

INHIBIDORES DE LA ARGINASA Y SUS APLICACIONES TERAPÉUTICAS

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica prioridad a la Solicitud Provisional de EE.UU. No. 62/331,550, presentada el 4 de mayo de 2016, la Solicitud de Polonia No. P-417066, presentada el 4 de mayo de 2016 y la Solicitud Provisional de EE.UU. No. 62/444,669, presentada el 10 de enero de 2017, las descripciones de cada una de las cuales se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

Campo de la invención

La descripción se refiere a los inhibidores terapéuticos de moléculas pequeñas de la arginasa 1 y la arginasa 2.

Descripción de la técnica relacionada

Existen dos isoenzimas de arginasa (ARG-1 y ARG-2, denotadas también como arginase I y II, respectivamente) en mamíferos, que hidrolizan la arginina a ornitina y urea. Ambas enzimas catalizan la misma reacción bioquímica, pero difieren en el nivel de expresión celular, la regulación y la localización subcelular. ARG-1 es una proteína citosólica y ARG-2 se localiza principalmente en las mitocondrias (Jenkinson CP, Grody WW, Cederbaum SD. Comparative properties of arginases. *Comparative biochemistry and physiology Part B, Biochemistry & Molecular Biology*. 1996; 114 (1): 107-132).

Las arginasas están implicadas en varios estados patológicos. Estos incluyen, sin limitación, asma, hipertensión pulmonar, hipertensión, disfunción de células T, disfunción eréctil, aterosclerosis, enfermedad renal, lesión por reperfusión isquémica, enfermedades neurodegenerativas, cicatrización de heridas, enfermedades inflamatorias, enfermedades fibróticas y cáncer.

La expresión de la arginasa y el agotamiento de la L-arginina se conoce como vía inmunosupresora del sistema inmunitario de los mamíferos (Munder M. Arginase: an emerging key player in the mammalian immune system. *Br J Pharmacol*. 2009; 158(3):638-651). La deficiencia de L-arginina regula a la baja la expresión de la cadena ζ del receptor de células T (TCR), un elemento de señalización clave del TCR, lo que perjudica la función de las células T (Rodriguez PC, Zea AH, Culotta KS, Zabaleta J, Ochoa JB, Ochoa AC. Regulation of T cell receptor CD3zeta chain expression by L-arginine. *J Biol Chem*. 2002; 277(24):21123-21129). El

agotamiento de la L-arginina del microentorno conduce a una detención en la progresión del ciclo de las células T, a la inhibición de la producción de IFN- γ y al bloqueo de la señalización a través del receptor de las células T.

Las arginasas son producidas principalmente por células supresoras derivadas de mieloides (MDSC) que están altamente enriquecidas en el estado portador de tumor (Bronte V, Serafini P, De Santo C, Marigo I, Tosello V, Mazzoni A, Segal DM, Staib C, Lowel M, Sutter G, Colombo MP, Zanolello P: IL-4-Induced Arginase 1 Suppresses Alloreactive T Cells in Tumor-Bearing Mice *J Immunol* 2003; 170:270-278). La inducción de la vía de la arginasa es un mecanismo importante involucrado en la evasión de la inmunidad antitumoral. Se ha observado una alta actividad de la arginasa en pacientes con diversas malignidades, tanto en la sangre como dentro de la masa tumoral.

Se demostró que las funciones de las células T se restauran y el crecimiento del tumor se inhibe tras la inhibición de la arginasa de las MDSC asociadas al tumor o células mieloides maduras CD11b⁺Gr-1⁻ infiltrantes de tumores en varios modelos de tumores murinos (Rodriguez PC, Quiceno DG, Zabaleta J, *et al.* Arginase I production in the tumor microenvironment by mature myeloid cells inhibits T-cell receptor expression and antigen-specific T-cell responses. *Cancer Res.* 2004; 64(16):5839-5849). El agotamiento de las células supresoras mieloides restablece la activación de las células T inducidas por el receptor de células T y coestimulación (Zea AH, Rodriguez PC, Atkins MB, *et al.* Arginase-producing myeloid suppressor cells in renal cell carcinoma patients: a mechanism of tumor evasion. *Cancer Res.* 2005; 65(8): 3044-3048).

Se demostró que la arginasa participa en la supresión de los linfocitos infiltrantes de tumor en pacientes con carcinoma de próstata (Bronte V, Kasic T, Gri G, *et al.* Boosting antitumor responses of T lymphocytes infiltrating human prostate cancers. *J Exp Med.* 2005; 201(8):1257-1268), carcinoma de pulmón de células no pequeñas (Rodriguez PC, Quiceno DG, Zabaleta J, *et al.* Arginase I production in the tumor microenvironment by mature myeloid cells inhibits T-cell receptor expression and antigen-specific T-cell responses. *Cancer Res.* 2004; 64(16):5839-5849) y mieloma múltiple (Serafini P, Meckel K, Kelso M, *et al.* Phosphodiesterase-5 inhibition augments endogenous antitumor immunity by reducing myeloid-derived suppressor cell function. *J Exp Med.* 2006; 203(12):2691-2702). No solo se ha demostrado que las MDSC sino también las células dendríticas (DC) suprimen las células T CD8⁺ y las respuestas inmunes antitumorales a través de la producción de ARG-1 (Norian LA, Rodriguez PC, O'Mara LA, *et al.* Tumor-infiltrating regulatory dendritic cells inhibit CD8⁺ T cell function via L-arginine metabolism. *Cancer Res.* 2009; 69(7): 3086-3094).

Dado el papel de la arginasa en diversos estados patológicos y su papel en la inflamación crónica y la supresión de la inmunidad antitumoral, la presente invención proporciona novedosos compuestos que contienen boro como inhibidores de la actividad de la arginasa, así como metodologías para usar estos compuestos como agentes terapéuticos.

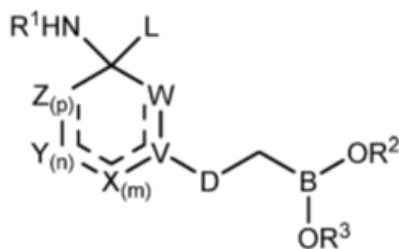
Numerosos inhibidores de la arginasa que contienen boro son bien conocidos en la literatura. Uno de tales inhibidores es el ácido 2 (S)-amino-6-boronohecanoico, como se describe en el documento WO 99/19295A1, publicado el 22 de abril de 1999 (incorporado como referencia), y en el documento WO 08/061612A1, publicado el 29 de mayo de 2008 (incorporado como referencia). Además, el documento WO 11/133653, publicado el 27 de octubre de 2011 (incorporado como referencia), y el documento WO 13/059437, publicado el 25 de abril de 2013 (incorporado como referencia), describen una serie de derivados de alfa-aminoácidos que llevan un grupo terminal $B(OH)_2$ y un espaciador, que suele ser una porción 1,3-ciclobutileno. Los compuestos de aminoácidos que contienen boro mono o policíclicos, adecuados como inhibidores de la arginasa, se describen en el documento WO 12/058065, publicado el 3 de mayo de 2012 (incorporado como referencia). Otras publicaciones de solicitud de patente relacionadas son el documento WO 10/085797 del 29 de julio de 2010 (incorporado como referencia), el documento WO 13/158262 del 24 de octubre de 2013 (incorporada como referencia) y el documento WO 12/091757 del 5 de junio de 2012 (incorporado como referencia).

Se ha discutido la importancia de la sustitución en el centro alfa del ácido 2-amino-6-boronohecanoico para la potencia inhibitoria de los inhibidores de la arginasa I y la arginasa II (Golebiowski A., *et al.* Substituted-2-amino-6-boronohecanoic acids as arginase inhibitors. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 2013; 23:2027-2030).

Es necesario investigar la inhibición de las arginasas y descubrir tratamientos para afecciones asociadas con la expresión elevada de las arginasas, como el asma y las respuestas alérgicas. En particular, existe la necesidad de explorar nuevos andamios moleculares que inhiban eficazmente las arginasas y, por lo tanto, pueden actuar como agentes terapéuticos para el tratamiento de estas afecciones.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

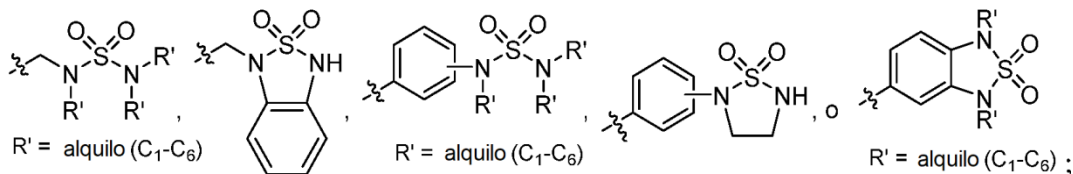
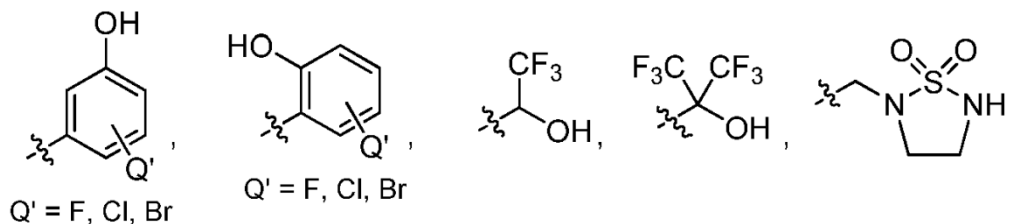
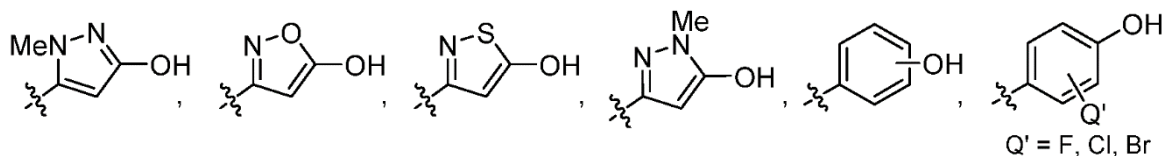
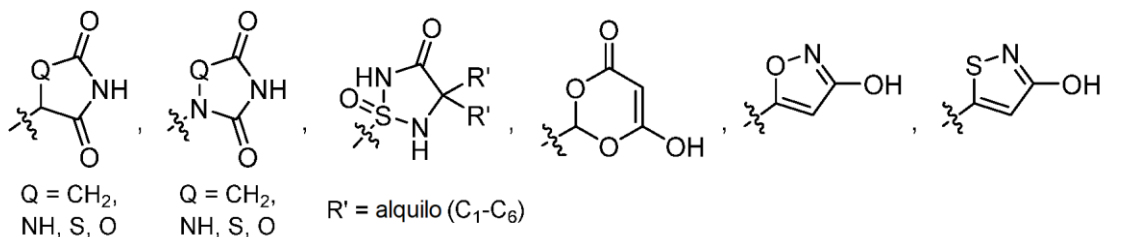
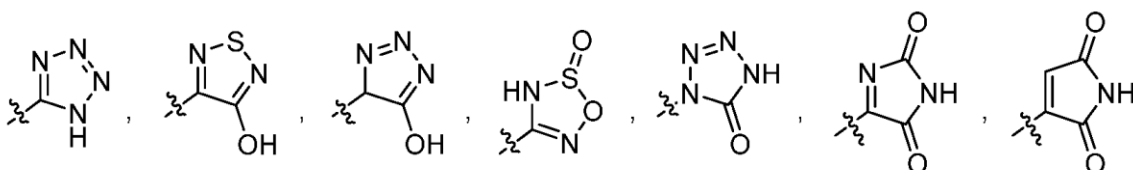
En un aspecto, la invención proporciona un compuesto representado por la fórmula (I):



(I)

en donde:

L es $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6))$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{pivaloilo}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{OCO}_2-$ isopropilo, $-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6))$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6))_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{arilo})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{aril})(\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6))$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{arilo})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{haloalquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6))$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6))$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{haloalquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6))$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{arilo})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHC}(\text{O})(\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6))$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHC}(\text{O})(\text{haloalquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6))$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHC}(\text{O})(\text{arilo})$, $-\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2(\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6))$, $-\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2(\text{arilo})$, $\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2(\text{haloalquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6))$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6))$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{haloalquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6))$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{arilo})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6))$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{arilo})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2(\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6))$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2(\text{arilo})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2(\text{haloalquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6))$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{CF}_3$,



R¹ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, y alquilo(C₁-C₆)-C(O)-;

X, Y y Z se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en un enlace, -C(R')(R'''), -C(R''')₂-, =CR''', -CHF-, -CF₂-, -NR''', =N-, -O-, -C(O)-, -S-, -S(O)- y -SO₂-;

en donde

cualquiera de los dos grupos -CH₂- adyacentes representan opcionalmente dos miembros de un grupo cicloalquilenilo-(C₃-C₁₄)- o un grupo heterocicloalquilenilo-(C₃-C₁₄),

no más de dos de X, Y y Z representan simultáneamente un enlace; y no hay dos miembros adyacentes de X, Y y Z que sean simultáneamente -O-, -S-, =N- o -NR''';

ya sea X e Y o Y y Z representan opcionalmente un anillo arilo o heteroarilo fusionado que tiene de 3 a 7 átomos miembros del anillo,

o Z y L forman opcionalmente un anillo de lactona fusionado que tiene de 4 a 7 átomos miembros del anillo, incluyendo uno o dos átomos de O del anillo;

m, n, p son independientemente enteros entre 0 y 2 inclusive, en donde al menos uno de m, n, p no es 0;

 opcionalmente representa uno o más dobles enlaces;

R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, o C(O)-R',

o R² y R³ tomados junto con el átomo de boro y los átomos de oxígeno a los que están unidos forman un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros que está completamente saturado, o parcialmente saturado,

o R² y R³ tomados junto con el átomo de boro y los átomos de oxígeno a los que están unidos forman un diéster del ácido borónico y pinanediol,

o R² y R³ tomados junto con el átomo de boro y los átomos de oxígeno a los que están unidos forman un anhídrido del ácido borónico y ácido N-metiliminodiacético;

V se selecciona de -C(R')(R'')-, -NR'-, -C(F)(R')- o -CHF-;

W se selecciona de -C(R')(R'''), -C(R''')₂-, -CHF-, -CF₂-, -NR''', o -C(O)-;

D se selecciona de alquilenilo(C₁-C₅) lineal o ramificado, alquenileno(C₂-C₈) lineal o ramificado, alquinileno(C₂-C₈) lineal o ramificado, arileno(C₃-C₁₄) o cicloalquilenilo(C₃-C₁₄),

en donde uno o más grupos -CH₂- en D se reemplazan opcional e independientemente con una porción seleccionada entre -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -

C(R')(R'')-; -CHF- o -CF₂-, o

en donde cualquiera de dos grupos -CH₂- adyacentes representan opcionalmente dos miembros de un grupo cicloalquilenilo-(C₃-C₁₄); y

en donde no hay dos grupos -CH₂- adyacentes que se reemplacen simultáneamente con O, NR', S, SO o SO₂;

R', R'' y R''' se seleccionan cada uno independientemente de H, OH, S(O)R^d, S(O)₂R^d, alquilo(C₁-C₈), arilo(C₃-C₆), -NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₆), -N[alquilo(C₁-C₆)]₂, -NR^dSO₂N(R^e)₂, -NR^dC(NR^e)N(R^g)₂, -C(O)NR^dR^e, -C(O)alquilo(C₁-C₆), -C(O)arilo(C₃-C₁₄), -C(O)O-alquilo(C₁-C₆), -C(O)O-arilo(C₃-C₁₄), cicloalquilo(C₃-C₆), heterocicloalquilo(C₃-C₁₄), -C(O)heterocicloalquilo(C₃-C₁₄), heteroarilo(C₃-C₁₄), aril(C₃-C₁₄)-alquilenilo(C₁-C₆), -C(O) aril(C₃-C₁₄)-alquilenilo(C₁-C₆)-, -C(O)arilo(C₃-C₁₄), cicloalquil(C₃-C₆)-alquilenilo(C₁-C₆)-, heteroaril(C₃-C₁₄)-alquilenilo(C₁-C₆)-, heterociclil(C₃-C₁₄)-alquilenilo(C₁-C₆)-; y en donde cualquier alquilo, alquilenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, alquilo(C₁-C₃), -COOH, -CN, -NO₂, -OH, -NR^dR^e, -NR^gS(O)₂R^h, alcoxi(C₁-C₆), arilo(C₃-C₁₄), heterociclilo que tiene de 3 a 7 átomos miembros del anillo, haloalquilo(C₁-C₈) o ariloxi(C₃-C₁₄);

en donde R^d, R^e, R^g y R^h se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, aril(C₃-C₁₄)-alquilenilo(C₁-C₆)- opcionalmente sustituido, arilo(C₃-C₁₄) opcionalmente sustituido, hidroxialquilo(C₁-C₆), aminoalquilo(C₁-C₆), H₂N alquilenilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆) opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo(C₃-C₁₄) opcionalmente sustituido, heteroarilo(C₃-C₁₄) opcionalmente sustituido, aril(C₃-C₁₄)-alquilenilo-(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, NR'R''C(O)-, o arilo(C₃-C₆)-cicloalquilenilo(C₃-C₁₄),

o R' y R''' tomados juntos representan -alquilenilo(C₁-C₃)-N(Me)-alquilenilo(C₁-C₃)-; o un tautómero, estereoisómero, racemato, sal farmacéuticamente aceptable, éster, solvato, polimorfo, metabolito activo o profármaco de los mismos;

con la condición de que el compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) no sea

ácido 1-amino-3-(4-boronobutil)ciclobutano-1-carboxílico,

ácido 1-amino-3-(2-boronoetil)ciclobutano-1-carboxílico,

ácido 1-amino-3-(boronometil)ciclobutano-1-carboxílico,

ácido 1-amino-3-(3-boronopropil)ciclopentano-1-carboxílico, ni

ácido 1-amino-3-(3-boronopropil)ciclohexano-1-carboxílico.

En el presente documento también se proporcionan composiciones farmacéuticas, que comprenden (i) una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención, o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o

profármaco del mismo; y (ii) un vehículo farmacéuticamente aceptable, incluyendo, pero no limitando a, potenciadores de la biodisponibilidad, potenciadores de la penetración, biopolímeros, nanopartículas basadas en PLGA, nanopartículas basadas en azúcar, recubrimiento para evitar los efectos nocivos del ambiente del estómago, ya sea por protección del compuesto de la invención o derivado del mismo, o mediante la liberación del material biológicamente activo más allá del ambiente del estómago, tal como en el intestino.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para inhibir arginasa I, arginasa II, o una combinación de las mismas en una célula, que comprende poner en contacto la célula con al menos un compuesto de acuerdo con la invención, o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o profármaco de los mismos.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección asociada con la expresión o actividad de la arginasa I, arginasa II, o una combinación de las mismas en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la invención, o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco de los mismos.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la invención, o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección asociada con la expresión o actividad de la arginasa I, la arginasa II, o una combinación de las mismas.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la invención, o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo para el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección asociada con la expresión o actividad de arginasa I, arginasa II o una combinación de los mismos.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la invención, o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo, para proteger un órgano durante el transporte.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se basa en un hallazgo sorprendente de que algunos inhibidores de la arginasa de molécula pequeña poseen una actividad muy alta acompañada de una farmacocinética superior.

Definiciones

Los artículos "un" y "uno" se usan en este documento para referirse a uno o más

de uno (*es decir*, al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, “un elemento” significa un elemento o más de un elemento.

Los términos utilizados en el presente documento pueden ir precedidos y/o seguidos de un solo guión “-”, o un doble guión “=”, para indicar el orden de enlace del enlace entre el sustituyente mencionado y su porción principal; un solo guión indica un enlace sencillo y un guión doble indica un doble enlace. En ausencia de un guión simple o doble, se entiende que se forma un enlace sencillo entre el sustituyente y su porción principal; además, se pretende que los sustituyentes se lean “de izquierda a derecha”, a menos que un guión indique lo contrario. Por ejemplo, alcoxicarboniloxi(C₁-C₆) y -OC(O)O-alquilo(C₁-C₆) indican la misma funcionalidad; de manera similar, arilalquilo y -alquilarilo indican la misma funcionalidad.

El término “heteroátomo” está reconocido en la técnica y se refiere a un átomo de cualquier elemento que no sea carbono o hidrógeno. Los heteroátomos ilustrativos incluyen boro, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre y selenio.

El término “alquilo” como se usa en este documento es un término de la técnica y se refiere a grupos alifáticos saturados, que incluyen grupos alquilo de cadena lineal, grupos alquilo de cadena ramificada, grupos cicloalquilo (alíclicos), grupos cicloalquilo sustituido con alquilo, y grupos alquilo sustituido con cicloalquilo. En ciertas modalidades, un alquilo de cadena lineal o cadena ramificada tiene aproximadamente 30 o menos átomos de carbono en su esqueleto (*por ejemplo*, C₁-C₃₀ para la cadena lineal, C₃-C₃₀ para la cadena ramificada), y alternativamente, aproximadamente 20 o menos, 10 o menos, o preferiblemente de 1 a 6 carbonos. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo y *n*-hexilo.

