E.5.39</p> 	<p>Nombre químico:</p> <p>Ácido [(1R)-1-[[[(2S)-3-[(2-tiofen)sulfonilamino]-2-[(4-butilbenzoilamino)]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos:</p> <p>¹H-RMN (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).</p>
40 45 50 55 60	<p>E.5.40</p> 	<p>Nombre químico:</p> <p>Clorhidrato de ácido [(1R)-1-[[[(2S)-3-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzoilamido)]-2-[(4-butilbenzoil)amino]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos:</p> <p>¹H-RMN (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.</p>

<p>E. 5. 41</p>		<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2R)-3-(4-metilfenilcarbonil)-2-(decanoilamino)-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p> <p>Datos analíticos: ¹H-RMN (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).</p>
<p>E. 5. 42</p>	<p>Quiral</p> 	<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-3-(4-fenilureido)-2-(decanoilamino)-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p>
<p>E. 5. 43</p>		<p>Nombre químico: Ácido [(1R)-1-[[(2S)-3-acetilamino-2-decanoilamino-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]-borónico</p>

Ejemplo F.1

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(4R,5R)-4,5-Diciclohexil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-decanamida



ES 2 330 008 T3

A una suspensión de ácido [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(decanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico, (125 mg, 0,26 mmoles) obtenido tal como en el ejemplo E.2, en una mezcla de dietil éter (0,5 ml) y diclorometano (1 ml), se le añadieron algunas gotas de metanol hasta la disolución completa del sólido. Se añadió (1R,2R)-1,2-diciclohexil-1,2-etanodiol (61 mg, 0,26 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas. Se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice) eluyendo con una mezcla de acetato de etilo:hexano 50:50. Entonces se trituró el producto con hexano y se eliminó el disolvente mediante decantación.

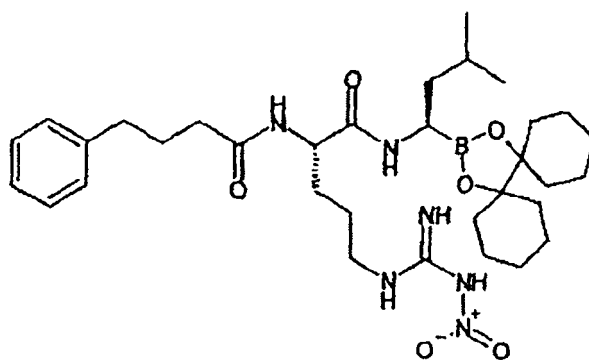
Se repitió la trituración dos veces más. Se obtuvo el producto como un sólido ceroso (65 mg, rendimiento del 37%).

P.f. 75-100°C.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 8,99 (1H, d, J=2,5 Hz); 8,52 (1H, a); 7,98 (1H, d, J=8,05); 7,88 (2H, a); 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).

Ejemplo F.2

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[13,15-Dioxa-14-bora-diespiro[5.0.5.3]pentadec-14-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]-amino]butil]-4-fenilbutanamida



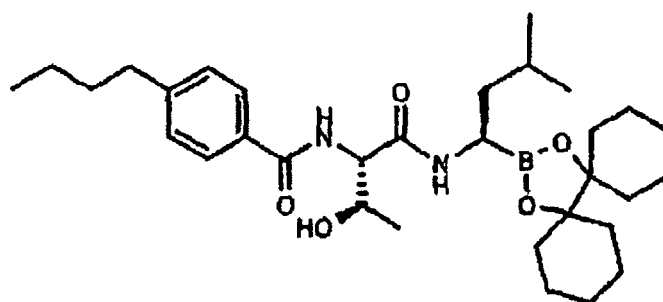
Se preparó el compuesto del título según el procedimiento anterior para el ejemplo F.1 usando el material de partida de ácido borónico apropiado y biciclohexil-1,1'-diol.

Resultados analíticos: ¹H-RMN (DMSO-d₆): 8,79 (1H, d, J=2,5 Hz); 8,52 (1H, a); 8,00 (1H, d, J=7,94); 7,85 (2H, a); 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).

Ejemplo F.2.1

N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[13,15-Dioxa-14-bora-diespiro[5.0.5.3]pentadec-14-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-hidroxipropil]-4-butilbenzamida

Quiral



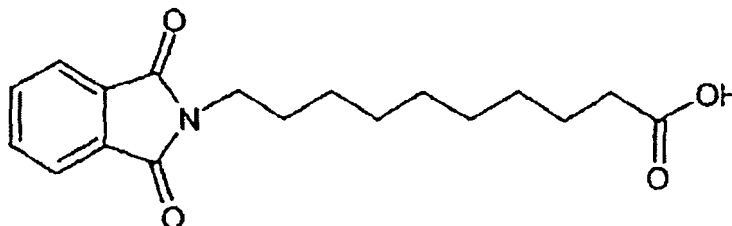
ES 2 330 008 T3

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento anterior para el ejemplo F.1 usando el material de partida de ácido borónico apropiado y biciclohexil-1,1'-diol.

Resultados analíticos: $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): 8,98 (1H, s a); 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).

Ejemplo G.1

Ácido 10-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-decanoico



Etapa 1

2-Undec-10-enil-1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol

A una mezcla de 10-undecen-1-ol (4,23 g, 24,8 mmoles), ftalimida (3,65 g, 24,8 mmoles) y trifetilfosfina (6,51 g, 24,8 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml), se le añadió lentamente una disolución de DEAD (3,9 ml, 24,8 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) mientras que se mantenía la temperatura por debajo de 8-10°C. Tras 2 horas se añadieron DEAD (1,0 ml, 6,37 mmoles) y trifetilfosfina (1,3 g, 4,96 mmoles) adicionales y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción y se trituró el residuo con dietil éter (50 ml). Se separó el sólido mediante filtración y se lavó con dietil éter (2 x 50 ml). Se concentraron los filtrados combinados y se trituró el residuo con hexano (50 ml) a 40°C. Se separó el sólido resultante mediante filtración y se lavó con hexano (2 x 50 ml). Se concentraron los filtrados combinados y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de hexano:acetato de etilo 10:2. Se obtuvo el producto como un sólido blanco de bajo punto de fusión (4,9 g, rendimiento del 66%).

P.f. 25-30°C.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) 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-dihidroisoindol-2-il)decanoico

Se añadió gota a gota una disolución de 2-undec-10-enil-1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol (2 g, 6,68 mmoles) de la etapa 1 y Aliquat[®] 336 (0,2 g) en una mezcla de hexano (20 ml) y ácido acético (6 ml) a una disolución de permanganato de potasio (2,76 g, 20 mmoles) en agua (28 ml) mientras que se enfriaba a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 7 horas, entonces se añadió una disolución acuosa de bisulfito de sodio hasta la desaparición del color púrpura. Entonces se extrajo la mezcla con acetato de etilo y se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de hexano:acetato de etilo 2:1. Se obtuvo el producto como un sólido blanco (1,29 g, rendimiento del 61%).

P.f. 58-60°C.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) 11,95 (1H, a); 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).

Ejemplo G.2

Ácido 6-(bencenosulfonilamino)hexanoico

5 Se añadió cloruro de bencenosulfonilo (2,5 ml, 19 mmoles) a una disolución de ácido 6-aminohexanoico (1 g, 7,62 mmoles) en NaOH 2 N (22 ml) y dioxano (3 ml), mientras que se agitaba a 0°C-5°C. Se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se lavó la mezcla de reacción con acetato de etilo (50 ml), entonces se acidificó hasta pH 2 con ácido clorhídrico al 37% y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se trituró el residuo con hexano. Se recogió el sólido mediante filtración y se secó a vacío a 50°C proporcionando 1,1 g del compuesto del título (rendimiento del 55%).

P.f. 113-115°C.

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆): 11,96 (1H, s); 7,79 (2H, m); 7,60 (4H, m); 2,71 (2H, m); 2,13 (2H, t, J= 7,14Hz); 1,38 (4H, m); 1,21 (2H, m).

Ejemplo G.3

20 *Ácido 6-(Etilsulfonilamino)hexanoico*

Se añadió una disolución de cloruro de etanosulfonilo (3,9 ml, 41,1 mmoles) en dioxano (10 ml) a una disolución de ácido 6-aminohexanoico (2 g, 15,2 mmoles) en NaOH 1 N (56 ml) y dioxano (10 ml), mientras que se agitaba a 0°C-5°C. Se ajustó el pH de la mezcla de reacción a 8-9 mediante la adición de disolución de hidróxido de sodio al 25%. Se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Se añadió disolución de NaOH al 25% adicional para ajustar el pH a aproximadamente 11. Tras 3,5 h, se añadieron ácido clorhídrico 1 N (15 ml) y acetato de etilo (60 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró. Se trituró el residuo con una mezcla de dietil éter (5 ml) y hexano (15 ml). Se recogió el sólido mediante filtración y se secó proporcionando 1,3 g del compuesto del título (rendimiento del 40%).

30 ¹H-RMN (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).

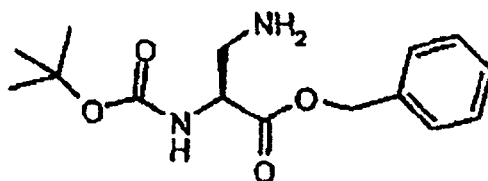
35 Ejemplo G.4

Ácido 8-(etilsulfonilamino)octanoico

40 Se añadió una disolución de cloruro de etanosulfonilo (1,5 ml, 15,7 mmoles) en dioxano (5 ml) a una disolución de ácido 8-aminooctanoico (1 g, 6,28 mmoles) en NaOH 1 N (22 ml) y dioxano (5 ml), mientras que se agitaba a 0°C-5°C. Se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3,5 minutos. Durante este periodo, a intervalos de 1 hora, se ajustó el pH a 7-8 mediante la adición de disolución de NaOH al 25%. Se lavó la mezcla de reacción con dietil éter (30 ml). Se ajustó el pH a 1-2 mediante la adición de HCl 1 N y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (70 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró. Se trituró el residuo con una mezcla de dietil éter. Se recogió el sólido mediante filtración y se secó a vacío proporcionando 600 mg del compuesto del título (rendimiento del 38%).

50 ¹H-RMN (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).

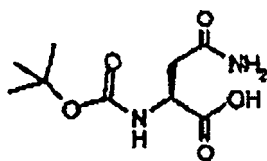
Ejemplo G.5

55 *Éster bencílico del ácido 3-amino-2-S-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-propiónico*

ES 2 330 008 T3

Etapa 1

N-terc-Butoxicarbonil-L-asparagina [comercialmente disponible]



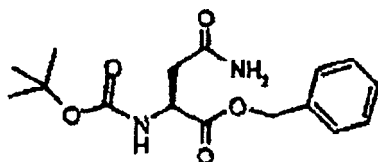
Se disolvieron L-asparagina (15 g, 0,113 moles, 1 eq.) y carbonato de sodio (12 g, 0,113 moles) en agua (225 ml) y 1,4-dioxano (225 ml) a t.a. A esta disolución, se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (30 g, 0,137 moles, 1,2 eq.) y se agitó la mezcla durante la noche. Se evaporó el disolvente a presión reducida hasta que se destiló el 1,4-dioxano y se ajustó el pH a 2 con HCl al 37% dando un sólido blanco que se filtró, se lavó con agua y se secó. Rendimiento del 91%. 24 g.

Datos analíticos: p.f. 175°C-180°C (según la bibliografía, 175°C).

¹H-RMN (DMSO-d₆) 12,5 (1H, a); 7,31 (1H, a); 6,91 (1H, a); 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

Éster bencílico de N-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-L-asparagina



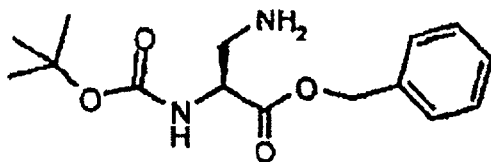
Se preparó el compuesto según Bioorg. Med. Chem., 6 (1998) 1185-1208. Se disolvió la N-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-L-asparagina (20,7 g, 89,1 mmoles, 1 eq.), de la etapa 1, en metanol (500 ml) y se añadió carbonato de cesio (15,97 g, 49 mmoles, 0,55 eq.). Se evaporó el disolvente dando un sólido blanco que se disolvió en N,N-dimetilformamida (200 ml). A la suspensión, se le añadió gota a gota bromuro de bencilo (11,6 ml, 98 mmoles, 1,1 eq.) y se agitó la mezcla durante la noche. Se redujo el disolvente a presión reducida, se añadió agua (300 ml) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (200 ml), se lavó con salmuera (50 ml) y se eliminó el disolvente a presión reducida dando un producto bruto que se suspendió en n-hexano (160 ml), se filtró y se secó a vacío dando 14,68 g de sólido blanco. Rendimiento del 51%.

Datos analíticos: p.f. 113°-115°C.

¹H-RMN (DMSO-d₆) 7,35 (6H, m); 7,13 (1H, d, J=7,9 Hz); 6,94 (1H, s a); 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

Éster bencílico del ácido 3-amino-2-S-(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-propiónico

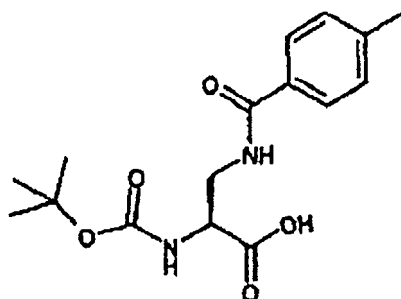


Se disolvió el éster bencílico de N-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-L-asparagina (2 g, 6,3 mmoles, 1 eq.), de la etapa 2, en acetonitrilo (80 ml) y agua (80 ml). Se enfrió la disolución hasta 0°-5°C y se añadió en porciones diacetato de yodobenceno (3 g, 9,3 mmoles, 1,5 eq.). Se agitó la mezcla a 0°C durante 30', entonces a t.a. durante 4 h. Se eliminó el disolvente orgánico a vacío, se añadieron dietil éter y HCl 1 N. Se separó la fase acuosa y se extrajo con diclorometano (100 ml) y bicarbonato de sodio (3,5 g). Se secó el disolvente orgánico sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó a presión reducida dando 0,65 g de aceite incoloro. Rendimiento del 36%.

Datos analíticos: ¹H-RMN (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).

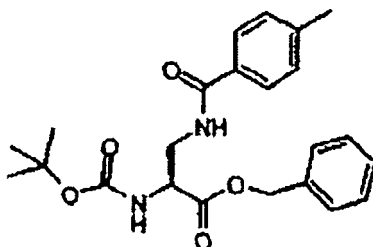
Ejemplo G.6

Ácido (2S)-2-[(1,1-dimetiletotoxicarbonil)amino]-3-[(4-metilbenzoil)amino]propanoico



Etapa 1

Éster bencílico del ácido 2-S-[(1,1-dimetiletotoxicarbonil)amino]-3-(4-metilbenzoilamino)propiónico

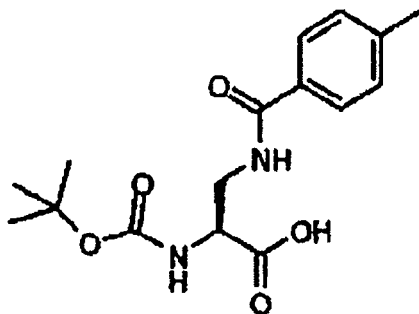


Se disolvió el éster bencílico del ácido 3-amino-2-S-[(1,1-dimetiletotoxicarbonil)amino]-propiónico, (690 mg, 2,34 mmoles, 1 eq.), del ejemplo G.5, en DMF seca (20 ml) y se añadió TBTU (900 mg, 2,98 mmoles, 1,2 eq.). Se agitó la mezcla a t.a. durante 10', se enfrió hasta 0°-5°C con baño de hielo y se añadieron NMM (0,51 ml, 4,68 mmoles, 2 eq.) y ácido 4-metilbenzoico (380 mg, 2,81 mmoles, 1,2 eq.). Se agitó la mezcla a t.a. durante 3 h, se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Se lavó la fase orgánica con una disolución de ácido cítrico al 2% (50 ml), bicarbonato de sodio al 2% (50 ml), NaCl al 2% (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida dando 1 g de aceite. Rendimiento cuantitativo.

Datos analíticos: ¹H-RMN (DMSO-d₆) 8,46 (1H, ta, 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-dimetiletotoxicarbonil)amino]-3-(4-metilbenzoilamino)propiónico

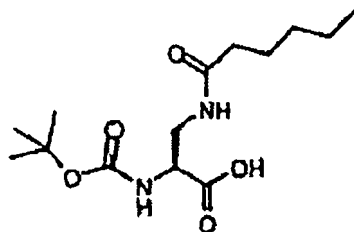


Se disolvió el éster bencílico del ácido 2-S-[(1,1-dimetiletotoxicarbonil)amino]-3-(4-metilbenzoilamino)-propiónico, (930 mg, 2,25 mmoles), de la etapa 1, en metanol (25 ml) y se añadió Pd/C al 10% (90 mg). Se hidrogenó la mezcla a presión atmosférica durante 1 h. Se filtró el Pd/C y se evaporó la disolución a presión reducida dando 650 mg de espuma blanca. Rendimiento del 86%.

Datos analíticos: ¹H-RMN (DMSO-d₆): 12,5 (1H, a); 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).

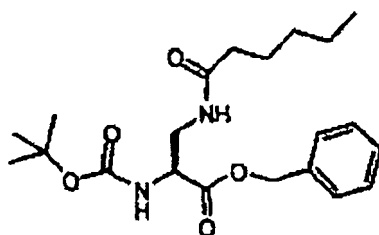
Ejemplo G.7

Ácido 2-S-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-3-(hexanoilamino)propiónico



Etapa 1

Éster bencílico del ácido 2-S-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-3-(hexanoilamino)propiónico



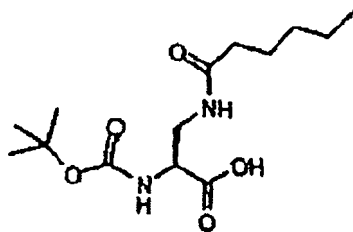
Se disolvió ácido hexanoico (450 mg, 3,87 mmoles, 1,2 eq.) en DMF seca (15 ml) y se añadió TBTU (1,24 g, 3,87 mmoles, 1,2 eq.), se agitó la mezcla a t.a. durante 20', entonces se enfrió hasta 0°-5°C con baño de hielo. Se añadieron éster bencílico del ácido 3-amino-2-S-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]propiónico, (950 mg, 3,22 mmoles, 1 eq.), del ejemplo G.5, y NMM (1,06 ml, 9,61 mmoles, 2,5 eq.). Se agitó la mezcla a t.a. durante la noche, se vertió en agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Se lavó la fase orgánica con una disolución de ácido cítrico al 2% (50 ml), bicarbonato de sodio al 2% (50 ml), NaCl al 2% (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida dando un producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo 2/1, R.f. = 0,52) dando 0,5 g de aceite incoloro. Rendimiento del 40%.

Datos analíticos: ¹H-RMN (DMSO-d₆).

δ_{H} : 7,87 (1H, ta, 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); 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



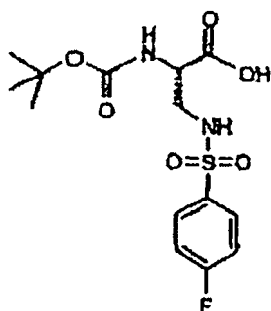
Se disolvió el éster bencílico del ácido 2-S-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-3-(hexanoilamino)propiónico (500 mg, 1,27 mmoles), de la etapa 1, en metanol (15 ml) y se añadió Pd/C al 10% (50 mg). Se hidrogenó la mezcla a presión atmosférica durante 1 h. Se filtró el Pd/C y se evaporó la disolución a presión reducida dando 300 mg de sólido blanco. Rendimiento del 78%.

Datos analíticos: p.f. 123°-125°C.

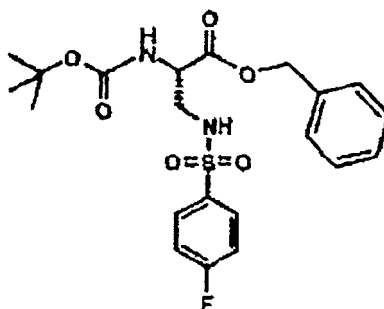
¹H-RMN (DMSO-d₆).

δ_{H} : 12,6 (1H, a); 7,84 (1H, ta); 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).

Ejemplo G.8

Ácido 2-S-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-fluorosulfonilamino)propiónico

Etapa 1

Éster bencílico del ácido 2-S-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-3-(4-fluorosulfonilamino)propiónico

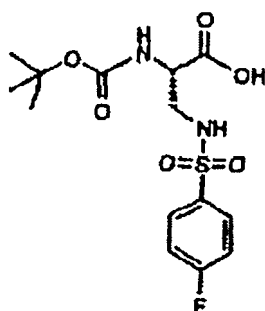
Se disolvió el éster bencílico del ácido 3-amino-2-S-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]propiónico (1,25 g, 4,24 mmoles, 1 eq.), del ejemplo G.5, en diclorometano seco (20 ml) y se enfrió la disolución hasta 0°-5°C, bajo nitrógeno. Se añadieron TEA (0,65 ml, 4,67 mmoles, 1,1 eq.) y cloruro de 4-fluoro-sulfonilo (0,9 g, 4,67 mmoles, 1,1 eq.) en diclorometano seco (10 ml). Se agitó la mezcla a t.a. durante 1 h, se evaporó a presión reducida y se añadió dietil éter (25 ml) y se obtuvo un sólido blanco que se filtró y se secó a vacío dando 1,89 g de producto. Rendimiento del 99%.

Datos analíticos: p.f. 105°-107°C. CCF en gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo 1/1, R.f. = 0,55).

¹H-RMN (DMSO-d₆).

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-fluorosulfonilamino)propiónico

ES 2 330 008 T3

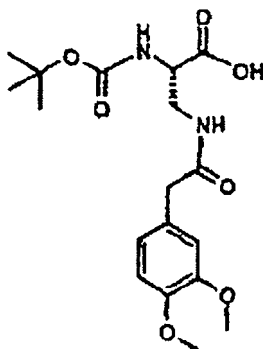
Se disolvió el éster bencílico del ácido 2-S-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-3-(4-fluorosulfonilamino)propiónico (1,8 g, 3,98 mmoles), de la etapa 1, en metanol (30 ml) y se añadió Pd/C al 10% (180 mg). Se hidrogenó la mezcla a presión atmosférica durante 1 h. Se filtró el Pd/C y se evaporó la disolución a presión reducida dando 1,39 g de aceite incoloro. Rendimiento del 97%.

Datos analíticos: $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6).

δ_{H} : 12,7 (1H, a); 7,83 (2H, dd, $J=5,3, 8,8$); 7,78 (1H, ta, $J=5,5$); 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).

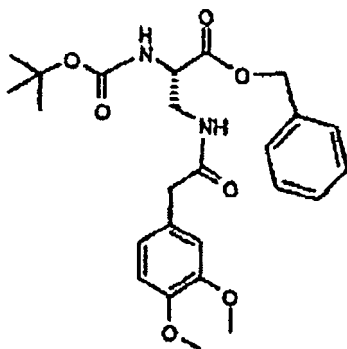
Ejemplo G.9

Ácido 2-S-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-3-(3,4-dimetoxifenilacetamido)-propiónico



Etapa 1

Éster bencílico del ácido 2-S-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-3-(3,4-dimetoxifenilacetamido)-propiónico



Se disolvió el ácido 3,4-dimetoxi-fenilacético (720 mg, 3,66 mmoles, 1,2 eq.) en DMF seca (20 ml) y se añadió TBTU (1,17 g, 3,66 mmoles, 1,2 eq.), se agitó la mezcla a t.a. durante 20', entonces se enfrió hasta $0^{\circ}\text{-}5^{\circ}\text{C}$ con baño de hielo. Se añadieron éster bencílico del ácido 3-amino-2-S-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (0,9 g, 3,05 mmoles, 1 eq.), del ejemplo G.5, y NMM (1,0 ml, 9,15 mmoles, 2,5 eq.). Se agitó la mezcla a 0°C durante 2 h, entonces se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Se lavó la fase orgánica con las siguientes disoluciones: ácido cítrico al 2% (20 ml), bicarbonato de sodio al 2% (20 ml), NaCl al 2% (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida dando un producto bruto que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo 1/1, R.f. = 0,57) dando 1 g de aceite incoloro. Rendimiento del 69%.

Datos analíticos: $^1\text{H-RMN}$ (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).

ES 2 330 008 T3

Etapa 2

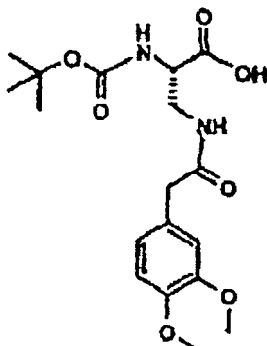
Ácido 2-S-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-3-(3,4-dimetoxifenilacetamido)-propiónico

5

10

15

20



25

Se disolvió el éster bencílico del ácido 2-S-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-3-(3,4-dimetoxifenilacetamido)-propiónico (1 g, 2,1 mmoles), de la etapa 1, en metanol (30 ml) y se añadió Pd/C al 10% (10 mg). Se hidrogenó la mezcla a presión atmosférica durante 1 h. Se filtró el Pd/C y se evaporó la disolución a presión reducida dando 0,73 g de espuma blanca. Rendimiento del 91%.