El término “cicloalquilo” significa anillos carbocíclicos mono- o bicíclicos o con puentes saturados o parcialmente saturados, cada uno de los cuales tiene de 3 a 12 átomos de carbono. Ciertos cicloalquilos tienen de 3 a 8 o de 3 a 6 átomos de carbono en su estructura de anillo. Ciertos cicloalquilos tienen de 5 a 12 átomos de carbono en su estructura de anillo y pueden tener de 6 a 10 carbonos en la estructura de anillo. Los ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los sistemas de anillos cicloalquilo bicíclicos incluyen anillos monocíclicos puenteados y anillos bicíclicos fusionados. Los anillos monocíclicos puenteados contienen un anillo cicloalquilo monocíclico donde dos átomos de carbono no adyacentes del anillo monocíclico están unidos por un puente de alquilenos de entre uno y tres átomos de carbono adicionales (*es decir*, un grupo puente de la forma -(CH₂)_w-, donde w es 1, 2

o 3). Los ejemplos representativos de sistemas de anillos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo [2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[3.3.1]nonano y biciclo [4.2.1]nonano. Los sistemas de anillos cicloalquilo bicíclicos fusionados contienen un anillo cicloalquilo monocíclico ya sea fusionado con un fenilo, un cicloalquilo monocíclico, un cicloalquenilo monocíclico, un heterociclilo monocíclico o un heteroarilo monocíclico. El cicloalquilo bicíclico con puente o fusionado está unido a la porción molecular parental a través de cualquier átomo de carbono contenido dentro del anillo de cicloalquilo monocíclico. Los grupos cicloalquilo están opcionalmente sustituidos. En ciertas modalidades, el cicloalquilo bicíclico fusionado es un anillo de cicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros fusionado ya sea a un anillo de fenilo, un cicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un cicloalquenilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros o un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros, en donde el cicloalquilo bicíclico fusionado está opcionalmente sustituido.

El término "heterociclilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical de un sistema de anillo no aromático, que incluye, pero no se limita a, anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos, que pueden estar completamente saturados o que pueden contener una o más unidades de insaturación, para evitar dudas, el grado de insaturación no da lugar a un sistema de anillo aromático y tiene de 3 a 14 o de 3 a 12 átomos, incluido al menos un heteroátomo, tal como nitrógeno, oxígeno o azufre. Los grupos heterocicloalquilo más preferidos tienen de 5 a 10 miembros del anillo, donde de 1 a 4 de los miembros del anillo son heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, siendo los átomos del anillo restantes C. Para los fines de ejemplificación, que deben no se debe considerar que limitan el alcance de esta invención, los siguientes son ejemplos de anillos heterocíclicos: aziridinilo, azirinilo, oxiranilo, tiiranilo, tiirenilo, dioxiranilo, diazirinilo, diazepanilo, 1,3-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-ditiolanilo, 1,3-ditianilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinililo, isoxazolidinilo, azetilo, oxetanilo, oxetilo, tietanilo, tietilo, diazetidinilo, dioxetanilo, dioxetenilo, ditietanilo, ditietilo, furilo, dioxalanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, triazinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, tiofenilo, pirazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, tetrazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, piridopirazinilo, benzoxazolilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, indolilo, benzotriazolilo, naftiridinilo, azepinas, azetidinilo, morfolinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, oxopiperidinilo, oxopirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, quinuclidinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo,

tiomorfolinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo (tiomorfolina sulfona), tiopiranilo y tritiano. Un grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe a continuación.

Como se usa en el presente documento, el término "heterocíclico" se refiere a un grupo heterocíclico (heterocicloalquilo) bivalente, es *decir*, un grupo alquileo cíclico, que tiene de 3 a 10 miembros y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de S, O y N. Un ejemplo es el ácido piperidina-2,3-dicarboxílico, es *decir*, en ese compuesto, el anillo de piperidina es un grupo heterocíclico.

El término "heteroátomo" está reconocido en la técnica e incluye un átomo de cualquier elemento que no sea carbono o hidrógeno. Los heteroátomos ilustrativos incluyen boro, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre y selenio, y alternativamente oxígeno, nitrógeno o azufre.

El término "cicloalquilalquilo" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos cicloalquilo.

El término "heterocicloalquilalquilo" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos heterocicloalquilo (*es decir*, heterocíclico).

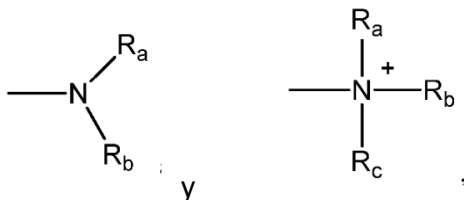
El término "alquileo" como se usa en este documento significa un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 carbonos y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono formado por la eliminación de dos hidrógenos. Los ejemplos representativos de alquileo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo y 3-decenilo. Los enlaces insaturados del grupo alquileo pueden ubicarse en cualquier parte de la porción y pueden tener la configuración (Z) o (E) sobre los enlaces dobles.

El término "alquino" como se usa en este documento significa un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquino incluyen, pero no se limitan a, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo y 1-butinilo.

El término "alquileo" está reconocido en la técnica, y como se usa en el presente documento se refiere a un dirradical obtenido eliminando dos átomos de hidrógeno de un grupo alquilo, como se definió anteriormente. En una modalidad, un alquileo se refiere a un alcano disustituido, es *decir*, un alcano sustituido en dos posiciones con sustituyentes tales como halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alquileo, alquino, alquino, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, nitro, sulfhidrido, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio,

sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, heterociclilo, porciones aromáticas o heteroaromáticas, fluoroalquilo (tal como trifluorometilo), ciano o similares. Es decir, en una modalidad, un "alquilo sustituido" es un "alquileno".

El término "amino" es un término de la técnica y como se usa en el presente documento se refiere a aminas no sustituidas y sustituidas, por ejemplo, una porción que puede representarse por las fórmulas generales:



en donde R_a , R_b y R_c representan cada una independientemente un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, $-(\text{CH}_2)_x\text{-R}_d$, o R_a y R_b , tomados junto con el átomo de N al que están unidos, completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo; R_d representa un arilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un heterociclilo o un policiclilo; y x es cero o un número entero en el rango de 1 a 8. En ciertas modalidades, solo uno de R_a o R_b puede ser un carbonilo, por ejemplo, R_a , R_b , y el nitrógeno juntos no forman una imida. En otras modalidades, R_a y R_b (y opcionalmente R_c) representan cada uno independientemente un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, o $-(\text{CH}_2)_x\text{-R}_d$.

En ciertas modalidades, el término "amino" se refiere a $-\text{NH}_2$.

El término "amido", como se usa en el presente documento, significa $-\text{NHC}(=\text{O})-$, en donde el grupo amido está unido a la porción molecular parental a través del nitrógeno. Los ejemplos de amido incluyen alquilamido tal como $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})-$ y $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})-$.

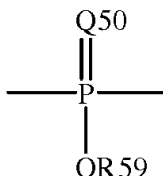
El término "acilo" es un término de la técnica y como se usa en el presente documento se refiere a cualquier grupo o radical de la forma $\text{RCO}-$, donde R es cualquier grupo orgánico, por ejemplo, alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo y heteroaralquilo. Los grupos acilo representativos incluyen acetilo, benzoilo y malonilo.

El término "aminoalquilo" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos amino. En una modalidad, el término "aminoalquilo" se refiere a un grupo aminometilo.

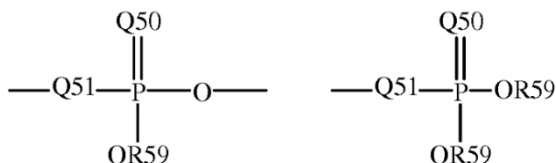
El término "aminoacilo" es un término de la técnica y, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo acilo sustituido con uno o más grupos amino.

El término "aminotionilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un análogo de un aminoacilo en el que el O de $\text{RC}(\text{O})-$ ha sido reemplazado por azufre, por lo tanto tiene la forma $\text{RC}(\text{S})-$.

El término "fosforilo" es un término de la técnica y, como se usa en el presente documento, en general se puede representar mediante la fórmula:



en donde Q50 representa S u O, y R59 representa hidrógeno, un alquilo inferior o un arilo; por ejemplo, -P(O)(OMe)- o -P(O)(OH)₂. Cuando se usa para sustituir, por ejemplo, un alquilo, el grupo fosforilo del fosforilalquilo puede representarse por las fórmulas generales:



en donde Q50 y R59, cada uno independientemente, se definieron anteriormente, y Q51 representa O, S o N; por ejemplo, -O-P(O)(OH)OMe o -NH-P(O)(OH)₂. Cuando Q50 es S, la porción fosforilo es un "fosforotioato".

El término "aminofosforilo" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo fosforilo sustituido con al menos un grupo amino, como se define en el presente documento; por ejemplo, -P(O)(OH)NMe₂.

El término "azida" o "azido", como se usa en este documento, significa un grupo -N₃.

El término "carbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a -C(=O)-.

El término "tiocarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a -C(=S)-.

El término "alquilfosforilo" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo fosforilo sustituido con al menos un grupo alquilo, como se define en el presente documento; por ejemplo, -P(O)(OH)Me.

El término "alquiltio" como se usa en el presente documento se refiere a alquil-S-.

El término "carboxi", como se usa en este documento, significa un grupo -CO₂H.

El término "arilo" es un término de la técnica y como se usa en el presente documento se refiere a grupos hidrocarburos aromáticos monocíclicos, bicíclicos y policíclicos, por ejemplo, benceno, naftaleno, antraceno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, indeno, 2,3-dihidroindeno y pireno. El anillo aromático puede estar sustituido en una o más posiciones del

anillo con uno o más sustituyentes, tales como halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, (cicloalquil)alcoxilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, heterociclilo, heterocicilalquilo, porciones aromáticas o heteroaromáticas, aminoalquilo, haloalquilo, fluoroalquilo (tal como trifluorometilo), haloalcoxilo, ciano o similares. El término "arilo" también incluye sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos (los anillos son "anillos fusionados") en donde al menos uno de los anillos es un hidrocarburo aromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenos, cicloalquinos, arilos, heteroarilos y/o heterocicilos. Ejemplos representativos de los sistemas de anillo de arilo policíclico incluyen, pero no se limitan a, azuleno, naftilo, dihidroinden-1-ilo, dihidroinden-2-ilo, dihidroinden-3-ilo, dihidroinden-4-ilo, 2,3-dihidroindol-4-ilo, 2,3-dihidroindol-5-ilo, 2,3-dihidroindol-6-ilo, 2,3-dihidroindol-7-ilo, inden-1-ilo, inden-2-ilo, inden-3-ilo, inden-4-ilo, dihidronaftalen-2-ilo, dihidronaftalen-3-ilo, dihidronaftalen-4-ilo, dihidronaftalen-1-ilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-4-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-6-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-7-ilo, benzo[d][1,3]dioxol-4-ilo, benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, 2H-cromen-2-on-5-ilo, 2H-cromen-2-on-6-ilo, 2H-cromen-2-on-7-ilo, 2H-cromen-2-on-8-ilo, isoindolina-1,3-dion-4-ilo, isoindolina-1,3-dion-5-ilo, inden-1-on-4-ilo, inden-1-on-5-ilo, inden-1-on-6-ilo, inden-1-on-7-ilo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxan-5-ilo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxan-6-ilo, 2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on-5-ilo, 2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on-6-ilo, 2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on-7-ilo, 2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on-8-ilo, benzo[d]oxazin-2(3H)-on-5-ilo, benzo[d]oxazin-2(3H)-on-6-ilo, benzo[d]oxazin-2(3H)-on-7-ilo, benzo[d]oxazin-2(3H)-on-8-ilo, quinazolin-4(3H)-on-5-ilo, quinazolin-4(3H)-on-6-ilo, quinazolin-4(3H)-on-7-ilo, quinazolin-4(3H)-on-8-ilo, quinoxalin-2(1H)-on-5-ilo, quinoxalin-2(1H)-on-6-ilo, quinoxalin-2(1H)-on-7-ilo, quinoxalin-2(1H)-on-8-ilo, benzo[d]tiazol-2(3H)-on-4-ilo, benzo[d]tiazol-2(3H)-on-5-ilo, benzo[d]tiazol-2(3H)-on-6-ilo y benzo[d]tiazol-2(3H)-on-7-ilo. En ciertas modalidades, el arilo bicíclico es (i) naftilo o (ii) un anillo de fenilo fusionado con ya sea un cicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un cicloalqueno monocíclico de 5 o 6 miembros, un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde los grupos cicloalquilo, cicloalqueno y heterociclilo fusionados están opcionalmente sustituidos. En ciertas modalidades, el término "arilo" se refiere a un grupo fenilo.

El término "heteroarilo" es un término de la técnica y como se usa en el presente documento se refiere a un grupo aromático monocíclico, bicíclico y policíclico que tiene de 3 a

14, de 5 a 14, o de 3 a 12 átomos en total, incluidos uno o más heteroátomos como nitrógeno, oxígeno o azufre en la estructura del anillo. Los grupos heteroarilo más preferidos tienen de 5 a 10 miembros en el anillo, donde de 1 a 4 de los miembros del anillo son heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. Los grupos heteroarilo ejemplares incluyen, por ejemplo, azaindolilo, benzo(b)tienilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, benzoxadiazolilo, furanilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, indolilo, indolinilo, indazolilo, isoindolinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, isoquinolinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolo, pirrolo[2,3-d]pirimidinilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, quinolinilo, quinazolinilo, triazolilo, tiazolilo, tiofenilo, tetrahydroindolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tienilo, tiomorfolinilo, triazolilo o tropanilo y similares. El "heteroarilo" puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo con uno o más sustituyentes tales como halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, heterociclilo, porciones aromáticas o heteroaromáticas, fluoroalquilo (tal como trifluorometilo), ciano o similares. El término "heteroarilo" también incluye sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos (los anillos son "anillos fusionados") en donde al menos uno de los anillos es un grupo aromático que tiene uno o más heteroátomos en la estructura del anillo, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclilos. Los ejemplos representativos de heteroarilo bicíclico incluyen, pero no se limitan a, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxadiazolilo, benzoxatiadiazolilo, benzotiazolilo, cinolinolilo, 5,6-dihidroquinolina-2-ilo, 5,6-dihidroisoquinolina-1-ilo, furopiridinilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, quinolinilo, purinilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-ilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinolina-4-ilo, 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-1-ilo, tienopiridinilo, 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[c][1,2,5]oxadiazolilo y 6,7-dihydrobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-4(5H)-onilo. Cualquier heteroarilo o heteroarilo bicíclico puede estar opcionalmente sustituido como se detalla a continuación.

El término "aralquilo", "arilalquilo" o "aril(C₁-C₆)alquilo" es un término de la técnica y como se usa en este documento se refiere a un grupo alquilo, por ejemplo un grupo alquilo C₁-C₆, sustituido con un grupo arilo, en donde la porción se adjunta a la molécula parental a través del grupo alquilo.

El término "heteroaralquilo", "heteroarilalquilo" o "heteroaril(C₁-C₆)alquilo" es un término de la técnica y como se usa en este documento se refiere a un grupo alquilo, por ejemplo

un grupo alquilo C₁-C₆, sustituido con un grupo heteroarilo, unido a la porción molecular parental a través del grupo alquilo.

El término "alcoxi" o "alcoxilo" como se usa en el presente documento significa un grupo alquilo, como se define en el presente documento, unido a la porción molecular parental a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, terc-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

El término "alcoxycarbonilo" significa un grupo alcoxi, como se define en el presente documento, unido a la porción molecular parental a través de un grupo carbonilo, representado por -C(=O)-, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxycarbonilo incluyen, pero no se limitan a, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo y terc-butoxycarbonilo.

El término "alquilcarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, unido a la porción molecular parental a través de un grupo carbonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alquilcarbonilo incluyen, pero no se limitan a, acetilo, 1-oxopropilo, 2,2-dimetil-1-oxopropilo, 1-oxobutilo y 1-oxopentilo.

El término "arilcarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilo, como se define en el presente documento, unido a la porción molecular parental a través de un grupo carbonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de arilcarbonilo incluyen, pero no se limitan a, benzoilo y (2-piridinil)carbonilo.

El término "alquilcarboniloxi" y "arilcarboniloxi", como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilcarbonilo o arilcarbonilo, como se define en el presente documento, unido a la porción molecular parental a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alquilcarboniloxi incluyen, pero no se limitan a, acetiloxi, etilcarboniloxi y terc-butilcarboniloxi. Los ejemplos representativos de arilcarboniloxi incluyen, pero no se limitan a, fenilcarboniloxi.

El término "alquenoxi" o "alquenoxilo" significa un grupo alqueno, como se define en el presente documento, unido a la porción molecular parental a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alquenoxilo incluyen, pero no se limitan a, 2-propen-1-oxilo (es decir, CH₂=CH-CH₂-O-) y viniloxi (es decir, CH₂=CH-O-).

El término "ariloxi" como se usa en el presente documento significa un grupo arilo, como se define en el presente documento, unido a la porción molecular parental a través de un átomo de oxígeno.

El término "heteroariloxi" como se usa en el presente documento significa un grupo

heteroarilo, como se define en el presente documento, unido a la porción molecular parental a través de un átomo de oxígeno.

El término "carbociclilo", como se usa en este documento, significa un hidrocarburo monocíclico o multicíclico (por ejemplo, bicíclico, tricíclico, etc.) que contiene de 3 a 12 átomos de carbono que está completamente saturado o tiene uno o más enlaces insaturados, y para evitar dudas, el grado de insaturación no resulta en un sistema de anillo aromático (por ejemplo, fenilo). Los ejemplos de grupos carbociclilo incluyen 1-ciclopropilo, 1-ciclobutilo, 2-ciclopentilo, 1-ciclopentenilo, 3-ciclohexilo, 1-ciclohexenilo y 2-ciclopentenilmetilo.

Los términos "ciano" y "nitrilo" son un término de la técnica y, como se usan en este documento, se refiere a -CN.

El término "nitro", como se usa en el presente documento, significa -NO₂.

El término "halo" es un término de la técnica y, como se usa en el presente documento, se refiere a -F, -Cl, -Br o -I.

El término "haloalquilo" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, en donde algunos o todos los hidrógenos están reemplazados con átomos de halógeno. El término "haloalcoxilo" se refiere a un grupo alcoxi, como se define en el presente documento, en donde algunos o todos los hidrógenos se reemplazan con átomos de halógeno. Un grupo haloalquilo ejemplar es trifluorometilo.

El término "hidroxi" es un término de la técnica y, como se usa en el presente documento, se refiere a -OH.

El término "hidroxialquilo", como se usa en el presente documento, significa que al menos un grupo hidroxi, como se define en el presente documento, está unido a la porción molecular parental a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de hidroxialquilo incluyen, pero no se limitan a, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipentilo y 2-etil-4-hidroxieptilo.

El término "sililo", como se usa en este documento, incluye derivados de hidrocarbilo del grupo sililo (H₃Si-) (es decir, (hidrocarbilo)₃Si-), en donde los grupos hidrocarbilo son grupos univalentes formados por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un hidrocarburo, por ejemplo, etilo, fenilo. Los grupos hidrocarbilo pueden ser combinaciones de diferentes grupos que pueden variarse para proporcionar una serie de grupos sililo, como trimetilsililo (TMS), terc-butildifenilsililo (TBDPS), terc-butildimetilsililo (TBS/TBDMS), triisopropilsililo (TIPS) y [2- (trimetilsilil)etoxi]metilo (SEM).

El término "sililoxi", como se usa en el presente documento, significa un grupo

sililo, como se define en el presente documento, está unido a la porción molecular parental a través de un átomo de oxígeno.

Ciertos compuestos contenidos en composiciones de la presente invención pueden existir en formas geométricas particulares o estereoisoméricas. Además, los compuestos de la presente invención también pueden ser ópticamente activos. La presente invención contempla todos estos compuestos, incluidos los isómeros *cis*- y *trans*-, enantiómeros (*R*)- y (*S*)-, diastereoisómeros, isómeros (D), isómeros (L), las mezclas racémicas de los mismos y otras mezclas de los mismos, como cae dentro del alcance de la invención. Pueden estar presentes átomos de carbono asimétricos adicionales en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Se pretende que todos estos isómeros, así como sus mezclas, estén incluidos en esta invención.

Si, por ejemplo, se desea un enantiómero particular del compuesto de la presente invención, puede prepararse por síntesis asimétrica, o por derivación con un auxiliar quiral, donde la mezcla diastereomérica resultante se separa y el grupo auxiliar se escinde para proporcionar los enantiómeros puros deseados. Alternativamente, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, tal como amino, o un grupo funcional ácido, como carboxilo, se forman sales diastereoméricas con un ácido o base ópticamente activo apropiado, seguido de la resolución de los diastereómeros así formados por cristalización fraccionada o medios cromatográficos bien conocidos en la técnica, y posterior recuperación de los enantiómeros puros.

Se entenderá que "sustitución" o "sustituido con" incluye la condición implícita de que dicha sustitución está de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución da como resultado un compuesto estable, por ejemplo, que no experimenta una transformación espontánea, como por reordenamiento, fragmentación, descomposición, ciclación, eliminación u otra reacción

El término "sustituido" también se contempla para incluir todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, por ejemplo, halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, (cicloalquil)alcoxilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, heterociclilo, heterociclilalquilo, porciones aromáticas o heteroaromáticas, aminoalquilo, haloalquilo, fluoroalquilo (como trifluorometilo), haloalcoxilo, ciano u otros sustituyentes descritos anteriormente. Los sustituyentes permisibles pueden ser uno o más y los mismos o diferentes para los compuestos orgánicos apropiados.

Para los fines de esta invención, los heteroátomos tales como nitrógeno pueden tener sustituyentes hidrógeno y/o cualquier sustituyente permisible de compuestos orgánicos descritos en este documento que satisfagan las valencias de los heteroátomos. Esta invención no pretende limitarse de ninguna manera por los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos.

La frase "grupo protector", como se usa en este documento, significa sustituyentes temporales que protegen un grupo funcional potencialmente reactivo de transformaciones químicas no deseadas. Los ejemplos de tales grupos protectores incluyen ésteres de ácidos carboxílicos, silil éteres de alcoholes y acetales y cetales de aldehídos y cetonas, respectivamente. Se ha revisado el campo de la química de grupos protectores (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª ed.; Wiley: New York, 1991). Las formas protegidas de los compuestos de la invención se incluyen dentro del alcance de esta invención.

Un compuesto "saturado" o "totalmente saturado" significa que la estructura química referenciada no contiene ningún enlace carbono-carbono múltiple. Por ejemplo, un grupo cicloalquilo saturado como se define en el presente documento incluye ciclohexilo, ciclopropilo y similares.

Un compuesto "insaturado" o "parcialmente saturado" significa que la estructura química referida puede contener uno o más enlaces carbono-carbono múltiples, pero no es aromático. Por ejemplo, un grupo cicloalquilo insaturado como se define aquí incluye ciclohexenilo, ciclopentenilo, ciclohexadienilo y similares.

Para los fines de la invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Manual de Química y Física, 67ª edición, 1986-87, cubierta interior.

Otros términos de química en el presente documento se usan de acuerdo con el uso convencional en la técnica, como se ilustra en el Diccionario de Términos Químicos de McGraw-Hill (ed. Parker, S., 1985), McGraw-Hill, San Francisco, incorporado aquí como referencia). A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la materia a la que se refiere esta invención.

Será evidente para un experto en la materia que ciertos compuestos de esta descripción pueden existir en formas tautoméricas, estando todas estas formas tautoméricas de los compuestos dentro del alcance de la descripción. A menos que se indique lo contrario, las estructuras aquí representadas también pretenden incluir todas las formas estereoquímicas de la estructura; es decir, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales, así como las mezclas enantioméricas y diastereoméricas

de los presentes compuestos están dentro del alcance de la descripción. Tanto los isómeros estereoquímicos R como S, así como todas sus mezclas, están incluidos dentro del alcance de la descripción.

La estructura química de los ejemplos que son una mezcla de diastereoisómeros o un solo diastereoisómero pero con configuración relativa desconocida se dibujan y se nombran sin una configuración estereoquímica definida.

En este documento, las estructuras compuestas que se representan con una estereoquímica particular y se identifican como "racémicas" (o "rac-") se refieren a una mezcla equimolar de un par de enantiómeros como se describe en IUPAC. Compendio de terminología química, 2ª ed. (El "Libro de Oro"). Compilado por A. D. McNaught y A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). Versión corregida en línea XML: <http://goldbook.iupac.org> (2006-) creada por M. Nic, J. Jirat, B. Kosata; Actualizaciones compiladas por A. Jenkins. ISBN 0-9678550-9-8. <https://doi.org/10.1351/goldbook>.

Los ejemplos 1-22, 24-37, 40-41, 48-67 son mezclas racémicas (es decir, no enriquecidas enantioméricamente). Las estructuras (donde se dibuja de forma estereoquímicamente) representan solo una configuración relativa. Por lo tanto, los racematos dibujados estereoquímicamente se nombran con el prefijo "rac-".

Los ejemplos 23, 38-39, 42-44, 46-47, 68-71 son compuestos enantioméricamente enriquecidos, principalmente con >99% de exceso enantiomérico. Las estructuras muestran configuración absoluta de enantiómero predominante. Por lo tanto, los compuestos enriquecidos enantioméricamente no incluyen el prefijo "rac-" en sus nombres químicos.

El ejemplo 25 es una mezcla de dos diastereoisómeros. La configuración en la estructura alrededor del anillo de ciclohexano es relativa y alrededor de la porción pinanediol es una configuración absoluta.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una razonable proporción riesgo/beneficio.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento incluye sales derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos que incluyen, por ejemplo, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fosfórico, fórmico, acético, láctico, maleico, fumárico, pamoico (embónico), succínico, tartárico, glicólico, salicílico, cítrico, metanosulfónico, bencenosulfónico, benzoico, malónico, trifluoroacético, tricloroacético, naftaleno-2-sulfónico y

otros ácidos. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables pueden incluir formas en donde la proporción de moléculas que comprenden la sal no es 1: 1. Por ejemplo, la sal puede comprender más de una molécula de ácido orgánico o inorgánico por molécula de base, como dos moléculas de ácido clorhídrico por molécula de compuesto de Fórmula (I). Como otro ejemplo, la sal puede comprender menos de una molécula de ácido orgánico o inorgánico por molécula de base, tal como dos moléculas de compuesto de Fórmula (I) por molécula de ácido tartárico.

Como se usa en el presente documento, un solvente prótico es un solvente que tiene un átomo de hidrógeno unido a un oxígeno (como en un grupo hidroxilo) o un nitrógeno (como en un grupo amina). En términos generales, cualquier solvente que contenga H^+ lábil se llama solvente prótico. Las moléculas de dichos solventes donan fácilmente protones (H^+) a los reactivos. En contraste, un solvente aprótico es un solvente que no tiene un átomo de hidrógeno unido a un oxígeno (como en un grupo hidroxilo) o un nitrógeno (como en un grupo amina), y no puede donar hidrógeno.

Como se usa en este documento, un solvente prótico polar es un solvente prótico que disolverá muchas sales. En general, estos solventes tienen altas constantes dieléctricas y alta polaridad. Los ejemplos no limitantes de solventes próticos polares incluyen ácido acético, amoníaco, etanol, ácido fórmico, isopropanol, metanol, *n*-butanol, nitrometano, *n*-propanol, *t*-butanol y agua.

Como se usa en este documento, un solvente aprótico polar es un solvente que disolverá muchas sales, pero carece de hidrógeno ácido; estos solventes generalmente tienen polaridad y constantes dieléctricas intermedias a altas. Los ejemplos no limitantes de solventes apróticos polares incluyen acetona, acetonitrilo, diclorometano (DCM), dimetilsulfóxido (DMSO), acetato de etilo, triamida hexametilfosfórica (HMPT), *N,N*-dimetilformamida (DMF) y tetrahidrofurano (THF).

Como se usa en este documento, un solvente aprótico no polar es un solvente que disolverá muchas sales, pero carece de hidrógeno ácido; estos solventes generalmente tienen bajas constantes dieléctricas y polaridad. Los ejemplos no limitantes de solventes apróticos no polares incluyen benceno, cloroformo, ciclohexano, éter dietílico, hexano, pentano y tolueno.

Un médico o veterinario que tenga experiencia ordinaria en la materia puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el médico o veterinario podría comenzar las dosis de la composición farmacéutica o compuesto en niveles inferiores a los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosis hasta lograr el efecto deseado. Por

"cantidad terapéuticamente eficaz" se entiende la concentración de un compuesto que es suficiente para provocar el efecto terapéutico deseado. En general, se entiende que la cantidad efectiva del compuesto variará de acuerdo con el peso, sexo, edad e historial médico del sujeto. Otros factores que influyen en la cantidad efectiva pueden incluir, pero no se limitan a, la gravedad del estado del paciente, el trastorno que se está tratando, la estabilidad del compuesto, el modo de administración, la biodisponibilidad del compuesto en particular y, si se desea, otro tipo de agente terapéutico que se administra con el compuesto de la invención. Una dosis total más grande puede administrarse por múltiples administraciones del agente. Los expertos en la técnica conocen los métodos para determinar la eficacia y la dosis (Isselbacher *et al.* (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882, incorporada aquí como referencia).

"Modulación" o "modular" se refiere al tratamiento, prevención, supresión, mejora o inducción de una función, condición o trastorno.

El término "tratar" incluye tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. El término "tratamiento profiláctico o terapéutico" está reconocido en la materia e incluye la administración al huésped de una o más de las composiciones al sujeto. Si se administra antes de la manifestación clínica de la condición no deseada (por ejemplo, enfermedad u otro estado no deseado del animal huésped), entonces el tratamiento es profiláctico (es decir, protege al huésped contra el desarrollo de la condición no deseada), mientras que si se administra después de la manifestación de la condición no deseada, el tratamiento es terapéutico (es decir, está destinado a disminuir, mejorar o estabilizar la condición no deseada existente o efectos secundarios de la misma).

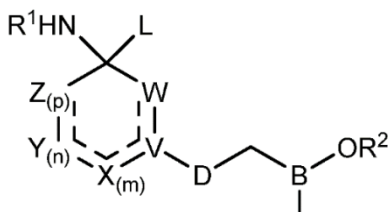
Como se usa en el presente documento, "sujeto" se refiere a un animal de sangre caliente, como un mamífero, preferiblemente un humano o un niño humano, que padece o tiene el potencial de padecer una o más enfermedades y trastornos descritos en este documento.

"CE₅₀" se refiere a una dosis, concentración o cantidad de un compuesto de prueba particular que provoca una respuesta dependiente de la dosis al 50% de la expresión máxima de una respuesta particular que es inducida, provocada o potenciada por el compuesto de prueba particular.

"CI₅₀" se refiere a una cantidad, concentración o dosis de un compuesto de prueba particular que logra una inhibición del 50% de una respuesta máxima en un ensayo que mide dicha respuesta.

Compuestos de la invención

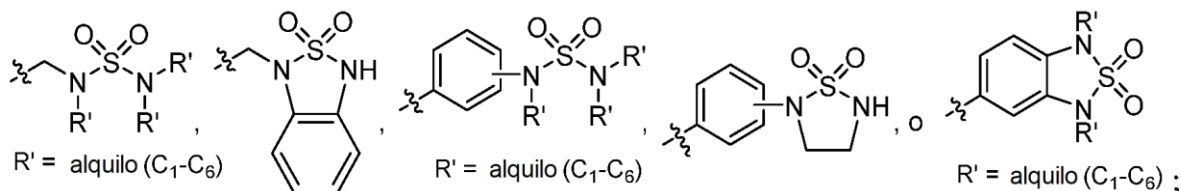
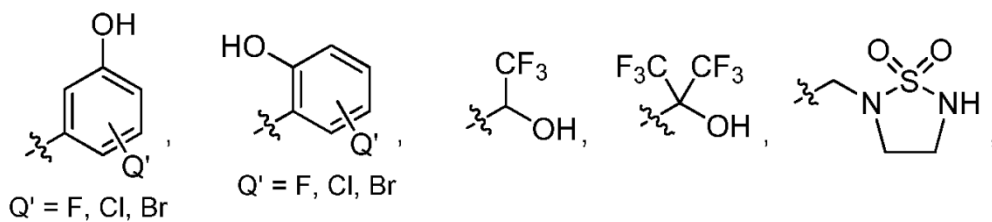
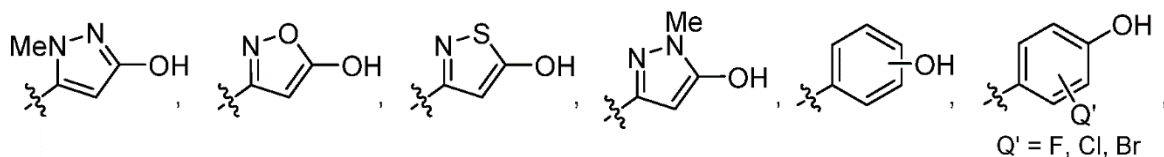
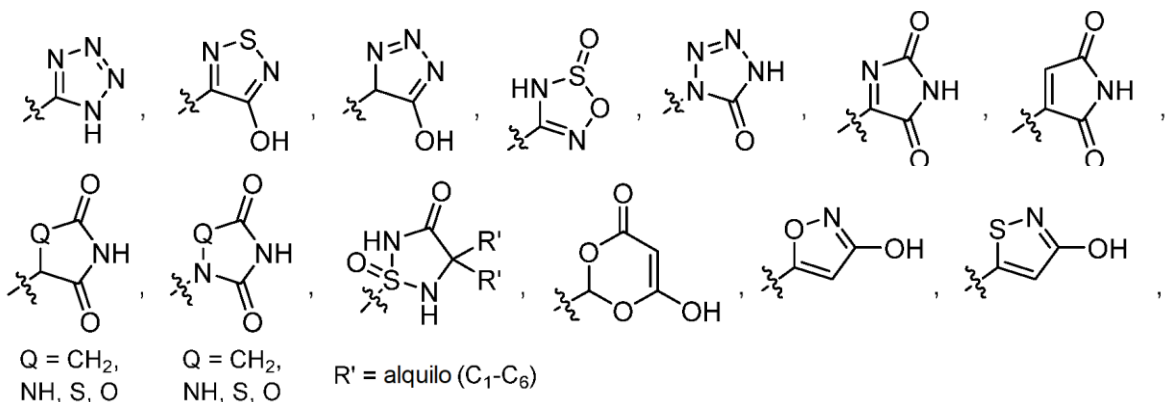
En un aspecto, la invención proporciona un compuesto representado por la fórmula (I):



(I)

en donde:

L es $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6))$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{pivaloilo}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{OCO}_2-$ isopropilo, $-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6))$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6))_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{arilo})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{arilo})(\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6))$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{aril})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{haloalquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6))$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6))$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{haloalquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6))$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{arilo})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHC}(\text{O})(\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6))$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHC}(\text{O})(\text{haloalquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6))$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHC}(\text{O})(\text{arilo})$, $-\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2(\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6))$, $-\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2(\text{arilo})$, $\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2(\text{haloalquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6))$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6))$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{haloalquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6))$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{arilo})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6))$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{arilo})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2(\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6))$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2(\text{arilo})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2(\text{haloalquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6))$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{CF}_3$,



R¹ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, y alquilo(C₁-C₆)-C(O)-;

X, Y y Z se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en un enlace, -C(R')(R'')-, -C(R''')₂-, =CR''', -CHF-, -CF₂-, -NR''', =N-, -O-, -C(O)-, -S-, -S(O)- y -SO₂-;

en donde

cualquiera de los dos grupos adyacentes -CH₂- representan opcionalmente dos miembros de un grupo cicloalquilenilo-(C₃-C₁₄) o un grupo heterocicloalquilenilo-(C₃-C₁₄),

no más de dos de X, Y y Z representan simultáneamente un enlace; y no hay dos miembros adyacentes de X, Y y Z que sean simultáneamente -O-, -S-, =N- o -NR'''-;

ya sea X e Y o Y y Z representan opcionalmente un anillo arilo o heteroarilo fusionado que tiene de 3 a 7 átomos miembros del anillo,

o Z y L forman opcionalmente un anillo de lactona fusionado que tiene de 4 a 7 átomos miembros del anillo, incluyendo uno o dos átomos de O en el anillo;

m, n, p son independientemente enteros entre 0 y 2 inclusive, en donde al menos uno de m, n, p no es 0;

 opcionalmente representa uno o más dobles enlaces;

R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado o C(O)-R',

o R² y R³ tomados junto con el átomo de boro y los átomos de oxígeno a los que están unidos forman un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros que está completamente saturado o parcialmente saturado,

o R² y R³ tomados junto con el átomo de boro y los átomos de oxígeno a los que están unidos forman un diéster del ácido borónico y pinanediol,

o R² y R³ tomados junto con el átomo de boro y los átomos de oxígeno a los que están unidos forman un anhídrido del ácido borónico y ácido N-metiliminodiacético;

V se selecciona entre -C(R')(R'')-, -NR'- o -C(F)(R')-, -CHF-;

W se selecciona entre -C(R')(R''')-, -C(R''')₂-, -CHF-, -CF₂-, -NR''', o -C(O)-;

D se selecciona entre alquilenilo(C₁-C₅) lineal o ramificado, alquilenilo(C₂-C₈) lineal o ramificado, alquilenilo(C₂-C₈) lineal o ramificado, arileno(C₃-C₁₄) o cicloalquilenilo(C₃-C₁₄),

en donde uno o más grupos -CH₂- en D se reemplazan opcional e

independientemente con una porción seleccionada de O, NR', S, SO, SO₂ o CR'R"; -CHF-, CF₂-, O

en donde cualquiera de los dos grupos -CH₂- adyacentes representan opcionalmente dos miembros de un grupo cicloalquilenilo(C₃-C₁₄); y

en donde no hay dos grupos adyacentes -CH₂- que se reemplacen simultáneamente con O, NR', S, SO o SO₂;

R', R" y R''' se seleccionan cada uno independientemente de H, OH, S(O)R^d, S(O)₂R^d, alquilo(C₁-C₈), arilo(C₃-C₆), -NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₆), -N[alquilo(C₁-C₆)]₂, -NR^dSO₂N(R^e)₂, -NR^dC(NR^e)N(R^g)₂, -C(O)NR^dR^e, -C(O)alquilo(C₁-C₆), -C(O)arilo(C₃-C₁₄), -C(O)O-alquilo(C₁-C₆), -C(O)O-arilo(C₃-C₁₄), cicloalquilo(C₃-C₆), heterocicloalquilo(C₃-C₁₄), -C(O)heterocicloalquilo(C₃-C₁₄), heteroarilo(C₃-C₁₄), aril(C₃-C₁₄)-alquilenilo(C₁-C₆)-, -C(O)aril(C₃-C₁₄)-alquilenilo(C₁-C₆)-, -C(O)arilo(C₃-C₁₄), cicloalquil(C₃-C₆)-alquilenilo(C₁-C₆)-, heteroaril(C₃-C₁₄)-alquilenilo(C₁-C₆)-, heterocicilil(C₃-C₁₄)-alquilenilo(C₁-C₆)-; y en donde cualquier alquilo, alquilenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₃), -COOH, -CN, -NO₂, -OH, -NR^dR^e, -NR^gS(O)₂R^h, alcoxi(C₁-C₆), arilo(C₃-C₁₄), heterocicilo que tiene de 3 a 7 átomos miembros del anillo, haloalquilo(C₁-C₈) o ariloxi(C₃-C₁₄);

en donde R^d, R^e, R^g y R^h se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, aril(C₃-C₁₄)alquilenilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, aril(C₃-C₁₄) opcionalmente sustituido, hidroxialquilo(C₁-C₆), aminoalquilo(C₁-C₆), H₂N-alquilenilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆) opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo(C₃-C₁₄) opcionalmente sustituido, heteroarilo(C₃-C₁₄) opcionalmente sustituido, aril(C₃-C₁₄)-alquilenilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, NR'R"C(O)-, o aril(C₃-C₆)-cicloalquilenilo(C₃-C₁₄)-,

o R' y R''' tomados en conjunto representan -alquil(C₁-C₃)-N(Me)-alquilo(C₁-C₃)-, o un tautómero, estereoisómero, racemato, sal farmacéuticamente aceptable, éster, solvato, polimorfo, metabolito activo o profármaco de los mismos;

con la condición de que el compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) no sea

ácido 1-amino-3-(4-boronobutil)ciclobutano-1-carboxílico,

ácido 1-amino-3-(2-boronoetil)ciclobutano-1-carboxílico,

ácido 1-amino-3-(boronometil)ciclobutano-1-carboxílico,

ácido 1-amino-3-(3-boronopropil)ciclopentano-1-carboxílico, ni

ácido 1-amino-3-(3-boronopropil)ciclohexano-1-carboxílico.

La Fórmula general (I) definida anteriormente cubre ciertos compuestos de la invención, que se pueden describir con más detalle a continuación.

En ciertas modalidades, L es CO₂H.

En ciertas modalidades, R¹ es H o CH₃.

En ciertas modalidades, R² es H y R³ es H.

En ciertas modalidades, X es -CH₂- o C(Me)₂.

En ciertas modalidades, Y es -CH₂- o C(Me)₂.

En ciertas modalidades, W es -CH₂-.

En ciertas modalidades, D es -CH₂-.