30

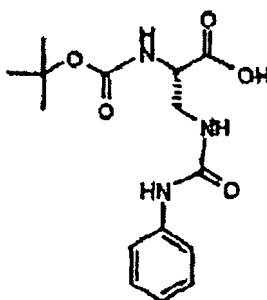
Ejemplo G.10

Ácido 2-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-3-(3-fenilureido)propiónico

35

40

45



50

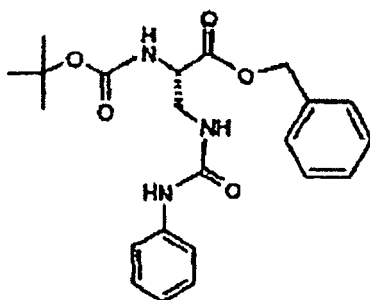
Etapa 1

Éster bencílico del ácido 2-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-3-(3-fenilureido)propiónico

55

60

65



ES 2 330 008 T3

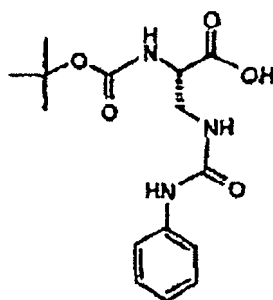
Se disolvió el éster bencílico del ácido 3-amino-2-S-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]propiónico (1,14 g, 3,87 mmoles, 1 eq.), del ejemplo G.5, en diclorometano (20 ml) a t.a., se enfrió la disolución hasta 0°-5°C y se añadió gota a gota isocianato de fenilo (0,42 ml, 3,87 mmoles, 1 eq.) en diclorometano (5 ml). Se agitó la disolución a t.a. durante 1 h, se evaporó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente n-hexano/acetato de etilo 1/1) dando 0,71 g de sólido vidrioso que se suspendió en dietil éter dando un sólido blanco. Rendimiento del 44%.

Datos analíticos: CCF en gel de sílice (eluyente n-hexano/acetato de etilo 1/1 R.f. = 0,44), p.f. 48°-50°C.

¹H-RMN (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)propiónico



Se disolvió el éster bencílico del ácido 2-S-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-3-(3-fenilureido)propiónico (0,7 g, 1,7 mmoles), de la etapa 1, en metanol (25 ml) y se añadió Pd/C al 10% (70 mg). Se hidrogenó la mezcla a presión atmosférica durante 1 h. Se filtró el Pd/C y se evaporó la disolución a presión reducida dando 0,47 g de producto deseado. Rendimiento del 87%.

Datos analíticos: ¹H-RMN (DMSO-d₆). δ_H: 12,6 (1H, a); 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).

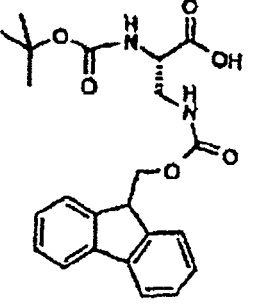
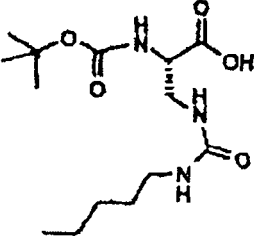
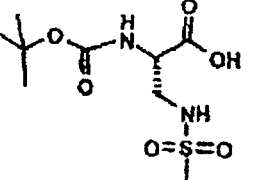
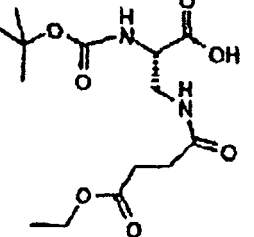
Ejemplo G.11

Síntesis de compuestos adicionales

Pueden prepararse los siguientes compuestos partiendo de éster bencílico del ácido 3-amino-2-S-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]propiónico del ejemplo G.5, con los métodos descritos en la etapa 1 y la etapa 2 de los ejemplos G.6-G.10.

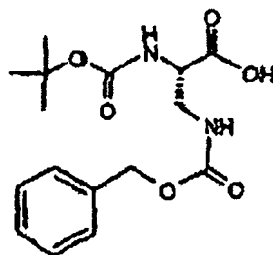
G.11.1	Ácido 2-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-3-(acetamido)propiónico.	
--------	--	--

ES 2 330 008 T3

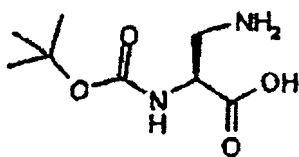
<p>5 10</p> <p>G.11.2</p>	<p>Ácido 2-[(1,1-dimetiletotoxicarbonil)amino]- 3-(9- fluorenilmetiloxicarbamoil)) propiónico</p>	
<p>15 20</p> <p>G.11.3</p>	<p>Ácido 2-[(1,1-dimetiletotoxicarbonil)amino]- 3-(3-pentilureido) propiónico.</p>	
<p>25 30</p> <p>G.11.4</p>	<p>Ácido 2-[(1,1-dimetiletotoxicarbonil)amino]- 3-(metanosulfonamido) propiónico.</p>	
<p>35 40 45</p> <p>G.11.5</p>	<p>Ácido 2-[(1,1-dimetiletotoxicarbonil)amino]- 3-[(etoxicarbonilsuccinil)-amido)etil]- propiónico.</p>	

Ejemplo G.12

Ácido 2-[1,1-dimetiletotoxicarbonil)amino]-3-(3-benciloxicarbonilamino)propiónico



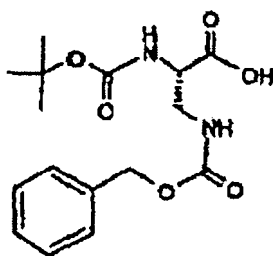
Etapa 1

Ácido N²-(terc-butoxicarbonil)-L-2,3-diaminopropiónico

Se suspendió la N-terc-butoxicarbonil-L-asparagina, de la etapa 1 del ejemplo G.5 o comercialmente disponible, (8 g, 0,034 moles, 1 eq.) en acetato de etilo (72 ml), acetonitrilo (72 ml) y agua (36 ml), y se añadió diacetato de yodobenceno (13,3 g, 0,041 moles, 1,2 eq.) a 5°C. Se agitó la mezcla a 10°-25°C durante 3-4 h, entonces apareció un sólido blanco. Se filtró el sólido, se lavó con dietil éter y se secó a vacío dando un polvo blanco. Rendimiento del 57%. 4 g.

Datos analíticos: p.f. 210°C-211°C. Gel de sílice (diclorometano/metanol/ácido acético 5/3/1) R.f. 0,5. ¹H-RMN (DMSO-d₆) 4,15 (1H, t); 3,15 (2H, m); 1,45 (9H, s).

Etapa 2

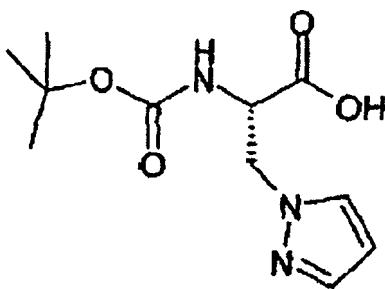
Ácido 2-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-3-(3-benciloxicarbonilamino)propiónico

Se disolvió el ácido N²-(terc-butoxicarbonil)-L-2,3-diaminopropiónico, de la etapa 1, (3,8 g, 0,018 moles, 1 eq.) en carbonato de sodio acuoso al 10% (2,2 eq.) a 25°C y 1,4-dioxano (38 ml). A esta disolución, se le añadió gota a gota cloroformiato de bencilo (3 ml, 0,020 moles, 1,1 eq.) y se agitó la disolución a 25°C durante 3 h. Al final de la reacción, se vertió la mezcla en agua (100 ml) y se lavó con dietil éter (100 ml). A la disolución acuosa se le añadió HCl al 37% (6 ml) hasta pH 2 y se extrajo la mezcla obtenida con acetato de etilo (100 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el disolvente a presión reducida dando un aceite incoloro que a vacío dio una espuma blanca. Rendimiento del 93%, 5,9 g.

Datos analíticos: gel de sílice (diclorometano/metanol/ácido acético 5/3/1) R.f. 1.

¹H-RMN (DMSO-d₆) 12,6 (1H sa); 7,35 (5H m); 6,94 (1H, d); 5 (2H, s); 4,1 (2H, m); 1,4 (9H, s).

Ejemplo G.13

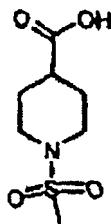
Ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-pirazol-1-il-propiónico

Se preparó el producto intermedio según el procedimiento descrito en Vederas, J. Am. Chem. Soc., 1985, 107, 7105-7109.

Ejemplo G.14

Ácido 1-metanosulfonyl-piperidin-4-carboxílico

5



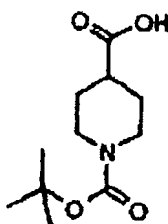
10

Etapa 1

15

Ácido 1-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-piperidin-4-carboxílico

20



25

Se disolvió el ácido piperidin-4-carboxílico (5 g, 38,7 mmoles, 1 eq.) en disolución de carbonato de sodio (4,5 g, 42,61 mmoles, 2,2 eq.), 70 ml y 1,4-dioxano (30 ml). Se añadió gota a gota una disolución de dicarbonato de di-
 30 terc-butilo (9,3 g, 42,61 mmoles, 1,1 eq.) en 1,4-dioxano (40 ml) y se agitó la mezcla resultante durante la noche a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y se acidificó la disolución resultante con HCl al 37% hasta pH 2. Se filtró la suspensión obtenida, se lavó el sólido blanco con dietil éter (5 ml). Se extrajeron las aguas madre con acetato de etilo (120 ml) y se añadió el sólido anterior. Se secó la disolución orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó a presión reducida dando un sólido blanco que se secó a 80°C a vacío dando el compuesto del título. Rendimiento del 93%, 8,2 g.

35

Datos analíticos: p.f. 133°-135°C.

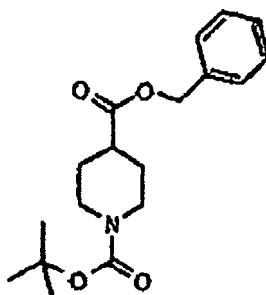
¹H-RMN (DMSO-d₆) 12,3 (1H sa); 3,85 (2H, d); 2,8 (2H, a); 2,35 (1H, t); 1,8 (2H, d); 1,4 (1H, m).

40

Etapa 2

Éster bencílico del ácido 1-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-piperidin-4-carboxílico

45



50

55

Se disolvió el ácido 1-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-piperidin-4-carboxílico (6 g, 26,16 mmoles, 1 eq.), de la etapa 1, en metanol (150 ml) y se añadió carbonato de cesio (4,26 g, 13,08 mmoles, 0,5 eq.). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h, se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el producto bruto en DMF (100 ml) y se añadió gota a gota bromuro de bencilo (5,37 g, 31,39 mmoles, 1,2 eq.). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente y se vertió en agua (300 ml), se extrajo con acetato de etilo (900 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida dando un sólido blanco. Rendimiento del 95%, 7 g.

60

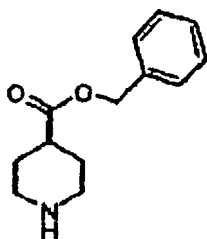
Datos analíticos: ¹H-RMN (DMSO-d₆) 7,3 (5H m); 5,1 (2H, s); 3,85 (2H, d); 2,8 (2H, a); 2,65 (1H, t); 1,8 (2H, d); 1,4 (1H, m).

65

ES 2 330 008 T3

Etapa 3

Sal de clorhidrato del éster bencílico del ácido piperidin-4-carboxílico



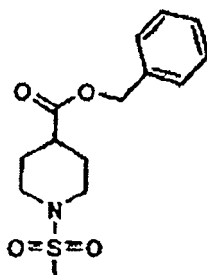
ClH

Se disolvió el éster bencílico del ácido 1-[(1,1-dimetiletotoxicarbonil)amino]-piperidin-4-carboxílico (7 g, 21,0 mmoles), de la etapa 2, en 1,4-dioxano (20 ml). A esta disolución, se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (7,8 ml, 300 ml, 12 eq.) y se agitó la disolución resultante durante la noche a temperatura ambiente. Se filtró el sólido, se suspendió en n-hexano (50 ml) y se filtró dando un sólido blanco. Rendimiento del 54%, 2,5 g.

Datos analíticos: $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) 8,9 (2H, a); 7,35 (5H, m); 5,1 (2H, s); 3,25 (2H, d); 2,9 (2H, t); 2,75 (1H, m); 2,0 (2H, en); 1,8 (2H, m).

Etapa 4

Éster bencílico del ácido 1-metanosulfonyl-piperidin-4-carboxílico

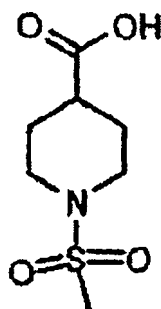


Se disolvió la sal de clorhidrato del éster bencílico del ácido piperidin-4-carboxílico (1 g, 3,9 mmoles, 1 eq.) de la etapa 3, en DMF (15 ml), se añadieron trietilamina (0,55 ml, 4 mmoles, 1 eq.) y cloruro de metanosulfonylo. Se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente, entonces se vertió en agua (20 ml). Se extrajo la disolución acuosa con acetato de etilo (90 ml) y se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó a presión reducida dando un aceite incoloro. Rendimiento del 78%, 0,9 g.

Datos analíticos: $^1\text{H RMN}$ (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-metanosulfonyl-piperidin-4-carboxílico



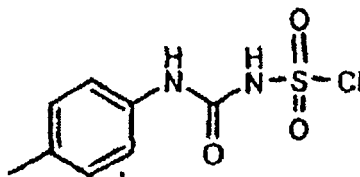
ES 2 330 008 T3

Se disolvió el éster bencílico del ácido 1-metanosulfonyl-piperidin-4-carboxílico (0,8 g, 26,7 mmoles) de la etapa 4, en acetato de etilo (100 ml) y metanol (10 ml), se añadió Pd/C al 10% (80 mg) y se hidrogenó la mezcla resultante a 1 bar. Se filtró el catalizador sobre Celite, se eliminó el disolvente a presión reducida dando un sólido blanco. Rendimiento del 73%, 0,4 g.

Datos analíticos: $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) 12,4 (1H, a); 3,6 (2H, d); 2,9 (4H, m); 2,4 (1H, m); 2,0 (2H, m); 1,6 (2H, m).

Ejemplo G.15

Cloruro de (4-metilfenil)-ureido-sulfonilo



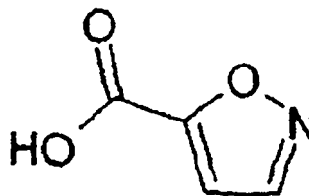
Se preparó este compuesto se preparó según J Med. Chem. 1996, 39, 1243-1252. En resumen, se diluyó una disolución de isocianato de clorosulfonilo (1,62 g, 11,5 mmoles, 1 eq.) en dietil éter seco y se enfrió la disolución resultante a $-50^\circ\text{C} < T < -40^\circ\text{C}$. A esta disolución, se le añadió p-toluidina (1,23 g, 11,5 mmoles, 1 eq.). Se agitó la disolución a -35°C durante 10' y se obtuvo una suspensión. Se filtró el sólido y se lavó con dietil éter. Rendimiento del 80%, 2,3 g.

Datos analíticos: p.f. $127^\circ\text{-}129^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) 9,9 (1H, s); 7,3 (2H, d); 7,1 (2H, d); 2,25 (3H, s).

Ejemplo G.16

Ácido isoxazol-5-carboxílico



Se preparó el ácido carboxílico deseado según el procedimiento de Wolfgang *et al.*, Synthesis, 1986,69-70.

Utilidad

Actividad de los compuestos

Los presentes compuestos pueden inhibir la actividad del proteasoma. La tabla F-1 a continuación proporciona datos relacionados con varios compuestos de ejemplo de la invención con respecto a, por ejemplo, la capacidad para inhibir la actividad del proteasoma.

Métodos y composiciones

Los compuestos de la presente invención pueden inhibir la actividad del proteasoma, lo que conduce a la inhibición o bloqueo de una variedad de funciones intracelulares con las que está asociado directa o indirectamente el proteasoma. Por ejemplo, los inhibidores de proteasomas pueden modular, tal como inducir, la apoptosis en una célula. En algunas realizaciones, los compuestos del presente documento pueden destruir células tumorales mediante inducción de la apoptosis. Por tanto, los presentes compuestos pueden usarse para tratar cáncer, tumores u otros trastornos proliferativos.

En realizaciones adicionales, la inhibición de la función del proteasoma por los compuestos de la invención puede inhibir la activación o el procesamiento del factor de transcripción NF- κ B. Esta proteína desempeña un papel en la regulación de genes que participan en las respuestas inmunitarias e inflamatorias así como en la viabilidad celular. La inhibición de la función del proteasoma también puede inhibir la ruta de ubiquitinación/proteólisis. Esta ruta cataliza, entre otros, la degradación selectiva de proteínas sumamente anómalas y proteínas reguladoras de vida corta. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención pueden impedir la degradación de p53 que normalmente se degrada mediante la ruta dependiente de ubiquitina. La ruta de ubiquitinación/proteólisis también participa en el procesamiento de antígenos virales o celulares internalizados en péptidos antigénicos que se unen a moléculas CMH-I. Por tanto, los compuestos de la invención pueden usarse para reducir la actividad del sistema proteolítico dependiente de ubiquitina-ATP citosólico en varios tipos de células.

En consecuencia, la utilidad de tales compuestos puede incluir la terapéutica, tal como el tratamiento de diversas enfermedades o trastornos asociados con el proteasoma. Los métodos incluyen administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o composición del mismo, a un mamífero, tal como un ser humano que tiene una enfermedad o trastorno asociados con el proteasoma. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad suficiente para prevenir, aliviar o mejorar cualquier fenómeno, tal como una causa o síntoma, que se sabe en la técnica que está asociado con la enfermedad o el trastorno.

Las enfermedades o trastornos (estados físicos anómalos) que pueden tratarse pueden estar asociados con actividades o bien normales o bien anómalas del proteasoma, tal como la regulación de la apoptosis. Se conocen numerosas enfermedades o trastornos que están asociados con el proteasoma o que se tratan de manera deseada mediante la inducción de apoptosis, e incluyen, por ejemplo, diversos cánceres y tumores incluyendo aquellos asociados con la piel, próstata, colorrectal, páncreas, riñón, ovario, mama, hígado, lengua, pulmón y los tejidos del músculo liso. Los tumores preferidos que pueden tratarse con inhibidores de proteasomas incluyen, pero no se limitan a tumores hematológicos, tales como, por ejemplo, leucemias, linfomas, linfoma no Hodgkin, mieloma, mieloma múltiple, así como tumores sólidos tales como, por ejemplo, tumores colorrectales, de mama, próstata, pulmón y páncreas. Con el fin de provocar efectos terapéuticos, los inhibidores de proteasomas pueden administrarse a los pacientes como agentes individuales o en combinación con uno o más agentes antitumorales o anticancerígenos y/o radioterapia. Ejemplos de otros agentes antitumorales o anticancerígenos que pueden administrarse de manera ventajosa concomitantemente con un inhibidor de proteasomas incluyen pero no se limitan a, adriamicina, daunomicina, metotrexato, vincristina, 6-mercaptopurina, arabinósido de citosina, ciclofosfamida, 5-FU, hexametilmelamina, carboplatino, cisplatino, idarubicina, paclitaxel, docetaxel, topotecán, irinotecán, gemcitabina, L-PAM, BCNU y VP-16. Se conocen bien en la técnica métodos para determinar la apoptosis *in vitro* y existen kits disponibles comercialmente. Véase, por ejemplo, el ensayo homogéneo de caspasa-3/7 Apo-ONE™ de Promega Corporation, Madison WI, EE.UU. (Boletín Técnico nº 295, revisado 2/02, Promega Corporation).

Otras enfermedades o trastornos asociados con el proteasoma incluyen la proteólisis acelerada o potenciada que se produce en los músculos con atrofia, tal como está asociado con frecuencia con la activación de un proceso que requiere ATP no lisosomal en el que participa la ubiquitina. La proteólisis acelerada o potenciada puede ser el resultado de cualquiera de numerosas causas incluyendo septicemia, quemaduras, traumatismo, cáncer, infección, enfermedades neurodegenerativas tales como distrofia muscular, acidosis o lesiones neurales/medulares, uso de corticosteroides, fiebre, estrés e inanición. Los compuestos de la invención pueden someterse a prueba para determinar la inhibición de la disminución del tono muscular mediante cualquier procedimiento diverso conocido en la técnica tal como midiendo la excreción urinaria del aminoácido modificado 3-metilhistidina (véase, por ejemplo, Young, *et al.*, Federation Proc., 1978, 37, 229).

Los compuestos de la presente invención pueden usarse además para tratar o prevenir enfermedades o trastornos asociados con la actividad de NF- κ B incluyendo por ejemplo, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y trastornos inflamatorios que resultan, por ejemplo, del rechazo de un trasplante, artritis, infección, enfermedad inflamatoria del intestino, asma, osteoporosis, osteoartritis, psoriasis, reestenosis y enfermedades autoinmunitarias. En consecuencia, un procedimiento que impide la activación de NF- κ B en pacientes que padecen una enfermedad de este tipo sería beneficioso terapéuticamente. La inhibición de la actividad de NF- κ B puede medirse un ensayo de unión a ADN tal como el descrito en Palombella, *et al.*, Cell, 1994, 78, 773.

Los expertos en la técnica pueden identificar fácilmente los individuos que son propensos o que se sospecha que padecen tales enfermedades o trastornos usando técnicas de diagnóstico convencionales.

Ejemplo A

Ensayo para determinar la actividad de tipo quimotripsina del proteasoma de eritrocitos humanos (PEH) 20S

Se sometió a ensayo la actividad de tipo quimotripsina del proteasoma de los compuestos de la invención según el siguiente procedimiento.

En placas de microtitulación de 96 pocillos, se sembró proteasoma de eritrocitos humanos (PEH) 20S, adquirido de Immatics Biotechnologies Inc., Tubingen, Alemania a 0,2 μ g/ml (sitios catalíticos aproximadamente 0,6 nM) en tampón tris 20 mM-SDS al 0,04%. Se añadió un sustrato fluorimétrico Suc-LLVY-AMC (succinil-Leu-Leu-

ES 2 330 008 T3

Val-Tyr-7-amido-4-metilcumarina), adquirido de Sigma Inc., St. Louis, MO, EE.UU., hasta una concentración final de 100 μM a partir de una disolución madre de 10 mM en dimetilsulfóxido. Los volúmenes de reacción eran de 100 μl por pocillo. Tras incubar durante diversos periodos de tiempo a 37°C, se determinó la concentración de AMC (aminometilcumarina) libre en un lector de microplacas Perkin Elmer HTS 7000 Plus, excitación a 370 nM y emisión a 465 nM. Se determinó la actividad del proteasoma en condiciones en las que la hidrólisis del sustrato aumentó linealmente con el tiempo y el cambio en la señal de fluorescencia era proporcional a la concentración de AMC libre.

10 Ejemplo B

Ensayo para determinar la actividad de α -quimotripsina

En placas de microtitulación de 96 pocillos, se sembró α -quimotripsina bovina, adquirida de Sigma Inc., a 10 ng/ml (sitios catalíticos aproximadamente 2 pM) en tampón Hepes 50 mM-NaCl 0,5 M. Se añadió un sustrato fluorimétrico Suc-AAPF-AMC (succinil-Ala-Ala-Pro-Phe-7-amido-4-metilcumarina), adquirido de Sigma Inc., St. Louis, MO, EE.UU. hasta una concentración final de 25 μM a partir de una disolución madre de 10 mM en dimetilsulfóxido. Los volúmenes de reacción eran de 100 μl por pocillo. Tras incubar durante diversos periodos de tiempo a temperatura ambiente, se determinó la concentración de AMC libre en un lector de microplacas Perkin Elmer HTS 7000 Plus, excitación a 370 nM y emisión a 465 nM. Se determinó la actividad de α -quimotripsina en condiciones en las que la hidrólisis del sustrato aumentó linealmente con el tiempo y el cambio en la señal de fluorescencia era proporcional a la concentración de AMC libre.

25 Ejemplo C

Determinación de valores de CI_{50} para los inhibidores de PEH y α -quimotripsina

Los valores de CI_{50} se definen normalmente como la concentración de un compuesto necesaria para producir una inhibición del 50% de la actividad de la enzima. Los valores de CI_{50} son indicadores útiles de la actividad de un compuesto para su uso designado. Los inhibidores de proteasomas de la invención pueden considerarse activos si tienen valores de CI_{50} inferiores a aproximadamente 1 micromolar para la inhibición del proteasoma de eritrocitos humanos (PEH). En algunas realizaciones, los inhibidores muestran cierta especificidad para PEH y la razón de la CI_{50} para la inhibición de α -quimotripsina bovina frente a la CI_{50} para la inhibición de PEH, es decir, CI_{50} (α -quimotripsina) / CI_{50} (PEH), es superior entonces a aproximadamente 100.

Se determinó la inhibición de la actividad de tipo quimotripsina de PEH y de α -quimotripsina bovina incubando la enzima con diversas concentraciones de supuestos inhibidores durante 15 minutos a 37°C (o temperatura ambiente para α -quimotripsina) antes de la adición del sustrato. Se evaluó cada condición experimental por triplicado, y se realizaron experimentos duplicados para los inhibidores descritos en el presente documento.

Los compuestos de la presente invención se consideran activos en el ensayo identificado anteriormente si sus valores de CI_{50} para la inhibición de PEH son inferiores a 1000 nanoMolar. Preferiblemente, los compuestos de la presente invención tendrán valores de CI_{50} para la inhibición de PEH inferiores a 100 nanoMolar. Más preferiblemente, los compuestos de la presente invención tendrán valores de CI_{50} para la inhibición de PEH inferiores a 10 nanoMolar. Los compuestos de la presente invención han demostrado, en el ensayo identificado anteriormente, valores de CI_{50} para la inhibición de PEH inferiores a 1000 nanoMolar.

50 Ejemplo D

Ensayo celular para determinar la actividad de tipo quimotripsina del proteasoma en la línea celular Molt-4

Se sometió a ensayo la actividad de tipo quimotripsina del proteasoma en células Molt-4 (leucemia humana) según el siguiente procedimiento. Se ha publicado previamente una breve descripción del método (Harding *et al.*, J. Inmunol., 1995, 155, 1767).

Se lavaron las células Molt-4 y se resuspendieron en solución salina tamponada con HEPES (KCl 5,4 mM, NaCl 120 mM, glucosa 25 mM, MgSO_4 1,5 mM, piruvato de Na 1 mM, Hepes 20 mM) y se sembraron en placas blancas de microtitulación de 96 pocillos hasta una concentración final de 6×10^6 células/ml. Entonces se añadieron diversas concentraciones de inhibidor de proteasomas 5X (o diluidas con DMSO para los controles), preparadas a partir de disoluciones en DMSO 250X diluyendo 50 veces usando solución salina tamponada con HEPES, a la placa hasta una concentración 1X final. Tras incubación durante 15 minutos a 37°C, se añadió un sustrato fluorimétrico permeable a las células (MeOSuc-FLF-AFC) (metoxisuccinil-Phe-Leu-Phe-7-amido-4-trifluorometilcumarina) adquirido de Enzyme Systems Products, número de catálogo AFC-88, a cada pocillo a una concentración final de 25 μM a partir de una disolución madre de 20 mM en DMSO. Los volúmenes de reacción eran de 100 μl por pocillo.