En ciertas modalidades, V es =CH- o -CH(Me)-.

En ciertas modalidades, Z se selecciona de CH(OH), C(Me)OH, CH(CH₂NH₂), CH(CH₂NMe₂), CH(CH₂NHMe), CH(CH₂CH₂NMe₂), CH(CH₂-pirrolidinilo), CH(CH₂-piperidinilo) o CH(CH₂CH₂-pirrolidinilo).

En ciertas modalidades, p es 1, y n y m son 0 o 1.

En ciertas modalidades,

R¹ es H; R² es H; R³ es H;

D es -CH₂-;

L es CO₂H, CO₂Et, CO₂CH₂-O-pivaloilo o CO₂CH₂OCO₂-isopropilo;

V es C, CH o CMe;

W es C, CH, CH₂ o CHMe;

X es CH, CH₂, CHOH, CHNH₂, CHCH₂NH₂, NBn, NH, CMe₂, CHCH₂NMe₂, CHCH₂-pirrolidinilo, CHCH₂CH₂-pirrolidinilo, CHCH₂-piperidinilo o CHCH₂CH₂-piperidinilo;

Y es un enlace o CH, CH₂, CHOH, CHNMe₂, CHCH₂NMe₂, CHCH₂CH₂NMe₂, CHCH₂-pirrolidinilo, CHCH₂CH₂-pirrolidinilo, CHNH₂, CMe₂, CHCH₂OH, CHCH₂-piperidinilo o CHCH₂CH₂-piperidinilo;

Z es un enlace o CH₂, CHOH, CHCH₂NMe₂, CHCH₂NH₂, CHCH₂-morfolinilo, CHCH₂NMeBn, CHCH₂-pirrolidinilo, C(OH)Me, C(OH)-4-clorobencilo, CHCH₂-piperidinilo, CHCH₂CH₂-piperidinilo, C-CH₂-azetidinilo, CHCH₂-azetidinilo, CHCH₂CH₂-azetidinilo, CMeCH₂-azetidinilo, CHCH₂-azepanilo, CHCH₂-(4,4-dimetilpiperidinilo), CHCH₂-(8-azabicyclo[3.2.1]octil), CHCH₂-(2,2,6,6-tetrametilpiperidinilo), C(Me)CH₂-pirrolidinilo, CHCH₂-(7-azabicyclo[2.2.1]heptil), CHCH₂-isoindolinilo, CHCH₂-(4,5-dicloroisoindolinilo), CHCH₂-tetrahydroisoquinolinilo, CHCH₂-(4-clorofenil-piperidinilo), CHCH₂-NHMe, CHCH₂-NH_iPr, CHCH₂-NH-(4-clorobencilo), CHCH₂-N(Me)_iPr, CHCH₂-NH-CH₂CF₃, CHCH₂-NMe-CH₂CF₃, CHCH₂-NHAc, CHCH₂-NHMs, CHCH₂-NH-SO₂NH₂, CHCH₂CH₂NH₂, CHCH₂-OH, CHCH₂-NH-(4-clorofenilo), CHCHMe-pirrolidinilo, CHNHMs, CHNH-SO₂NH₂, CHCH₂SO₂NH₂, CHNH₂, CHNMe₂, CH-pirrolidinilo, CHCH₂CH₂-pirrolidinilo o CHCH₂CH₂-piperidinilo;

m es 1 o 2; n es 0 o 1; y p es 0 o 1.

En ciertas modalidades,

R¹ es H; R² es H; R³ es H;

D es -CH₂-;

L es CO₂H, CO₂Et, CO₂CH₂-O-pivaloilo o CO₂CH₂OCO₂-isopropilo;

V es CH o CMe;

W es CH₂ o CHMe;

X es CH₂, CHOH, CHCH₂NH₂, NBn, NH, CMe₂, CHCH₂NMe₂ o CHCH₂-pirrolidinilo;

Y es un enlace o CH₂, CHOH, CHCH₂NMe₂, CHCH₂-pirrolidinilo, CHNH₂, CMe₂ o CHCH₂OH;

Z es un enlace o CH₂, CHOH, CHOMe, CHOAc, CHCH₂NMe₂, CHCH₂NH₂, CHCH₂-morfolinilo, CHCH₂NMeBn, CHCH₂-pirrolidinilo, C(OH)Me, C(OH)-4-clorobencilo, CHCH₂-piperidinilo, CHCH₂-azetidino, CHCH₂-azepanilo, CHCH₂-(4,4-dimetilpiperidinilo), CHCH₂-(8-azabicyclo[3.2.1]octilo), CHCH₂-(2,2,6,6-tetrametilpiperidinilo), C(Me)CH₂-pirrolidinilo, CHCH₂-(7-azabicyclo[2.2.1]heptilo), CHCH₂-isoindolinilo, CHCH₂-(4,5-dicloroisoindolinilo), CHCH₂-tetrahydroisoquinolinilo, CHCH₂-(4-clorofenil-piperidinilo), CHCH₂-NHMe, CHCH₂-NH*i*Pr, CHCH₂-NH-(4-clorobencilo), CHCH₂-N(Me)*i*Pr, CHCH₂-NH-CH₂CF₃, CHCH₂-NMe-CH₂CF₃, CHCH₂-NHAc, CHCH₂-NHMs, CHCH₂-NH-SO₂NH₂, CHCH₂CH₂NH₂, CHCH₂-OH, CHCH₂-NH-(4-clorofenilo), CHCHMe-pirrolidinilo, CHNHMs, CHNH-SO₂NH₂, CHCH₂SO₂NH₂, CHNH₂, CHNMe₂ o CH-pirrolidinilo;

m es 1; n es 0 o 1; y p es 0 o 1.

En ciertas modalidades,

R¹ es H; R² es H; R³ es H;

D es -CH₂-;

L es CO₂H;

V es CH o CMe;

W es CH₂ o CHMe;

X es CH₂, CHOH, CHCH₂NH₂, NBn o NH;

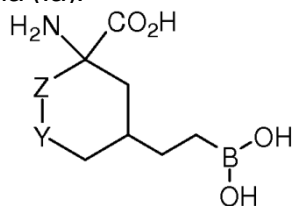
Y es CH₂;

Z es un enlace o CH₂, CHOH, CHOMe, CHCH₂NMe₂, CHCH₂NH₂, CHCH₂-morfolinilo, CHCH₂NMeBn, o CHCH₂-pirrolidinilo;

m es 1; n es 1; y p es 0 o 1.

En las definiciones anteriores, Ac denota acetilo, Bn denota bencilo, Et denota etilo, *i*Pr denota isopropilo y Ms denota metanosulfonilo.

En ciertas modalidades, los compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la invención tienen la estructura de Fórmula (Ia):



(Ia)

en donde:

Z es -C(R')(R''')-;

Y es un enlace, -C(R')(R''')-, -NR'''- o -O-;

R' y R''' son cada uno independientemente hidrógeno, -OH, alquilo(C₁-C₈) o NH₂, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con -NR^dR^e o heterociclilo que tiene de 3 a 7 átomos miembros del anillo;

en donde R^d y R^e son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, aril(C₃-C₁₄)alquilen(C₁-C₆)- opcionalmente sustituido u arilo(C₃-C₁₄) opcionalmente sustituido;

o un tautómero, estereoisómero, racemato, sal farmacéuticamente aceptable, éster, solvato, polimorfo, metabolito activo o profármaco de los mismos;

con la condición de que el compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) no sea ácido 1-amino-3-[3-(dihidroxiboranil)propil]ciclopentano-1-carboxílico, o ácido 1-amino-3-[3- dihidroxiboranil)propil]ciclohexano-1-carboxílico.

En ciertas modalidades, los compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la invención tienen la estructura de Fórmula (Ia) en donde

Z es -C(R')(R''')-;

Y es un enlace, -CH₂-, -NR'''- o -O-;

R' y R''' son cada uno independientemente hidrógeno, -OH, alquilo(C₁-C₈) o -NH₂, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con -NR^dR^e o heterociclilo que tiene de 3 a 7 átomos miembros del anillo;

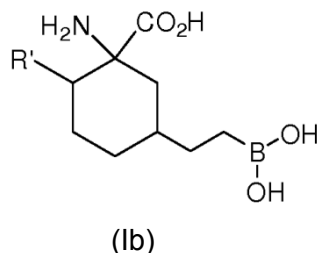
en donde R^d y R^e son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, aril(C₃-C₁₄)alquilen(C₁-C₆)- opcionalmente sustituido u arilo(C₃-C₁₄) opcionalmente sustituido;

o un tautómero, estereoisómero, racemato, sal farmacéuticamente aceptable, éster, solvato, polimorfo, metabolito activo o profármaco de los mismos;

con la condición de que el compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) no sea

ácido 1-amino-3-[3-(dihidroxiboranil)propil]ciclohexano-1-carboxílico.

En ciertas modalidades, los compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la invención tienen la estructura de Fórmula (Ib):



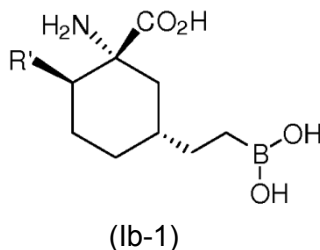
en donde:

R' es -OH, alquilo(C₁-C₈), o -NH₂, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con -NR^dR^e o heterociclilo que tiene de 3 a 7 átomos miembros del anillo;

en donde R^d y R^e son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, aril(C₃-C₁₄) alquilenilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido o arilo(C₃-C₁₄) opcionalmente sustituido;

o un tautómero, estereoisómero, racemato, sal farmacéuticamente aceptable, éster, solvato, polimorfo, metabolito activo o profármaco de los mismos;

En ciertas modalidades, los compuestos de Fórmula (Ib) de acuerdo con la invención tienen la estructura de Fórmula (Ib-1):



En ciertas modalidades, los compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la invención tienen la estructura de Fórmula (Ib) o Fórmula (Ib-1) en donde R' es -OH, -CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, -CH₂NHC(CH₃)₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂N(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂N(CH₂CH₃)₂, -CH₂N(CH₃)(CH(CH₃)₂), -CH₂-pirrolidinilo, -CH₂-piperidinilo, -CH₂-(7-azabicyclo[2.2.1]heptilo), -CH₂-morfolinilo, -CH₂NCH₃Bn, -CH₂-(4,4-dimetilpiperidinilo), -CH₂-isoindolinilo, -CH₂-(4-clorofenil-piperidinilo), -CH₂-tetrahydroisoindolinilo, -CH₂N(CH₃)Ph, -CH₂N(CH₃)(4-CH₃OC₆H₄) o -CH₂N(CH₃)(diclorobencilo).

En ciertas modalidades, los compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la invención tienen la estructura de Fórmula (Ib) o Fórmula (Ib-1) en donde

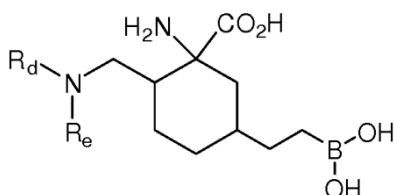
R' es alquilo(C₁-C₄) sustituido con -NR^dR^e o un heterociclilo que tiene de 5 a 6 átomos miembros del anillo;

en donde R^d y R^e son cada uno independientemente H o alquilo(C₁-C₆) lineal, ramificado;

o un tautómero, estereoisómero, racemato, sal farmacéuticamente aceptable, éster, solvato, polimorfo, metabolito activo o profármaco de los mismos;

En ciertas modalidades, los compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la invención tienen la estructura de Fórmula (Ib) o Fórmula (Ib-1) en donde R' es -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂NHC(CH₃)₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂N(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂N(CH₂CH₃)₂, -CH₂N(CH₃)(CH(CH₃)₂), -CH₂-pirrolidinilo, -CH₂-piperidinilo, -CH₂-(7-azabicyclo[2.2.1]heptilo), -CH₂-morfolinilo, -CH₂NCH₃Bn, -CH₂-(4,4-dimetilpiperidinilo), -CH₂-isoindolinilo, -CH₂-(4-clorofenil-piperidinilo), -CH₂-tetrahidroisoquinolinilo, -CH₂N(CH₃)Ph, -CH₂N(CH₃)(4-CH₃OC₆H₄) o -CH₂N(CH₃)(diclorobencilo).

En ciertas modalidades, los compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la invención tienen la estructura de Fórmula (Ic):



(Ic)

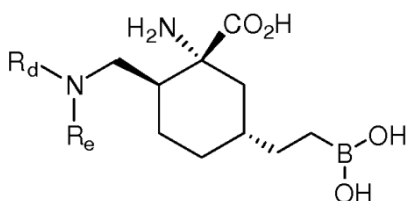
en donde:

R^d y R^e son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,

o R^d y R^e se combinan con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclilo que tiene de 5 a 6 átomos miembros del anillo;

o un tautómero, estereoisómero, racemato, sal farmacéuticamente aceptable, éster, solvato, polimorfo, metabolito activo o profármaco de los mismos.

En ciertas modalidades, los compuestos de Fórmula (Ic) de acuerdo con la invención tienen la estructura de Fórmula (Ic-1):



(Ic-1)

En ciertas modalidades, los compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la invención tienen la estructura de Fórmula (Ic) o Fórmula (Ic-1) en donde

$-N(R^d)(R^e)$ es $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHC(CH_3)_3$, $-N(CH_3)_2$, $N(CH_3)(CH_2CH_3)$, $N(CH_2CH_3)_2$, $N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$, $-NCH_3Bn$, $-N(CH_3)(4-CH_3OC_6H_4)$, $-N(CH_3)(\text{diclorobencilo})$ o $-N(CH_3)Ph$, o

R^d y R^e se combinan con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar azetidino, pirrolidino, piperidino, (7-azabicyclo[2.2.1]heptilo), morfolino, (4,4-dimetilpiperidino), isoindolino, (4-clorofenil)-piperidino o tetrahidroisoquinolino.

En ciertas modalidades, los compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la invención tienen la estructura de Fórmula (Ic) o Fórmula (Ic-1) en donde

$-N(R^d)(R^e)$ es $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHC(CH_3)_3$, $-N(CH_3)_2$, $N(CH_3)(CH_2CH_3)$, $N(CH_2CH_3)_2$ o $N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$, o

R^d y R^e se combinan con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar pirrolidino, piperidino o (7-azabicyclo[2.2.1]heptilo).

En ciertas modalidades, los compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la invención son racematos:

ácido 1-amino-3-(2-boronoetil)ciclopentano-1-carboxílico;
ácido 1-amino-3-(2-boronoetil)-2-metilciclopentano-1-carboxílico;
ácido 1-amino-3-(2-boronoetil)-3-metilciclopentano-1-carboxílico;
ácido 1-amino-3-(2-boronoetil)-4-hidroxyciclopentano-1-carboxílico;
ácido 1-amino-3-(aminometil)-4-(2-boronoetil)ciclopentano-1-carboxílico;
ácido 3-amino-1-bencil-5-(2-boronoetil)-pirrolidina-3-carboxílico;
ácido 3-amino-5-(2-boronoetil)pirrolidina-3-carboxílico;
ácido 1-amino-3-(2-boronoetil)-ciclohexano-1-carboxílico;
ácido 1-amino-3-(2-boronoetil)cicloheptano-1-carboxílico;
ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-hidroxyciclohexano-1-carboxílico;
ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-hidroxyciclohexano-1-carboxílico;
ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)-metil)ciclohexano-1-carboxílico;
ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(morfolinometil)ciclohexano-1-carboxílico;
ácido 1-amino-2-((bencil(metil)amino)metil)-5-(2-boronoetil)ciclohexano-1-carboxílico;
ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclohexano-1-carboxílico;
ácido 1-amino-2-(aminometil)-5-(2-boronoetil)ciclohexano-1-carboxílico;
ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico;
ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((4,4-dimetilpiperidin-1-il)metil)ciclohexanocarboxílico;
ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)metil)ciclohexanocarboxílico;
ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(((3,4-diclorobencil)(metil)amino)metil)ciclohexanocarboxílico;

ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(isoindolin-2-ilmetil)ciclohexanocarboxílico;

ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dietilamino)metil)ciclohexanocarboxílico;

ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(piperidin-1-ilmetil)ciclohexanocarboxílico;

ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((isopropil(metil)amino)metil)ciclohexanocarboxílico;

ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((*tert*-butilamino)metil)ciclohexanocarboxílico;

ácido 2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-ilmetil)-1-amino-5-(2-boronoetil)ciclohexanocarboxílico;

ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)metil)ciclohexanocarboxílico;

ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)ciclohexanocarboxílico;

ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(((4-metoxifenil)(metil)amino)metil)ciclohexanocarboxílico;

ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((metilamino)metil)ciclohexanocarboxílico;

ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((metil(fenil)amino)metil)ciclohexanocarboxílico;

ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil)-4,4-dimetilciclohexano-1-carboxílico;

ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(1-(dimetilamino)etil)ciclohexanocarboxílico;

ácido (2-(3-amino-4-((dimetilamino)metil)-3-(metoxicarbonil)ciclohexil)etil)borónico;

ácido 1-amino-2-((dimetilamino)metil)-5-(2-(3a,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metanobenzo[d][1,3,2]dioxaborol-2-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico;

ácido 1-amino-2-(pirrolidin-1-ilmetil)-5-(2-(3a,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metanobenzo[d][1,3,2]dioxaborol-2-il)etil)ciclohexanocarboxílico;

ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)ciclohexanocarboxílico;

ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(2-(dimetilamino)etil)ciclohexanocarboxílico;

ácido 1,2-diamino-5-(2-boronoetil)ciclohexanocarboxílico;

ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(hidroximetil)ciclohexanocarboxílico;

ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-hidroxi-2-metilciclohexanocarboxílico;

ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-metilciclohex-2-enocarboxílico;

ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(4-clorobencil)-2-hidroxiciclohexanocarboxílico;

ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(4-clorobencil)ciclohex-2-enocarboxílico;

ácido 1-amino-3-(aminometil)-5-(2-boronoetil)ciclohexanocarboxílico;

ácido 1-amino-3-(2-boronoetil)-5-((dimetilamino)metil)ciclohexanocarboxílico;

ácido 1,3-diamino-5-(2-boronoetil)ciclohexanocarboxílico;

ácido 3-amino-5-(2-boronoetil)piperidina-3-carboxílico;

ácido 3-amino-5-(2-boronoetil)-1-metilpiperidina-3-carboxílico;

ácido 3-amino-5-(2-boronoetil)tetrahidro-2*H*-piran-3-carboxílico;

ácido 1,2-diamino-4-(2-boronoetil)ciclopentanocarboxílico;

ácido 1-amino-4-(2-boronoetil)-2-hidroxiciclopentanocarboxílico;

ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(dimetilamino)ciclohexano-1-carboxílico;

ácido 1-amino-3-(2-boronoetil)-5-(dimetilamino)ciclohexano-1-carboxílico;

ácido 1-amino-2-(aminometil)-4-(2-boronoetil)ciclopentano-1-carboxílico;

ácido 1-amino-4-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil)ciclopentano-1-carboxílico;

ácido 2-(aminometil)-5-(2-boronoetil)-1-(metilamino)ciclohexano-1-carboxílico;

ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((etil(metil)amino)metil)ciclohexano-1-carboxílico; o

ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(piperidin-1-ilmetil)ciclohexano-1-carboxílico;

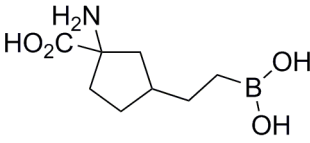
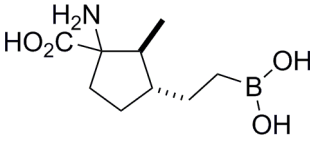
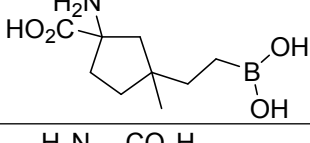
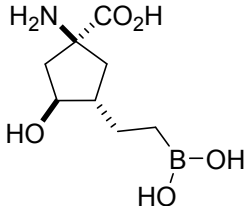
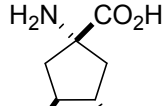
o un tautómero, estereoisómero, racemato, sal farmacéuticamente aceptable, éster, solvato, polimorfo, metabolito activo o profármaco del mismo.

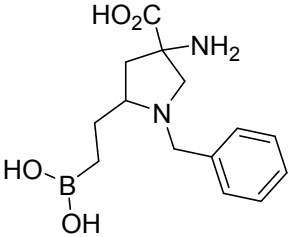
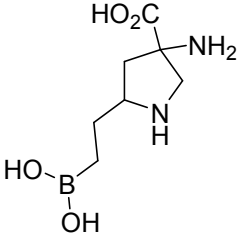
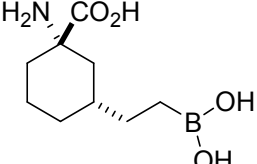
En ciertas modalidades, los compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la invención son los L enantiómeros en la porción del aminoácido.

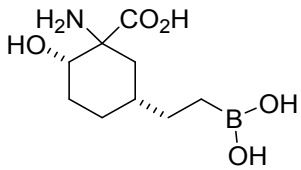
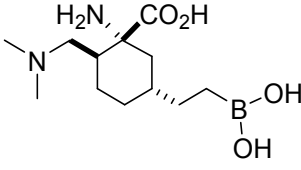
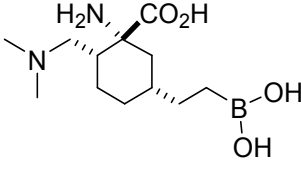
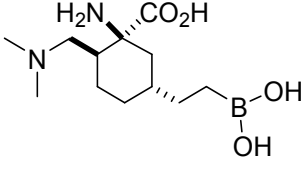
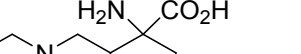
En otras modalidades, los compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la invención son los D enantiómeros en la porción del aminoácido.

Por lo general, los L enantiómeros (en relación con la L-arginina donde B(OH)₂ se reemplaza por la porción guanidina, en su mayoría con configuración (R)-absoluta alrededor del aminoácido carbono terciario) son más activos biológicamente que los D enantiómeros (en su mayoría con configuración (S)-absoluta alrededor del aminoácido carbono terciario).

En ciertas modalidades, los compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la invención son:

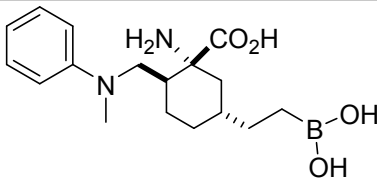
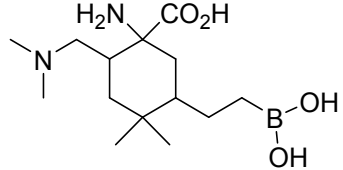
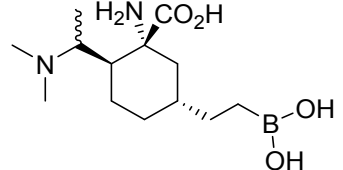
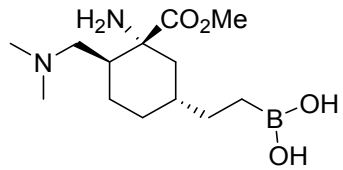
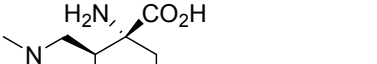
Ejemplo No.	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto
1		Ácido 1-amino-3-(2-boronoetil)ciclopentano-1-carboxílico
2		Ácido <i>rac</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-(2-boronoetil)-2-metilciclopentano-1-carboxílico
3		Ácido 1-amino-3-(2-boronoetil)-3-metilciclopentano-1-carboxílico
4		Ácido <i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-amino-3-(2-boronoetil)-4-hidroxyciclopentano-1-carboxílico
		Ácido <i>rac</i> -(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-amino-3-(2-boronoetil)-4-hidroxyciclopentano-1-carboxílico

Ejemplo No.	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto
8		Ácido 3-amino-1-bencil-5-(2-boronoetil)-pirrolidina-3-carboxílico
9		Ácido 3-amino-5-(2-boronoetil)pirrolidina-3-carboxílico
10		Ácido <i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-(2-boronoetil)-ciclohexano-1-carboxílico
		

Ejemplo No.	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto
16		Ácido <i>rac</i> -(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-hidroxiciclohexano-1-carboxílico
17		Ácido <i>rac</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)-metil)ciclohexano-1-carboxílico
18		Ácido <i>rac</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil)ciclohexano-1-carboxílico
19		Ácido <i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino) metil)ciclohexano-1-carboxílico
		

Ejemplo No.	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto
24		Ácido 1-amino-2- (aminometil)-5-(2-boronoetil) ciclohexano-1-carboxílico
25		Ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etil) ciclohexano-1-carboxílico
26		Ácido <i>rac</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((4,4- dimetilpiperidin-1-il)metil)ciclohexanocarboxílico
27		Ácido <i>rac</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((4-(4- clorofenil)piperidin-1-il)metil)ciclohexanocarboxílico

Ejemplo No.	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto
32		Ácido <i>rac</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((isopropil(metil)amino)metil)ciclohexanocarboxílico
33		Ácido <i>rac</i> -(1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((<i>terc</i> -butilamino)metil)ciclohexanocarboxílico
34		Ácido <i>rac</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-ilmetil)-1-amino-5-(2-boronoetil)ciclohexanocarboxílico
35		Ácido <i>rac</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metil)ciclohexanocarboxílico

Ejemplo No.	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto
40		Ácido <i>rac</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((metil(fenil)amino)metil)ciclohexanocarboxílico
41		Ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil)-4,4-dimetilciclohexano-1-carboxílico
42		Ácido (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(1-(dimetilamino)etil)ciclohexanocarboxílico
43		Ácido (2-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-amino-4-((dimetilamino)metil)-3-(metoxycarbonil)ciclohexil)etil)borónico
		Ácido (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-1-amino-2-((dimetilamino)metil)-5-(2-boronoetil)ciclohexanocarboxílico

Ejemplo No.	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto
47		Ácido (5 <i>R</i>)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(2-(dimetilamino)etil)ciclohexanocarboxílico
48		Ácido 1,2-diamino-5-(2-boronoetil)ciclohexanocarboxílico
49		Ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(hidroximetil)ciclohexanocarboxílico
50		Ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-hidroxi-2-metilciclohexanocarboxílico
51		Ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-metilciclohex-2-enocarboxílico

Ejemplo No.	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto
55		Ácido <i>rac</i> -(3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-1-amino-3-(2-boronoetil)-5-((dimetilamino)metil)ciclohexanocarboxílico
56		Ácido 1,3-diamino-5-(2-boronoetil)ciclohexanocarboxílico
57		Ácido <i>rac</i> -(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-amino-5-(2-boronoetil)piperidina-3-carboxílico
58		Ácido <i>rac</i> -(3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-3-amino-5-(2-boronoetil)piperidina-3-carboxílico

Ejemplo No.	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto
63		Clorhidrato de ácido 1-amino-4-(2-boronoetil)-2-hidrox ciclopentanocarboxílico
64		Ácido <i>rac</i> -(1 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(dimetilamino)ciclohexano-1-carboxílico
65		Ácido 1-amino-3-(2-boronoetil)-5-(dimetilamino)ciclohexano-1-carboxílico
66		Ácido 1-amino-2-(aminometil)-4-(2-boronoetil)ciclopentano-1-carboxílico

Ejemplo No.	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto
71		Ácido (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclohexano-1-carboxílico

ya sea como un ácido libre o una base libre, o como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero, un tautómero y/o un solvato del mismo.

En ciertas modalidades, los compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la invención son:

ácido (2*S*,3*R*)-1-amino-3-(2-boronoetil)-2-metilciclopentano-1-carboxílico;

ácido (2*R*,3*S*)-1-amino-3-(2-boronoetil)-2-metilciclopentano-1-carboxílico;

ácido (1*S*,3*S*,4*S*)-1-amino-3-(2-boronoetil)-4-hidroxiciclopentano-1-carboxílico;

ácido (1*R*,3*R*,4*R*)-1-amino-3-(2-boronoetil)-4-hidroxiciclopentano-1-carboxílico;

ácido (1*R*,3*S*,4*S*)-1-amino-3-(2-boronoetil)-4-hidrox ciclopentano-1-carboxílico;
 ácido (1*R*,3*S*,4*S*)-1-amino-3-(2-boronoetil)-4-hidrox ciclopentano-1-carboxílico;
 ácido (1*S*,3*S*,4*S*)-1-amino-3-(aminometil)-4-(2-boronoetil)ciclopentano-1-carboxílico;
 ácido (1*R*,3*R*,4*R*)-1-amino-3-(aminometil)-4-(2-boronoetil)ciclopentano-1-carboxílico;
 ácido (1*R*,3*S*,4*S*)-1-amino-3-(aminometil)-4-(2-boronoetil)ciclopentano-1-carboxílico;
 ácido (1*S*,3*R*,4*R*)-1-amino-3-(aminometil)-4-(2-boronoetil)ciclopentano-1-carboxílico;
 ácido (1*S*,3*R*)-1-amino-3-(2-boronoetil)-ciclohexano-1-carboxílico;
 ácido (1*R*,3*S*)-1-amino-3-(2-boronoetil)-ciclohexano-1-carboxílico;
 ácido (1*R*,3*R*)-1-amino-3-(2-boronoetil)ciclohexano-1-carboxílico;
 ácido (1*S*,3*S*)-1-amino-3-(2-boronoetil)ciclohexano-1-carboxílico;
 ácido (1*R*,2*R*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-hidrox ciclohexano-1-carboxílico;
 ácido (1*S*,2*S*,5*S*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-hidrox ciclohexano-1-carboxílico;
 ácido (1*S*,2*R*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-hidrox ciclohexano-1-carboxílico;
 ácido (1*R*,2*S*,5*S*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-hidrox ciclohexano-1-carboxílico;
 ácido (1*S*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-hidrox ciclohexano-1-carboxílico;
 ácido (1*R*,2*R*,5*S*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-hidrox ciclohexano-1-carboxílico;
 ácido (2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-hidrox ciclohexano-1-carboxílico;
 ácido (2*R*,5*S*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-hidrox ciclohexano-1-carboxílico;
 ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)-metil)ciclohexano-1-carboxílico;
 ácido (1*S*,2*R*,5*S*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)-metil)ciclohexano-1-carboxílico;
 ácido (1*R*,2*R*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil)ciclohexano-1-carboxílico;
 ácido (1*S*,2*S*,5*S*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil)ciclohexano-1-carboxílico;
 ácido (1*S*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil)ciclohexano-1-carboxílico;
 ácido (1*R*,2*S*,5*S*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil)ciclohexano-1-carboxílico;
 ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclohexano-1-carboxílico;
 ácido (1*S*,2*R*,5*S*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclohexano-1-carboxílico;
 ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((4,4-dimetilpiperidin-1-il)metil)ciclohexanocarboxílico;
 ácido (1*S*,2*R*,5*S*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((4,4-dimetilpiperidin-1-il)metil)ciclohexanocarboxílico;
 ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)metil)ciclohexanocarboxílico;
 ácido (1*S*,2*R*,5*S*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)metil)ciclohexanocarboxílico;

ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(((3,4-diclorobencil)(metil)amino)metil) ciclohexanocarboxílico;

ácido (1*S*,2*R*,5*S*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(((3,4-diclorobencil)(metil)amino)metil) ciclohexanocarboxílico;

ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(isoindolin-2-ilmetil)ciclohexanocarboxílico;

ácido (1*S*,2*R*,5*S*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(isoindolin-2-ilmetil)ciclohexanocarboxílico;

ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dietilamino)metil)ciclohexanocarboxílico;

ácido (1*S*,2*R*,5*S*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dietilamino)metil)ciclohexanocarboxílico;

ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(piperidin-1-ilmetil)ciclohexanocarboxílico;

ácido (1*S*,2*R*,5*S*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(piperidin-1-ilmetil)ciclohexanocarboxílico;

ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((isopropil(metil)amino)metil)ciclohexanocarboxílico;

ácido (1*S*,2*R*,5*S*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((isopropil(metil)amino)metil)ciclohexanocarboxílico;

ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((*tert*-butilamino)metil)ciclohexanocarboxílico;

ácido (1*S*,2*R*,5*S*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((*tert*-butilamino)metil)ciclohexanocarboxílico;

ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-ilmetil)-1-amino-5-(2-boronoetil) ciclohexanocarboxílico;

ácido (1*S*,2*R*,5*S*)-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-ilmetil)-1-amino-5-(2-boronoetil) ciclohexanocarboxílico;

ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)metil) ciclohexanocarboxílico;

ácido (1*S*,2*R*,5*S*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)metil) ciclohexanocarboxílico;

ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil) ciclohexanocarboxílico;

ácido (1*S*,2*R*,5*S*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil) ciclohexanocarboxílico;

ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(((4-metoxifenil)(metil)amino)metil) ciclohexanocarboxílico;

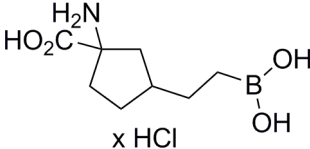
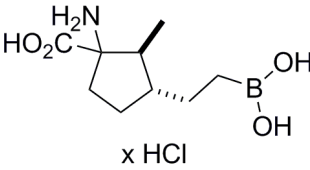
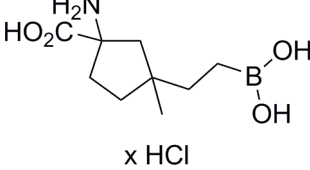
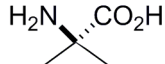
ácido (1*S*,2*R*,5*S*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(((4-metoxifenil)(metil)amino)metil) ciclohexanocarboxílico;

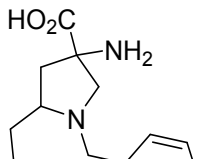
ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((metil(fenil)amino)metil)ciclohexanocarboxílico;

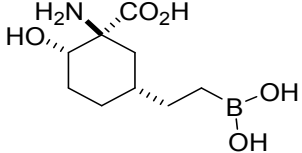
ácido (1*S*,2*R*,5*S*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((metil(fenil)amino)metil)ciclohexanocarboxílico;

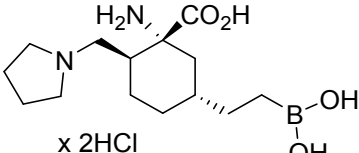
ácido (3*R*,5*R*)-1-amino-3-(aminometil)-5-(2-boronoetil)ciclohexanocarboxílico;
 ácido (3*S*,5*S*)-1-amino-3-(aminometil)-5-(2-boronoetil)ciclohexanocarboxílico;
 ácido (3*R*,5*R*)-1-amino-3-(2-boronoetil)-5-((dimetilamino)metil)ciclohexanocarboxílico;
 ácido (3*S*,5*S*)-1-amino-3-(2-boronoetil)-5-((dimetilamino)metil)ciclohexanocarboxílico;
 ácido (3*R*,5*S*)-3-amino-5-(2-boronoetil)piperidina-3-carboxílico;
 ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-(2-boronoetil)piperidina-3-carboxílico;
 ácido (3*R*,5*S*)-3-amino-5-(2-boronoetil)piperidina-3-carboxílico;
 ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-5-(2-boronoetil)piperidina-3-carboxílico;
 ácido (3*R*,5*S*)-3-amino-5-(2-boronoetil)-1-metilpiperidina-3-carboxílico;
 ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-(2-boronoetil)-1-metilpiperidina-3-carboxílico;
 ácido (3*R*,5*R*)-3-amino-5-(2-boronoetil)tetrahidro-2*H*-piran-3-carboxílico;
 ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-5-(2-boronoetil)tetrahidro-2*H*-piran-3-carboxílico;
 ácido (3*R*,5*S*)-3-amino-5-(2-boronoetil)tetrahidro-2*H*-piran-3-carboxílico;
 ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-(2-boronoetil)tetrahidro-2*H*-piran-3-carboxílico;
 ácido (1*R*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(dimetilamino)ciclohexano-1-carboxílico; o
 ácido (1*S*,5*S*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(dimetilamino)ciclohexano-1-carboxílico;
 o como una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un estereoisómero,
 un tautómero y/o un solvato de los mismos.

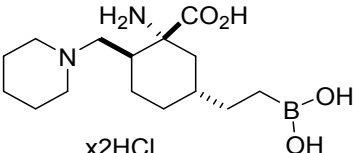
En ciertas modalidades, los compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la invención pueden ser sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, las sales de clorhidrato representativas de los compuestos de Fórmula (I) pueden ser:

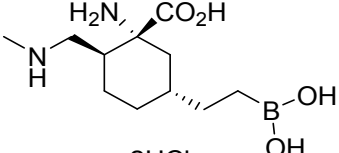
Ejemplo No.	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto
1		Clorhidrato del ácido 1-amino-3-(2-boronoetil)ciclopentano-1-carboxílico
2		Clorhidrato del ácido <i>rac</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-(2-boronoetil)-2-metilciclopentano-1-carboxílico
3		Clorhidrato del ácido 1-amino-3-(2-boronoetil)-3-metilciclopentano-1-carboxílico
		

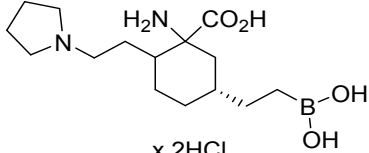
Ejemplo No.	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto
8		Diclorhidrato del ácido 3-amino-1-bencil-5-(2-boronoetil)-

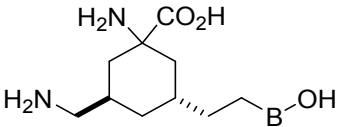
Ejemplo No.	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto
15		Clorhidrato del ácido <i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-hidroxiciclohexano-1-carboxílico

Ejemplo No.	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto
23		Diclorhidrato del ácido (1<i>R</i>,2<i>S</i>,5<i>R</i>)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclohexano-1-carboxílico

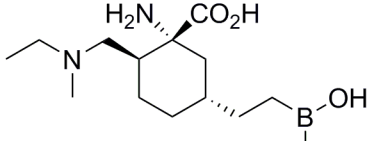
Ejemplo No.	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto
31		Diclorhidrato del ácido <i>rac</i>-(1<i>R</i>,2<i>S</i>,5<i>R</i>)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(piperidin-1-ilmetil)ciclohexanocarboxílico

Ejemplo No.	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto
39		Diclorhidrato de ácido (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((metilamino)metil)ciclohexanocarboxílico

Ejemplo No.	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto
46		Ácido (5<i>R</i>)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)ciclohexanocarboxílico

Ejemplo No.	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto
54		Diclorhidrato del ácido <i>rac</i> -(3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-1-amino-3-

Ejemplo No.	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto
62		Diclorhidrato del ácido 1,2-diamino-4-(2-boronoetil) ciclopentanecarboxílico

Ejemplo No.	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto
69		Diclorhidrato del ácido (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((etil(metil)amino)metil)ciclohexano-1-

En una modalidad particular, el compuesto de la invención es:

ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(piperidin-1-ilmetil)ciclohexanocarboxílico;
ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((isopropil(metil)amino)metil)ciclohexanocarboxílico;
ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((*terc*-butilamino)metil)ciclohexanocarboxílico;
ácido 2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-ilmetil)-1-amino-5-(2-boronoetil)ciclohexanocarboxílico;
ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil)ciclohexanocarboxílico;
ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((metilamino)metil)ciclohexanocarboxílico;
ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-hidroxi-2-metilciclohexanocarboxílico;
ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(2-(dimetilamino)etil)ciclohexanocarboxílico;
ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclohexano-1-carboxílico;
ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((etil(metil)amino)metil)ciclohexano-1-carboxílico;
ácido 1-amino-2-(aminometil)-4-(2-boronoetil)ciclopentano-1-carboxílico;
ácido 1-amino-4-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil)ciclopentano-1-carboxílico;
ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)ciclohexanocarboxílico;
ácido 1,2-diamino-5-(2-boronoetil)ciclohexanocarboxílico;
ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-hidroxyciclohexano-1-carboxílico;
ácido 1-amino-3-(2-boronoetil)-5-(dimetilamino)ciclohexano-1-carboxílico;
ácido 3-amino-5-(2-boronoetil)piperidina-3-carboxílico;
ácido 3-amino-5-(2-boronoetil)tetrahidro-2*H*-piran-3-carboxílico;
ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)-metil)ciclohexano-1-carboxílico; o
ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(piperidin-1-ilmetil)ciclohexano-1-carboxílico;

o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, y/o un solvato del mismo.

En una modalidad particular, la invención se refiere a un compuesto seleccionado de:

ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(piperidin-1-ilmetil)ciclohexanocarboxílico;

ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-

((isopropil(metil)amino)metil)ciclohexanocarboxílico;

ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((*terc*-butilamino)metil)ciclohexanocarboxílico;

ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-ilmetil)-1-amino-5-(2-boronoetil)ciclohexanocarboxílico;

ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil)ciclohexanocarboxílico;

ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((metilamino)metil)ciclohexanocarboxílico

ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-hidroxi-2-metilciclohexanocarboxílico;

ácido (5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(2-(dimetilamino)etil)ciclohexanocarboxílico;

diclorhidrato de ácido *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclohexano-1-carboxílico;

ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclohexano-1-carboxílico;

ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((etil(metil)amino)metil)ciclohexano-1-carboxílico;

ácido 1-amino-2-(aminometil)-4-(2-boronoetil)ciclopentano-1-carboxílico;

ácido 1-amino-4-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil)ciclopentano-1-carboxílico;

ácido (5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)ciclohexanocarboxílico;

ácido 1,2-diamino-5-(2-boronoetil)ciclohexanocarboxílico;

ácido *rac*-(1*R*,2*R*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-hidroxiciclohexano-1-carboxílico;

ácido *rac*-(1*S*,2*R*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-hidroxiciclohexano-1-carboxílico;

ácido *rac*-(1*S*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-hidroxiciclohexano-1-carboxílico;

ácido *rac*-(2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-hidroxiciclohexano-1-carboxílico;

ácido 1-amino-3-(2-boronoetil)-5-(dimetilamino)ciclohexano-1-carboxílico;

ácido *rac*-(3*R*,5*S*)-3-amino-5-(2-boronoetil)piperidina-3-carboxílico;

ácido *rac*-(3*R*,5*R*)-3-amino-5-(2-boronoetil)tetrahydro-2*H*-piran-3-carboxílico;

ácido *rac*-(3*R*,5*S*)-3-amino-5-(2-boronoetil)tetrahydro-2*H*-piran-3-carboxílico;

diclorhidrato del ácido *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)-metil)ciclohexano-1-carboxílico;

diclorhidrato del ácido *rac*-(1*R*,2*R*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil)ciclohexano-1-carboxílico;

diclorhidrato del ácido *rac*-(1*S*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil)ciclohexano-1-carboxílico; o ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(piperidin-1-ilmetil)ciclohexano-1-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable, y/o un solvato del mismo.