ES 2 330 008 T3

Se monitorizó la concentración de AFC libre cada 1,5 min. durante 30 min. (22 ciclos) en un lector de placas Polastar Optima, BMG Labtechnologies, usando una longitud de onda de excitación de 390 nm y una longitud de onda de emisión de 520 nm. Se determinó la actividad del proteasoma en condiciones en las que la hidrólisis del sustrato aumentó linealmente con el tiempo y el cambio en la señal fluorescente era proporcional a la concentración de AFC libre.

Ejemplo E

10 *Determinación de valores de CE₅₀ para inhibidores de proteasomas en la línea celular Molt-4*

Los valores de CE₅₀ se definen normalmente como la concentración de un compuesto requerida para producir una inhibición de la actividad de la enzima intermedia entre la respuesta mínima y la máxima (0% y 85-90% respectivamente para este ensayo). Los valores de CE₅₀ son indicadores útiles de la actividad de un compuesto para su uso designado. Los compuestos de la invención pueden considerarse activos si tienen una CE₅₀ inferior a aproximadamente 10 micromolar.

Se determinó la inhibición de la actividad de tipo quimotripsina del proteasoma en células Molt-4 incubando células con diversas concentraciones de supuestos inhibidores durante 15 minutos a 37°C antes de la adición del sustrato. Se evaluó cada condición experimental por triplicado, y se realizaron experimentos duplicados para los inhibidores descritos en el presente documento.

Los compuestos de la presente invención se consideran activos en el ensayo identificado anteriormente si sus valores de CE₅₀ para la inhibición del proteasoma en MOLT-4 son inferiores a 10 microMolar. Preferiblemente, los compuestos de la presente invención tendrán valores de CE₅₀ para la inhibición del proteasoma en MOLT-4 inferiores a 2 microMolar. Más preferiblemente, los compuestos de la presente invención tendrán valores de CE₅₀ para la inhibición del proteasoma en MOLT-4 inferiores a 200 nanomolar. Los compuestos de la presente invención han demostrado, en el ensayo identificado anteriormente, valores de CE₅₀ para la inhibición del proteasoma en células MOLT-4 inferiores a 10 microMolar.

Ejemplo F

35 *Ensayo para determinar la actividad tipo tripsina del proteasoma*

Puede someterse a ensayo la actividad tipo tripsina del proteasoma humano tal como se describió anteriormente con las siguientes modificaciones. Pueden llevarse a cabo las reacciones en tampón Tris-glicerol (pH 9,5) complementado con 2-mercaptoetanol 1 mM, y el sustrato puede ser un sustrato fluorogénico tal como benciloxycarbonil--Phe--Arg--AMC (100 μM).

Tras incubar durante diversos periodos de tiempo a 37°C, puede determinarse la concentración de AMC libre en un espectrofluorímetro Fluoroskan II con un filtro de excitación de 390 nm y un filtro de emisión de 460 nm. Puede determinarse la actividad de proteasa en condiciones en las que la hidrólisis del sustrato aumenta linealmente con el tiempo y el cambio en la fluorescencia es proporcional a la concentración de AMC libre.

Ejemplo G

50 *Inhibición in vivo de la degradación celular del músculo*

Puede determinarse el efecto de los inhibidores sobre la atrofia con pérdida de peso del músculo sóleo en ratas jóvenes mediante, por ejemplo, los procedimientos descritos en Tischler, Metabolism, 1990, 39, 756. Por ejemplo, a ratas Sprague-Dawley hembras jóvenes (80-90 g) puede ponérseles una escayola en la cola, suspenderse sus extremidades traseras tal como se describe en Jaspers, *et al.*, J. Appl. Physio., 1984, 57, 1472. Pueden elevarse las extremidades traseras del animal por encima del suelo de la caja, alojándose cada animal individualmente. Los animales pueden tener libre acceso a alimentos y agua, y pueden pesarse en el momento de la suspensión y en el momento de la terminación. Durante el periodo de suspensión, pueden inspeccionarse los animales diariamente para garantizar que sus patas no están tocando el suelo de la jaula, y que no hay hinchazón de la cola debido a la escayola.

60 *Diseño experimental-Parte 1*

Cada experimento puede comenzar con la suspensión de 20 ratas que se dividen aleatoriamente en 4 grupos de 5 animales cada uno. El grupo A puede suspenderse durante 2 días, proporcionando datos de nivel inicial para aproximar el tamaño del músculo sóleo en otros animales suspendidos durante tiempos más largos. Pueden compararse los pesos corporales promedio para los grupos al principio del estudio y usarse como un factor de corrección para las diferencias de tamaño corporal. El grupo B puede ser un segundo grupo control en el que se ha tratado el sóleo de una extremidad con una disolución acuosa de mersalilo tras dos días de pérdida de peso, para demostrar la capacidad

ES 2 330 008 T3

para ralentizar la atrofia muscular durante la pérdida de peso, para cada grupo de animales. A los 2 días después del comienzo de la pérdida de peso, puede inyectarse una disolución acuosa de mersalilo (200 nM, 4 μ l/100 g de peso corporal inicial) en un sóleo. Puede inyectarse en el músculo contralateral un volumen similar de solución salina al 0,9% (“vehículo”). Pueden mantenerse los animales con el tranquilizante Innovar-vet (10 μ l /100 g de peso corporal) durante el procedimiento de inyección *in situ*. Tras las inyecciones, pueden suspenderse los animales durante 24 horas adicionales y puede extirparse el sóleo. Pueden usarse los grupos C y D para cada experimento para someter a prueba cada una de dos realizaciones diferentes de los compuestos dados a conocer. Pueden tratarse los animales como en el grupo B, excepto porque puede inyectarse inhibidor de proteasomas 1 mM, contenido en dimetilsulfóxido (DMSO), en el sóleo de una pata y DMSO únicamente en el sóleo contralateral. Por tanto, cada experimento consiste en dos grupos control y en someter a prueba los inhibidores de proteasomas de la invención. La finalización de cinco experimentos de este tipo con diferentes pares de inhibidores proporciona un valor “n” de 10 para someter a prueba cada inhibidor y puede someterse a prueba cada uno en dos remesas de animales diferentes.

15 *Procesamiento del músculo sóleo-Parte 1*

Tras sacrificarse el animal, puede extirparse el sóleo, quitarle la grasa y el tejido conjuntivo y pesarse con cuidado. Entonces, puede homogeneizarse el músculo en ácido tricloroacético (TCA) al 10% y sedimentarse mediante centrifugación la proteína precipitada. Entonces, puede lavarse el sedimento una vez con TCA al 10% y una vez con etanol:éter (1: 1). Puede solubilizarse el sedimento final en 4 ml de hidróxido de sodio 1 N. Entonces, puede analizarse la muestra para determinar el contenido en proteínas mediante el procedimiento de Biuret, usando albúmina como patrón.

25 *Análisis de datos-Parte 1*

Puede examinarse el efecto de los inhibidores sobre el contenido total en proteínas musculares fundamentalmente mediante comparación por parejas con el músculo contralateral sin tratar. Puede calcularse la razón de contenido y entonces analizarse estadísticamente mediante el análisis de la varianza (“ANOVA”). La pata izquierda puede ser siempre la pata tratada de modo que las razones de contenido en proteínas pueden compararse también con los animales control sin tratar. De esta manera, puede mostrarse una diferencia significativa comparando el contenido en proteínas de las dos patas, así como la eficacia relativa de los inhibidores sometidos a prueba. También puede realizarse una prueba de la t de Student para datos emparejados para determinar el efecto de cada tratamiento separado. Los datos del control no tratado también proporcionan una estimación del contenido en proteínas del día 2. Esto permite una aproximación de los cambios de proteínas durante las 24 horas de tratamiento para cada uno de los grupos B, C y D.

40 *Diseño experimental-Parte 2*

Cada experimento puede consistir en 10 animales, sometiéndose a prueba grupos de 5 animales con uno de los inhibidores para determinar su efecto sobre la síntesis de proteínas. No son necesarios animales control para este aspecto del estudio ya que el músculo contralateral tratado con DMSO sirve como control emparejado para el músculo tratado con inhibidor. Puede inyectarse a cada grupo tal como se describió para los grupos C y D en la parte 1. Veinticuatro horas después del tratamiento *in situ*, puede analizarse la tasa fraccional de síntesis de proteínas en los dos músculos sóleo. Puede inyectarse en cada músculo una solución salina al 0,9% (3,5 μ l/100 g de peso corporal final) que contiene ³H-fenilalanina (50 mM; μ Ci/ml). Quince minutos después, pueden extirparse los dos tercios centrales del músculo y puede procesarse el músculo tal como se describe a continuación.

50 *Procesamiento del músculo sóleo-Parte 2*

En primer lugar, puede lavarse el músculo durante 10 minutos con solución salina al 0,84% que contiene cicloheximida 0,5 mM, para terminar la síntesis de proteínas, y cicloleucina 20 mM, para atrapar la fenilalanina en la célula. Entonces, puede homogeneizarse el músculo en 2,5 ml de ácido perclórico al 2% enfriado con hielo. Puede sedimentarse mediante centrifugación la proteína precipitada. Puede tomarse una alícuota del sobrenadante para recuento por centelleo líquido y puede procesarse otra alícuota para examinar la conversión de fenilalanina en fenilalanina para determinar fluorométricamente la concentración de fenilalanina soluble. Véase, por ejemplo, Garlick, *et al.*, Brochert. J., 1980, 192, 719. Estos valores pueden proporcionar la actividad específica intracelular. Puede determinarse la actividad específica de fenilalanina en la proteína muscular tras hidrolizar la proteína mediante calentamiento en HCl 6 N. Pueden solubilizarse en tampón los aminoácidos liberados. Puede tomarse una alícuota para recuento por centelleo líquido y otra para el análisis de fenilalanina en cuanto a la fracción de sobrenadante. Puede calcularse la tasa fraccional de síntesis de proteínas como: actividad específica de proteína /actividad específica intracelular. veces.tiempo.

65

Análisis de datos-Parte 2

Los análisis de la síntesis de proteínas pueden ser de manera emparejada para cada inhibidor. Las comparaciones con la prueba t de Student para datos emparejados de los músculos contralaterales pueden determinar si existe cualquier efecto del inhibidor sobre la síntesis de proteínas. Puede calcularse aproximadamente la degradación de proteínas como la tasa fraccional de síntesis de proteínas (de la parte 2) más la tasa fraccional de acumulación de proteínas (de la parte 1), en la que la pérdida de proteínas produce un valor negativo para la acumulación de proteínas.

Cualitativamente, la capacidad de los inhibidores para ralentizar la pérdida de proteínas sin afectar a la síntesis de proteínas indica una ralentización de la degradación de proteínas.

Ejemplo H

15 *Investigación in vivo de la actividad antitumoral**Materiales*

Los inhibidores de proteasomas usados para estudios *in vivo* pueden formularse en un medio apropiado para la administración intravenosa (i.v.) u oral (v.o.). Por ejemplo, para la administración i.v., pueden administrarse los compuestos disueltos en NaCl al 0,9% o en mezclas de NaCl al 0,9%, Solutol HS15 y dimetilsulfóxido, por ejemplo en la razón de 87:10:3 (v:v:v), respectivamente.

25 *Líneas celulares*

Pueden usarse las siguientes líneas celulares de tumores humanos y murinos de diferente origen histológico para someter a prueba la actividad antitumoral de los compuestos de la invención: H460 (humano, pulmón), A2780 (humano, ovario), PC-3 (humano, próstata), LoVo (humano, colon), HCT116 (humano, colon), BXPC3 (humano, pancreático), PANC-1 (humano, pancreático), MX-1 (humano, de mama), MOLT (humano, leucemia), mieloma múltiple (humano, mieloma), YC8 (murino, linfoma), L1210 (murino, leucemia), 3LL (murino, pulmón).

35 *Especies animales*

Se adquieren ratones inmunocompetentes o inmunosuprimidos de 5-6 semanas de fuentes comerciales, por ejemplo de Harlan (Correzzana, Mi Italia). Se mantienen ratones CD1 nu/nu en condiciones estériles; se usan jaulas esterilizadas, lechos, alimento y agua acidificada.

40 *Implantación y crecimiento de células tumorales*

Pueden trasplantarse de manera subcutánea (s.c.) modelos de tumor sólido de diferente histotipo (pulmón, ovario, mama, próstata, pancreático, colon) en la región axilar de ratones inmunocompetentes (modelos murinos) o en ratones inmunosuprimidos (modelos humanos). Pueden adaptarse líneas celulares de tumor humano obtenidas originalmente de la ATCC, para que crezcan "*in vivo*" como tumor sólido a partir de un "cultivo *in vitro*".

Pueden trasplantarse modelos de tumores hematológicos humanos o murinos en diferentes sitios (i.v., i.p., i.c. o s.c.) en ratones inmunocompetentes (tumores murinos) o en ratones inmunosuprimidos (modelos de leucemia, linfoma y mieloma humanos), según su mayor prendimiento del tumor.

55 *Tratamiento farmacológico*

Se aleatorizan los ratones que portan tumores sólidos (estadificados) o hematológicos en grupos experimentales (10 ratones/grupo). Para los tumores sólidos, se considera un peso promedio del tumor de 80-100 mg para cada grupo para iniciar el tratamiento; se descartan los ratones con los tumores más pequeño y más grande.

Se asignan aleatoriamente los grupos experimentales al tratamiento farmacológico y al grupo control. Pueden tratarse los animales por vía i.v. o por vía oral, dependiendo de la biodisponibilidad oral con los compuestos tras diferentes esquemas de tratamiento: administración i.v. semanalmente o dos veces a la semana o mediante administración oral diaria.

En los modelos de tumores sólidos, puede comenzarse el tratamiento farmacológico cuando el tamaño del tumor oscila entre 80-100 mg tras el trasplante del tumor (día 0).

Pueden administrarse los compuestos en un volumen de 10 ml/kg de peso corporal/ratón en el disolvente apropiado.

ES 2 330 008 T3

Parámetros de actividad antitumoral

Pueden evaluarse los siguientes parámetros para la evaluación de la actividad antitumoral:

- 5 - crecimiento de tumor sólido primario; en cada ratón se monitoriza mediante la medición con calibrador dos veces a la semana;
- tiempo de supervivencia de los ratones tratados en comparación con los ratones control
- 10 - evaluación del peso corporal dos veces a la semana de los ratones individuales.

Se evalúa la inhibición del crecimiento del tumor, %IPT (porcentaje de inhibición del crecimiento de tumor primario en comparación con grupos control tratados con vehículo) o la inhibición relativa del crecimiento del tumor, IRPT% en el caso de tumores estadificados, una semana después del último tratamiento farmacológico y puede calcularse el peso del tumor (PT) tal como sigue:

$$PT = 1/2 ab^2$$

20 en la que a y b son los diámetros largo y corto de la masa del tumor en mm.

Puede determinarse la actividad antitumoral como la inhibición del peso del tumor (%IPT), que se calcula según la fórmula:

$$25 \quad \%IPT = 100 - \frac{PT \text{ medio de los ratones tratados}}{PT \text{ medio de los ratones control}} \times 100$$

30 Se evalúa el %IRPT (porcentaje relativo de inhibición del crecimiento de tumor primario en comparación con los grupos control tratados con vehículo) una semana después del último tratamiento farmacológico según la siguiente fórmula:

$$35 \quad \%IRPT = 100 - \frac{VR \text{ medio de los ratones tratados}}{VR \text{ medio de los ratones control}} \times 100$$

40 en la que $VR = \frac{Vt \text{ (peso del tumor en el día t)}}{Vo \text{ (peso inicial del tumor al comienzo del tratamiento)}}$

45 Puede calcularse el porcentaje de regresión del tumor como regresiones en cuanto al peso relativo del tumor, determinadas como peso del tumor un día dado dividido entre el peso inicial del tumor al comienzo del experimento.

50 En modelos de tumores hematológicos, puede determinarse la actividad antitumoral como el aumento en porcentaje de la mediana del tiempo de supervivencia de los ratones expresado como la razón (%T/C) de la mediana del tiempo de supervivencia del grupo tratado (T) con respecto a la del grupo control (C). Se excluyen los animales que están libres de tumor al final del experimento (60 días tras el trasplante) de los cálculos y se consideran como supervivientes a largo plazo (SLP).

Evaluación de la toxicidad en ratones que portan tumores

55 Puede evaluarse diariamente la toxicidad basándose en los hallazgos macroscópicos de la autopsia y la pérdida de peso. Se considera que los ratones han muerto debido a toxicidad cuando se produce la muerte antes de la muerte de los animales control tratados con vehículo o cuando se observan una pérdida de peso corporal (> 20%), y/o una reducción del tamaño del bazo y del hígado significativas.

60 Se evalúa el %CPC (% de cambio de peso corporal) tal como sigue: $100 - (\text{peso corporal medio de los ratones un día dado} / \text{peso corporal medio al comienzo del tratamiento}) \times 100$. Se determina este valor una semana después del último tratamiento con el compuesto de prueba.

65

Ejemplo K

Viabilidad in vitro de las células

5 Pueden determinarse los valores de CI_{50} que miden la viabilidad *in vitro* de las células en presencia de compuestos de prueba según el siguiente procedimiento. Pueden sembrarse células en placas de 96 pocillos a densidades variables y entonces someterse a ensayo usando el ensayo de viabilidad de calceína-AM tras 24 horas para determinar la densidad final óptima para cada tipo celular. Entonces pueden sembrarse las células en placas de 96 pocillos a la densidad determinada en 100 μ l de un medio celular apropiado conocido por un experto en la técnica.

10 Pueden prepararse diluciones en serie de los compuestos de prueba de modo que las concentraciones sean el doble de la concentración deseada que va a evaluarse. Cuando se añaden entonces 100 μ l de la dilución a las células sembradas en 100 μ l de medio, puede obtenerse una concentración final de, por ejemplo, 0, 11,7, 46,9, 187,5, 375 y 750 nM. Pueden añadirse los compuestos a las placas de tres a cuatro horas tras sembrarse las células, entonces pueden incubarse las placas a 37°C para el punto de tiempo deseado (por ejemplo, uno, dos o tres días).

15 Pueden llevarse a cabo ensayos de viabilidad de calceína-AM en los puntos de tiempo deseados, tal como sigue. Pueden aspirarse los medios usando un colector y placa metálica para dejar aproximadamente 50 μ l/pocillo. Pueden lavarse los pocillos tres veces con 200 μ l de DPBS, aspirando cada vez con el colector para dejar 50 μ l/pocillo. Puede prepararse una disolución 8 μ M de calceína-AM en DPBS y pueden añadirse 150 μ l a cada pocillo. Entonces, pueden incubarse las placas a 37°C durante 30 minutos. Tras la incubación, puede aspirarse la calceína con el colector y pueden lavarse las células con 200 μ l de DPBS como antes. Tras una aspiración final, puede medirse la fluorescencia usando un lector de placas de fluorescencia Cytofluor 2300. Los controles negativos pueden contener medios y no contener células, y pueden llevarse a cabo los experimentos por triplicado.

25

Ejemplo L

Experimentos cinéticos in vitro

30 Pueden someterse a prueba los compuestos de la invención para determinar la actividad inhibidora del proteasoma usando un protocolo descrito en Rock, *et al.*, Cell, 1994, 78, 761. Según este procedimiento, las constantes de disociación (K_i) para el equilibrio establecido cuando interaccionan el proteasoma y un compuesto de prueba para formar un complejo. Pueden llevarse a cabo las reacciones usando proteasoma 20S activado con SDS de músculo de conejo, y el sustrato del proteasoma puede ser Suc-LLVY-AMC.

35

Ejemplo M

40 *Inhibición de la activación de NF- κ B*

Pueden someterse a prueba los compuestos de la invención para inhibir la actividad de NF- κ B llevando a cabo el ensayo descrito en Palombella, *et al.*, Cell, 1994, 78, 773). Por ejemplo, pueden estimularse células de osteocarcinoma MG63 mediante tratamiento con TNF- α durante tiempos designados. Pueden prepararse extractos de células completas y analizarse mediante ensayos de cambio de la movilidad electroforética usando la sonda PRDII del promotor del gen de IFN- β humano.

45

Ejemplo N

50 *Actividad de los compuestos*

Usando los ensayos del ejemplo C y el ejemplo E anteriores, la siguiente tabla F-1 demuestra la utilidad de los compuestos de la invención para la inhibición del proteasoma. En las siguientes tablas, para la inhibición de PEH, ejemplo C, los compuestos de la presente invención con un “+” son inferiores a 1000 nM; los compuestos de la presente invención con un “++” son inferiores a 100 nM y los compuestos de la presente invención con un “+++” son inferiores a 10 nM en la CI_{50} para la inhibición de PEH. En las siguientes tablas, para la inhibición de MOLT4, ejemplo E, los compuestos de la presente invención con un “+” son inferiores a 10000 nM; los compuestos de la presente invención con un “++” son inferiores a 2000 nM y los compuestos de la presente invención con un “+++” son inferiores a 200 nM en la CE_{50} para la inhibición de PEH. Cuando aparece “>+” la actividad era superior a los límites del ensayo. Cuando no está representado ningún valor de CI_{50} ni ningún valor de CE_{50} , los datos han de determinarse aún.

60

65

ES 2 330 008 T3

N° de ejemplo	PEH (CI ₅₀)	MOLT4 (CE ₅₀)
5	D.1.1	+++
	D.1.2	++
	D.1.3	++
10	D.1.4	+++
	D.1.5	++
	D.1.6	++
15	D.1.7	+
	D.1.8	++
20	D.1.9	
	D.1.10	++
	D.1.11	>+
25	D.1.12	++
	D.1.13	+
	D.1.14	>+
30	D.2	+++
	D.2.1	++
35	D.2.2	>+
	D.2.3	+++

40

45

50

55

60

65

ES 2 330 008 T3

	D.2.4	+++	+++
5	D.2.5	+++	++
	D.2.6	++	+
	D.2.7	+++	+++
10	D.2.8	++	+++
	D.2.9	+++	+++
	D.2.10	+++	+++
15	D.3.1	+++	+++
	D.3.2	+++	+++
20	D.3.3	+++	++
	D.3.7	+++	+++
	D.3.8	+++	+++
25	D.3.11	+++	+++
	D.3.12	+++	+++
	D.3.15	+++	+++
30	D.3.24	+++	+++
	D.3.26	+++	+++
35	D.3.27	+++	+++
	D.3.29	+++	+++
	D.3.31	++	++
40	D.3.32	+++	+++
	D.3.34	+++	+++
45	D.3.36	+++	+++
	D.3.37	+++	+++
	D.3.38	+++	+++
50	D.3.39	+++	+++
	D.3.43	+++	+++
	D.3.49	+++	++
55	D.3.50	+++	+++
	D.3.54	+++	+++
60	D.3.55	+++	+++
	D.3.57	+++	+++
	D.3.58	+++	+++
65	D.3.59	+++	++

ES 2 330 008 T3

	D.3.62	+++	+++
5	D.3.64	+++	+++
	D.3.66	+++	+++
	D.3.67	+++	+++
10	D.3.68	+++	
	D.3.69	+++	
	D.3.70	+++	+++
15	D.3.73	+++	+++
	D.3.75	+++	+++
20	D.3.76	+++	
	D.3.77	+++	
	D.3.78	+++	
25	D.3.80	+++	
	D.3.87	+++	
	D.3.89	+++	
30	D.3.91	+++	+++
	D.3.92	+++	+++
35	D.3.93	+++	+++
	D.3.94	+++	+++
40	D.3.96	+++	+++
	D.3.97	+++	+++
	D.3.102	+++	++
45	D.3.103	+++	++
	D.3.104	+++	++
	D.3.105	+++	++
50	D.3.115	+++	
	D.3.117	+++	+++
55	D.3.119	+++	+++
	D.3.122	+++	+++
	D.3.124	+++	+++
60	D.3.125	+++	+++
	D.3.126	+++	+++
	D.3.128	+++	++
65	D.3.129	+++	+++

ES 2 330 008 T3

	D.3.130	+++	
5	D.3.131	+++	+++
	D.3.132	+++	+++
	D.3.133	+++	++
10	D.3.136	+++	>+
	D.3.137	++	+
	D.3.138	++	++
15	D.3.161	+++	++
	D.3.174	++	+++
20	D.3.175	++	++
	D.3.176	+++	+++
	D.3.177	+++	+++
25	D.3.178	++	+++
	D.3.179	+++	+++
	D.3.180	+++	+++
30	D.3.182	++	++
	D.3.185	+++	+++
35	D.3.186	+++	+++
	D.3.189	+++	+++
	D.3.190	+++	+++
40	D.3.191	+++	+++
	D.3.192	++	+
45	D.4.3	+++	+++
	D.4.4	+++	+++
	D.4.6	++	+++
50	D.4.7	++	+++
	D.4.8	++	+++
	D.4.9	++	+++
55	D.6.3	+++	+++
	D.6.5	+++	+++
60	D.6.8	++	+++
	D.6.9	+++	+++
	D.7.1	+++	+
65	D.7.2	+++	+

ES 2 330 008 T3

	D.7.3	+++	+
5	D.7.4	+++	>+
	D.7.5	+++	++
	D.7.6	+++	>+
10	D.7.7	+++	>+
	D.7.8	+++	>+
15	D.7.11	+++	+
	D.7.12	+++	>+
	D.7.17	+++	++
20	D.7.19	+++	+
	D.7.20	+++	+
	D.7.21	+++	+
25	D.7.23	+++	>+
	D.7.24	+++	++
30	D.7.25	+++	+
	D.7.26	+++	+
	D.7.27	+++	+
35	D.7.28	+++	>+
	D.7.30	++	>+
40	D.7.31	+++	>+
	D.7.32	+++	+
	D.7.33	+++	+
45	D.7.35	+++	>+
	D.7.36	+++	+
	D.7.37	+++	>+
50	D.7.38	+++	++
	D.7.39	+++	+
55	D.7.41	+++	+++
	D.7.60	+++	+
	D.7.61	+++	>+
60	D.8	+++	+++
	D.8.4	++	+++
	D.8.5	+++	+++
65	D.8.6	+++	+++