En una modalidad particular, la invención se refiere a un compuesto seleccionado de:

diclorhidrato del ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(piperidin-1-ilmetil)ciclohexanocarboxílico;

ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((isopropil(metil)amino)metil)ciclohexanocarboxílico;

diclorhidrato del ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((*tert*-butilamino)metil)ciclohexanocarboxílico;

diclorhidrato del ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-ilmetil)-1-amino-5-(2-boronoetil)ciclohexanocarboxílico;

ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil)ciclohexanocarboxílico;

diclorhidrato del ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((metilamino)metil)ciclohexanocarboxílico;

clorhidrato del ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-hidroxi-2-metilciclohexanocarboxílico;

diclorhidrato de ácido (5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(2-(dimetilamino)etil)ciclohexanocarboxílico;

diclorhidrato del ácido *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclohexano-1-carboxílico;

diclorhidrato del ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclohexano-1-carboxílico;

ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((etil(metil)amino)metil)ciclohexano-1-carboxílico;

diclorhidrato del ácido 1-amino-2-(aminometil)-4-(2-boronoetil)ciclopentano-1-carboxílico;

ácido 1-amino-4-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil)ciclopentano-1-carboxílico;

ácido (5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)ciclohexanocarboxílico;

diclorhidrato del ácido 1,2-diamino-5-(2-boronoetil)ciclohexanocarboxílico;

clorhidrato del ácido *rac*-(1*R*,2*R*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-hidroxiciclohexano-1-carboxílico;

clorhidrato del ácido *rac*-(1*S*,2*R*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-hidroxiciclohexano-1-carboxílico;

clorhidrato del ácido *rac*-(1*S*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-hidroxiciclohexano-1-carboxílico;

clorhidrato del ácido *rac*-(2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-hidrox ciclohexano-1-carboxílico;
diclorhidrato del ácido 1-amino-3-(2-boronoetil)-5-(dimetilamino)ciclohexano-1-carboxílico;
diclorhidrato del ácido *rac*-(3*R*,5*S*)-3-amino-5-(2-boronoetil)piperidina-3-carboxílico;
clorhidrato del ácido *rac*-(3*R*,5*R*)-3-amino-5-(2-boronoetil)tetrahidro-2*H*-piran-3-carboxílico;
clorhidrato del ácido *rac*-(3*R*,5*S*)-3-amino-5-(2-boronoetil)tetrahidro-2*H*-piran-3-carboxílico;
diclorhidrato del ácido *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)-metil)
ciclohexano-1-carboxílico;
diclorhidrato del ácido *rac*-(1*R*,2*R*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-
((dimetilamino)metil)ciclohexano-1-carboxílico;
diclorhidrato del ácido *rac*-(1*S*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-
((dimetilamino)metil)ciclohexano-1-carboxílico; o
ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2- (piperidin-1-ilmetil)ciclohexano-1-carboxílico
o un solvato de los mismos.

Composiciones farmacéuticas de la invención.

En el presente documento también se proporcionan composiciones farmacéuticas, que comprenden (i) una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención, o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo; y (ii) un vehículo farmacéuticamente aceptable, que incluye, pero no limitado a, potenciadores de la biodisponibilidad, potenciadores de la penetración, biopolímeros, nanopartículas a base de PLGA, nanopartículas a base de azúcar, recubrimiento para evitar los efectos perjudiciales del ambiente estomacal, ya sea mediante la protección del compuesto de la invención o derivado del mismo, o mediante la liberación del material biológicamente activo más allá del ambiente del estómago, tal como en el intestino.

La naturaleza exacta del vehículo, o, por ejemplo, excipiente o diluyente, dependerá del uso deseado para la composición, y puede ser adecuada o aceptable para uso veterinario y/o adecuada o aceptable para uso humano. La composición puede incluir opcionalmente uno o más compuestos adicionales, incluyendo uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Los compuestos de la invención se pueden combinar con otros agentes terapéuticos. El compuesto de la invención y otro agente terapéutico pueden administrarse simultánea o secuencialmente. Cuando los otros agentes terapéuticos se administran simultáneamente, pueden administrarse en la misma formulación o en formulaciones separadas, pero se administran sustancialmente al mismo tiempo. Los otros agentes terapéuticos se administran secuencialmente entre sí y con el compuesto de la invención, cuando la

administración de los otros agentes terapéuticos y el compuesto de la invención se separan temporalmente. La separación en tiempo entre la administración de estos compuestos puede ser una cuestión de minutos o puede ser más larga.

Los ejemplos de otros agentes terapéuticos que pueden administrarse con los compuestos de la invención incluyen esteroides, estabilizadores de membrana, inhibidores de 5LO, inhibidores de receptores y de la síntesis de leucotrienos, inhibidores del cambio de isotipo IgE o síntesis de IgE, cambio de isotipo IgG o síntesis de IgG, β agonistas, inhibidores de la triptasa, aspirina, inhibidores de la COX, metotrexato, fármacos anti-TNF, rituxan, inhibidores de PD4, inhibidores de p38, inhibidores de PDE4 y antihistamínicos, agentes inmunoterapéuticos, incluyendo inhibidores de punto de control tales como inhibidores de PD-1, PD-L1 o CTLA-4 e Inhibidores de la IDO/TDO, inmunosupresores, agentes que afectan a las interleucinas, citoquinas y quimiocinas, inhibidores de la quinasa, agentes quimioterapéuticos que incluyen agentes antineoplásicos alquilantes, antimetabolitos, agentes anti-microtúbulos, inhibidores de la topoisomerasa, antibióticos citotóxicos o terapias dirigidas, tales como anticuerpos, anticuerpos conjugados de fármacos, Inmunoterapias basadas en células, nanopartículas, vacunas anticancerígenas y radioterapia.

En algunas modalidades, el uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales incluyen aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, asparaginasa, AZD5363, vacuna de Bacillus Calmette-Guerin (beg), bicalutamida, bleomicina, bortezomib, buserelin, busulfan, campotecina, capecitabina, carboplatina, carfilzomib, carmustina, clorambucilo, cloroquina, cisplatino, cladribina, clodronato, cobimetinib, colchicina, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomycin, daunorubicina, demetoxiviridina, dexametasona, dicloroacetato, dienestrol, dietilestilbestrol, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, erlotinib, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus, exemestano, filgrastim, fludarabina, fludrocortisona, fluorouracilo, fluoximesterona, flutamida, gemcitabina, genisteína, goserelina, hidroxiurea, idarubicina, ifosfamida, imatinib, interferón, irinotecán, lenalidomida, letrozol, leucovorina, leuprolida, levamisol, lomustina, lonidamina, mecloretamina, medroxiprogesterona, megestrol, melfalán, mercaptopurina, mesna, metformina, metotrexato, miltefosina, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, MK-2206, nilutamida, nocodazol, octreotida, olaparib, oxaliplatina, paclitaxel, pamidronato, pazopanib, pentostatina, perifosina, plicamicina, pomalidomida, porfímero, procarbazona, raltitrexed, rituximab, rucaparib, selumetinib, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, suramina, talazoparib, tamoxifeno, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, talidomina, tioguanina, tiotepa, dicloruro de titanoceno, topotecán, trametinib, trastuzumab, tretinoína, veliparib, vinblastina, vincristina, vindesina, o vinorelbina.

En algunas modalidades, el uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales incluye abagovomab, adecatumumab, afutuzumab, anatumomab mafenatox, apolizumab, blinatumomab, catumaxomab, durvalumab, epratuzumab, inotuzumab ozogamicina, intelumumab, ipilimumab, isatuximab, lambrolizumab, nivolumab, ocaratuzumab, olatatumab, pembrolizumab, pidilizumab, ticilimumab, samalizumab o tremelimumab.

En algunas modalidades, el uno o más agentes inmunoterapéuticos adicionales incluyen epacadostat, GDC-0919, 1-metil-D-triptófano, BMS-986205 o PF-06840003.

En algunas modalidades, el uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales incluyen ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab o pidilizumab.

En otras modalidades, el método comprende además administrar uno o más métodos no químicos de tratamiento del cáncer, tales como radioterapia, cirugía, termoablación, terapia de ultrasonido focalizada, crioterapia o una combinación de los mismos.

Como se indicó anteriormente, una "cantidad efectiva" se refiere a cualquier cantidad que sea suficiente para lograr un efecto biológico deseado. Combinado con las enseñanzas proporcionadas en el presente documento, al elegir entre los diversos compuestos activos y factores de peso como la potencia, la biodisponibilidad relativa, el peso corporal del paciente, la gravedad de los efectos secundarios adversos y el modo de administración preferido, se puede planificar un régimen de tratamiento profiláctico o terapéutico efectivo que no causa una toxicidad sustancial no deseada y, sin embargo, es eficaz para tratar el tema en particular. La cantidad efectiva para cualquier aplicación particular puede variar dependiendo de factores tales como la enfermedad o afección que se trata, el compuesto particular de la invención que se administra, el tamaño del sujeto o la gravedad de la enfermedad o afección. Un experto en la materia puede determinar empíricamente la cantidad eficaz de un compuesto particular de la invención y/u otro agente terapéutico sin necesidad de experimentación indebida. En general, se prefiere usar una dosis máxima, es decir, la dosis segura más alta de acuerdo con algún criterio médico. Se pueden contemplar dosis múltiples por día para lograr niveles sistémicos apropiados de compuestos. Los niveles sistémicos apropiados pueden determinarse, por ejemplo, mediante la medición del pico del paciente o nivel plasmático sostenido del fármaco. "Dosis" y "dosificación" se usan indistintamente en este documento.

En general, las dosis orales diarias de compuestos activos serán, para sujetos humanos, de aproximadamente 0.0001 miligramos/kg por día, 0.001 miligramos/kg por día o 0.01 miligramos/kg por día a aproximadamente 100 miligramos/kg por día o 1000 miligramos/kg por día. Se espera que las dosis orales en el rango de 0.5 a 50 miligramos/kg, en una o varias administraciones por día, produzcan los resultados deseados. La dosificación puede ajustarse

de manera apropiada para lograr niveles de fármaco deseados suficientes para lograr o mantener un efecto terapéutico deseado, local o sistémico, dependiendo del modo de administración. Por ejemplo, se espera que la administración intravenosa sea de una orden a varias órdenes de magnitud de dosis más baja por día. En el caso de que la respuesta en un sujeto sea insuficiente en tales dosis, se pueden emplear dosis aún mayores (o dosis más altas efectivas por una vía de administración diferente, más localizada) en la medida en que lo permita la tolerancia del paciente. Se contemplan dosis múltiples por día para lograr niveles sistémicos apropiados de compuestos. Los compuestos pueden administrarse una vez por semana, varias veces por semana (por ejemplo, cada dos días), una vez por día o varias veces por día, dependiendo, entre otras cosas, del modo de administración, la indicación específica que se trata y el juicio del médico prescriptor.

En una modalidad, la administración intravenosa de un compuesto de la invención puede ser típicamente de 0.1 mg/kg/día a 20 mg/kg/día.

La determinación de una dosis efectiva de un compuesto para un uso particular y modo de administración está bien dentro de las capacidades de los expertos en la materia. Las dosis eficaces pueden estimarse inicialmente a partir de ensayos de actividad y metabolismo *in vitro*. Por ejemplo, una dosis inicial de compuesto para uso en animales puede formularse para lograr una concentración en sangre o suero circulante del metabolito activo del compuesto que está en o por encima de una IC_{50} del compuesto particular según se mide en un ensayo *in vitro*. El cálculo de las dosis para lograr tales concentraciones en sangre o suero circulante teniendo en cuenta la biodisponibilidad del compuesto en particular a través de la vía de administración deseada está dentro de las capacidades de los expertos en la materia. Las dosis iniciales del compuesto también se pueden estimar a partir de datos *in vivo*, como los modelos animales. Para cualquier compuesto descrito en el presente documento, la cantidad terapéuticamente eficaz puede determinarse inicialmente a partir de modelos animales. También se puede determinar una dosis terapéuticamente efectiva a partir de datos humanos para compuestos de la invención que se han probado en humanos y para compuestos que se sabe que exhiben actividades farmacológicas similares, tales como otros agentes activos relacionados. Pueden requerirse dosis más altas para la administración parenteral. La dosis aplicada se puede ajustar en función de la biodisponibilidad relativa y la potencia del compuesto administrado. Ajustar la dosis para lograr una eficacia máxima basada en los métodos descritos anteriormente y otros métodos que son bien conocidos en la materia está dentro de las capacidades del experto en la materia.

Las formulaciones de la invención pueden administrarse en soluciones

farmacéuticamente aceptables, que pueden contener rutinariamente concentraciones farmacéuticamente aceptables de sal, amortiguadores, conservadores, vehículos compatibles, adyuvantes y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de la invención se pueden fabricar por medio de procesos convencionales de mezclado, disolución, granulación, levigación para hacer grageas, emulsificación, encapsulado, atrapamiento o liofilización. Las composiciones pueden formularse de manera convencional usando uno o más vehículos, diluyentes, excipientes o auxiliares fisiológicamente aceptables que facilitan el procesamiento de los compuestos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente.

Para uso en terapia, se puede administrar una cantidad eficaz del compuesto de la invención a un sujeto mediante cualquier modo que suministre el compuesto de la invención a la superficie deseada. La administración de la composición farmacéutica de la presente invención se puede realizar por cualquier medio conocido por el experto en la materia. Las vías de administración incluyen, pero no se limitan a, oral, bucal, nasal, rectal, vaginal, ocular, tópica, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, transdérmica, inyección directa (por ejemplo, en un absceso), mucosal, inhalación e insuflación.

Para la administración oral, los compuestos (es decir, los compuestos de la invención y otros agentes terapéuticos) pueden formularse fácilmente combinando el(los) compuesto(s) activo(s) con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la materia. Dichos vehículos permiten que los compuestos de la invención se formen en forma de comprimidos, píldoras, grageas, pastillas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones y similares, para la ingestión oral por parte de un sujeto a tratar. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener como un excipiente sólido, opcionalmente moliendo una mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de agregar los auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, agentes aglutinantes, rellenos, lubricantes, desintegrantes y agentes humectantes. Los rellenos adecuados incluyen azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de papa, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, se pueden agregar agentes desintegrantes, como la polivinilpirrolidona reticulada, agar o el ácido algínico o una sal de los mismos, como el alginato de sodio. Opcionalmente, las formulaciones orales también pueden formularse en solución salina o amortiguadoras, por ejemplo, EDTA para neutralizar las condiciones ácidas internas o pueden administrarse sin ningún vehículo.

También se contemplan específicamente las formas de dosificación oral del componente o componentes anteriores. El componente o componentes pueden modificarse químicamente para que la administración oral del derivado sea eficaz. En general, la modificación química contemplada es la unión de al menos una porción a la propia molécula del componente, donde dicha porción permite (a) la inhibición de la hidrólisis ácida; y (b) la captación en el torrente sanguíneo desde el estómago o el intestino. También se desea el aumento de la estabilidad general del componente o componentes y el aumento del tiempo de circulación en el cuerpo. Los ejemplos de tales porciones incluyen: polietilenglicol, copolímeros de etilenglicol y propilenglicol, carboximetilcelulosa, dextrano, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona y poliprolina. Abuchowski y Davis, "Soluble Polymer-Enzyme Adducts", In: *Enzymes as Drugs*, Hocenberg and Roberts, eds., Wiley-Interscience, Nueva York, N.Y., pág. 367-383 (1981); Newmark *et al.*, *J Appl Biochem* 4: 185-9 (1982). Otros polímeros que podrían usarse son el poli-1,3-dioxolano y el poli-1,3,6-tioxocano. Los preferidos para uso farmacéutico, como se indicó anteriormente, son porciones de polietilenglicol.

Para el componente (o derivado), la ubicación de la liberación puede ser el estómago, el intestino delgado (el duodeno, el yeyuno o el íleon) o el intestino grueso. Un experto en la materia tiene formulaciones disponibles que no se disolverán en el estómago, pero liberarán el material en el duodeno o en cualquier otra parte del intestino. Preferiblemente, la liberación evitará los efectos nocivos del ambiente del estómago, ya sea mediante la protección del compuesto de la invención (o derivado) o mediante la liberación del material biológicamente activo más allá del ambiente del estómago, como en el intestino.

Para garantizar una resistencia gástrica total, es esencial un recubrimiento impermeable para al menos pH 5.0. Ejemplos de los ingredientes inertes más comunes que se utilizan como recubrimientos entéricos son el acetato de celulosa trimelitato (CAT), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), HPMCP 50, HPMCP 55, acetato de polivinilftalato (PVAP), Eudragit L30D, Aquateric, celulosa acetato de ftalato (CAP), Eudragit L, Eudragit S y shellac. Estos recubrimientos pueden usarse como películas mixtas.

También se puede usar un recubrimiento o mezcla de recubrimientos en comprimidos, que no están diseñadas para la protección contra el estómago. Esto puede incluir recubrimientos de azúcar, o recubrimientos que hacen que el comprimido sea más fácil de tragar. Las cápsulas pueden consistir de una cubierta dura (como la gelatina) para el suministro de un agente terapéutico seco (por ejemplo, polvo); para formas líquidas, se puede usar una cubierta de gelatina blanda. El material de la cubierta de los sellos puede ser almidón grueso u otro papel comestible. Para píldoras, pastillas, tabletas moldeadas o triturados de tabletas, se pueden

utilizar técnicas de amasado húmedo.

El agente terapéutico se puede incluir en la formulación como partículas múltiples finas en forma de gránulos o pellets de tamaño de partícula de aproximadamente 1 mm. La formulación del material para la administración de la cápsula también podría ser como un polvo, tapones ligeramente comprimidos o incluso como comprimidos. El terapéutico se podría preparar por compresión.

Se pueden incluir colorantes y agentes aromatizantes. Por ejemplo, el compuesto de la invención (o derivado) puede formularse (por ejemplo, mediante encapsulación de liposomas o microesferas) y luego contenerlo dentro de un producto comestible, como una bebida refrigerada que contiene colorantes y agentes saborizantes.

Uno puede diluir o aumentar el volumen del agente terapéutico con un material inerte. Estos diluyentes podrían incluir carbohidratos, especialmente manitol, α -lactosa, lactosa anhidra, celulosa, sacarosa, dextranos modificados y almidón. Ciertas sales inorgánicas también pueden usarse como rellenos que incluyen trifosfato de calcio, carbonato de magnesio y cloruro de sodio. Algunos diluyentes disponibles comercialmente son Fast-Flo, Emdex, STA-Rx 1500, Emcompress y Avicell.

Se pueden incluir desintegrantes en la formulación del agente terapéutico en una forma de dosificación sólida. Los materiales utilizados como desintegrantes incluyen, pero no se limitan a, almidón, incluyendo el desintegrante comercial basado en almidón, Explotab. Se pueden usar glicolato de almidón sódico, Amberlita, carboximetilcelulosa de sodio, ultramilopectina, alginato de sodio, gelatina, piel de naranja, carboximetilcelulosa ácida, esponja natural y bentonita. Otra forma de los desintegrantes son las resinas de intercambio catiónico insolubles. Las gomas en polvo se pueden usar como desintegrantes y como aglutinantes, y pueden incluir gomas en polvo como agar, Karaya o tragacanto. El ácido algínico y su sal de sodio también son útiles como desintegrantes.

Los aglutinantes se pueden usar para mantener el agente terapéutico unido para formar un comprimido duro e incluir materiales de productos naturales como acacia, tragacanto, almidón y gelatina. Otros incluyen metilcelulosa (MC), etilcelulosa (EC) y carboximetilcelulosa (CMC). La polivinilpirrolidona (PVP) y la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) se podrían usar en soluciones alcohólicas para granular el agente terapéutico.

Se puede incluir un agente antifricción en la formulación del agente terapéutico para evitar que se pegue durante el proceso de formulación. Los lubricantes se pueden usar como una capa entre el agente terapéutico y la pared del punzón, y estos pueden incluir, pero no se limitan a; ácido esteárico, incluidas sus sales de magnesio y calcio, politetrafluoroetileno

(PTFE), parafina líquida, aceites vegetales y ceras. También se pueden usar lubricantes solubles, tales como laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio, polietilenglicol de diversos pesos moleculares, Carbowax 4000 y 6000.

Se pueden agregar deslizantes que podrían mejorar las propiedades de flujo del fármaco durante la formulación y para ayudar a la reorganización durante la compresión. Los deslizantes pueden incluir almidón, talco, sílice pirogénica y silicoaluminato hidratado.

Para ayudar a la disolución del agente terapéutico en el ambiente acuoso, se puede agregar un surfactante como agente humectante. Los tensoactivos pueden incluir detergentes aniónicos, tales como laurilsulfato de sodio, dioctil sulfosuccinato de sodio y dioctil sulfonato de sodio. Detergentes catiónicos que pueden usarse y pueden incluir cloruro de benzalconio y cloruro de bencetonio. Potenciales detergentes no iónicos que podrían incluirse en la formulación como surfactantes incluyen lauromacrogol 400, estearato de polioxilo 40, aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado 10, 50 y 60, monoestearato de glicerol, polisorbato 40, 60, 65 y 80, éster de ácido graso de sacarosa, metilcelulosa y carboximetilcelulosa. Estos surfactantes podrían estar presentes en la formulación del compuesto de la invención o derivado solo o como una mezcla en diferentes proporciones.

Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral incluyen cápsulas de ajuste a presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste a presión pueden contener los ingredientes activos en mezcla con un relleno como la lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como el talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden añadir estabilizantes. También se pueden usar microesferas formuladas para administración oral. Tales microesferas han sido bien definidas en la materia. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosis adecuadas para dicha administración.

Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, elixires, soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse como un producto seco para la constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsificantes (por ejemplo, lecitina o acacia); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres

oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados); y conservadores (por ejemplo, metil o propil-p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico). Las preparaciones también pueden contener sales amortiguadoras, conservadores, saborizantes, colorantes y agentes edulcorantes, según corresponda.

Las composiciones farmacéuticas pueden, si se desea, presentarse en un paquete o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contienen el (los) compuesto(s). El paquete puede, por ejemplo, comprender una lámina de metal o plástico, tal como un blíster. El paquete o dispositivo dispensador puede ir acompañado de instrucciones para la administración.

Para la administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o pastillas formuladas de manera convencional.

Para la administración tópica, el compuesto puede formularse como soluciones, geles, pomadas, cremas, suspensiones, etc., como son bien conocidos en la técnica. Las formulaciones sistémicas incluyen aquellas diseñadas para administración por inyección, por ejemplo, inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intratecal o intraperitoneal, así como aquellas diseñadas para administración transdérmica, transmucosa oral o pulmonar.

Para la administración por inhalación, los compuestos para uso de acuerdo con la presente invención pueden administrarse convenientemente en forma de una presentación de pulverización en aerosol de paquetes presurizados o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Se pueden formular cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina para uso en un inhalador o insuflador, que contiene una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada, como lactosa o almidón.

También se contempla en el presente documento la administración pulmonar de los compuestos de la invención (o derivados de los mismos). El compuesto de la invención (o derivado) se administra a los pulmones de un mamífero mientras inhala y atraviesa el revestimiento epitelial de pulmón a la corriente sanguínea. Otros informes de moléculas inhaladas incluyen Adjei *et al.*, *Pharm Res* 7:565-569 (1990); Adjei *et al.*, *Int J Pharmaceutics* 63:135-144 (1990) (acetato de leuprolida); Braquet *et al.*, *J Cardiovasc Pharmacol* 13 (suplemento 5):143-146 (1989) (endotelina-1); Hubbard *et al.*, *Annal Int Med* 3:206-212 (1989) (α 1-antitripsina); Smith *et al.*, 1989, *J Clin Invest* 84: 1145-1146 (α 1-proteinasa); Oswein *et al.*, 1990, "*Aerosolization of Proteins*", Actas del Simposio sobre Administración de Fármacos

Respiratorios II, Keystone, Colorado, marzo, (hormona de crecimiento humano recombinante); Debs *et al.*, 1988, *J Immunol* 140:3482-3488 (interferón gamma y factor de necrosis tumoral alfa) y Platz *et al.*, Patente de EE. UU. No. 5,284,656 (factor estimulante de colonias de granulocitos). Un método y composición para el suministro pulmonar de fármacos para el efecto sistémico se describe en la patente de EE.UU. No. 5,451,569, expedida el 19 de septiembre de 1995 a Wong *et al.*

Se contempla su uso en la práctica de esta invención una amplia gama de dispositivos mecánicos diseñados para el suministro pulmonar de productos terapéuticos, incluyendo pero no limitado a, nebulizadores, inhaladores de dosis medidas e inhaladores de polvo, todos los cuales son familiares para los expertos en la materia.

Algunos ejemplos específicos de dispositivos disponibles comercialmente adecuados para la práctica de esta invención son el nebulizador Ultravent, fabricado por Mallinckrodt, Inc., St. Louis, Mo.; el nebulizador Acorn II, fabricado por Marquest Medical Products, Englewood, Colo.; el inhalador de dosis medida Ventolin, fabricado por Glaxo Inc., Research Triangle Park, Carolina del Norte; y el inhalador de polvo Spinhaler, fabricado por Fisons Corp., Bedford, Mass.

Todos estos dispositivos requieren el uso de formulaciones adecuadas para la administración del compuesto de la invención (o derivado). Normalmente, cada formulación es específica para el tipo de dispositivo empleado y puede implicar el uso de un material propelente apropiado, además de los diluyentes, adyuvantes y/o vehículos habituales útiles en la terapia. Además, se contempla el uso de liposomas, microcápsulas o microesferas, complejos de inclusión u otros tipos de vehículos. El compuesto químicamente modificado de la invención también puede prepararse en diferentes formulaciones dependiendo del tipo de modificación química o el tipo de dispositivo empleado.

Las formulaciones adecuadas para usar con un nebulizador, ya sea por chorro o por ultrasonido, típicamente comprenderán un compuesto de la invención (o un derivado) disuelto en agua a una concentración de aproximadamente 0.1 a 25 mg de compuesto biológicamente activo de la invención por mL de solución. La formulación también puede incluir un amortiguador y un azúcar simple (por ejemplo, para el compuesto de la invención, estabilización y regulación de la presión osmótica). La formulación del nebulizador también puede contener un tensoactivo, para reducir o prevenir la agregación inducida por la superficie del compuesto de la invención causada por la atomización de la solución en la formación del aerosol.

Las formulaciones para uso con un dispositivo inhalador de dosis medida generalmente comprenderán un polvo finamente dividido que contiene el compuesto de la

invención (o derivado) suspendido en un propulsor con la ayuda de un tensoactivo. El propulsor puede ser cualquier material convencional empleado para este propósito, tal como un clorofluorocarbono, un hidroclofluorocarbono, un hidrofluorocarbono o un hidrocarburo, incluyendo triclorofluorometano, diclorodifluorometano, diclorotetrafluoroetanol y 1,1,1,2-tetrafluoroetano, o combinaciones de los mismos. Los tensoactivos adecuados incluyen trioleato de sorbitán y lecitina de soja. El ácido oleico también puede ser útil como tensoactivo.

Las formulaciones para dispensar desde un dispositivo inhalador de polvo comprenderán un compuesto seco que contiene polvo fino dividido de la invención (o derivado) y también pueden incluir un agente de carga, como lactosa, sorbitol, sacarosa o manitol en cantidades que faciliten la dispersión del polvo del dispositivo, por ejemplo, 50 a 90% en peso de la formulación. El compuesto de la invención (o derivado) debe prepararse ventajosamente en forma de partículas con un tamaño de partícula promedio de menos de 10 micrómetros (μm), lo más preferiblemente de 0.5 a 5 μm , para la administración más efectiva al pulmón profundo.

También se contempla la administración nasal de una composición farmacéutica de la presente invención. La administración nasal permite el paso de una composición farmacéutica de la presente invención a la corriente sanguínea directamente después de administrar el producto terapéutico a la nariz, sin la necesidad de deposición del producto en el pulmón. Las formulaciones para la administración nasal incluyen aquellas con dextrano o ciclodextrano.

Para la administración nasal, un dispositivo útil es una botella pequeña y dura a la que se le coloca un pulverizador de dosis medida. En una modalidad, la dosis medida se administra extrayendo la solución de la composición farmacéutica de la presente invención en una cámara de volumen definido, cuya cámara tiene una abertura dimensionada para aerosolizar y formulación de aerosol mediante la formación de una pulverización cuando se comprime un líquido en la cámara. La cámara se comprime para administrar la composición farmacéutica de la presente invención. En una modalidad específica, la cámara es una disposición de pistón. Tales dispositivos están disponibles comercialmente.

Alternativamente, se utiliza una botella de plástico flexible con una abertura u orificio dimensionado para aerosolizar una formulación de aerosol formando un aerosol cuando se aprieta. La abertura se encuentra generalmente en la parte superior de la botella, y la parte superior generalmente se estrecha para ajustar parcialmente en las fosas nasales para una administración eficiente de la formulación en aerosol. Preferiblemente, el inhalador nasal proporcionará una cantidad medida de la formulación de aerosol, para la administración de una dosis medida del fármaco.

Los compuestos, cuando es deseable administrarlos sistémicamente, pueden formularse para administración parenteral mediante inyección, por ejemplo, mediante inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosis unitaria, por ejemplo, en ampollitas o en recipientes de dosis múltiples, con un conservador agregado. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones estériles en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. Además, las suspensiones de los compuestos activos pueden prepararse como suspensiones oleosas apropiadas para inyección. Los solventes o vehículos lipofílicos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones para inyección acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizadores adecuados o agentes que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.

Alternativamente, los compuestos activos pueden estar en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, amortiguadora, solución de dextrosa, antes de su uso. Con este fin, el compuesto activo puede secarse mediante cualquier técnica conocida en la materia, como la liofilización y reconstituirse antes de su uso.

Los compuestos también pueden formularse en composiciones rectales o vaginales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Para la administración transmucosa, los penetrantes apropiados para la barrera a permear se usan en la formulación. Tales penetrantes son conocidos en la materia.

Para la administración ocular, el compuesto(s) puede formularse como una solución, emulsión, suspensión, etc., adecuado para la administración en el ojo. Una variedad de vehículos adecuados para administrar compuestos al ojo son conocidos en la materia.

Además de las formulaciones descritas anteriormente, para un suministro prolongado, los compuestos también pueden formularse como una preparación de depósito para la administración mediante, por ejemplo, implantación o inyección intramuscular. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden formularse con materiales poliméricos o

hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble. Alternativamente, se pueden usar sistemas de administración transdérmica fabricados como un disco o parche adhesivo que libera lentamente el compuesto para la absorción percutánea. Para este fin, pueden usarse potenciadores de la permeación para facilitar la penetración transdérmica del compuesto.

Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender vehículos o excipientes adecuados en fase sólida o gel. Los ejemplos de dichos vehículos o excipientes incluyen, pero no se limitan a, carbonato de calcio, fosfato de calcio, varios azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros tales como polietilenglicoles.

Formas farmacéuticas de preparación líquida o sólida adecuadas son, por ejemplo, soluciones acuosas o salinas para inhalación, microencapsuladas, encocleadas, recubiertas con partículas microscópicas de oro, contenidas en liposomas, nebulizadas, aerosoles, pellets para implantación en la piel o secadas en un objeto afilado para ser arañado en la piel. Las composiciones farmacéuticas también incluyen gránulos, polvos, comprimidos, tabletas recubiertas, (micro)cápsulas, supositorios, jarabes, emulsiones, suspensiones, cremas, gotas o preparaciones con liberación prolongada de compuestos activos, en cuya preparación excipientes y aditivos y/o auxiliares tales como desintegrantes, aglutinantes, agentes de recubrimiento, agentes de hinchamiento, lubricantes, saborizantes, edulcorantes o solubilizantes se utilizan habitualmente como se describe anteriormente. Las composiciones farmacéuticas son adecuadas para uso en una variedad de sistemas de administración de fármacos. Para una breve revisión de los métodos de administración de fármacos, véase Langer R, *Science* 249:1527-33 (1990), que se incorpora aquí como referencia.

Los compuestos de la invención y, opcionalmente, otros agentes terapéuticos pueden administrarse *per se* (puros) o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Cuando se usan en medicina, las sales deben ser farmacéuticamente aceptables, pero las sales no farmacéuticamente aceptables pueden usarse convenientemente para preparar sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. Dichas sales incluyen, pero no se limitan a, aquellas preparadas a partir de los siguientes ácidos: clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, maleico, acético, salicílico, p-toluensulfónico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, fórmico, malónico, succínico, naftaleno-2-sulfónico y bencenosulfónico. Además, tales sales pueden prepararse como sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, tales como sales de sodio, potasio o calcio del grupo ácido carboxílico. Típicamente, tales sales son más solubles en soluciones acuosas que los ácidos y bases libres correspondientes, pero también pueden

formarse sales que tienen menor solubilidad que los ácidos y bases libres correspondientes.

Los compuestos pueden formularse alternativamente en la composición farmacéutica *per se*, o en forma de un hidrato, solvato o N-óxido.

Los agentes amortiguadores adecuados incluyen: ácido acético y una sal (1-2% p/v); ácido cítrico y una sal (1-3% p/v); ácido bórico y una sal (0.5-2.5% p/v); y ácido fosfórico y una sal (0.8-2% p/v). Los conservadores adecuados incluyen cloruro de benzalconio (0.003-0.03% p/v); clorobutanol (0.3-0.9% p/v); parabenos (0.01-0.25% p/v) y timerosal (0.004-0.02% p/v).

Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención y, opcionalmente, agentes terapéuticos incluidos en un vehículo farmacéuticamente aceptable. El término "vehículo farmacéuticamente aceptable" significa uno o más rellenos sólidos o líquidos compatibles, diluyentes o sustancias de encapsulación que son adecuadas para la administración a un humano u otro animal vertebrado. El término "vehículo" denota un ingrediente orgánico o inorgánico, natural o sintético, con el cual el ingrediente activo se combina para facilitar la aplicación. Los componentes de las composiciones farmacéuticas también son capaces de mezclarse con los compuestos de la presente invención, y entre sí, de tal manera que no hay interacción que perjudique sustancialmente la eficacia farmacéutica deseada.

El (los) agente(s) terapéutico(s), incluyendo específicamente pero no limitado al compuesto de la invención, puede proporcionarse en partículas. Las partículas como se usan en el presente documento significan nanopartículas o micropartículas (o en algunos casos, partículas más grandes) que pueden consistir en la totalidad o en parte del compuesto de la invención o el otro agente(s) terapéutico(s) como se describe en el presente documento. Las partículas pueden contener el (los) agente(s) terapéutico(s) en un núcleo rodeado por un recubrimiento, que incluye, pero no se limita a, un recubrimiento entérico. El (los) agente(s) terapéutico(s) también pueden dispersarse por todas las partículas. El (los) agente(s) terapéutico(s) también puede ser adsorbido en las partículas. Las partículas pueden ser de cualquier orden de liberación cinética, incluida la liberación de orden cero, liberación de primer orden, liberación de segundo orden, liberación retardada, liberación sostenida, liberación inmediata y cualquier combinación de las mismas, etc. La partícula puede incluir, además de el (los) agente(s) terapéutico(s), cualquiera de los materiales utilizados de forma rutinaria en la materia de farmacia y medicina, incluidos, pero no limitado a, materiales erosionables, no erosionables, biodegradables o no biodegradables o combinaciones de los mismos. Las partículas pueden ser microcápsulas que contienen el compuesto de la invención en una solución

o en un estado semisólido. Las partículas pueden ser de prácticamente cualquier forma.

Tanto los materiales poliméricos no biodegradables como los biodegradables se pueden usar en la fabricación de partículas para administrar el (los) agente(s) terapéutico(s). Tales polímeros pueden ser polímeros naturales o sintéticos. El polímero se selecciona en función del período de tiempo durante el cual se desea la liberación. Los polímeros bioadhesivos de particular interés incluyen hidrogeles bioerosionables descritos en Sawhney H S *et al.* (1993) *Macromolecules* 26:581-7, cuyas enseñanzas se incorporan aquí. Estos incluyen ácidos polihialurónicos, caseína, gelatina, glutina, polianhídridos, ácido poliacrílico, alginato, quitosano, poli(metacrilatos de metilo), poli(metacrilatos de etilo), poli(metacrilato de butilo), poli(metacrilato de isobutilo), poli(metacrilato de hexilo), poli(metacrilato de isodecilo), poli(metacrilato de laurilo), poli(metacrilato de fenilo), poli(acrilato de metilo), poli(acrilato de isopropilo), poli(acrilato de isobutilo) y poli(acrilato de octadecilo).

El agente(s) terapéutico(s) puede estar contenido en sistemas de liberación controlada. El término "liberación controlada" pretende referirse a cualquier formulación que contenga un fármaco en la que se controle la forma y el perfil de liberación del fármaco de la formulación. Esto se refiere a formulaciones de liberación inmediata y no inmediata, con formulaciones de liberación no inmediata que incluyen, pero no se limitan a, formulaciones de liberación sostenida y de liberación retardada. El término "liberación sostenida" (también conocido como "liberación prolongada") se usa en su sentido convencional para referirse a una formulación de fármaco que proporciona una liberación gradual de un fármaco durante un período prolongado de tiempo, y que preferiblemente, aunque no necesariamente, da como resultado niveles sanguíneos sustancialmente constantes de un fármaco durante un período de tiempo prolongado. El término "liberación retardada" se utiliza en su sentido convencional para referirse a una formulación de fármaco en la que existe un retraso de tiempo entre la administración de la formulación y la liberación del fármaco desde allí. La "liberación retardada" puede o no implicar la liberación gradual del fármaco durante un período prolongado de tiempo, y por lo tanto puede o no ser una "liberación sostenida".

El uso de un implante de liberación sostenida a largo plazo puede ser particularmente adecuado para el tratamiento de afecciones crónicas. La liberación a "largo plazo", como se usa en este documento, significa que el implante está construido y dispuesto para administrar niveles terapéuticos del ingrediente activo durante al menos 7 días, y preferiblemente 30-60 días. Los implantes de liberación sostenida a largo plazo son bien conocidos por los expertos en la materia e incluyen algunos de los sistemas de liberación descritos anteriormente.

Un experto en la materia entenderá que otras modificaciones y adaptaciones adecuadas a las composiciones y métodos descritos en el presente documento son fácilmente evidentes a partir de la descripción de la invención contenida en este documento a la vista de la información conocida por los expertos en la materia, y pueden hacerse sin apartarse del alcance de la invención o de cualquier modalidad del mismo.

Métodos de la invención

Otro aspecto de la invención es un método para tratar el asma, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I).

En otro aspecto, la invención proporciona un método para inhibir arginase I, arginase II, o una combinación de las mismas en una célula, que comprende poner en contacto la célula con al menos un compuesto de acuerdo con la invención, por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección asociada con la expresión o actividad de la arginasa I, arginasa II, o una combinación de las mismas, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la invención, por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo.

En ciertas modalidades, la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en trastornos cardiovasculares, trastornos sexuales, trastornos de la cicatrización de heridas, trastornos gastrointestinales, trastornos autoinmunes, trastornos inmunitarios, infecciones, trastornos pulmonares, trastornos hemolíticos y cánceres.

En ciertas modalidades, la enfermedad o afección es un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en hipertensión sistémica, hipertensión arterial pulmonar (HAP), hipertensión arterial pulmonar a gran altitud, lesión por isquemia reperusión (IR), infarto de miocardio, aterosclerosis.

En ciertas modalidades, la enfermedad o afección es hipertensión arterial pulmonar (HAP).

En ciertas modalidades, la enfermedad o afección es infarto de miocardio o aterosclerosis.

En ciertas modalidades, la enfermedad o afección es un trastorno pulmonar seleccionado del grupo que consiste en fibrosis pulmonar inducida químicamente, fibrosis

pulmonar idiopática, fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y asma.

En ciertas modalidades, la enfermedad o afección es un trastorno autoinmune seleccionado del grupo que consiste en encefalomiелitis, esclerosis múltiple, síndrome anti-fosfolípido 1, anemia hemolítica autoinmune, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, dermatitis herpetiforme, dermatomiositis, miastenia gravis, pénfigo, artritis reumatoide, síndrome de persona rígida, diabetes tipo 1, espondilitis anquilosante, hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), hemoglobinuria paroxística por frío, anemia hemolítica autoinmune idiopática severa y síndrome de Goodpasture.

En ciertas modalidades, la enfermedad o afección es un trastorno inmunitario seleccionado del grupo que consiste en disfunción de células T mediada por células supresoras derivadas de mieloide (MDSC), virus de inmunodeficiencia humana (VIH), encefalomiелitis autoinmune y reacción de transfusión de desajuste ABO .