ES 2 330 008 T3

	D.8.18	++	++
5	D.8.19	+++	+++
	D.8.20	+++	+++
	D.9	+++	+++
10	D.12	+++	+++
	D.16.6	+++	+++
	D.18	+++	+++
15	D.19	+++	+++
	D.24.3	+++	+++
20	D.24.4	+++	+++
	D.24.6	+++	+++
	D.24.8	+++	+++
25	D.24.9	+++	+++
	D.24.10	+++	+++
	D.24.11	+++	+++
30	D.24.12	+++	+++
	D.24.14	+++	+++
35	D.24.15	+++	+++
	D.24.16	+++	+++
	E.1.1	+++	>+
40	E.1.2	+++	+
	E.1.3	+++	++
45	E.1.4	+++	++
	E.1.5	+++	>+
	E.1.6	++	+
50	E.1.7	+++	+
	E.1.8	+++	>+
	E.1.10	+++	
55	E.1.11	+++	++
	E.1.12	+++	>+
60	E.1.13	+++	+
	E.1.14	+++	
	E.1.15	+++	++
65	E.1.16	+++	+++

ES 2 330 008 T3

	E.1.17	+++	+++
5	E.1.18	+++	+++
	E.1.19	+++	++
	E.1.20	+++	+++
10	E.1.21	+++	+++
	E.1.22	+++	>+
	E.1.23	+++	+++
15	E.1.24	+++	+++
	E.1.25	+++	+++
20	E.1.26	+++	+++
	E.1.27	+++	+++
	E.1.28	+++	++
25	E.1.29	+++	++
	E.1.30	+++	+
	E.2.1	+++	+++
30	E.2.2	+++	++
	E.2.3	+++	+
35	E.2.4	+++	>+
	E.2.5	+++	+
	E.2.6	+++	++
40	E.2.7	+++	+
	E.2.8	+++	+
45	E.2.9	+++	++
	E.2.10	+++	>+
	E.2.11	+++	>+
50	E.2.12	+++	+++
	E.2.13	+++	+
	E.2.14	+++	>+
55	E.2.15	+++	>+
	E.2.16	+++	>+
60	E.2.18	+++	+
	E.2.19	+++	+
	E.2.20	+++	+
65	E.2.21	+++	+

ES 2 330 008 T3

	E.2.22	+++	++
5	E.2.23	+++	++
	E.2.24	+++	>+
	E.2.25	+++	+
10	E.2.26	+++	>+
	E.2.27	+++	>+
	E.2.28	+++	>+
15	E.2.29	+++	+
	E.2.31	+++	>+
20	E.2.32	+++	>+
	E.2.33	+++	+
	E.2.34	+++	+
25	E.2.35	+++	>+
	E.2.36	+++	>+
	E.2.37	+++	>+
30	E.2.38	+++	+
	E.2.39	+++	++
35	E.2.40	+++	+
	E.2.41	+++	>+
	E.2.42	+++	>+
40	E.2.45	+++	+++
	E.2.46	+++	++
45	E.2.47	+++	>+
	E.2.48	+++	++
	E.2.49	+++	>+
50	E.2.50	+++	>+
	E.2.51	+++	>+
	E.2.52	+++	+
55	E.2.53	++	>+
	E.2.54	+++	>+
60	E.2.55	+++	+
	E.2.56	+++	+
	E.2.57	+++	+
65	E.2.58	+++	+

ES 2 330 008 T3

	E.2.59	+++	+
5	E.2.60	+++	+
	E.2.61	+++	+
	E.2.62	+++	>+
10	E.2.64	+++	>+
	E.2.65	++	>+
	E.2.66	+++	>+
15	E.2.67	+++	+
	E.2.68	+++	>+
20	E.2.69	+++	>+
	E.2.70	+++	>+
	E.2.75	+++	>+
25	E.2.76	+++	+
	E.2.77	+++	+
	E.2.78	+++	+
30	E.2.79	+++	++
	E.2.80	++	+
35	E.2.81	++	+
	E.3	+++	+++
	E.3.1	+++	+++
40	E.3.2	+++	+++
	E.3.3	+++	+++
45	E.3.4	++	+++
	E.3.5	+++	+++
	E.3.6	+++	+++
50	E.3.7	+++	+++
	E.3.8	+++	+++
	E.3.9	+++	+++
55	E.3.10	+++	+++
	E.4	+++	+++
60	E.4.1	++	++
	E.4.2	++	+++
	E.4.3	+++	+++
65	E.5	+++	+++

ES 2 330 008 T3

	E.5.1	+++	+++
5	E.5.2	+++	+++
	E.5.3	++	++
	E.5.5	+++	+++
10	E.5.6	+++	+++
	E.5.7	+++	+++
	E.5.8	+++	+++
15	E.5.9	+++	+++
	E.5.10	+++	+++
20	E.5.11	+++	+++
	E.5.12	+++	+++
	E.5.13	+++	+++
25	E.5.16	+++	+++
	E.5.17	+++	++
	E.5.18	+++	+++
30	E.5.19	+++	+++
	E.5.20	+++	+++
35	E.5.21	+++	+++
	E.5.22	+++	+++
	E.5.24	+++	++
40	E.5.25	+++	+++
	E.5.26	+++	++
45	E.5.27	+++	+++
	E.5.28	+++	+++
	E.5.29	+++	+++
50	E.5.30	+++	++
	E.5.31	+++	+++
	E.5.32	+++	+++
55	E.5.33	+++	++
	E.5.34	+++	+++
60	E.5.35	+++	+++
	E.5.36	++	++
	E.5.37	+++	+++
65	E.5.40	+++	+++

E. 5. 41	++	+++
F. 1	+++	
F. 2. 1	++	++

Formulaciones farmacéuticas y formas farmacéuticas

Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse en forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones pueden administrarse por una variedad de rutas incluyendo oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular e intranasal, y pueden prepararse de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica.

Esta invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, uno o más de los compuestos de fórmula (I) anteriores en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. En la preparación de las composiciones de la invención, normalmente se mezcla el principio activo con un excipiente, se diluye con un excipiente o se encierra dentro de un portador de este tipo en forma de, por ejemplo, una cápsula, sobre, papel u otro envase. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, portador o medio para el principio activo. Por tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, pastillas, polvos, pastillas para chupar, sobres, cachets, elixires, suspensiones, emulsiones, disoluciones, jarabes, aerosoles (como sólido o en un medio líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta el 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, disoluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

En la preparación de una formulación, puede molerse el compuesto activo para proporcionar el tamaño de partícula adecuado antes de combinarlo con los demás componentes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, puede molerse hasta un tamaño inferior a 200 de malla. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, puede ajustarse el tamaño de partícula mediante molienda para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo de aproximadamente 40 de malla.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato de calcio, alginatos, goma tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes tales como hidroxibenzoatos de metilo y propilo; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes. Las composiciones de la invención pueden formularse de modo que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo tras la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica.

Las composiciones pueden formularse en una forma farmacéutica unitaria, conteniendo cada dosificación desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 100 mg, más habitualmente de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 mg, del principio activo. La expresión "formas farmacéuticas unitarias" se refiere a unidades diferenciadas físicamente adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

El compuesto activo puede ser eficaz en un amplio intervalo de dosificación y generalmente se administra en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Sin embargo, se entenderá que la cantidad del compuesto administrada realmente estará determinada normalmente por un médico, según las circunstancias relevantes, incluyendo el estado que va a tratarse, la vía de administración elegida, el verdadero compuesto administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, se mezcla el principio activo principal con un excipiente farmacéutico para formar una composición de una preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, normalmente el principio activo está disperso uniformemente en la totalidad de la composición de modo que la composición puede subdividirse fácilmente en formas farmacéuticas unitarias igualmente eficaces tales como comprimidos, pastillas y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide entonces en formas farmacéuticas unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen desde, por ejemplo, 0,1 hasta aproximadamente 500 mg del principio activo de la presente invención.

Los comprimidos o pastillas de la presente invención pueden recubrirse o componerse de otro modo para proporcionar una forma farmacéutica, produciendo la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o la

pastilla pueden comprender un componente de dosificación interna y uno de dosificación externa, estando este último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permite que el componente interno pase intacto hacia el duodeno o que se retarde su liberación. Puede usarse una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, incluyendo tales materiales varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que pueden incorporarse los compuestos y las composiciones de la presente invención para la administración por vía oral o mediante inyección incluyen disoluciones acuosas, jarabes aromatizados adecuadamente, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen disoluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos, farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados tal como se describió anteriormente. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por la vía respiratoria nasal u oral para un efecto local o sistémico. Las composiciones en pueden nebulizarse mediante el uso de gases inertes. Las disoluciones nebulizadas pueden aspirarse directamente desde el dispositivo de nebulización o puede conectarse el dispositivo de nebulización a una tienda para mascarillas o un respirador de presión positiva intermitente. Pueden administrarse composiciones en disolución, suspensión o polvo por vía oral o por vía nasal desde dispositivos que suministran la formulación de manera apropiada.

La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que se está administrando, el fin de la administración, tal como profilaxis o terapia, el estado del paciente, el modo de administración, y similares. En aplicaciones terapéuticas, pueden administrarse las composiciones a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Una cantidad adecuada para lograr esto se denomina como "cantidad terapéuticamente eficaz". Las dosis eficaces dependerán del estado patológico que esté tratándose así como del criterio del médico que esté tratando dependiendo de factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, el peso y el estado general del paciente, y similares.

Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en forma de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales o pueden someterse a filtración esterilizante. Las disoluciones acuosas pueden envasarse para su uso como tal o liofilizarse, combinándose la preparación liofilizada con un vehículo acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones de compuesto normalmente estará entre 3 y 11, más preferiblemente será desde 5 hasta 9 y lo más preferiblemente desde 7 hasta 8. Se entenderá que el uso de ciertos de los excipientes, vehículos o estabilizadores anteriores dará como resultado la formación de sales farmacéuticas.

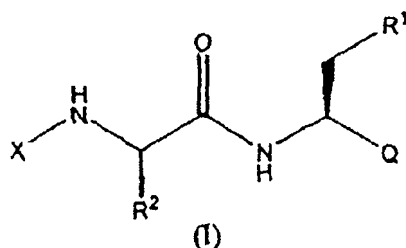
La dosificación terapéutica de los compuestos de la presente invención puede variar según, por ejemplo, el uso particular para el que se hace el tratamiento, el modo de administración del compuesto, la salud y el estado del paciente y el criterio del facultativo médico. La proporción o concentración de un compuesto de la invención en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de varios factores incluyendo la dosificación, características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden proporcionarse en una disolución tampón fisiológica acuosa que contiene de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10% p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos intervalos de dosis típicos son de desde aproximadamente 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ hasta aproximadamente 1 g/kg de peso corporal al día. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis es de desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día. Es probable que la dosificación dependa de variables tales como el tipo y el grado de evolución de la enfermedad o trastorno, el estado de salud global del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su vía de administración. Pueden extrapolarse dosis eficaces a partir de curvas de dosis-respuesta derivadas de sistemas de prueba de modelos con animales o *in vitro*.

En un aspecto alternativo de la presente invención, que no cae dentro del alcance de esta solicitud, pueden proporcionarse kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias, que comprende uno o más envases que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I). Tales kits pueden incluir además, si se desea, uno o más de diversos componentes de kits farmacéuticos convencionales, tales como, por ejemplo, envases con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, envases adicionales, etc., tal como resultará evidente para los expertos en la técnica. También pueden estar incluidas en el kit instrucciones, o bien como prospectos o bien como etiquetas, que indican las cantidades de los componentes que van a administrarse, directrices para la administración y/o pautas para el mezclado de los componentes.

Diversas modificaciones de la invención, además de las descritas en el presente documento, resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior. Tales modificaciones también pretender caer dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



o sal farmacéuticamente aceptable, forma estereoisomérica o tautomérica del mismo, en el que:

R¹ es alquilo C₁-C₈, alquenoilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈ o cicloalquilo C₃-C₇;

R² es H, -(CH₂)_aCH₂NHC(=NR⁴)NH-Y, -(CH₂)_bCH₂CONR⁵R⁶, -(CH₂)_cCH₂N(R⁴)CONH₂, -(CH₂)_dCH(R⁷)NR⁹R¹⁰ o -(CH₂)_eCH(R⁷)ZR⁸;

a, b y c son cada uno, independientemente, 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

d y e son cada uno, independientemente, 0, 1, 2, 3 ó 4;

R⁴ es H o alquilo C₁-C₁₀;

R⁵ y R⁶ son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁-C₁₀, carbociclilo, heterocarbociclilo o un grupo protector de amino;

alternativamente, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocarbociclilo;

R⁷ es H o alquilo C₁-C₁₀;

R⁸ es H, alquilo C₁-C₁₀, alquil-S(=O)₂-, aril-S(=O)₂-, H₂NS(=O)₂-, -SO₃H o un grupo protector;

R⁹ es H, alquilo C₁-C₁₀, carbociclilo o heterocarbociclilo;

R¹⁰ es H, alquilo C₁-C₁₀, carbociclilo, heterocarbociclilo, alquil(C₁-C₁₀)-C(=O)-, alquenoil(C₂-C₁₀)-C(=O)-, alquinil(C₂-C₁₀)-C(=O)-, carbociclil-C(=O)-, heterocarbociclil-C(=O)-, carbociclilalquil-C(=O)-, heterocarbociclilalquil-C(=O)-, alquil(C₁-C₁₀)-S(=O)₂-, carbociclil-S(=O)₂-, heterocarbociclil-S(=O)₂-, carbociclilalquil-S(=O)₂-, heterocarbociclilalquil-S(=O)₂-, alquil(C₁-C₁₀)-NHC(=O)-, carbociclil-NHC(=O)-, heterocarbociclil-NHC(=O)-, carbociclilalquil-NHC(=O)-, heterocarbociclilalquil-NHC(=O)-, alquil(C₁-C₁₀)-OC(=O)-, carbociclil-OC(=O)-, heterocarbociclil-OC(=O)-, carbociclilalquil-OC(=O)-, heterocarbociclilalquil-OC(=O)-, alquil(C₁-C₁₀)-NH-C(=O)-NHS(=O)₂-, carbociclil-NH-C(=O)-NHS(=O)₂-, heterocarbociclil-NH-C(=O)-NHS(=O)₂-, alquil(C₁-C₁₀)-S(=O)₂-NH-C(=O)-, carbociclil-S(=O)₂-NH-C(=O)-, heterocarbociclil-S(=O)₂-NH-C(=O)- o un grupo protector de amino; en el que R¹⁰ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3, R²³;

alternativamente, R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R²³;

Y es H, -CN, -NO₂, -S(=O)₂R¹¹ o un grupo protector de guanidino;

R¹¹ es alquilo C₁-C₆, arilo o NR¹²R¹³;

R¹² y R¹³ son, independientemente, H, alquilo C₁-C₁₀, carbociclilo, heterocarbociclilo o un grupo protector de amino;

alternativamente, R¹² y R¹³ junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocarbociclilo;

Z es O, S, Se o Te;

Q es -B(OH)₂, -B(OR¹⁴)₂ o un éster borónico cíclico en el que dicho éster borónico cíclico contiene desde 2 hasta 20 átomos de carbono, y, opcionalmente, un heteroátomo que puede ser N, S u O;

R¹⁴ es H, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo o aralquilo;

ES 2 330 008 T3

- X es $R^A C(=O)-$, $R^A NHC(=O)-$, $R^A S(=O)_2-$, $R^A OC(=O)-$, $R^A SC(=O)-$ o R^A ;
- R^A es alquilo C_1-C_{20} opcionalmente sustituido con R^{20} ; alquenido C_2-C_{20} opcionalmente sustituido con R^{20} ; alquini-
 5 nilo C_2-C_{20} opcionalmente sustituido con R^{20} ; carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R^{21} ; o heterocar-
 biciclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R^{21} ;
- R^{20} se selecciona del grupo que consiste en:
- 10 -CN, halógeno, haloalquil-, alquilo C_1-C_4 , alquenido C_2-C_4 , alquiniilo C_2-C_4 , $-CO_2H$, $-C(=O)CO_2H$, $-C(=O)$
 NH_2 , $-C(=O)H$, $-S(=O)NH_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo})$, $-N(\text{alquilo})_2$, $-NHC(=O)NH_2$,
 $-NHC(=O)R^{20a}$, $-NHC(=O)OR^{20a}$, $-OR^{20a}$, $-SR^{20a}$, $-S(=O)R^{20a}$, $-S(=O)_2R^{20a}$, $-S(=O)_2-NHR^{20a}$, $-SC(=O)R^{20a}$,
 $-C(=O)R^{20a}$, $-C(=O)NHR^{20a}$, $-C(=O)O-R^{20a}$, $-NHS(=O)_2R^{20a}$, $-NHR^{20b}$, ftalimido, $-(O-\text{alquilo})_r-OH$, $-(O-\text{alquilo})_r-$
 $(O-\text{alquilo})$, $-OR^{20c}$, $-SR^{20c}$, $-O-\text{alquilo}-R^{20c}$, $-S-\text{alquilo}-R^{20c}$, $-S(=O)-R^{20c}$, $-S(=O)_2-R^{20c}$, $-S(=O)_2-NHR^{20c}$,
 15 $-SC(=O)R^{20c}$, $-C(=O)R^{20c}$, $-C(=O)OR^{20c}$, $-C(=O)NHR^{20c}$, carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R^{21} ;
 y heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R^{21} ;
- R^{20a} es alquilo C_1-C_{20} , alquenido C_2-C_{20} o alquiniilo C_2-C_{20} ; en el que dicho alquilo, alquenido o alquiniilo está opcio-
 nalmente sustituido con uno o más de halógeno, OH, CN, alquilo C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 , alcoxi(C_2-C_8)alcoxilo,
 arilo, heteroarilo o $-NHR^{20b}$;
- R^{20b} es un grupo protector de amino;
- R^{20c} es carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R^{22} ; o heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5
 25 R^{22} ;
- R^{21} se selecciona del grupo que consiste en:
- 30 alquilo C_1-C_{20} , alquenido C_2-C_{20} , alquiniilo C_2-C_{20} , $-OR^{21a}$, $-SR^{21a}$, $-CN$, halógeno, haloalquilo, $-NH_2$, $-NH(\text{al-}$
 $\text{quilo})$, $-N(\text{alquilo})_2$, $-NHC(=O)O-\text{alquilo}$, $-NHC(=O)\text{alquilo}$, $-COOH$, $-C(=O)O-\text{alquilo}$, $-C(=O)\text{alquilo}$, $-C(O)$
 H , $-S(=O)-\text{alquilo}$, $-S(=O)_2-\text{alquilo}$, $-S(=O)-\text{arilo}$, $-S(=O)_2-\text{arilo}$, carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5
 R^{22} y heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R^{22} ;
- R^{21a} es H, alquilo C_1-C_{20} , alquenido C_2-C_{20} , alquiniilo C_2-C_{20} , carbociclilo o heterocarbociclilo;
- 35 R^{22} se selecciona del grupo que consiste en:
- alquilo C_1-C_{10} , alquenido C_2-C_{10} , alquiniilo C_2-C_{10} , fenilo, halógeno, haloalquilo, alcoxilo, tioalcoxilo, amino,
 alquilamino, dialquilamino, carboxilo, alquil- $OC(=O)-$, alquil- $C(=O)-$, aril- $OC(=O)-$, alquil- $OC(=O)NH-$, aril-
 40 $OC(=O)NH-$, alquil- $C(=O)NH-$, alquil- $C(=O)O-$, $(\text{alquilo}-O)_r-\text{alquilo}$, $HO-(\text{alquilo}-O)_r-\text{alquil}-$, $-OH$, $-SH$, $-CN$,
 $-N_3$, $-CNO$, $-CNS$, alquil- $S(=O)-$, alquil- $S(=O)_2-$, $H_2NS(=O)-$ y $H_2NS(=O)_2-$;
- R^{23} se selecciona del grupo que consiste en:
- 45 alquilo C_1-C_6 , alquenido C_2-C_6 , alquiniilo C_2-C_6 , F, Cl, Br, I, haloalquilo, $-NH_2$, $-NHR^{23a}$, $-N(R^{23a})_2$, $-N_3$,
 $-NO_2$, $-CN$, $-CNO$, $-CNS$, $-C(=O)OR^{23a}$, $-C(=O)R^{23a}$, $-OC(=O)R^{23a}$, $-N(R^{23a})C(=O)R^{23a}$, $-N(R^{23a})C(=O)OR^{23a}$,
 $-C(=O)N(R^{23a})_2$, ureido, $-OR^{23a}$, $-SR^{23a}$, $-S(=O)-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-S(=O)_2-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-S(=O)-\text{arilo}$,
 $-S(=O)_2-\text{arilo}$, $-S(=O)_2-N(R^{23a})_2$; carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R^{24} ; y heterocarbociclilo op-
 cionalmente sustituido con 1-5 R^{24} ;
- 50 R^{23a} es H o alquilo C_1-C_6 ;
- alternativamente, dos R^{23a} pueden combinarse, junto con el átomo de N al que están unidos, para formar un grupo
 heterocíclico de 5 a 7 miembros; y
- 55 R^{24} se selecciona del grupo que consiste en:
- alquilo C_1-C_4 , alquenido C_2-C_4 , alquiniilo C_2-C_4 , fenilo, halógeno, haloalquilo, alcoxilo, tioalcoxilo, amino,
 alquilamino, dialquilamino, carboxilo, alquil- $OC(=O)-$, alquil- $C(=O)-$, aril- $OC(=O)-$, alquil- $OC(=O)NH-$, aril-
 60 $OC(=O)NH-$, alquil- $C(=O)NH-$, alquil- $C(=O)O-$, $(\text{alquilo}-O)_r-\text{alquilo}$, $HO-(\text{alquilo}-O)_r-\text{alquil}-$, $-OH$, $-SH$, $-CN$,
 $-N_3$, $-CNO$, $-CNS$, alquil- $S(=O)-$, alquil- $S(=O)_2-$, $H_2NS(=O)-$ y $H_2NS(=O)_2-$; y
- r es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10;
- con la condición de que cuando Q es un éster borónico de 1,1,2,2-tetrametiletanodiol, entonces X no es aralquilo-
 65 xicarbonilo;
- con la condición de que cuando Q es un éster borónico de 1,1,2,2-tetrametiletanodiol y R^1 es cicloalquilo, entonces
 R^2 no es $-CH_2CONH_2$; y

ES 2 330 008 T3

con la condición de que cuando X es $R^A C(=O)-$, R^A es un alquilo de cadena lineal C_4-C_{15} sustituido con R^{20} y R^{20} es $-CN$, $-CO_2H$, $-C(=O)O-R^{20a}$, $-NHS(=O)_2R^{20a}$, $-NHC(=O)R^{20a}$, $-NHR^{20b}$ o ftalimido; entonces R^2 no es $-(CH_2)_a CH_2NHC(=NR^4)NH-Y$, en el que Y es H, $-CN$, $-NO_2$ o un grupo protector de guanidino.

- 5
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es alquilo C_1-C_4 .
3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^2 es $-(CH_2)_a CH_2NHC(=NR^4)NH-Y$, $-(CH_2)_b CH_2CONR^5R^6$,
10 $-(CH_2)_c CH_2N(R^4)CONH_2$, $-(CH_2)_d CH(R^7)NR^9R^{10}$ o $-(CH_2)_e CH(R^7)ZR^8$.
4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^2 es $-(CH_2)_a CH_2NHC(=NR^4)NH-Y$.
5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que a es 1, 2, 3 ó 4.
- 15 6. Compuesto según la reivindicación 4, en el que a es 2.
7. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^2 es $-(CH_2)_d CH(R^7)NR^9R^{10}$.
8. Compuesto según la reivindicación 7, en el que d es 0, 1 ó 2.
- 20 9. Compuesto según la reivindicación 7, en el que d es 0.
10. Compuesto según la reivindicación 7, en el que R^9 es H.
- 25 11. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^2 es $-(CH_2)_e CH(R^7)ZR^8$.
12. Compuesto según la reivindicación 11, en el que Z es O.
13. Compuesto según la reivindicación 12, en el que e es 0, 1 ó 2.
- 30 14. Compuesto según la reivindicación 12, en el que e es 0.
15. Compuesto según la reivindicación 1, en el que Q es $B(OH)_2$ o un éster borónico cíclico en el que dicho éster borónico cíclico contiene desde 6 hasta 10 átomos de carbono y contiene al menos un resto cicloalquilo.
- 35 16. Compuesto según la reivindicación 1, en el que Q es éster borónico de biciclohexil-1,1'-diol.
17. Compuesto según la reivindicación 1, en el que Q es éster borónico de 1,2-diciclohexil-etano-1,2-diol.
- 40 18. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X es $R^A NHC(=O)-$.
19. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X es $R^A S(=O)_2-$.
20. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^A es alquilo C_1-C_{14} sustituido con $-(O-\text{alquil})_r-OH$ u
45 $-(O-\text{alquil})_r-(O-\text{alquilo})$, en el que r es 1, 2, 3, 4 ó 5.
21. Compuesto según la reivindicación 20, en el que R^A es alquilo C_1-C_{14} sustituido con $-(O-\text{alquil})_r-OH$,
 $-(O-\text{alquil})_r-(O-\text{alquilo})$, en el que r es 1, 2 ó 3.
- 50 22. Compuesto según la reivindicación 20, en el que R^A comprende al menos un grupo $-CH_2CH_2O-$.
23. Compuesto según la reivindicación 20, en el que R^A es $-CH_2(OCH_2CH_2)_rOCH_3$.
24. Compuesto según la reivindicación 20, en el que R^A es $-CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ o $-CH_2OCH_2CH_2$
55 OCH_3 .
25. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^A es arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido
con 1-5 R^{21} .
- 60 26. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^A es cicloalquilo o heterocicloalquilo cada uno opcionalmente
sustituido con 1-5 R^{21} .
27. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^A es alquilo C_1-C_{20} ; alqueno C_2-C_{20} ; o alquino C_2-C_{20} , cada
uno opcionalmente sustituido con R^{20} .
- 65 28. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^A es alquilo C_1-C_{20} ; alqueno C_2-C_{20} ; o alquino C_2-C_{20} ,
cada uno sustituido con un grupo carbociclilo o un grupo heterocarbociclilo en el que dicho grupo carbociclilo o
grupo heterocarbociclilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R^{21} .

ES 2 330 008 T3

29. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^A es alquilo C₁-C₂₀; alqueno C₂-C₂₀; o alquino C₂-C₂₀, cada uno sustituido con un grupo arilo en el que dicho grupo arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R²¹.

30. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^A es alquilo C₁-C₂₀; alqueno C₂-C₂₀; o alquino C₂-C₂₀, cada uno sustituido con un grupo heteroarilo en el que dicho grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R²¹.

31. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^A es alquilo C₁-C₂₀; alqueno C₂-C₂₀; o alquino C₂-C₂₀, cada uno sustituido con un grupo cicloalquilo en el que dicho grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R²¹.

32. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^A es alquilo C₁-C₂₀; alqueno C₂-C₂₀; o alquino C₂-C₂₀, cada uno sustituido con un grupo heterocicloalquilo en el que dicho grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R²¹.

33. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R² es -CH₂NH-C(=O)OCH₂(C₆H₅).

34. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^A es alquilo C₁-C₂₀; alqueno C₂-C₂₀; o alquino C₂-C₂₀, cada uno opcionalmente sustituido con R²⁰, en el que R²⁰ se selecciona de CN, halógeno, haloalquilo, -CO₂H, -C(=O)CO₂H, -C(=O)NH₂, -C(=O)H, -S(=O)NH₂, -S(=O)₂NH₂, -OH, -SH, -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquilo)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}, ftalimido, -(O-alquilo), -(O-alquil)_r-OH, -(O-alquil)_r-(O-alquilo), -OR^{20c}, -SR^{20c}, -O-alquil-R^{20c}, -S-alquil-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} y -C(=O)NHR^{20c}.

35. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R² es H y X es (O-alquil)-(O-alquil)_r-(alquil C₁-C₁₄)-C(=O)- o HO-(alquil-O)_r-(alquil C₁-C₁₄)-C(=O)-.

36. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X es R^AC(=O)-; R^A es fenilo sustituido con un R²¹; y R²¹ es fenoxilo.

37. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X es R^AC(=O)-, R^A es alquilo C₁-C₄ sustituido con R²⁰ y R²⁰ es arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R²¹.

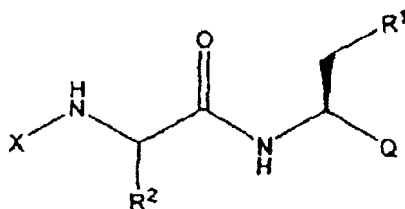
38. Compuesto según la reivindicación 52, cuando la reivindicación 52 es dependiente de la reivindicación 1, en el que arilo está sustituido con al menos un halógeno.

39. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X es R^AC(=O)-; R^A es alquilo C₁-C₁₄ sustituido con R²⁰; y R²⁰ es -OR^{20a} o -OR^{20c}.

40. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X es R^AC(=O)-; R^A es alquilo C₁-C₁₄ sustituido con R²⁰; y R²⁰ es heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-3 R²¹.

41. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X es R^AS(=O)₂- y R^A es alquilo C₃-C₁₆.

42. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula (I):



(I)

o sal farmacéuticamente aceptable, forma estereoisomérica o tautomérica del mismo, en el que:

R¹ es alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈ o cicloalquilo C₃-C₇;

R² es H, -(CH₂)_aCH₂NHC(=NR⁴)NH-Y, -(CH₂)_bCH₂CONR⁵R⁶, -(CH₂)_cCH₂N(R⁴)CONH₂, -(CH₂)_dCH(R⁷)NR⁹R¹⁰ o -(CH₂)_eCH(R⁷)ZR⁸;

ES 2 330 008 T3

a, b y c son cada uno, independientemente, 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

d y e son cada uno, independientemente, 0, 1, 2, 3 ó 4;

- 5 R^4 es H o alquilo C_1-C_{10} ;
- R^5 y R^6 son cada uno, independientemente, H, alquilo C_1-C_{10} , carbociclilo, heterocarbociclilo o un grupo protector de amino;
- 10 alternativamente, R^5 y R^6 junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocarbociclilo;
- R^7 es H o alquilo C_1-C_{10} ;
- R^8 es H, alquilo C_1-C_{10} , alquil-S(=O)₂-, aril-S(=O)₂-, H₂NS(=O)₂-, -SO₃H o un grupo protector;
- 15 R^9 es H, alquilo C_1-C_{10} , carbociclilo o heterocarbociclilo;
- R^{10} es H, alquilo C_1-C_{10} , carbociclilo, heterocarbociclilo, alquil(C_1-C_{10})-C(=O)-, carbocicilil-C(=O)-, heterocarbocicilil-C(=O)-, carbocicilalquil-C(=O)-, heterocarbocicilalquil-C(=O)-, alquil(C_1-C_{10})-S(=O)₂-, carbocicilil-S(=O)₂-, heterocarbocicilil-S(=O)₂-, carbocicilalquil-S(=O)₂-, heterocarbocicilalquil-S(=O)₂-, alquil(C_1-C_{10})-NHC(=O)-, carbocicilil-NHC(=O)-, heterocarbocicilil-NHC(=O)-, carbocicilalquil-NHC(=O)-, heterocarbocicilalquil-NHC(=O)-, alquil(C_1-C_{10})-OC(=O)-, carbocicilil-OC(=O)-, heterocarbocicilil-OC(=O)-, carbocicilalquil-OC(=O)-, heterocarbocicilalquil-OC(=O)- o un grupo protector de amino; en el que R^{10} está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R^{23} ;
- 25 alternativamente, R^9 y R^{10} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocarbociclilo;
- Y es -H, -CN, -NO₂, -S(=O)₂R¹¹ o un grupo protector de guanidino;
- 30 R^{11} es alquilo C_1-C_6 , arilo o NR¹²R¹³;
- R^{12} y R^{13} son, independientemente, H, alquilo C_1-C_{10} , carbociclilo, heterocarbociclilo o un grupo protector de amino; alternativamente, R^{12} y R^{13} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocarbociclilo;
- 35 Z es O, S, Se o Te;
- Q es -B(OH)₂, -B(OR¹⁴)₂ o un éster borónico cíclico en el que dicho éster borónico cíclico contiene desde 2 hasta 20 átomos de carbono, y, opcionalmente, un heteroátomo que puede ser N, S u O;
- 40 R^{14} es H, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo o aralquilo;
- X es R^AC(=O)-, R^ANHC(=O)-, R^AS(=O)₂-, R^AOC(=O)-, R^ASC(=O)- o R^A;
- 45 R^A es alquilo C_1-C_{20} opcionalmente sustituido con R²⁰; alqueno C_2-C_{20} opcionalmente sustituido con R²⁰; alquino C_2-C_{20} opcionalmente sustituido con R²⁰; carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²¹; o heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²¹;
- 50 R^{20} se selecciona del grupo que consiste en: -CN, halógeno, haloalquil-, alquilo C_1-C_4 , alqueno C_2-C_4 , alquino C_2-C_4 , -CO₂H, -C(=O)CO₂H, -C(=O)NH₂, -C(=O)H, -S(=O)NH₂, -S(=O)₂NH₂, -OH, -SH, -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquilo)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}, ftalimido, -(O-alquilo)_t, -O-alquil-OH, -(O-alquil)-OH, -OR^{20c}, -SR^{20c}, -O-alquil-R^{20c}, -S-alquil-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 sustituido con 1-5 R²¹; y heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²¹;
- 55 R^{20a} es alquilo C_1-C_{20} , alqueno C_2-C_{20} o alquino C_2-C_{20} ; en el que dicho alquilo, alqueno o alquino está opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C_1-C_4 , arilo, heteroarilo o -NHR^{20b};
- 60 R^{20b} es un grupo protector de amino;
- R^{20c} es carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²²; o heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²²;
- 65

ES 2 330 008 T3

R²¹ se selecciona del grupo que consiste en:

alquilo C₁-C₂₀, alquenoilo C₂-C₂₀, alquinilo C₂-C₂₀, alcoxilo C₁-C₂₀, tioalcoxilo C₁-C₂₀, -OH, -CN, halógeno, haloalquilo, -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquilo)₂, -NHC(=O)O-alquilo, -NHC(=O)alquilo, -C(=O)O-alquilo, -C(=O)-alquilo, -S(=O)-alquilo, -S(-O)₂-alquilo, -S(=O)-arilo, -S(-O)₂-arilo, carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²²; y heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²²;

R²² se selecciona del grupo que consiste en:

alquilo C₁-C₁₀, alquenoilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, fenilo, halógeno, haloalquilo, alcoxilo, tioalcoxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, alquil-OC(=O)-, alquil-C(=O)-, aril-OC(=O)-, alquil-OC(=O)NH-, aril-OC(=O)NH-, alquil-C(=O)NH-, alquil-C(=O)O-, (alquil-O)_r-alquilo, HO-(alquil-O)_r-alquil-, -OH, -SH, -CN, -N₃, -CNO, -CNS, alquil-S(=O)-, alquil-S(=O)₂-, H₂NS(=O)- y H₂NS(=O)₂-;

R²³ se selecciona del grupo que consiste en:

alquilo C₁-C₆, alquenoilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, F, Cl, Br, I, haloalquilo, -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, ureido, -OR^{23a}, -SR^{23a}, -S(O)₂-(alquilo C₁-C₆), -S(=O)₂-arilo y -S(=O)₂-N(R^{23a})₂;

R^{23a} es H o alquilo C₁-C₆;

alternativamente, dos R^{23a} pueden combinarse, junto con el átomo de N al que están unidos, para formar un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros; y

r es 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10; y

con la condición de que cuando Q es un éster borónico de 1,1,2,2-tetrametiletanol, entonces X no es aralquilo-xicarbonilo;

con la condición de que cuando Q es un éster borónico de 1,1,2,2-tetrametiletanol, y R¹ es cicloalquilo, entonces R² no es -CH₂CONH₂; y

con la condición de que cuando X es R^AC(=O)-, R^A es un alquilo de cadena lineal C₄-C₁₅ sustituido con R²⁰ y R²⁰ es -CN, -CO₂H, -C(=O)O-R^{20a}, -NHS(=O)₂R^{20a}, -NHC(=O)R^{20a}, -NHR^{20b} o ftalimido; entonces R² no es -(CH₂)_aCH₂NHC(=NR⁴)NH-Y, en el que Y es H, -CN, -NO₂ o un grupo protector de guanidino.

43. Compuesto según la reivindicación 42, o sal farmacéuticamente aceptable, forma estereoisomérica o tautomérica del mismo, en el que:

R¹ es 2-propilo;

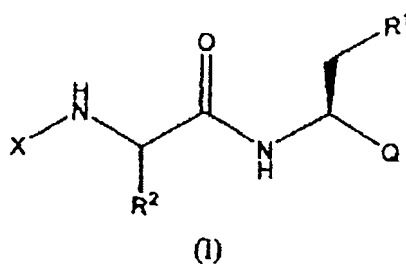
R² es H, -(CH₂)_aCH₂NHC(=NR⁴)NH-Y, -(CH₂)_bCH₂CONR⁵R⁶, -(CH₂)_cCH₂N(R⁴)CONH₂, -(CH₂)_dCH(R⁷)NR⁹R¹⁰ o -(CH₂)_eCH(R⁷)ZR⁸;

Q es -B(OH)₂ o éster borónico de pinanodiol;

X es R^AC(=O)-; y

R^A es alquilo C₄-C₁₆; arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R²¹; o grupo heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-3 R²¹.

44. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula (I):



ES 2 330 008 T3

o sal farmacéuticamente aceptable, forma estereoisomérica o tautomérica del mismo, en el que:

- R¹ es alquilo C₁-C₄;
- 5 R² es -(CH₂)_aCH₂NHC(=NH)NH-Y, -(CH₂)_cCH₂NHCONH₂ o -(CH₂)_dCH(R⁷)NR⁹R¹⁰;
- a es 1, 2 ó 3;
- c es 1, 2 ó 3;
- 10 d es 0 o 1;
- R⁷ es H o metilo;
- 15 R⁹ es H o alquilo C₁-C₁₀;
- R¹⁰ es H, alquilo C₁-C₁₀ o un grupo protector de amino;
- Y es H, CN o NO₂;
- 20 Q es -B(OH)₂, éster borónico de pinanodiol, éster borónico de biciclohexil-1,1'-diol o éster borónico de 1,2-diciclohexil-etano-1,2-diol;
- X es R^AC(=O)-, R^ANHC(=O)-, R^AS(=O)₂-, R^AOC(=O)-, R^ASC(=O)- o R^A;
- 25 R^A es alquilo C₁-C₂₀ opcionalmente sustituido con R²⁰; alqueno C₂-C₂₀ opcionalmente sustituido con R²⁰; alquino C₂-C₂₀ opcionalmente sustituido con R²⁰; carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²¹; o heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²¹;
- 30 R²⁰ se selecciona del grupo que consiste en:
- CN, halógeno, haloalquil-, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, -CO₂H, -C(=O)CO₂H, -C(=O)NH₂, -C(=O)H, -S(=O)NH₂, -S(=O)₂NH₂, -OH, -SH, -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquilo)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}, ftalimido, -(O-alquilo)_r, -O-alquil-OH, -(O-alquil)-OH, -OR^{20c}, -SR^{20c}, -O-alquil-R^{20c}, -S-alquil-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 sustituido con 1-5 R²¹; y heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²¹;
- 35 R^{20a} es alquilo C₁-C₂₀, alqueno C₂-C₂₀ o alquino C₂-C₂₀; en el que dicho alquilo, alqueno o alquino está opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C₁-C₄, arilo, heteroarilo o-NHR^{20b};
- R^{20b} es un grupo protector de amino;
- 45 R^{20c} es carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²²; o heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²²;
- R²¹ se selecciona del grupo que consiste en:
- 50 alquilo C₁-C₂₀, alqueno C₂-C₂₀, alquino C₂-C₂₀, alcoxilo C₁-C₁₀, tioalcoxilo C₁-C₁₀, -OH, -CN, halógeno, haloalquilo, -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquilo)₂, -NHC(=O)O-alquilo, -NHC(=O)alquilo, -C(=O)O-alquilo, -C(=O)-alquilo, -S(=O)-alquilo, -S(=O)₂-alquilo, -S(=O)-arilo, -S(=O)₂-arilo, carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²², y heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²²;
- 55 R²² se selecciona del grupo que consiste en:
- alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-₁₀, fenilo, halógeno, haloalquilo, alcoxilo, tioalcoxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, alquil-OC(=O)-, alquil-C(=O)-, aril-OC(=O)-, alquil-OC(=O)NH-, aril-OC(=O)NH-, alquil-C(=O)NH-, alquil-C(=O)O-, (alquil-O)_r-alquilo, HO-(alquil-O)_r-alquil-, -OH, -SH, -CN, -N₃, -CNO, -CNS, alquil-S(=O)-, alquil-S(=O)₂-, H₂NS(=O)- y H₂NS(=O)₂-; y
- 60 r es 2, 3, 4 ó 5;

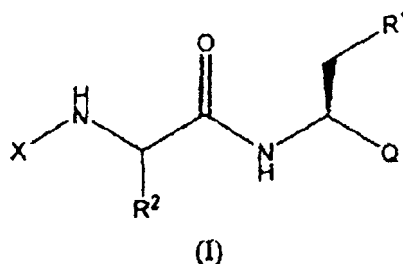
con la condición de que cuando X es R^AC(=O)-, R^A es un alquilo de cadena lineal C₄-C₁₅ sustituido con R²⁰ y R²⁰ es -CN, -CO₂H, -C(=O)O-R^{20a}, -NHS(=O)₂R^{20a}, -NHC(=O)R^{20a}, -NHR^{20b} o ftalimido; entonces R² no es -(CH₂)_aCH₂NHC(=NR⁴)NH-Y, en el que Y es H, -CN o -NO₂.

ES 2 330 008 T3

45. Compuesto según la reivindicación 44, o sal farmacéuticamente aceptable, forma estereoisomérica o tautomérica del mismo, en el que:

- 5 R^1 es 2-propilo;
- Q es $-B(OH)_2$ o éster borónico de pinanodiol;
- X es $R^A C(=O)-$; y
- 10 R^A es alquilo C_4-C_{16} ; arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{21} ; o grupo heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{21} .

46. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula (I):



o sal farmacéuticamente aceptable, forma estereoisomérica o tautomérica del mismo, en el que:

- 30 R^1 es alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 o cicloalquilo C_3-C_7 ;
- R^2 es $-CH_2NH_2$ o $-CH_2NR^9R^{10}$;
- 35 R^9 es H o alquilo C_1-C_{10} ;
- R^{10} es H, alquilo C_1-C_{10} , carbociclilo, heterocarbociclilo, alquil(C_1-C_{10})- $C(=O)-$, carbociclil- $C(=O)-$, heterocarbociclil- $C(=O)-$, carbociclilalquil- $C(=O)-$, heterocarbociclilalquil- $C(=O)-$, alquil(C_1-C_{10})- $S(=O)_2-$, carbociclil- $S(=O)_2-$, heterocarbociclil- $S(=O)_2-$, carbociclilalquil- $S(=O)_2-$, heterocarbociclilalquil- $S(=O)_2-$, alquil(C_1-C_{10})- $NHC(=O)-$, carbociclil- $NHC(=O)-$, heterocarbociclil- $NHC(=O)-$, carbociclilalquil- $NHC(=O)-$, heterocarbociclilalquil- $NHC(=O)-$, alquil(C_1-C_{10})- $OC(=O)-$, carbociclil- $OC(=O)-$, heterocarbociclil- $OC(=O)-$, carbociclilalquil- $OC(=O)-$, heterocarbociclilalquil- $OC(=O)-$ o un grupo protector de amino; en el que R^{10} está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3, R^{23} ;
- 45 alternativamente, R^9 y R^{10} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocarbociclilo;
- Q es $-B(OH)_2$, $-B(OR^{14})_2$ o un éster borónico cíclico en el que dicho éster borónico cíclico contiene desde 2 hasta 20 átomos de carbono, y, opcionalmente, un heteroátomo que puede ser N, S u O;
- 50 R^{14} es H, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo o aralquilo;
- X es $R^A C(=O)-$, $R^A NHC(=O)-$, $R^A S(=O)_2-$, $R^A OC(=O)-$, $R^A SC(=O)-$ o R^A ;
- 55 R^A es alquilo C_1-C_{20} opcionalmente sustituido con R^{20} ; alqueno C_2-C_{20} opcionalmente sustituido con R^{20} ; alquino C_2-C_{20} opcionalmente sustituido con R^{20} ; carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R^{21} ; o heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R^{21} ;
- R^{20} se selecciona del grupo que consiste en:
- 60 $-CN$, halógeno, haloalquil-, alquilo C_1-C_4 , alqueno C_2-C_4 , alquino C_2-C_4 , $-CO_2H$, $-C(=O)CO_2H$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)H$, $-S(=O)NH_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo), $-N$ (alquilo) $_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)R^{20a}$, $-NHC(=O)OR^{20a}$, $-OR^{20a}$, $-SR^{20a}$, $-S(=O)R^{20a}$, $-S(=O)_2R^{20a}$, $-S(=O)_2-NHR^{20a}$, $-SC(=O)R^{20a}$, $-C(=O)R^{20a}$, $-C(=O)NHR^{20a}$, $-C(=O)O-R^{20a}$, $-NHS(=O)_2R^{20a}$, $-NHR^{20b}$, ftalimido, $-(O-$ alquilo) $_r$, $-O-$ alquil- OH , $-(O-$ alquil) $_r-OH$, $-OR^{20c}$, $-SR^{20c}$, $-O-$ alquil- R^{20c} , $-S-$ alquil- 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 sustituido con 1-5 R^{21} ; y heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R^{21} ;
- 65

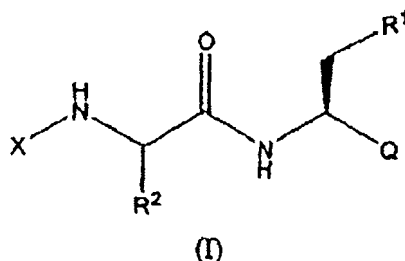
ES 2 330 008 T3

- R^{20a} es alquilo C₁-C₂₀, alquenilo C₂-C₂₀ o alquinilo C₂-C₂₀; en el que dicho alquilo, alquenilo o alquinilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C₁-C₄, arilo, heteroarilo o-NHR^{20b};
- R^{20b} es un grupo protector de amino;
- 5 R^{20c} es carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²²; o heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²²;
- R²¹ se selecciona del grupo que consiste en:
- 10 alquilo C₁-C₂₀, alquenilo C₂-C₂₀, alquinilo C₂-C₂₀, alcoxilo C₁-C₂₀, tioalcoxilo C₁-C₂₀, -OH, -CN, halógeno, haloalquilo, -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquilo)₂, -NHC(=O)O-alquilo, -NHC(=O)alquilo, -C(=O)O-alquilo, -C(=O)alquilo, -S(=O)-alquilo, -S(=O)₂-alquilo, -S(=O)-arilo, -S(=O)₂-arilo, carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²², y heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²²;
- 15 R²² se selecciona del grupo que consiste en:
- alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, fenilo, halógeno, haloalquilo, alcoxilo, tioalcoxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, alquil-OC(=O)-, alquil-C(=O)-, aril-OC(=O)-, alquil-OC(=O)NH-, aril-OC(=O)NH-, alquil-C(=O)NH-, alquil-C(=O)O-, (alquil-O)_r-alquilo, HO-(alquil-O)_r-alquil-, -OH, -SH, -CN, -N₃, -CNO, -CNS, alquil-S(=O)-, alquil-S(=O)₂-, H₂NS(=O)- y H₂NS(=O)₂-;
- 20 R²³ se selecciona del grupo que consiste en:
- alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, F, Cl, Br, I, haloalquilo, -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, ureido, -OR^{23a}, -SR^{23a}, -S(=O)₂-(alquilo C₁-C₆), -S(=O)₂-arilo y -S(=O)₂-N(R^{23a})₂;
- R^{23a} es H o alquilo C₁-C₆;
- 30 alternativamente, dos R^{23a} pueden combinarse, junto con el átomo de N al que están unidos, para formar un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros; y
- r es 2, 3, 4 ó 5.
- 35 47. Compuesto según la reivindicación 46, o sal farmacéuticamente aceptable, forma estereoisomérica o tautomérica del mismo, en el que:
- R¹ es 2-propilo;
- 40 Q es éster borónico de pinanodiol;
- X es R^AC(=O)-; y
- 45 R^A es alquilo C₄-C₁₆; arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R²¹; o grupo heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-3 R²¹.
48. Compuestos según una cualquiera de la reivindicación 1, la reivindicación 42, la reivindicación 44 y la reivindicación 46, en los que R¹ es 2-propilo.
49. Compuestos según una cualquiera de la reivindicación 1, la reivindicación 42, la reivindicación 44 y la reivindicación 46, en los que Q es éster borónico de pinanodiol.
- 50 50. Compuestos según una cualquiera de la reivindicación 1, la reivindicación 42, la reivindicación 44 y la reivindicación 46, en los que X es R^AC(=O)-.
51. Compuestos según una cualquiera de la reivindicación 1, la reivindicación 42, la reivindicación 44 y la reivindicación 46, en los que X es R^AC(=O)- y R^A es alquilo C₄-C₁₆.
- 60 52. Compuestos según una cualquiera de la reivindicación 1, la reivindicación 42, la reivindicación 44 y la reivindicación 46, en los que X es R^AC(=O)- y R^A es arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R²¹.
53. Compuestos según una cualquiera de la reivindicación 42, la reivindicación 44 y la reivindicación 46, en los que Q es -B(OH)₂.
- 65 54. Compuestos según una cualquiera de la reivindicación 42, la reivindicación 44 y la reivindicación 46, en los que R² es -CH₂NH-C(=O)OCH₂(C₆H₅).

ES 2 330 008 T3

55. Compuestos según una cualquiera de la reivindicación 42, la reivindicación 44 y la reivindicación 46, en los que X es $R^A C(=O)-$ y R^A es un grupo heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{21} .

56. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula (I):



o sal farmacéuticamente aceptable, forma estereoisomérica o tautomérica del mismo, en el que:

20 R^1 es alquilo C_1-C_8 ;

R^2 es $-(CH_2)_a CH_2 NHC(=NR^4)NH-Y$, $-(CH_2)_c CH_2 N(R^4)CONH_2$, $-(CH_2)_d CH(R^7)NR^9 R^{10}$ o $-(CH_2)_e CH(R^7)ZR^8$;

a es 1, 2, 3, 4 ó 5;

25 c es 1, 2, 3, 4 ó 5;

d es 0, 1 ó 2;

30 e es 0, 1 ó 2;

R^7 es H o metilo;

R^8 es H, alquilo C_1-C_{10} , $-S(=O)_2$ -alquilo, $-S(=O)_2$ -arilo, $-S(=O)_2-NH_2$, $-SO_3H$ o un grupo protector;

35 Y es -H, -CN, NO_2 , $-S(=O)_2 R^{11}$ o un grupo protector de guanidino;

R^9 es H, alquilo C_1-C_{10} , carbociclilo o heterocarbociclilo;

40 R^{10} es H, alquilo C_1-C_{10} , carbociclilo, heterocarbociclilo, alquil(C_1-C_{10})- $C(=O)-$, carbociclil- $C(=O)-$, heterocarbociclil- $C(=O)-$, carbociclilalquil- $C(=O)-$, heterocarbociclilalquil- $C(=O)-$, alquil(C_1-C_{10})- $S(=O)_2-$, carbociclil- $S(=O)_2-$, heterocarbociclil- $S(=O)_2-$, carbociclilalquil- $S(=O)_2-$, heterocarbociclilalquil- $S(=O)_2-$, alquil(C_1-C_{10})- $NHC(=O)-$, carbociclil- $NHC(=O)-$, heterocarbociclil- $NHC(=O)-$, carbociclilalquil- $NHC(=O)-$, heterocarbociclilalquil- $NHC(=O)-$, alquil(C_1-C_{10})- $OC(=O)-$, carbociclil- $OC(=O)-$, heterocarbociclil- $OC(=O)-$, carbociclilalquil- $OC(=O)-$, heterocarbociclilalquil- $OC(=O)-$ o un grupo protector de amino; en el que R^{10} está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R^{23} ;

alternativamente, R^9 y R^{10} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocarbociclilo;

50 R^{11} es alquilo C_1-C_6 , arilo o $NR^{12}R^{13}$;

R^{12} y R^{13} son, independientemente, H, alquilo C_1-C_{10} , carbociclilo, heterocarbociclilo o un grupo protector de amino;

alternativamente, R^{12} y R^{13} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocarbociclilo;

55 Z es O o S;

Q es $-B(OH)_2$, $-B(OR^{14})_2$ o un éster borónico cíclico en el que dicho éster borónico cíclico contiene desde 6 hasta 20 átomos de carbono y contiene al menos un resto cicloalquilo;

60 R^{14} es H, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo;

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

65 R^A es alquilo C_1-C_{20} opcionalmente sustituido con R^{20} ; alqueno C_2-C_{20} opcionalmente sustituido con R^{20} ; alquilo C_2-C_{20} opcionalmente sustituido con R^{20} ; carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R^{21} ; o heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R^{21} ;

ES 2 330 008 T3

R²⁰ se selecciona del grupo que consiste en:

-CN, halógeno, haloalquil-, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, -CO₂H, -C(=O)CO₂H, -C(=O)NH₂, -C(=O)H, -S(=O)NH₂, -S(=O)₂NH₂, -OH, -SH, -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquilo)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}, ftalimido, -(O-alquilo)_r, -O-alquil-OH, -(O-alquil)_r-OH, -OR^{20c}, -SR^{20c}, -O-alquil-R^{20c}, -S-alquil-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 sustituido con 1-5 R²¹; y heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²¹;

R^{20a} es alquilo C₁-C₂₀, alqueno C₂-C₂₀ o alquino C₂-C₂₀; en el que dicho alquilo, alqueno o alquino está opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C₁-C₄, arilo, heteroarilo o -NHR^{20b};

R^{20b} es un grupo protector de amino;

R^{20c} es carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²²; o heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²²;

R²¹ se selecciona del grupo que consiste en:

alquilo C₁-C₂₀, alqueno C₂-C₂₀, alquino C₂-C₂₀, alcoxilo C₁-C₂₀, tioalcoxilo C₁-C₂₀, -OH, -CN, halógeno, haloalquilo, -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquilo)₂, -NHC(=O)O-alquilo, -NHC(=O)alquilo, -C(=O)O-alquilo, -C(=O)alquilo, -S(=O)-alquilo, -S(O)₂-alquilo, -S(=O)-arilo, -S(O)₂-arilo, carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²²; y heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²²;

R²² se selecciona del grupo que consiste en:

alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₀, fenilo, halógeno, haloalquilo, alcoxilo, tioalcoxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, alquil-OC(=O)-, alquil-C(=O)-, aril-OC(=O)-, alquil-OC(=O)NH-, aril-OC(=O)NH-, alquil-C(=O)NH-, alquil-C(=O)O-, (alquil-O)_r-alquilo, HO-(alquil-O)_r-alquil-, -OH, -SH, -CN, -N₃, -CNO, -CNS, alquil-S(=O)-, alquil-S(=O)₂-, H₂NS(=O)- y H₂NS(=O)₂-;

R²³ se selecciona del grupo que consiste en:

alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, F, Cl, Br, I, haloalquilo, -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, ureido, -OR^{23a}, -SR^{23a}, -S(O)₂-(alquilo C₁-C₆), -S(=O)₂-arilo y -S(=O)₂-N(R^{23a})₂;

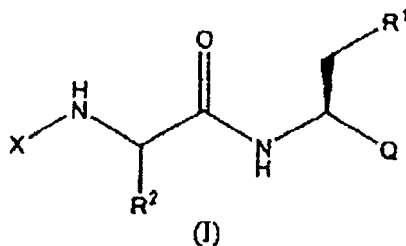
R^{23a} es H o alquilo C₁-C₆;

alternativamente, dos R^{23a} pueden combinarse, junto con el átomo de N al que están unidos, para formar un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros; y

r es 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10;

con la condición de que cuando X es R^AC(=O)-, R^A es un alquilo de cadena lineal C₄-C₁₅ sustituido con R²⁰ y R²⁰ es -CN, -CO₂H, -C(=O)O-R^{20a}, -NHS(=O)₂R^{20a}, -NHC(=O)R^{20a}, -NHR^{20b} o ftalimido; entonces R² no es -(CH₂)_aCH₂NHC(=NR⁴)NH-Y, en el que Y es H, -CN, -NO₂ o un grupo protector de guanidino.

57. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula (I):



o sal farmacéuticamente aceptable, forma estereoisomérica o tautomérica del mismo, en el que:

R¹ es alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈ o cicloalquilo C₃-C₇;

R² es H;

ES 2 330 008 T3

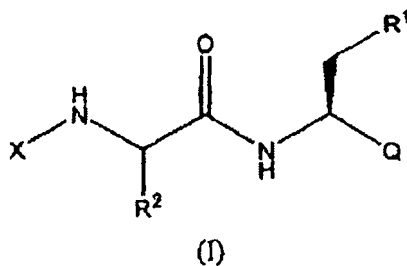
- Q es $-B(OH)_2$, $-B(OR^{14})_2$ o un éster borónico cíclico en el que dicho éster borónico cíclico contiene desde 2 hasta 20 átomos de carbono, y, opcionalmente, un heteroátomo que puede ser N, S u O;
- R¹⁴ es H, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo o aralquilo;
- X es R^AC(=O)-, R^ANHC(=O)-, R^AS(=O)₂-, R^AOC(=O)-, R^ASC(=O)- o R^A;
- R^A es alquilo C₁-C₂₀ opcionalmente sustituido con R²⁰; alqueno C₂-C₂₀ opcionalmente sustituido con R²⁰; alquino C₂-C₂₀ opcionalmente sustituido con R²⁰; carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²²; o heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²²;
- R²⁰ se selecciona del grupo que consiste en:
 $-OR^{20a}$, $-SR^{20a}$, $-S(=O)R^{20a}$, $-S(=O)_2R^{20a}$, $-S(=O)_2-NHR^{20a}$, $-SC(=O)R^{20a}$, $-C(=O)R^{20a}$, $-C(=O)NHR^{20a}$, $-C(=O)O-R^{20a}$, ftalimido, $-(O\text{-alquilo})_r$, $-O\text{-alquil-OH}$, $-(O\text{-alquil})_r\text{-OH}$, $-OR^{20c}$, $-SR^{20c}$, $-O\text{-alquil-R}^{20c}$, $-S\text{-alquil-R}^{20c}$, $-S(=O)\text{-R}^{20c}$, $-S(=O)_2\text{-R}^{20c}$, $-S(=O)_2\text{-NHR}^{20c}$, $-SC(=O)R^{20c}$, $-C(=O)R^{20c}$, $-C(=O)OR^{20c}$, $-C(=O)NHR^{20c}$, carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²²; y heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²²;
- R^{20a} es alquilo C₁-C₂₀, alqueno C₂-C₂₀ o alquino C₂-C₂₀; en el que dicho alquilo, alqueno o alquino está opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C₁-C₄, arilo, heteroarilo o $-NHR^{20b}$;
- R^{20b} es un grupo protector de amino;
- R^{20c} es carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²²; o heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²²;
- R²² se selecciona del grupo que consiste en:
 alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₀, fenilo, halógeno, haloalquilo, alcoxilo, tioalcoxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, alquil-OC(=O)-, alquil-C(=O)-, aril-OC(=O)-, alquil-OC(=O)NH-, aril-OC(=O)NH-, alquil-C(=O)NH-, alquil-C(=O)O-, (alquil-O)_r-alquilo, HO-(alquil-O)_r-alquil-, -OH, -SH, -CN, -N₃, -CNO, -CNS, alquil-S(=O)-, alquil-S(=O)₂-, H₂NS(=O)- y H₂NS(=O)₂-; y
- r es 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10.

58. Compuesto según la reivindicación 57, en el que:

- X es R^AC(=O)-, R^ANHC(=O)-, R^AS(=O)₂- o R^A;
- R^A es alquilo C₁-C₁₄ opcionalmente sustituido con R²⁰;
- R²⁰ es $-O\text{-alquilo}$, $-(O\text{-alquilo})_r$, $-O\text{-alquil-OH}$ u $-(O\text{-alquil})_r\text{-OH}$; y
- r es 2, 3, 4 ó 5.

59. Compuesto según la reivindicación 57, en el que dicho O-alquilo es metoxilo, etoxilo o propoxilo.

60. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula (I):



o sal farmacéuticamente aceptable, forma estereoisomérica o tautomérica del mismo, en el que:

- R¹ es 2-propilo;
- R² es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC(=NH)NH-NO}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC(=O)NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ o $-\text{CH}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

ES 2 330 008 T3

- R⁹ es H;
- R¹⁰ es metil-C(=O)-, etil-C(=O)-, propil-C(=O)-, butil-C(=O)-, pentil-C(=O)-, 2-(etoxicarbonil)etil-C(=O)-, 4-metil-fenil-C(=O)-, ciclopropil-C(=O)-, 4-fluoro-fenil-C(=O)-, 4-H₃NSO₂-fenil-C(=O)-, 4-H₃CSO₂-fenil-C(=O)-, 4-fenil-fenil-C(=O)-, 3,4-dimetoxi-bencil-C(=O)-, 3-piridinil-C(=O)-, 2-(hidroxi)-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)-, 4-(tetrazol-5-il)fenil-C(=O)-, (5-tetrazolil)CH₂-C(=O)-, N-H₃CSO₂-piperidinil-C(=O)-, butil-OC(=O)-, (bencil)-OC(=O)-, (9-fluorenilmetil)-OC(=O)-, pentil-NHC(=O)-, propil-NHC(=O)-, fenil-NHC(=O)-, 4-metil-fenil-NHC(=O)-, metil-S(=O)₂-, 4-fluoro-fenil-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- y (4-metil-fenil)-S(=O)₂NHC(=O)-,
- alternativamente, R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de N al que están unidos forman pirrolilo o pirazolilo;
- Q es -B(OH)₂, éster borónico de pinanodiol, éster borónico de biciclohexil-1,1'-diol o éster borónico de 1,2-diciclohexil-etano-1,2-diol;
- X es R^AC(=O)-, R^ANHC(=O)-, R^AS(=O)₂- o R^AOC(=O)-;
- R^A es CH₃-, C₂H₅-, C₃H₇-, C₄H₉-, C₅H₁₁-, C₆H₁₃-, C₇H₁₅-, C₈H₁₇-, C₉H₁₉-, C₁₀H₂₁-, C₁₁H₂₃-, C₁₂H₂₅-, C₁₃H₂₇-, adamantil-, bicicloheptanil-,
- alquilo C₁₋₃ sustituido con R²⁰;
- alqueno C₂₋₁₀ sustituido con R²⁰;
- ciclopropilo sustituido con 0-3 R²¹;
- ciclopentilo sustituido con 0-2 R²¹;
- ciclohexilo sustituido con 0-2 R²¹;
- fenilo sustituido con 0-3 R²¹;
- naftil- sustituido con 0-2 R²¹;
- pirazinilo sustituido con 0-1 R²¹;
- quinolinilo sustituido con 0-1 R²¹;
- imidazolilo sustituido con 0-1 R²¹;
- tetrahidrofurano sustituido con 0-1 R²¹;
- oxotiazolidinilo sustituido con 0-1 R²¹;
- benzotiazolilo sustituido con 0-1 R²¹;
- tiazolilo sustituido con 0-2 R²¹;
- furano sustituido con 0-2 R²¹;
- pirrolidinilo sustituido con 0-1 R²¹;
- piperidinilo sustituido con 0-1 R²¹;
- piperazinilo sustituido con 0-1 R²¹; o
- piridinilo sustituido con 0-1 R²¹;
- R²⁰ se selecciona del grupo que consiste en:
- hidroxi-, metoxi-, etoxi-, propoxi-, butoxi-, pentoxi-, hexiloxi-, heptiloxi-, octiloxi-, metoxietoxi-, metoxietoxi-etoxi-, metil-S-, etil-S-, octil-S-, metil-C(=O)S-, (acetilamino)metil-S-, amino-, metilamino-, dimetilamino-, metil-C(=O)-, fenil-C(=O)-, (H₃CSO₂)fenil-C(=O)-, tiofenil-C(=O)-, metil-OC(=O)-, etil-OC(=O)-, butil-OC(=O)NH-, metil-C(=O)NH-, metoxietoxi-metil-C(=O)NH-, H₂NC(=O)-, metil-NHC(=O)-, etil-NHC(=O)-, propil-NHC(=O)-, fenil-NHC(=O)-, H₂NC(=O)NH-, H₂NS(=O)₂-, octil-S(=O)₂-, fenil-S(=O)₂-, metil-fenil-S(=O)₂-, tiofenil-S(=O)₂-, ciclopentil-, ciclohexil-, cicloheptil-, adamantil-, bicicloheptanil-, ciclopentetil-, fenil-, metoxi-fenil-, metil-fenil-, dimetil-fenil-, etil-fenil-, propil-fenil-, butil-fenil-, fluoro-fenil-, difluoro-

ES 2 330 008 T3

fenil-, cloro-fenil-, bromo-fenil-, yodo-fenil-, dimetilamino-fenil-, ciclohexiloxi-, 2-isopropil-5-metil-ciclohexiloxi-, naftil-, metoxinaftil-, naftiloxi-, fenoxi-, (metil-fenil)oxi-, (etil-fenil)oxi-, (propil-fenil)oxi-, (butil-fenil)oxi-, (fluoro-fenil)oxi-, (cloro-fenil)oxi-, (bromo-fenil)oxi-, naftil-S-, bencil-S-, (metil-fenil)metil-S-, pirimidinil-S-, piperidinil-, N-metil-piperidinil-, N-propil-piperidinil-, ftalimido-, tiofenil-, metil-tiofenil-, imidazolil-, furanil-, tetrazolil-, oxopirrolidinil-, indolil- y metil-indolil-; y

R²¹ se selecciona del grupo que consiste en: metil-, etil-, propil-, butil-, pentil-, hexil-, heptil-, etenil-, propenil-, butenil-, metoxi-, etoxi-, propoxi-, fenoxi-, fluoro-, cloro-, bromo-, metil-C(=O)-, butil-OC(=O)-, butil-OC(=O)NH-, fenil-, metoxifenil-, fluorofenil-, clorofenil-, bromofenil-, pirrolil- y piridinil-.

61. Compuesto seleccionado de:

Nº de ejemplo	Nombre del compuesto
D.1.1	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-naftaleno-2-carboxamida
D.1.2	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-pirazincarboxamida
D.1.3	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propanamida
D.1.4	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-4-butilbenzamida

ES 2 330 008 T3

D.1.5	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3-[(1,1-dimetiletoksi)carbonilamino]benzamida
D.1.6	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-(2-metoxietoksi)acetamida
D.1.7	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-[2-(2-metoxietoksi)etoksi]acetamida
D.1.8	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil)-(E)-3-(etoxicarbonil)acrilamida
D.1.9	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-piperidin-1-il-acetamida

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 330 008 T3

D.1.10	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-4-(1-metil-piperidin-4-il)butanamida</p>
D.1.11	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-acetilamino-acetamida</p>
D.2.1	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-4-(metoxicarbonil)butanamida</p>
D.2.2	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-4-(1-butil-piperidin-4-il)-butanamida</p>
D.2.3	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-butoxiacetamida</p>

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

ES 2 330 008 T3

D.3.1	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-decanamida</p>
D.3.2	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-naftaleno-1-carboxamida</p>
D.3.3	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-fenilacetamida</p>
D.3.4	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-1-fenilciclopentanocarboxamida</p>
D.3.5	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-(2R)-2-fenilbutanamida</p>

ES 2 330 008 T3

D.3.6	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-(2S)-2-fenilbutanamida
D.3.7	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-dodecanamida
D.3.8	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-octanamida
D.3.9	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-acetamida
D.3.10	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-4-(1,1-dimetiletil)ciclohexanocarboxamida
D.3.11	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-trans-4-pentilciclohexanocarboxamida

ES 2 330 008 T3

<p>5 10</p> <p>D.3.12</p>	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-4-fenilbutanamida</p>
<p>15 20</p> <p>D.3.13</p>	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-(3-metoxifenil)acetamida</p>
<p>25 30</p> <p>D.3.14</p>	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-4-(1,1-dimetiletil)benzamida</p>
<p>35 40</p> <p>D.3.15</p>	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-nonanamida</p>
<p>45 50 55</p> <p>D.3.16</p>	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-(RS)-2-ciclopentilhexanamida</p>

60

65

ES 2 330 008 T3

D.3.17	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-tiofeno-2-carboxamida</p>
D.3.18	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2,3-difluorobenzamida</p>
D.3.19	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-(2-yodofenil)acetamida</p>
D.3.20	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-ciclohexanocarboxamida</p>
D.3.21	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-(4-bromofenil)acetamida</p>

ES 2 330 008 T3

D.3.22	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-benzamida</p>
D.3.23	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-metilbenzamida</p>
D.3.24	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-4-bromobenzamida</p>
D.3.25	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-(2S)-2-fenilpropanamida</p>
D.3.26	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-(E)-2-metil-3-fenil-acrilamida</p>

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 330 008 T3

D.3.27	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-(naftalen-2-il)oxi]acetamida</p>
D.3.28	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2,2-dimetilbutanamida</p>
D.3.29	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-(2-clorofenil)acetamida</p>
D.3.30	<p>N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-3a,5,S-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-5-metiltiofeno-2-carboxamida</p>
D.3.31	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-cis-3-(2-metoxifenil)acrilamida</p>

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

ES 2 330 008 T3

<p>5 10</p> <p>D.3.32</p>	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-(2-metilfenoxi)acetamida</p>
<p>15 20</p> <p>D.3.33</p>	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-(2,5-dimetilfenil)acetamida</p>
<p>25 30</p> <p>D.3.34</p>	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-trans-3-(2-bromofenil)acrilamida</p>
<p>35 40</p> <p>D.3.35</p>	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-4-isopropilbenzamida</p>
<p>45 50</p> <p>D.3.36</p>	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-4-(4-metilfenil)butanamida</p>

60

65

ES 2 330 008 T3

D.3.37	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-(2-naftilsulfanil)acetamida
D.3.38	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-5-metilhexanamida
D.3.39	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3-tiofen-2-il-propanamida
D.3.40	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2,4-dimetiltiazol-5-carboxamida
D.3.41	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-furano-3-carboxamida

ES 2 330 008 T3

D.3.42	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-(2R)-2-fenilpropanamida
D.3.43	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-cicloheptilacetamida
D.3.44	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-1-metilciclopropanocarboxamida
D.3.45	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-1-metilciclohexancarboxamida
D.3.46	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-[(1S,2R,5S)-2-isopropil-5-metilciclohexil]oxiacetamida

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 330 008 T3

D.3.47	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil)-(E)-2-butenamida
D.3.48	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3-metilbutanamida
D.3.49	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3-fenilpropanamida
D.3.50	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-4-(4-metoxifenil)-butanamida
D.3.51	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-tiofeno-3-carboxamida
D.3.52	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]-4-

ES 2 330 008 T3

	[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-tiofen-3-il-acetamida
D.3.53	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-amida de ácido (E)-penta-2,4-dienoico
D.3.54	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-(4-isopropilfenoxi)acetamida
D.3.55	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-(4-etilfenoxi)acetamida
D.3.56	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-amida de ácido (E)-2-metilhex-2-enoico
D.3.57	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3-(3-metilfenil)acrilamida

ES 2 330 008 T3

D.3.58	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-adamantan-1-ilacetamida</p>
D.3.59	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil-(RS)-2-ciclopent-2-enilacetamida</p>
D.3.60	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-4-dietilaminobenzamida</p>
D.3.61	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil)-(RS)-2-metilbutanamida</p>
D.3.62	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3-(4-metilfenil)acrilamida</p>

ES 2 330 008 T3

D.3.63	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-amida de ácido hexa-2,4-dienoico</p>
D.3.64	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-4-pirrol-1-il-benzamida</p>
D.3.65	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]- (E) -3-tiofen-3-il-acrilamida</p>
D.3.66	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-hept-2-enamida</p>
D.3.67	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-(3,4-dimetilfenoxi)acetamida</p>

ES 2 330 008 T3

D.3.68	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-dec-9-enamida</p>
D.3.69	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-amida de ácido (E)-undec-2-enoico</p>
D.3.70	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-amida de ácido (E)-dec-3-enoico</p>
D.3.71	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2,2-dimetil-3-(2-metilpropenil)-ciclopropanocarboxamida</p>
D.3.72	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-metilciclohexanocarboxamida</p>

ES 2 330 008 T3

D.3.73	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-5-ciclohexilpentanamida
D.3.74	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3-metoxiciclohexanocarboxamida
D.3.75	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-amida de ácido (3R)-3,7-dimetil-oct-6-enoico
D.3.76	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3-[(4-metilbencil)sulfanil]propanamida
D.3.77	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-amida de ácido (3S)-3,7-dimetil-oct-6-enoico

ES 2 330 008 T3

D.3.78	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil)-(RS)-4-etiloctanamida</p>
D.3.79	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-5-fluoro-2-metoxibenzamida</p>
D.3.80	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-(4-bromofenoxi)-acetamida</p>
D.3.81	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-(1-metil-1H-indol-3-il)acetamida</p>
D.3.82	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-hexahidro-2,5-metanopentaleno-3a(1H)-carboxamida</p>

ES 2 330 008 T3

D.3.83	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida
D.3.84	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]aminocarbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-(RS)-2-(4-clorofenil)propionamida
D.3.85	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-(2S)-2-metilbutanamida
D.3.86	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-(4RS)-1-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-piperidin-4-carboxamida
D.3.87	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-(RS)-4-metiloctanamida

ES 2 330 008 T3

D.3.88	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-fluoro-5-metilbenzamida</p>
D.3.89	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-(biciclo[2.2.1]hept-2-il)acetamida</p>
D.3.90	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-ciclopropanocarboxamida</p>
D.3.91	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-4-etoxibenzamida</p>
D.3.92	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-(E)-3-(4-bromofenil)acrilamida</p>

ES 2 330 008 T3

D.3.93	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil)-(2S)-2-(6-metoxinaftalen-2-il)-propanamida</p>
D.3.94	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3-fluoro-4-metoxibenzamida</p>
D.3.95	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-4-fluoro-3-metilbenzamida</p>
D.3.96	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-amida de ácido non-2-enoico</p>
D.3.97	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil)-(E)-3-(naftalen-2-il)acrilamida</p>

ES 2 330 008 T3

D.3.98	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-quinolin-2-carboxamida</p>
D.3.99	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-1-(4-metoxifenil)-ciclopropanocarboxamida</p>
D.3.101	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3-butenamida</p>
D.3.102	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-tetradecanamida</p>
D.3.103	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3-(1H-indol-3-il)-propanamida</p>

ES 2 330 008 T3

D.3.104	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-4-fenoxibutanamida</p>
D.3.105	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-5-oxo-5-fenil-pentanamida</p>
D.3.106	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil)-(2RS)-1-(1,1-dimetiletoxi)carbonil)-piperidin-2-carboxamida</p>
D.3.107	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-piridin-2-carboxamida</p>
D.3.108	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-piridin-3-carboxamida</p>

ES 2 330 008 T3

D.3.109	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-piridin-4-carboxamida</p>
D.3.110	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil)-(2S)-1-(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-piperidin-2-carboxamida</p>
D.3.111	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil)-(2R)-1-(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-piperidin-2-carboxamida</p>
D.3.112	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3,3-dimetil-butanamida</p>
D.3.113	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-4-[(fenilamino)carbonil]butanamida</p>

ES 2 330 008 T3

D.3.114	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2,2-dimetilpentanamida
D.3.115	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-5-tiofen-2-il-pentanamida
D.3.116	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil)-(3RS)-1-(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-piperidin-3-carboxamida
D.3.117	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-8-fenil-octanamida
D.3.118	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3-[[1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]propanamida

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 330 008 T3

D.3.119	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-tridecanamida
D.3.120	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-succinamida
D.3.121	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-pentanamida
D.3.122	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-[[[(9H-fluoren-9-il)metoxi]carbonil]amino]butanamida
D.3.123	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-(dimetilamino)acetamida

ES 2 330 008 T3

D.3.124	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-5-(4-fluorofenil)-pentanamida
D.3.125	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-8-oxo-8-feniloctanamida
D.3.126	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-4-(tiofen-2-il)butanamida
D.3.127	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-5-oxo-5-(tiofen-2-il)pentanamida
D.3.128	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-(3-clorofenil)acetamida

ES 2 330 008 T3

D.3.129	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-undecanamida
D.3.130	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-4-heptilbenzamida
D.3.131	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-6-fenilhexanamida
D.3.132	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-5-fenilpentanamida
D.3.133	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-10-hidroxidecanamida

ES 2 330 008 T3

D.3.134	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-5-oxo-5-(4-fenilpiperazin-1-il)pentanamida</p>
D.3.135	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-(1H-tetrazol-5-il)acetamida</p>
D.3.136	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-(tetrazol-1-il)acetamida</p>
D.3.137	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-(pirimidin-2-ilsulfanil)acetamida</p>
D.3.138	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3-metilsulfanilpropanamida</p>

ES 2 330 008 T3

D.3.139	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3-(naftalen-2-ilsulfanil)-propanamida</p>
D.3.140	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-[(fenilmetil)sulfanil]acetamida</p>
D.3.141	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-6-oxoheptanamida</p>
D.3.142	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-4-(4-metanosulfonilfenil)-4-oxobutanamida</p>
D.3.143	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-(2S)-1-acetilpirrolidin-2-carboxamida</p>

ES 2 330 008 T3

D.3.144	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3-hidroxi-2,2-dimetilpropanamida</p>
D.3.145	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-etilsulfanilacetamida</p>
D.3.146	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3-ureidopropanamida</p>
D.3.147	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3-metoxipropanamida</p>
D.3.148	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-metilsulfanilacetamida</p>

ES 2 330 008 T3

D.3.149	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3H-imidazol-4-carboxamida</p>
D.3.150	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-7-oxo-octanamida</p>
D.3.151	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil)-(E)-3-(imidazol-4-il)acrilamida</p>
D.3.152	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil)-(RS)-tetrahidrofurano-3-carboxamida</p>
D.3.153	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil)-(E)-3-(2-metoxifenil)acrilamida</p>

ES 2 330 008 T3

D.3.154	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-etoxiacetamida</p>
D.3.155	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3-furan-2-il-propanamida</p>
D.3.156	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3-(bencenosulfonil)propanamida</p>
D.3.157	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-4-sulfamoilbutanamida</p>
D.3.158	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-(4S)-2-oxo-1,3-tiazolidin-4-carboxamida</p>

ES 2 330 008 T3

D.3.159	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino)butil]-(2R)-1-acetilpirrolidin-2-carboxamida</p>
D.3.160	<p>N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-ill-3-metilbutil]amino]carbonil]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3-(acetilamino)metilsulfanil]-propanamida</p>
D.3.161	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-6-(acetilsulfanil)hexanamida</p>
D.3.162	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-(tiofeno-2-sulfonil)acetamida</p>
D.3.163	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-4-(acetilamino)butanamida</p>

ES 2 330 008 T3

D.3.164	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil)-(2Z)-3-(propilaminocarbonil)-2-propenamida
D.3.165	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3-(octilsulfonil)propanamida
D.3.166	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3-(octilsulfanil)propanamida
D.3.167	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2,2-dimetilhexanamida
D.3.168	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-6-hidroxihexanamida

ES 2 330 008 T3

D.3.169	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-4-oxopentanamida</p>
D.3.170	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-5-oxohexanamida</p>
D.3.171	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-benzotiazol-6-carboxamida</p>
D.3.172	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3-(octiloxi)propanamida</p>
D.3.173	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-(2-oxopirrolidin-1-il)-acetamida</p>

ES 2 330 008 T3

D.3.174	N-[(1S,2R)-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-hidroxiopropil]-benzamida
D.3.175	N-[(1S,2R)-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-hidroxiopropil]-2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]acetamida
D.3.176	N-[(1S,2R)-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-hidroxiopropil]-4-fenilbutanamida
D.3.177	N-[(1S,2R)-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-hidroxiopropil]-(4-metilfenoxi)acetamida
D.3.178	N-[(1S,2R)-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-hidroxiopropil]-hexanamida
D.3.179	N-[(1S,2R)-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-hidroxiopropil]-4-butilbenzamida

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

ES 2 330 008 T3

<p>5 10</p>	<p>D.3.180 N-[(1S,2R)-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-hidroxiopropil]-naftaleno-2-carboxamida</p>
<p>15 20</p>	<p>D.3.181 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-hexanamida</p>
<p>25 30</p>	<p>D.3.182 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-(4-metilbencenosulfonil)acetamida</p>
<p>35 40</p>	<p>D.3.183 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-heptanamida</p>
<p>45 50</p>	<p>D.3.184 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-11-(carbamoil)undecanamida</p>
<p>55 60 65</p>	<p>D.3.185 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-(bencenosulfonil)acetamida</p>

ES 2 330 008 T3

D.4.1	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-naftaleno-1-sulfonamida</p>
D.4.2	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-naftaleno-2-sulfonamida</p>
D.4.3	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-decano-1-sulfonamida</p>
D.4.4	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-octanosulfonamida</p>
D.4.5	<p>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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-bencenosulfonamida</p>

ES 2 330 008 T3

D.5.1	N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]-(2S)-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2-naftilmetil)-amino]-pentanamida
D.5.2	N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]-(2S)-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(1-naftilmetil)-amino]-pentanamida
D.5.3	N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]-(2S)-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[undecilamino]-pentanamida
D.5.4	N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]-(2S)-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(fenilmetil)amino]-pentanamida
D.6.1	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-N'-(2-naftil)urea
D.6.2	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-N'-fenilurea

ES 2 330 008 T3

D.6.3	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-N'-heptilurea
D.6.4	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-N'-(1-naftil)urea
D.6.5	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-N'-undecilurea
D.6.6	N-[(1S,2R)-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-hidroxiopropil]-N'-undecilurea
D.6.7	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-N'-[5-(etoxicarbonil)pentil]urea
D.7.1	Ácido [(1R)-1-[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2E)-3-(2-metoxifenil)-1-oxoprop-2-enil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]borónico

ES 2 330 008 T3

D.7.2	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(E)-2-metil- 3-fenilacril)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
D.7.3	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(4-(4- metilfenil)butanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
D.7.4	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2RS)-2- fenilpropanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
D.7.5	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2-(4- isopropilfenoxi)acetil)amino]-1- oxopentil]amino]-3-metilbutil]borónico</p>
D.7.6	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(5-oxo-5- fenilpentanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
D.7,7	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[(4RS)-1- [(1,1-dimetiletoxi)carbonil]piperidin-4- carbonil]amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
D.7.8	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(4- dietilaminobenzoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
D.7.9	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(E)-2- metilhex-2-enoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>

ES 2 330 008 T3

5	D.7.10	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(tiofeno-3- carbonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico
10	D.7.11	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(4- isopropilbenzoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico
15		
20	D.7.12	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(5- metiltiofeno-2-carbonil)amino]-1- oxopentil]amino]-3-metilbutil]borónico
25	D.7.13	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2- [(benzoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico
30		
35	D.7.14	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(E)-2- butenoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico
40	D.7.15	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(E)-penta- 2,4-dienoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico
45		
50	D.7.16	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(3,3-dimetil- butanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico
55	D.7.17	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[5-(2,5- dimetilfenoxi)-2,2-dimetilpentanoil]amino]-1- oxopentil]amino]-3-metilbutil]borónico
60		

ES 2 330 008 T3

D.7.18	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2,2-dimetilpentanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]borónico
D.7.19	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[4-(tiofen-2-il)butanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]borónico
D.7.20	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[5-(4-fluorofenil)pentanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]borónico
D.7.21	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2,2-dimetilhexanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]borónico
D.7.22	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(hex-2,4-enoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]borónico
D.7.23	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[3-(tiofen-2-il)propenoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]borónico
D.7.24	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(5-ciclohexilpentanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]borónico
D.7.25	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(3R)-3,7-dimetiloct-6-enoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]borónico

ES 2 330 008 T3

D.7.26	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[3-[(4- metilbencil)sulfanil]propanoil]amino]-1- oxopentil]amino]-3-metilbutil]borónico</p>
D.7.27	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(4-pirrol-1- ilbenzoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
D.7.28	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(5-fluoro-2- metoxibenzoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
D.7.29	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[(2S)-2- metilbutanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
D.7.30	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2- [(ciclopropanocarbonil)amino]-1- oxopentil]amino]-3-metilbutil]borónico</p>
D.7.31	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(4- etoxibenzoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
D.7.32	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[(E)-3-(4- bromofenil)prop-2-enoil]amino]-1- oxopentil]amino]-3-metilbutil]borónico</p>
D.7.33	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[(2S)-2-(6- metoxinaftalen-2-il)-propanoil]amino]-1- oxopentil]amino]-3-metilbutil]borónico</p>

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 330 008 T3

D.7.34	Ácido	[(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[(1-(4- metoxifenil)-ciclopropanocarbonil]amino]-1- oxopentil]amino]-3-metilbutil]borónico
D.7.35	Ácido	[(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(3-fluoro-4- metoxibenzoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico
D.7.36	Ácido	[(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[(E)-3- (naftalen-2-il)prop-2-enóil]amino]-1- oxopentil]amino]-3-metilbutil]borónico
D.7.37	Ácido	[(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(4-fluoro-3- metilbencil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico
D.7.38	Ácido	[(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[[[[(9H- fluoren-9- il)metoxi]carbonil]amino]butanoil]amino]-1- oxopentil]amino]-3-metilbutil]borónico
D.7.39	Ácido	[(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(4- bromobenzoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico
D.7.40	Ácido	[(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(3- butenoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico
D.7.41	Ácido	[(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2- [(undecanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico

ES 2 330 008 T3

5	D.7.42	Ácido	[(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[4- (acetilamino)butanoil]amino]-1-oxopentil]amino]- 3-metilbutil]borónico
10	D.7.43	Ácido	[(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[6- fenilhexanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]-borónico
15			
20	D.7.44	Ácido	[(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[5- fenilpentanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]-borónico
25			
30	D.7.45	Ácido	[(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[3- metoxipropanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]-borónico
35			
40	D.7.46	Ácido	[(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[2,2-dimetil- 3-(2-metilpropenil)-ciclopropanocarbonil]amino]- 1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico
45			
50	D.7.47	Ácido	[(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[3- metoxiciclohexanocarbonil)amino]-1- oxopentil]amino]-3-metilbutil]-borónico
55			
60	D.7.48	Ácido	[(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[3-(1H-indol- 3-il)-propanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]-borónico
65			
	D.7.49	Ácido	[(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[(RS)-2- ciclopent-2-enil-acetil)amino]-1- oxopentil]amino]-3-metilbutil]borónico

ES 2 330 008 T3

5	D.7.50	Ácido	[(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(5-tiofen-2- il-pentanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico
10	D.7.51	Ácido	[(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(6-oxo- heptanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico
15	D.7.52	Ácido	[(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(7-oxo- octanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico
20	D.7.53	Ácido	[(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2- [(hexanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico
25	D.7.54	Ácido	[(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2- [(heptanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico
30	D.7.55	Ácido	[(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(3-octiloxi- propanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico
35	D.7.56	Ácido	[(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(benzotiazol- 6-carbonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico
40	D.7.57	Ácido	[(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(undec-2- enoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico
45			
50			
55			
60			
65			

ES 2 330 008 T3

D.7.58	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(9-decenoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]borónico
D.7.59	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(tetradecanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]borónico
D.8	N-[(1S,2R)-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-hidroxi-propil]-decanamida
D.8.1	N-[(1S,2R)-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-hidroxi-propil]- (2S)-2-[(benciloxicarbonil)amino]-4-metilpentanamida
D.8.2	N-[(1S), (2R)-2-hidroxi-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]aminocarbonil]-propil]-amida de ácido 10-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-decanoico
D.9	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-metilbenzoil)amino]etil]-decanamida

ES 2 330 008 T3

D.10	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-S-decanoilamino-3-(hexanoilamino)-propionamida
D.11	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-S-decanoilamino-3-(4-fluorosulfonilamino)-propionamida
D.12	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-S-decanoilamino-3-(3,4-dimetoxifenilacetamido)propionamida
D.13	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-S-decanoilamino-3-(fenilureido)propionamida
D.14	Sal de clorhidrato de 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-aminoacetamida
D.15	Sal de clorhidrato de 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3-aminopropanamida

ES 2 330 008 T3

D.15.1	Sal de HCl de 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil)-(4RS)-piperidin-4-carboxamida
D.15.2	Sal de HCl de 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil)-(RS)-piperidin-2-carboxamida
D.15.3	Sal de HCl de 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil)-(2S)-piperidin-2-carboxamida
D.15.4	Sal de HCl de 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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil)-(2R)-piperidin-2-carboxamida
D.16.1	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-(acetamido)etil]-decanamida
D.16.2	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-(9-fluorenilmetiloxicarbamoil)etil]-decanamida

ES 2 330 008 T3

D.16.3	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-(pentil-ureido)etil]-decanamida
D.16.4	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-(metanosulfonamido)etil]-decanamida
D.16.5	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-(etoxicarbonil-succinil)-amido)etil]-decanamida
E.1.1	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2E)-3-etoxicarbonil-1-oxoprop-2-enil]amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]borónico
E.1.2	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2-pirazincarbonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]borónico
E.1.3	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(4-butilbenzoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]borónico
E.1.4	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2-naftoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]borónico

ES 2 330 008 T3

E.1.5	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(3-(1,3- dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-il)-1- oxopropilamino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
E.1.6	<p>Sal de HCl de ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[2-(2- metoxietoxi)acetil]amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
E.1.7	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2- butoxiacetil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
E.1.8	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[2-[2-(2- metoxietoxi)etoxi]acetil]amino]-1- oxopentil]amino]-3-metilbutil]borónico</p>
E.1.9	<p>Sal de HCl de ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[2- (acetilamino)acetil]amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
E.1.10	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[4- (metoxicarbonil)butanoil]amino]-1- oxopentil]amino]-3-metilbutil]borónico</p>
E.1.11	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2-(naftalen- 2-iloxi)acetil]amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
E.1.12	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(3-tiofen-2- il-propanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>

ES 2 330 008 T3

E.1.13	Sal de HCl de ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[2-(2-clorofenil)acetil]amino]-3-metilbutil]borónico
E.1.14	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(1-oxo-4-(1-butilpiperidin-4-il)butil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]borónico
E.1.15	Sal de HCl de ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(1-octanosulfonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]borónico
E.1.16	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-3-[(4-metilbenzoil)amino]-2-[(decanoilamino)]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]borónico
E.1.17	Ácido [(1R)-1-[[(2S,3R)-3-hidroxi-2-[(decanoil)amino]-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil]borónico
E.1.18	Ácido [(1R)-1-[[(2S,3R)-3-hidroxi-2-[[10-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-decanoil]amino]-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil]borónico
E.2.1	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(1-oxodecil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]borónico
E.2.2	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(octanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]borónico
E.2.3	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(1-fenilciclopentanocarbonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3-metilbutil]borónico

ES 2 330 008 T3

E.2.4	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2R)-2- fenilbutanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
E.2.5	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[4-(1,1- dimetiletil)ciclohexanocarbonil]amino]-1- oxopentil]amino]-3-metilbutil]borónico</p>
E.2.6	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(trans-4- pentilciclohexanocarbonil)amino]-1- oxopentil]amino]-3-metilbutil]borónico</p>
E.2.7	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(4- fenilbutanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
E.2.8	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(4-(1,1- dimetiletil)benzoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
E.2.9	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2- [(nonanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
E.2.10	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2- tiofenocarbonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
E.2.11	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2,3- difluorobenzoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 330 008 T3

E.2.12	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2- [(dodecanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
E.2.13	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[2-(2- yodofenil)acetil]amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
E.2.14	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2- [(ciclohexanocarbonil)amino]-1-oxopentil]amino]- 3-metilbutil]borónico</p>
E.2.15	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2- metilbenzoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
E.2.16	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2S)-2- fenilpropanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
E.2.17	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2,2- dimetilbutanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
E.2.18	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(quinolin-2- carbonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
E.2.19	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(non-2- enoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>

ES 2 330 008 T3

5	E.2.20	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2- metilciclohexanocarbonil)amino]-1- oxopentil]amino]-3-metilbutil]borónico
10	E.2.21	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(hept-2- enoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- 15 metilbutil]borónico
20	E.2.22	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[2-(3,4- dimetilfenoxi)acetil]amino]-1-oxopentil]amino]- 25 3-metilbutil]borónico
30	E.2.23	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(RS)-4- etiloctanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- 30 metilbutil]borónico
35	E.2.24	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(hexahidro- 2,5-metanopentalen-3a(1H)-carbonil)amino]-1- oxopentil]amino]-3-metilbutil]borónico
40	E.2.25	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2- 45 [(biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)amino]-1- oxopentil]amino]-3-metilbutil]borónico
50	E.2.26	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(5- metilhexanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- 55 metilbutil]borónico
60	E.2.27	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2,4- dimetiltiazol-5-carbonil)amino]-1- 60 oxopentil]amino]-3-metilbutil]borónico

ES 2 330 008 T3

E.2.28	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(furano-3- carbonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
E.2.29	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2- cicloheptilacetil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
E.2.30	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(1- metilciclopropanocarbonil)amino]-1- oxopentil]amino]-3-metilbutil]borónico</p>
E.2.31	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(3- metilbutanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
E.2.32	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(3- fenilpropanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
E.2.33	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[(E)-3-(3- metilfenil)acril]amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
E.2.34	<p>Ácido [[(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2-adamantan- 1-ilacetil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
E.2.35	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(RS)-2- metilbutanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>

ES 2 330 008 T3

E.2.36	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2- fenilacetil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
E.2.37	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[2-(4- metoxifenil)acetil]amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
E.2.38	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[2-(4- bromofenil)acetil]amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
E.2.39	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(RS)-4- metiloctanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
E.2.40	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2-fluoro-5- metilbenzoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
E.2.41	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[2- (biciclo[2.2.1]hept-2-il)acetil]amino]-1- oxopentil]amino]-3-metilbutil]borónico</p>
E.2.42	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(4- fenoxibutanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
E.2.43	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2- piridincarbonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 330 008 T3

E.2.44	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(3- piridincarbonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
E.2.45	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2- [(tridecanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
E.2.46	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(8- feniloctanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
E.2.47	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[4-(4- metanosulfonilfenil)-4-oxobutanoil]amino]-1- oxopentil]amino]-3-metilbutil]borónico</p>
E.2.48	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[3-(naftalen- 2-ilsulfanil)-propanoil]amino]-1- oxopentil]amino]-3-metilbutil]borónico</p>
E.2.49	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[2- [(fenilmetil)sulfanil]acetil]amino]-1- oxopentil]amino]-3-metilbutil]borónico</p>
E.2.50	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(3- metilsulfanilpropanoil)amino]-1- oxopentil]amino]-3-metilbutil]borónico</p>
E.2.51	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2S)-1- acetilpirrolidin-2-carbonil]amino]-1- oxopentil]amino]-3-metilbutil]borónico</p>

ES 2 330 008 T3

5	E.2.52	Ácido	[(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[trans-3-(2- bromofenil)acril]amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico
10	E.2.53	Ácido	[(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[2-(tetrazol- 1-il)acetil]amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico
15	E.2.54	Ácido	[(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[2- (pirimidin-2-ilsulfanil)acetil]amino]-1- oxopentil]amino]-3-metilbutil]borónico
20	E.2.55	Ácido	[(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[2-(4- etilfenoxi)acetil]amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico
25	E.2.56	Ácido	[(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[2-(2,5- dimetilfenil)acetil]amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico
30	E.2.57	Ácido	[(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[8-oxo-8- feniloctanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico
35	E.2.58	Ácido	[(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[2-(2- naftilsulfanil)acetil]amino]-1-oxopentil]amino]- 3-metilbutil]borónico
40	E.2.59	Ácido	[(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[(RS)-2- ciclopentilhexanoil]amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico
45			
50			
55			
60			

ES 2 330 008 T3

E.2.60	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[3-(4- metilfenil)acril]amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
E.2.61	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[4-(4- metoxifenil)-butanoil]amino]-1-oxopentil]amino]- 3-metilbutil]borónico</p>
E.2.62	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2-tiofen-3- il-acetil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
E.2.63	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[2- (dimetilamino)acetil]amino]-1-oxopentil]amino]- 3-metilbutil]borónico</p>
E.2.64	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[5-oxo-5- (tiofen-3-il)pentanoil]amino]-1- oxopentil]amino]-3-metilbutil]borónico</p>
E.2.65	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2- [(acetil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
E.2.66	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2- etilsulfanilacetil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
E.2.67	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(10- hidroxidecanoil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>

ES 2 330 008 T3

E.2.68	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(2- metilsulfanilacetil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
E.2.69	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[(tiofeno-2- sulfonil)acetil]amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
E.2.70	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[3- (bencenosulfonil)propanoil]amino]-1- oxopentil]amino]-3-metilbutil]borónico</p>
E.2.71	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[(RS)- tetrahidrofurano-3-carbonil]amino]-1- oxopentil]amino]-3-metilbutil]borónico</p>
E.2.72	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(naftaleno-1- sulfonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
E.2.73	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[(naftaleno-2- sulfonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
E.2.74	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2- [(bencenosulfonil)amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
F.1	<p>N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(4R,5R)-4,5-diciclohexil- [1,3,2]dioxaborolan-2-il]-3- metilbutil]amino]carbonil]-4- [[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-decanamida</p>

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 330 008 T3

F.2	N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[13,15-dioxa-14-bora- diespiro[5.0.5.3]-pentadec-14-il]-3- metilbutil]amino]carbonil]-4- [[imino(nitroamino)metil]-amino]butil]-4- fenilbutanamida
-----	--

o una sal farmacéuticamente aceptable o forma de base libre del mismo.

62. Compuesto seleccionado de:

N° de ejemplo	Nombre del compuesto
D.2.6	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]-4- [[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-2-[2-(2- metoxietoxi)acetilamino]acetamida
D.2.7	N-[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]metil]decanamida
D.2.8	N-[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]metil]-2-[2-(2- metoxietoxi)etoxi]acetamida
D.2.9	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]-5-ureidopentil]- decanamida

ES 2 330 008 T3

D.2.10	N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-3a,5,5-trimetil-4,6-metano,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-5-ureidopentil]-4-butylbenzamida
D.3.190	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3-[4-(2-propil)fenil]propanamida
D.3.191	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-3-[4-(etil)fenil]propanamida
D.3.192	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-6-hidroxihexanamida
D.4.6	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-4-butoxibencenosulfonamida
D.4.7	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-4-butylbencenosulfonamida

ES 2 330 008 T3

D.4.8	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-4-pentil-bencenosulfonamida
D.6.8	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-N'-(4-butilfenil)urea
D.6.9	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]-4-[[imino(nitroamino)metil]amino]butil]-N'-(4-heptiloxilfenil)urea
D.8.3	N-[(1S,2R)-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-hidroxiopropil]-4-(piridin-3-il)benzamida
D.8.4	N-[(1S,2R)-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-hidroxiopropil]-2-pirazincarboxamida
D.8.5	N-[(1S,2R)-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-hidroxiopropil]-tridecanamida

ES 2 330 008 T3

D.8.6	N-[(1S,2R)-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-hidroxiopropil]-4-fenilbenzamida
D.8.7	N-[(1S,2R)-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-hidroxiopropil]-2,2-dimetildecanamida
D.8.8	N-[(1S,2R)-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-hidroxiopropil]-4-fenoxi)benzamida
D.8.9	N-[(1S,2R)-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-hidroxiopropil]-5-butil-2-piridincarboxamida
D.8.10	N-[(1S,2R)-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-hidroxiopropil]-4-propoxibenizamida
D.8.11	N-[(1S,2R)-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-hidroxiopropil]-3-(3-piridil)benzamida

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 330 008 T3

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

D.8.12	N-[(1S,2R)-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-hidroxiopropil]-6-fenil-2-piridincarboxamida
D.8.13	N-[(1S,2R)-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-hidroxiopropil]-3-propoxibenzamida
D.8.14	N-[(1S,2R)-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-hidroxiopropil]-1-bromonaftaleno-2-carboxamida
D.8.15	N-[(1S,2R)-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-hidroxiopropil]-6-bromonaftaleno-2-carboxamida
D.8.16	N-[(1S,2R)-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-hidroxiopropil]-3-fenilbenzamida
D.8.17	N-[(1S,2R)-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-hidroxiopropil]-4-(2-fluorofenil)benzamida

ES 2 330 008 T3

D.8.18	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-carbamoiletil]-2-pirazincarboxamida
D.8.19	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-carbamoiletil]-decanamida
D.8.20	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-carbamoiletil]-4-butylbenzamida
D.16.6	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-[(benciloxicarbonilamido)etil]-4-butylbenzamida
D.16.7	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-(1H-pirazol)etil]-4-butylbenzamida
D.16.8	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-[(benciloxicarbonilamido)etil]-decanamida

ES 2 330 008 T3

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

D.16.9	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-[(benciloxicarbonilamido)etil]-4-fenoxibenzamida
D.17	Sal de clorhidrato de 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-(aminoetil)-4-butylbenzamida
D.18	2-S-(4-Butilbenzoilamino)-3-(2-pirazinocarbonilamino)-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]
D.19	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-fluoro-bencenosulfonamido]etil]-4-butylbenzamida
D.20	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-[(2,5-dimetil-2H-pirazol)carbonilamino]etil]-4-butylbenzamida
D.21	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-metilfenilureidosulfonilamino)etil]-4-butylbenzamida

65

ES 2 330 008 T3

D.22	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-(3-fenil-ureido)etil]-4-fenoxibenzamida
D.23	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-metilfenilsulfonilureido)etil]-4-butilbenzamida
D.24.1	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-fluorobencenosulfonamido]etil]-decanamida
D.24.2	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-sulfonamidofenil)carbonilamido]etil]-decanamida
D.24.3	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-(acetamido)etil]-4-butilbenzamida
D.24.4	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-(metanosulfonamido)etil]-4-butilbenzamida

ES 2 330 008 T3

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

D.24.5	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-(propilureido)etil]-4-butylbenzamida
D.24.6	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-metilfenil)carbonilamino]etil]-4-butylbenzamida
D.24.7	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-[(1,1-dimiletotoxicarbonil)amino]etil]-4-butylbenzamida
D.24.8	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-[(tien-2-ilcarbonil)amino]etil]-4-butylbenzamida
D.24.9	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-[(tien-2-ilcarbonil)amino]etil]-decanamida
D.24.10	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-(hexanonilamino)etil]-4-butylbenzamida

ES 2 330 008 T3

D.24.11	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-(ciclopropanocarbonilamino)etil]-4-butilbenzamida
D.24.12	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-(3-fenil-ureido)etil]-4-butilbenzamida
D.24.13	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-(N-metil-2-pirrolilcarbonilamido)etil]-4-butilbenzamida
D.24.14	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-(3,4-dimetoxifenil)acetilamino]etil]-4-butilbenzamida
D.24.15	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-(nicotinoilamino)etil]-4-butilbenzamida
D.24.16	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-sulfonilamino)benzoilamino]etil]-4-butilbenzamida

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 330 008 T3

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

D.24.17	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-[(1H-tetrazol-5-il-acetilamino)etil]-4-butylbenzamida
D.24.18	N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-3a,5,5-dimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il-]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-[(4-metilsulfonilfenil)carbonilamino]etil]-4-butylbenzamida
D.24.19	N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-3a,5,5-dimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il-]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-(nicotinoilamino)etil]-decanamida
D.24.20	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-(2H-tetrazol-5-il)fenil)carbonilamino]etil]-4-butylbenzamida
D.24.21	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]aminocarbonil]-2-[(1-isoxazol-5-il)-carbonilamino]etil]-4-butylbenzamida
D.24.22	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-cianofenil)sulfonilamino]etil]-4-butylbenzamida
D.24.23	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-[(1-metil-1H-imidazol-4-)sulfonilamino]etil]-4-butylbenzamida

ES 2 330 008 T3

D.24.24	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-(2-tiofeno)sulfonilamino]etil]-4-butilbenzamida
D.24.25	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-(6-morfolin-4-nicotinoilamino)etil]-4-butilbenzamida
D.24.26	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-(2-piridin-4-tiazolcarbonilamino)etil]-4-butilbenzamida
D.24.27	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-metilfenilureidosulfonilamino)etil]-4-butilbenzamida
D.24.28	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-[(benciloxicarbonilamido)etil]-4-fenoxibenzamida
D.24.29	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-fluorobencenosulfonamido]etil]-4-fenoxibenzamida

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 330 008 T3

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

D.24.30	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-[(2,5-dimetil-2H-pirazol)carbonilamino]etil]-4-fenoxibenzamida
D.24.31	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-fenilbenzoilamino)etil]-4-fenoxibenzamida
D.24.32	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-fenilbenzoilamino)etil]-4-butylbenzamida
D.24.33	N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-Hexahidro-3a,5,5-dimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-(3-fenilpropinoilamino)etil]-4-butylbenzamida
D.24.34	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-(2-hidroxi-3-nicotinoilamino)etil]-4-butylbenzamida
D.24.35	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-(D-pirotglutamoilamino)etil]-4-butylbenzamida
D.24.36	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-(1-metanosulfonyl-piperidin-4-carbonilamino)etil]-4-butylbenzamida

ES 2 330 008 T3

D.24.37	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-(3-fenil-ureido)etil]-decanamida
D.24.38	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-(acetamido)etil]-decanamida
D.25.1	Sal de clorhidrato de 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-amino]etil]-decanamida
D.25.2	Sal de clorhidrato de N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-hexahidro-3a,5,5-dimetil-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]-3-metilbutil]amino]carbonil]-2-amino]etil]-4-fenoxibenzamida
D.26	N-[(1R)-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-metilbenzoil)amino]etil]-4-butylbenzamida
E.1.23	Ácido [(1R)-1-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-[(4-fenilbutanoil)amino]-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil]borónico
E.1.24	Ácido [(1R)-1-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-[(undecilaminocarbonil)amino]-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil]borónico
E.1.25	Ácido [(1R)-1-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-[(1-bromo-2-naftoil)amino]-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil]borónico

ES 2 330 008 T3

5	E.1.26	Ácido [(1R)-1-[[(2S,3R)-3-hidroxi-2-[(6-bromo-2-naftoil) amino]-1-oxobutil] amino]-3-metilbutil]borónico
10	E.1.27	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-3-carbamoil-2-[(decanoil) amino]-1-oxopropil] amino]-3-metilbutil]borónico
15	E.1.28	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-3-carbamoil-2-[4-butil (benzoil) amino]-1-oxopropil] amino]-3-metilbutil]borónico
20	E.1.29	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-2-[(decanoil) amino]-1-oxo-5-ureido-pentil] amino]-3-metilbutil]borónico
25	E.1.30	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-2-[(4-butilbenzoil) amino]-1-oxo-5-ureido-pentil] amino]-3-metilbutil]borónico
30	E.2.76	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino (nitroamino) metil] amino]-2-[(RS)-2-(4-clorofenil) propanoil] amino]-1-oxopentil] amino]-3-metilbutil]borónico
35	E.2.77	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino (nitroamino) metil] amino]-2-[2-(4-bromofenoxi) acetil] amino]-1-oxopentil] amino]-3-metilbutil]borónico
40	E.2.78	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino (nitroamino) metil] amino]-2-[3-(4-etilfenil) propanoil] amino]-1-oxopentil] amino]-3-metilbutil]borónico
45	E.2.79	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino (nitroamino) metil] amino]-2-[3-[4-(heptiloxi) fenil]-ureido]-1-oxopentil] amino]-3-metilbutil]borónico
50	E.2.80	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5-[[imino (nitroamino) metil] amino]-2-[5-oxohexanoil] amino]-1-oxopentil] amino]-3-metilbutil]borónico
55		
60		
65		

ES 2 330 008 T3

E.2.81	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S)-5- [[imino(nitroamino)metil]amino]-2-[[(2RS)-1- [(1,1-dimetiletoxi) carbonil]piperidin-2- carbonil]amino]-1-oxopentil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
E.3.1	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S, 3R)-3-hidroxi-2-[(2- naftoil) amino]-1-oxobutil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
E.3.2	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S, 3R)-3-hidroxi-2-[(p- toliloxiacetamido)-1-oxobutil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
E.3.3	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S, 3R)-3-hidroxi-2- [(tridecanoil) amino]-1-oxobutil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
E.3.4	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S, 3R)-3-hidroxi-2-[(naftaleno- 2-sulfonil) amino]-1-oxobutil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
E.3.5	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S, 3R)-3-hidroxi-2-[(4- fenilbenzoil) amino]-1-oxobutil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
E.3.6	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S, 3R)-3-hidroxi-2-[(2,2- dimetil-decanoil) amino]-1-oxobutil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
E.3.7	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S, 3R)-3-hidroxi-2-[(4- fenoxibenzoil) amino]-1-oxobutil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
E.3.8	<p>Ácido [(1R)-1-[[(2S, 3R)-3-hidroxi-2-[[4-(1- propoxi)butilbenzoil] amino]-1-oxobutil]amino]-3- metilbutil]borónico</p>
E.3.9	<p>Sal de clorhidrato de ácido [(1R)-1-[[(2S, 3R)-3- hidroxi-2-[(3-piridin-3-il-benzoil) amino]-1- oxobutil]amino]-3-metilbutil]borónico</p>

ES 2 330 008 T3

5	E.3.10	Ácido [(1R)-1-[[(2S,3R)-3-hidroxi-2-[(3-propoxi-benzoil)amino]-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil]borónico
10	E.3.11	Ácido [(1R)-1-[[(2S,3R)-3-hidroxi-2-[(3-fenilbenzoil)amino]-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil]borónico
15	E.3.12	Ácido [(1R)-1-[[(2S,3R)-3-hidroxi-2-[(4-(2-fluorofenil)benzoil)amino]-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil]borónico
20	E.4	Ácido [(1R)-1-[[(2S,3R)-3-hidroxi-2-[[4-(3-piridil)benzoil]amino]-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil]borónico
25	E.4.1	Ácido [(1R)-1-[[(2S,3R)-3-hidroxi-2-[(2-pirazincarbonil)amino]-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil]borónico
30	E.4.2	Ácido [(1R)-1-[[(2S,3R)-3-hidroxi-2-[(5-butilpiridin-2-carbonil)amino]-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil]borónico
35	E.4.3	Ácido [(1R)-1-[[(2S,3R)-3-hidroxi-2-[(6-fenilpiridin-2-carbonil)amino]-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil]borónico
40	E.4.3	Ácido [(1R)-1-[[(2S,3R)-3-hidroxi-2-[(6-fenilpiridin-2-carbonil)amino]-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil]borónico
45	E.5	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-3-(2-pirazincarbonilamino)-2-[(4-butilbenzoilamino)]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]borónico
50	E.5.1	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-3-(acetilamino)-2-[(decanoilamino)]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]borónico
55	E.5.2	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-3-(propilureido)-2-[(4-butil)-benzoilamino]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]borónico
60	E.5.3	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-3-(metanosulfamido)-2-[(4-butil)-benzoilamino]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]borónico
65		

ES 2 330 008 T3

5	E.5.4	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-3-[2-(1H-pirazol)etil]-2-[(4-butyl)-benzoilamino]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]borónico
10	E.5.5	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-3-(metanosulfamido)-2-[(4-butyl)-benzoilamino]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]borónico
15	E.5.6	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-3-[(carbocenciloxiamino)-2-[(4-butylbenzoilamino)]]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]borónico
20	E.5.7	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-3-[(tien-2-ilcarbonil)amino]-2-[(4-butylbenzoilamino)]]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]borónico
25	E.5.8	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-3-(acetilamino)-2-[(4-butylbenzoilamino)]]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]borónico
30	E.5.9	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-3-[(tien-2-ilcarbonil)amino]]-2-[(decanoilamino)]]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]borónico
35	E.5.10	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-3-(hexanoilamino)-2-[(4-butylbenzoilamino)]]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]borónico
40	E.5.11	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-3-[4-fluorobencenosulfonamido]-2-[(4-butylbenzoil)amino]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]borónico
45	E.5.12	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-3-[4-fluorobencenosulfonamido]-2-[(decanoil)amino]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]borónico
50	E.5.13	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-3-(hexanoilamino)-2-[(decanoilamino)]]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]borónico
55	E.5.14	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-3-(ciclopropancarbonilamino)-2-[(4-butylbenzoil)amino]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]-borónico
60		
65		

ES 2 330 008 T3

5	E.5.15	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-3-[(3,4-dimetoxifenil)acetilamino]-2-[(4-butilbenzoilamino)]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]borónico
10	E.5.16	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-3-[1-N-metil-2-pirrolilcarbonilamino]-2-[(4-butilbenzoil)amino]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]borónico
15	E.5.17	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-3-[4-sulfamilbenzoilamino]-2-[(4-butilbenzoil)amino]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]borónico
20	E.5.18	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-3-(nicotinoilamino)-2-[(4-butilbenzoilamino)]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]borónico
25	E.5.19	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-3-(3-fenilureido)-2-(4-butilbenzoilamino)-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]borónico
30	E.5.20	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-3-[(4-metilsulfonil)benzoilamino]-2-[(4-butilbenzoilamino)]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]borónico
35	E.5.21	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-3-(3-fenilureido)-2-(decanoilamino)-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]borónico
40	E.5.22	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-3-(nicotinoilamino)-2-(decanoilamino)-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]borónico
45	E.5.23	Ácido [(1R)-1-[[(2R)-3-(4-metilfenilcarbonil)-2-(decanoilamino)-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]borónico
50	E.5.24	Ácido [[(1R)-1-[[(2S)-3-[4-(1H-tetrazolil)-fenilcarbonilamino]-2-[(4-butilbenzoilamino)]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]borónico
55		
60		
65		

ES 2 330 008 T3

E.5.25	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-3-(2-isoxazolilcarbonilamino)-2-(4-butylbenzoilamino)]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]borónico
E.5.26	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-3-[1-metil-1H-imidazol-4-sulfamoil]-2-(4-butylbenzoil)amino]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]borónico
E.5.27	Clorhidrato de ácido [(1R)-1-[[(2S)-3-[6-morfolin-4-il-piridin-3-sulfamoil]-2-(4-butylbenzoil)amino]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]borónico
E.5.28	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-3-(6-morfolinonicotinamido)-2-(4-butylbenzoil)amino]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]borónico
E.5.29	Clorhidrato de ácido [(1R)-1-[[(2S)-3-(4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carbonilamino)-2-(4-butylbenzoil)amino)-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]borónico
E.5.30	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-3-[4-fluorobencenosulfonamido]-2-(4-fenoxibenzoil)amino]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]borónico
E.5.31	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-3-(4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carbonilamino)-2-(4-fenoxibenzoil)amino)-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]carbonilamino]etil]-borónico
E.5.32	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-3-(4-fenilureido)-2-(4-fenoxibenzoil)amino]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]-borónico
E.5.33	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-3-(4-fenilbenzamido)-2-(4-butylbenzoil)amino]-1-oxopropil]amino]-3-metilbutil]borónico

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 330 008 T3

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

E.5.34	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-3-(4-fenilbenzamido)-2-[(4-fenoxibenzoil) amino]-1-oxopropil] amino]-3-metilbutil]borónico
E.5.35	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-3-(fenilpropionamido)-2-[(4-butilbenzoil) amino]-1-oxopropil] amino]-3-metilbutil]borónico
E.5.36	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-3-(4-metilfenilsulfonil)-ureido]-2-[(4-butilbenzoil) amino]-1-oxopropil] amino]-3-metilbutil]borónico
E.5.37	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-3-(4-(2-(4-piridil)-1,3-tiazol-4-carbonilamino))-2-[(4-butilbenzoil) amino]-1-oxopropil] amino]-3-metilbutil]borónico
E.5.38	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-3-(1-metanosulfonilpiperidin-4-carbonilamino)-2-[(4-butilbenzoilamino))-1-oxopropil] amino]-3-metilbutil]borónico
E.5.39	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-3-[(2-tiofeno) sulfonilamino]-2-[(4-butilbenzoilamino))-1-oxopropil] amino]-3-metilbutil]borónico
E.5.40	Clorhidrato de ácido [(1R)-1-[[(2S)-3-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzoilamido))-2-[(4-butilbenzoil) amino]-1-oxopropil] amino]-3-metilbutil]borónico
E.5.41	Ácido [(1R)-1-[[(2R)-3-(4-metilfenilcarbonil)-2-(decanoilamino)-1-oxopropil] amino]-3-metilbutil]borónico
E.5.42	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-3-(4-fenilureido)-2-(decanoilamino)-1-oxopropil] amino]-3-metilbutil]borónico
E.5.43	Ácido [(1R)-1-[[(2S)-3-acetilamino-2-decanoilamino-1-oxopropil] amino]-3-metilbutil]borónico

F.2.1	N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[13,15-dioxa-14-bora- diespiro[5.0.5.3]pentadec-14-il]-3- metilbutil]amino]carbonil]-2-hidroxi-3-propil]-4- butilbenzamida
-------	--

o una sal farmacéuticamente aceptable o forma de base libre del mismo.

63. Compuesto según la reivindicación 62, en el que el compuesto es ácido [(1R)-1-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-[(6-fenil-piridin-2-carbonil)amino]-1-oxobutil]amino]-3-metilbutil]borónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o base libre del mismo.

64. Composición que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-63 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

65. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-63 para su uso en terapia.

66. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-63, en la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad del proteasoma.

67. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-63, para su uso en la inhibición de la actividad del proteasoma.

68. Método *in vitro* de inhibición del proteasoma que comprende poner en contacto un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-63 con dicho proteasoma.

69. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-63, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

70. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-63, para tratar cáncer.

71. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-63, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un mamífero que tiene o está predispuesto a dicho cáncer en combinación con uno o más agente(s) antitumoral(es) o anticancerígeno(s) y/o radioterapia.

72. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-63, para tratar cáncer en un mamífero que tiene o está predispuesto a dicho cáncer en combinación con uno o más agente(s) antitumoral(es) o anticancerígeno(s) y/o radioterapia.

73. Uso según una cualquiera de la reivindicación 69 y la reivindicación 71 o compuesto según una cualquiera de la reivindicación 70 y la reivindicación 72, en el que el cáncer se selecciona de piel, próstata, colorrectal, páncreas, riñón, ovario, mama, hígado, lengua, pulmón, tejido muscular liso.

74. Uso según una cualquiera de la reivindicación 69 y la reivindicación 71 o compuesto según una cualquiera de la reivindicación 70 y la reivindicación 72, en el que el cáncer se selecciona de leucemia, linfoma, linfoma no Hodgkin, mieloma y mieloma múltiple.

75. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-63, en la fabricación de un medicamento para inhibir la degradación de una proteína poniendo en contacto un proteasoma que puede degradar dicha proteína.

76. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-63, para su uso en la inhibición de la degradación de una proteína poniendo en contacto un proteasoma que puede degradar dicha proteína.

77. Método *in vitro* de inhibición de la degradación de una proteína que comprende poner en contacto un proteasoma que puede degradar dicha proteína con un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-63.

78. Uso según la reivindicación 75, compuesto según la reivindicación 76 o método según la reivindicación 77, en los que dicha proteína está marcada con ubiquitina.

79. Uso según la reivindicación 75, compuesto según la reivindicación 76 o método según la reivindicación 77, en los que dicha proteína es p53.

ES 2 330 008 T3

80. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-63, en la fabricación de un medicamento para tratar a un mamífero que tiene o está predispuesto a proteólisis acelerada o potenciada.

81. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-63, para su uso en el tratamiento de un mamífero que tiene o está predispuesto a proteólisis acelerada o potenciada.

82. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-63, en la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad del factor de transcripción NF- κ B.

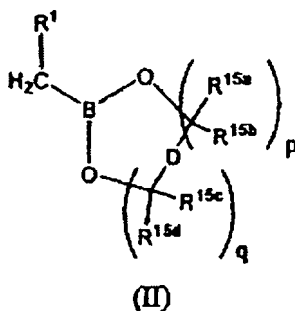
83. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-63, para su uso en la inhibición de la actividad del factor de transcripción NF- κ B.

84. Método *in vitro* de inhibición de la actividad de NF- κ B que comprende poner en contacto I κ B, el inhibidor de NF- κ B, con un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-63.

85. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-63, en la fabricación de un medicamento para tratar a un mamífero que tiene o está predispuesto a dicha enfermedad o dicho trastorno seleccionados de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o trastornos inflamatorios que resultan del rechazo de trasplantes, artritis, infección, enfermedad inflamatoria del intestino, asma, osteoporosis, osteoartritis, psoriasis, reestenosis y enfermedades autoinmunitarias.

86. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-63, para su uso en el tratamiento de un mamífero que tiene o está predispuesto a dicha enfermedad o dicho trastorno seleccionados de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o trastornos inflamatorios que resultan del rechazo de trasplantes, artritis, infección, enfermedad inflamatoria del intestino, asma, osteoporosis, osteoartritis, psoriasis, reestenosis y enfermedades autoinmunitarias.

87. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (II):



en el que:

D está ausente o es O, S, NR¹⁶ o CR^{15e}R^{15f};

R¹ es alquilo C₁-C₈, alquenido C₂-C₈, alquínido C₂-C₈ o cicloalquilo C₃-C₇;

R^{15a}, R^{15b}, R^{15c}, R^{15d}, R^{15e}, R^{15f} son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇, arilo o heteroarilo, en el que dicho alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇, arilo o heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 de halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, haloalcoxilo C₁-C₄, OH, amino, alquilamino, dialquilamino, arilo o heteroarilo;

o R^{15a} y R^{15b} junto con los átomos de C a los que están unidos forman cicloalquilo C₃-C₁₀ o un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 de halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, haloalcoxilo C₁-C₄, OH, amino, alquilamino, dialquilamino, arilo o heteroarilo;

o R^{15c} y R^{15d} junto con los átomos de C a los que están unidos forman cicloalquilo C₃-C₁₀ o un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, haloalcoxilo C₁-C₄, OH, amino, alquilamino, dialquilamino, arilo o heteroarilo;

o R^{15b} y R^{15c} junto con los átomos de C a los que están unidos y el resto D intermedio forman arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₁₀ o un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 de halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, haloalcoxilo C₁-C₄, OH, amino, alquilamino, dialquilamino, arilo o heteroarilo;

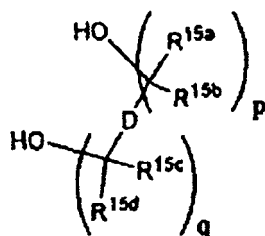
R^{16} es H o alquilo C_1-C_6 ; y

p y q son cada uno, independientemente, 1, 2 ó 3;

5

que comprende a) hacer reaccionar un diol de fórmula (II-b):

10



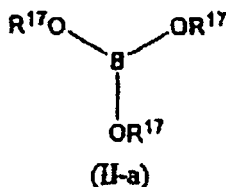
15

(II-b)

20

con un trialcoxiborano apropiado de fórmula (II-a):

25



30

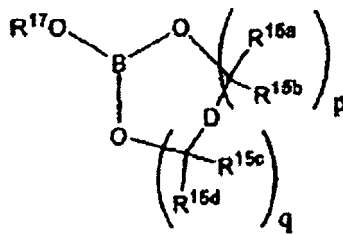
(II-a)

en la que cada R^{17} es, independientemente, alquilo C_1-C_{10} o cicloalquilo C_3-C_{10} ;

35

durante un tiempo y en condiciones adecuados para formar un producto intermedio de fórmula (II-c):

40



45

(II-c)

50

y b) hacer reaccionar el producto intermedio de fórmula (II-c) con o bien i) un reactivo de fórmula $R^1CH_2MX^{hal}$, en el que M es un metal y X^{hal} es un halógeno o ii) un reactivo de fórmula R^1CH_2Li , durante un tiempo y en condiciones adecuados para formar el compuesto de fórmula (II).

55

88. Procedimiento según la reivindicación 87, en el que R^{17} es alquilo C_1-C_4 .

89. Procedimiento según la reivindicación 87, en el que R^{17} es isopropilo.

60

90. Procedimiento según la reivindicación 87, en el que el diol de fórmula (II-b) es pinanodiol, pinacol, 1,2-etanodiol, 1,3-propanodiol, 1,2-propanodiol, 2,3-butanodiol, 1,1,2,2-tetrametiletanodiol, 1,2-diisopropiletanodiol, 5,6-decanodiol, 1,2-diciclohexiletanodiol, biciclohexil-1,1'-diol, dietanolamina o 1,2-difenil-1,2-etanodiol.

91. Procedimiento según la reivindicación 87, en el que el diol de fórmula (II-b) es pinanodiol.

92. Procedimiento según la reivindicación 87, en el que $R^1CH_2MX^{hal}$ es R^1CH_2MgBr .

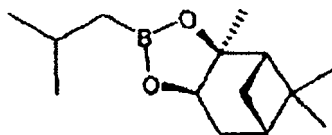
65

93. Procedimiento según la reivindicación 87, en el que R^1 es isopropilo.

ES 2 330 008 T3

94. Procedimiento según la reivindicación 87, para preparar un compuesto de fórmula (II-i):

5



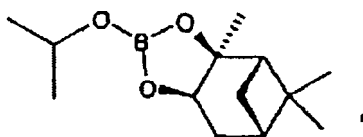
(II-i)

10

que comprende

a) hacer reaccionar (1S,2S,3R,3S)-(+)-pinanodiol con triisopropoxiborano durante un tiempo y en condiciones adecuados para formar un producto intermedio de fórmula (II-ii):

15



(II-ii)

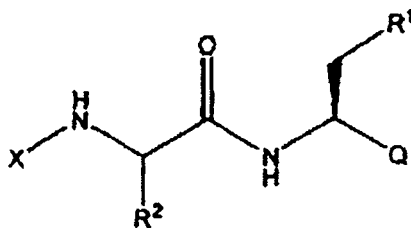
20

y b) hacer reaccionar el producto intermedio de fórmula (II-ii) con bromuro de isobutilmagnesio durante un tiempo y en condiciones adecuados para formar el compuesto de fórmula (II-i).

25

95. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I):

30



(I)

35

40

en la que:

45

R¹ es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇;

R² es -CH₂NH₂;

50

Q es -B(OR¹⁴)₂ o un éster borónico cíclico en el que dicho éster borónico cíclico contiene desde 2 hasta 20 átomos de carbono, y, opcionalmente, un heteroátomo que puede ser N, S u O;

R¹⁴ es alquilo C₁-C₄, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo o aralquilo;

X es R^AC(=O)-;

55

R^A es alquilo C₁-C₂₀ opcionalmente sustituido con R²⁰; alqueno C₂-C₂₀ opcionalmente sustituido con R²⁰; alquino C₂-C₂₀ opcionalmente sustituido con R²⁰; carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²¹; o heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²¹;

60

R²⁰ se selecciona del grupo que consiste en:

65

-CN, halógeno, haloalquil-, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, -CO₂H, -C(=O)CO₂H, -C(=O)NH₂, -C(=O)H, -S(=O)NH₂, -S(=O)₂NH₂, -OH, -SH, -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquilo)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}, ftalimido, -(O-alquilo)_r, -O-alquil-OH, -(O-alquil)_r-OH, -OR^{20c}, -SR^{20c}, -O-alquil-R^{20c}, -S-alquil-R^{20c}, -S(=O)-R^{20c}, -S(=O)₂R^{20c}, -S(=O)-NHR^{20c}, -SC(=O)R^{20c}, -C(=O)R^{20c}, -C(=O)OR^{20c}, -C(=O)NHR^{20c}, carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²¹; y heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²¹;

ES 2 330 008 T3

R^{20a} es alquilo C₁-C₂₀, alquenilo C₂-C₂₀ o alquinilo C₂-C₂₀; en el que dicho alquilo, alquenilo o alquinilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C₁-C₄, arilo, heteroarilo o -NHR^{20b};

R^{20b} es un grupo protector de amino;

R^{20c} es carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²²; o heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²²;

R²¹ se selecciona del grupo que consiste en:

alquilo C₁-C₂₀, alquenilo C₂-C₂₀, alquinilo C₂-C₂₀, alcoxilo C₁-C₂₀, tioalcoxilo C₁-C₂₀, -OH, -CN, halógeno, haloalquilo, -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquilo)₂, -NHC(=O)O-alquilo, -NHC(=O)alquilo, -C(=O)O-alquilo, -C(=O)alquilo, -S(=O)-alquilo, -S(=O)₂-alquilo, -S(=O)-arilo, -S(=O)₂-arilo, carbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²², y heterocarbociclilo opcionalmente sustituido con 1-5 R²²;

R²² se selecciona del grupo que consiste en:

alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-₁₀, fenilo, halógeno, haloalquilo, alcoxilo, tioalcoxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, alquil-OC(=O)-, alquil-C(=O)-, aril-OC(=O)-, alquil-OC(=O)NH-, aril-OC(=O)NH-, alquil-C(=O)NH-, alquil-C(=O)O-, (alquil-O)_r-alquilo, HO-(alquil-O)_r-alquil-, -OH, -SH, -CN, -N₃, -CNO, -CNS, alquil-S(=O)-, alquil-S(=O)₂-, H₂NS(=O)- y H₂NS(=O)₂-; y

r es 2, 3, 4 ó 5;

que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I) en el que R² es -CH₂NH-C(=O)OCH₂(C₆H₅);

con un agente de hidrogenación adecuado durante un tiempo y en condiciones adecuados para formar el compuesto de fórmula (I) en el que R² es -CH₂NH₂, siempre que el agente de hidrogenación sea selectivo para el grupo benciloxicarbonilo de R².

96. Procedimiento según la reivindicación 95, en el que el agente de hidrogenación es Pd/C al 10% y HCl en 1,4-dioxano.