En ciertas modalidades, la enfermedad o afección es una disfunción de células T mediada por células supresoras derivadas de mieloide (MDSC),

En ciertas modalidades, la enfermedad o afección es un trastorno hemolítico seleccionado del grupo que consiste en enfermedad de células falciformes, talasemias, esferocitosis hereditaria, estomatocitosis, anemias hemolíticas microangiopáticas, deficiencia de piruvato quinasa, anemia inducida por infección, Bypass cardiopulmonar y anemia mecánica inducida por válvula cardíaca y anemia inducida química.

En ciertas modalidades, la enfermedad o afección es la enfermedad de células falciformes.

En ciertas modalidades, la enfermedad o afección es un trastorno gastrointestinal seleccionado del grupo que consiste en trastornos de la motilidad gastrointestinal, cánceres gástricos, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y úlceras gástricas.

En ciertas modalidades, la enfermedad o afección es un trastorno sexual seleccionado del grupo que consiste en la enfermedad de Peyronie y la disfunción eréctil.

En ciertas modalidades, la enfermedad o afección es una lesión por isquemia reperusión (IR) seleccionada del grupo que consiste en IR de hígado, IR de riñón e IR de miocardio.

En ciertas modalidades, la enfermedad o afección es un cáncer seleccionado del grupo que consiste en cánceres de esófago, gástrico, colon, ovario, mama, páncreas, cabeza y cuello, vejiga y pulmón, (incluyendo carcinoma de pulmón de células escamosas y no pequeñas), carcinoma de células renales, carcinoma de próstata, mieloma múltiple, neuroblastoma,

glioblastoma, astrocitoma, mesotelioma y melanoma, linfomas de células B, células T y células NK, leucemia mieloide aguda y crónica y leucemia linfocítica.

En ciertas modalidades, el cáncer seleccionado del grupo que consiste en cáncer gástrico (incluyendo pero no limitado a cáncer de unión gástrica o gastroesofágica), cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer de mama, cáncer de pulmón (incluyendo pero no limitado a carcinoma pulmonar de células no pequeñas), carcinoma de células renales, carcinoma de próstata, mieloma múltiple, leucemias agudas y crónicas, linfomas de células T, células B y células NK, tumores cerebrales (incluyendo, pero no limitado a, neuroblastoma, glioblastoma, astrocitoma), carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello, y melanoma.

En ciertas modalidades, la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en inflamación de la enfermedad renal, psoriasis, leishmaniasis, enfermedades neurodegenerativas, curación de heridas, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus de hepatitis B (VHB), infecciones por *Helicobacter pylori*, Trastornos fibróticos, artritis, candidiasis, enfermedad periodontal, queloides, enfermedad adenotonsilar, enfermedad del sueño africana y enfermedad de Chagas.

En ciertas modalidades, la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en inflamación de la enfermedad renal, psoriasis, leishmaniasis, enfermedades neurodegenerativas, curación de heridas, infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), infección por el virus de hepatitis B (VHB), infección por el virus de hepatitis C (VHC), infecciones por *Helicobacter pylori*, trastornos fibróticos, artritis, candidiasis, enfermedad periodontal, queloides, enfermedad adenotonsilar, enfermedad del sueño africana y enfermedad de Chagas.

En ciertas modalidades, la enfermedad o afección es un trastorno de cicatrización de la herida seleccionado del grupo que consiste en la cicatrización de heridas infectadas y no infectadas.

En ciertas modalidades, la enfermedad o afección es un trastorno de cicatrización de heridas seleccionado del grupo que consiste en la cicatrización de heridas infectadas y no infectadas.

En ciertas modalidades, el sujeto es un mamífero seleccionado del grupo que consiste en humano, perro, gato, caballo, vaca, cerdo, oveja, cabra, mono y roedor.

En ciertas modalidades, el sujeto es un mamífero seleccionado del grupo que consiste en mamíferos seleccionado del grupo que consiste en humano, perro, gato, caballo, vaca, cerdo, oveja, cabra y simio.

En ciertas modalidades, el método de tratamiento comprende además administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antiviral, un agente quimioterapéutico (que incluye agentes antineoplásicos alquilantes, antimetabolitos, agentes anti-microtúbulos), un inmunosupresor, radiación, vacuna antitumoral, una vacuna antiviral, terapia con citoquinas y/o un inhibidor de la tirosina quinasa, agente inmunoterapéutico, incluido un inhibidor de punto de control tales como PD-1, PD-L1 o CTLA-4 e inhibidor IDO/TDO, inmunosupresor, agente que afecta interleucinas, citoquina y quimioquina, inhibidores de topoisomerasa, antibióticos citotóxicos o terapias dirigidas como anticuerpos, conjugados anticuerpo fármaco, inmunoterapia basada en células, nanopartículas, vacuna contra el cáncer y radioterapia previa a, simultáneamente con, o después de la administración de al menos un compuesto de acuerdo con la invención, por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o profármaco del mismo.

En ciertas modalidades, el método de tratamiento comprende además administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antiviral, un agente quimioterapéutico que incluye agentes antineoplásicos alquilantes, antimetabolitos, agentes anti-microtúbulos (incluyendo, pero no limitado a, oxaliplatino, gemcitabina, dacarbazina, temozolomida, doxorubicina, 5-fluorouracilo), un inmunosupresor (incluyendo pero no limitado a everolimus), inmunomoduladores (incluyendo pero no limitado a inhibidores de punto de control: anticuerpos anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4 e inhibidores de IDO/TDO), radioterapia, terapia fotodinámica, vacunas antitumorales, virus oncolíticos, vacunas antivirales, terapia con citoquinas y quimioquinas o un inhibidor de la tirosina quinasa, agentes que afectan a las interleucinas, inhibidores de la topoisomerasa, antibióticos citotóxicos, terapias dirigidas tales como anticuerpos, conjugados anticuerpo fármaco, inmunoterapias basadas en células, nanopartículas, radioterapia previa a, simultáneamente con, o después de la administración de al menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o profármaco del mismo.

En ciertas modalidades, el método de tratamiento comprende además administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de anticuerpos PD-1, PD-L-1 o CTLA4.

En algunas modalidades, el cáncer es la leucemia linfocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia mieloide aguda, carcinoma adrenocortical, cáncer anal, cáncer del apéndice, tumor teratoideo/rabdoideo atípico, carcinoma de células basales, cáncer de conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de hueso, tumor cerebral, tumor cerebral y de médula espinal, glioma del tronco cerebral, tumor teratoideo/rabdoideo atípico del sistema nervioso central, tumores embrionarios del sistema nervioso central, cáncer

de mama, tumores bronquiales, linfoma de Burkitt, tumor carcinoide, carcinoma de origen primario desconocido, cáncer del sistema nervioso central, cáncer cervical, cáncer infantil, cordoma, trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon, craneofaringioma, linfoma cutáneo de células T, carcinoma ductal in situ, tumores embrionarios, cáncer endometrial, ependimoblastoma, ependimoma, cáncer de esófago, estesioneuroblastoma, sarcoma de ewing, tumor de células germinales extracraneales, cáncer de conducto biliar extrahepático, cáncer de ojo, histiocitoma fibroso de hueso, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, tumor carcinoide gastrointestinal, tumores del estroma gastrointestinal, tumor de células germinales, tumor de células germinales extracraneales, tumor de células germinales extragonadal, tumor de células germinales de ovario, tumor trofoblástico gestacional, glioma, leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de corazón, cáncer hepatocelular, histiocitosis, cáncer de células de langerhans, linfoma de Hodgkin, cáncer de hipofaringe, melanoma intraocular, tumores de células de los islotes, sarcoma de kaposi, cáncer de riñón, histiocitosis de células de langerhans, cáncer de laringe, cáncer de labios y cavidad bucal, carcinoma lobular in situ, infoma relacionado con el sida, macroglobulinemia, cáncer de mama masculino, meduloblastoma, meduloepitelioma, carcinoma de células de merkel, mesotelioma maligno, cáncer escamoso metastásico del cuello con carcinoma oculto primario, del tracto de la línea media con gen de la tuerca, cáncer de boca, síndrome de neoplasia endocrina múltiple, neoplasia de células plasmáticas, micosis fungoides, mieloma, trastorno mieloproliferativo crónico, cáncer de cavidad nasal, cáncer de seno paranasal, cáncer nasofaríngeo, linfoma no hodgkin, cáncer de boca, cáncer de cavidad oral, cáncer de labio, cáncer de orofaringe, osteosarcoma, cáncer de ovario, papilomatosis, paraganglioma, cáncer de seno paranasal, cáncer de la cavidad nasal, cáncer de paratiroides, cáncer de pene, cáncer faríngeo, feocromocitoma, tumores de parénquima pineal de diferenciación intermedia, pineoblastoma, tumor hipofisario, neoplasia de células plasmáticas, blastoma pleuropulmonar, linfoma primario del sistema nervioso central, cáncer de recto, cáncer de células renales, cáncer de la pelvis renal, cáncer de uréter, cáncer de células de transición, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, cáncer de glándula salival, sarcoma, síndrome de sezary, cáncer de piel, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, carcinoma de células escamosas, cáncer de cuello escamoso con tumor primario oculto, cáncer de estómago, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, cáncer testicular, cáncer de garganta, timoma, carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células de transición de la pelvis renal y el uréter, tumor trofoblástico gestacional, cáncer inusual de la infancia, primario desconocido, cáncer de uretra, cáncer de útero, sarcoma uterino, macroglobulinemia de Waldenstrom o tumor de wilms.

Usos

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la invención, por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo en la fabricación de un medicamento para la tratamiento o prevención de una enfermedad o afección asociada con la expresión o actividad de la arginasa I, arginasa II, o una combinación de las mismas.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la invención, por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo, para proteger un órgano durante el transporte.

EJEMPLOS

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que de ninguna manera deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención reivindicada.

Métodos de preparación y caracterización

Los compuestos de la presente descripción se pueden preparar mediante el uso de reacciones y procedimientos químicos conocidos. Los métodos representativos para sintetizar compuestos de la descripción se presentan a continuación. Se entiende que la naturaleza de los sustituyentes requeridos para el compuesto objetivo deseado a menudo determina el método de síntesis. Todos los grupos de variables de estos métodos son como se describen en la descripción genérica si no se definen específicamente a continuación.

Los expertos en la materia reconocerán que los materiales de partida y las condiciones de reacción pueden variar, la secuencia de las reacciones se puede alterar y las etapas adicionales empleados para producir compuestos abarcados por la presente descripción, como se demuestra en los siguientes ejemplos. Se encuentran disponibles muchas referencias generales que proporcionan esquemas y condiciones de síntesis química comúnmente conocidos, útiles para sintetizar los compuestos descritos (véase, por ejemplo, Smith and March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions*, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, Fifth Edition, Wiley-Interscience, 2001; o Vogel, *A Textbook of Practical Organic Chemistry, Including Qualitative Organic Analysis*, Fourth Edition, New York: Longman, 1978).

Para una guía más específica sobre el enfoque sintético de los alfa-aminoácidos que contienen boro, se remite al lector a las publicaciones de solicitud de patente internacional WO 11/133653 (incorporadas por referencia) y WO 13/059437 (incorporadas por referencia).

Las reacciones se realizan en un solvente apropiado para los reactivos y materiales empleados y adecuado para las transformaciones que se están efectuando. Los expertos en la materia de la síntesis orgánica entenderán que la funcionalidad presente en la molécula debe ser consistente con las transformaciones propuestas. Esto requerirá a veces un juicio para modificar el orden de los pasos sintéticos o para seleccionar un esquema de proceso particular sobre otro para obtener un compuesto deseado de la descripción.

En algunos casos, la protección de ciertas funcionalidades reactivas puede ser necesaria para lograr algunas de las transformaciones anteriores. En general, la necesidad de tales grupos protectores, así como las condiciones necesarias para unir y eliminar tales grupos, serán evidentes para los expertos en la materia de la síntesis orgánica. Una reseña autorizada que describe las muchas alternativas al profesional capacitado es J. F. W. McOmie, "*Protective Groups in Organic Chemistry*", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "*Protective Groups in Organic Synthesis*", Tercera edición, Wiley, Nueva York 1999, en "*The Peptides*"; Volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "*Methoden der organischen Chemie*", Houben-Weyl, 4ª edición, Vol. 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jescheit, "*Aminosäuren, Peptide, Proteine*", Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach y Basel 1982, y/o en Jochen Lehmann, "*Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide and Derivate*", Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Stuttgart 1974. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior conveniente utilizando métodos conocidos en la materia. Las descripciones de todos los artículos y referencias mencionadas en esta solicitud, incluidas las patentes, se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

Los materiales de partida pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales o prepararse mediante métodos bibliográficos bien establecidos conocidos por los expertos en la materia.

Todos los solventes, sustratos y reactivos que estaban disponibles comercialmente se usaron sin purificación adicional. El análisis de CCF se realizó utilizando placas de vidrio pre-recubiertas (0.2 ± 0.03 mm de grosor, GF-254, tamaño de partícula 0.01-0.04 mm) de Fluorochem Ltd, Reino Unido. La cromatografía en columna se realizó utilizando gel de sílice de alta pureza (tamaño de poro 60 Å, tamaño de partícula de malla 220-440, tamaño de partícula de 35-75 µm) de Fluka, Merck o Fluorochem.

La HPLC preparativa se realizó en LC-20AP Shimadzu con detector ELSD-LTII equipado con una columna C18 Hypersil GOLD 21.2/250 mm, 5 µm.

Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se registraron en el espectrómetro de RMN

Bruker AVANCE II PLUS (Ultra Shield) a 700 MHz.

Los espectros de RMN de ^{19}F se registraron en un espectrómetro de RMN Bruker AVANCE de 200 MHz.

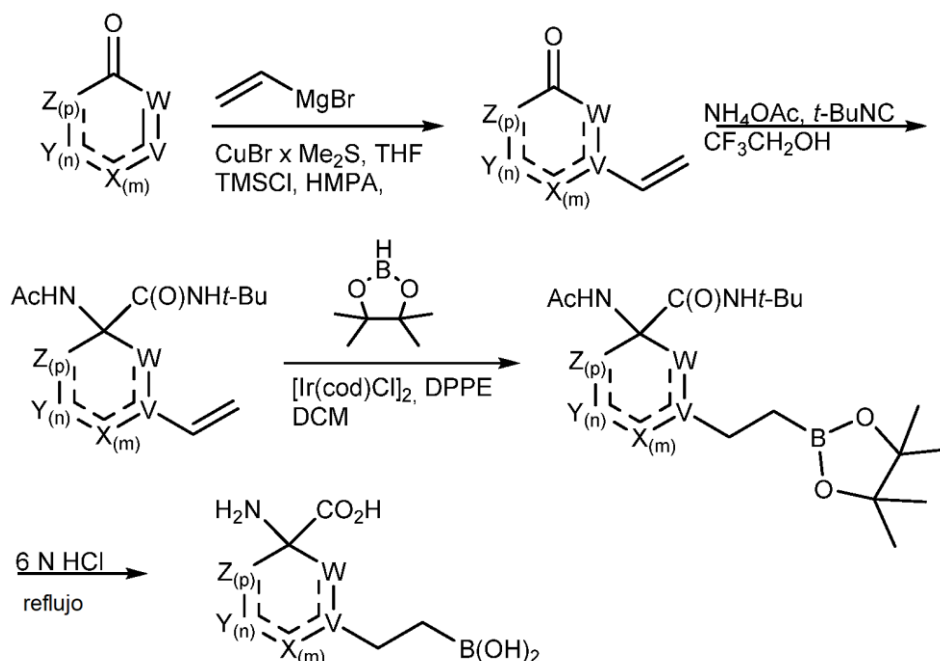
Todos los espectros se registraron en solventes deuterados apropiados (CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$, D_2O , CD_3OD , etc.) que estaban disponibles comercialmente.

Las resonancias se dan en partes por millón en relación con el tetrametilsilano. Los datos se presentan de la siguiente manera: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, m = multiplete, bs = singlete ancho), constantes de acoplamiento (Hz) e integración.

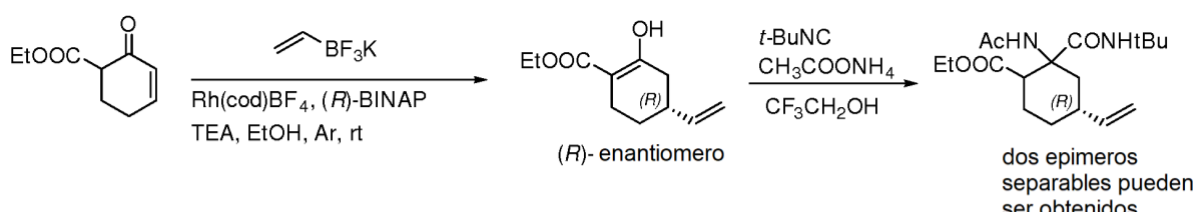
Las rotaciones específicas se midieron en el polarímetro de Index Instruments polAAr 3001 a 589 nm y 24°C .

Los espectros ESI-MS se obtuvieron en un módulo de separación Shimadzu LC-20AD LPG con un detector UV SPD-M20A y un detector de masas LCMS-2020 equipado con Kinetex 2.1/50 mm, columna C18 $2.6\ \mu\text{m}$ eluida con un flujo de 0.5 mL/min de gradiente 10-90% (más de 6 min) de acetonitrilo en agua.

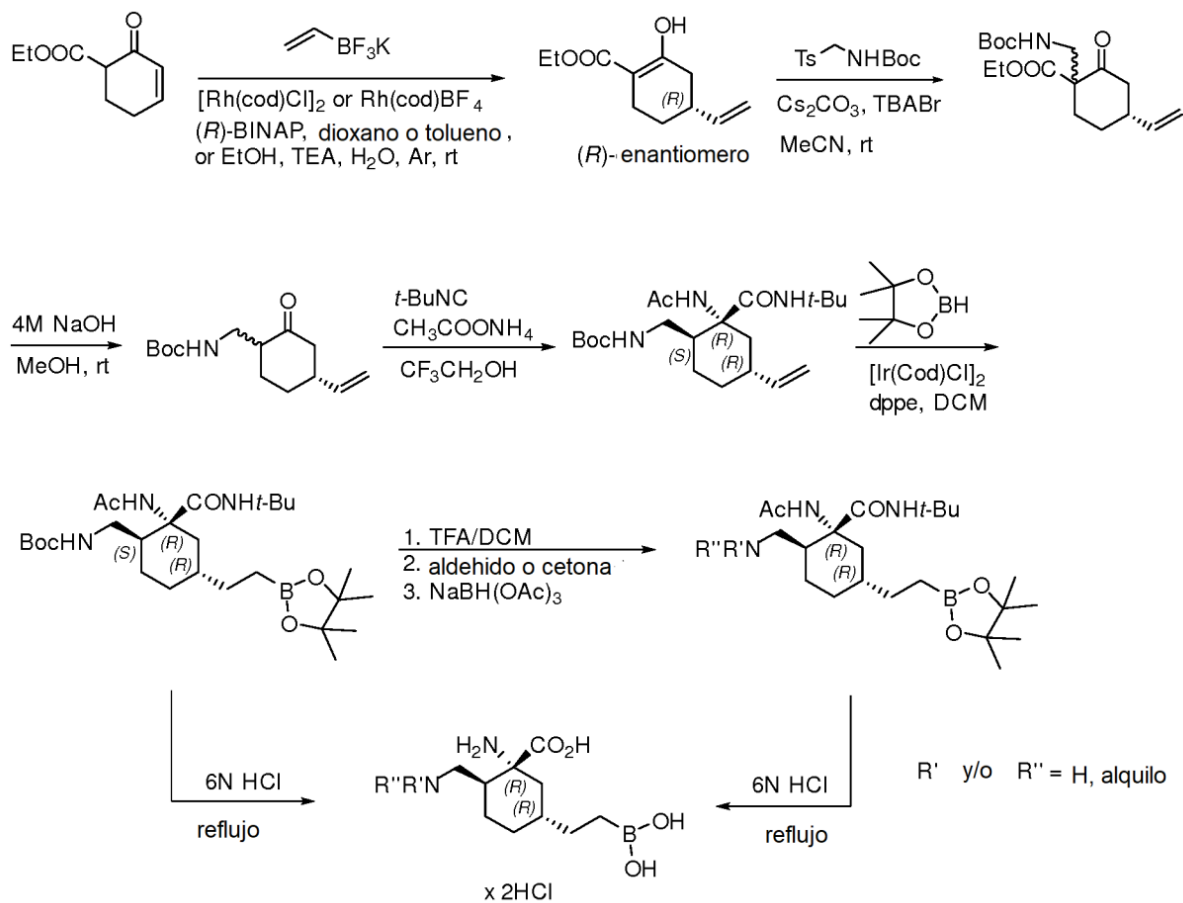
A continuación se proporcionan metodologías sintéticas generales ejemplares para elaborar compuestos de Fórmula (I).



A continuación se proporcionan metodologías sintéticas generales ejemplares para elaborar compuestos específicos de Fórmula (I) de manera enantioselectiva.

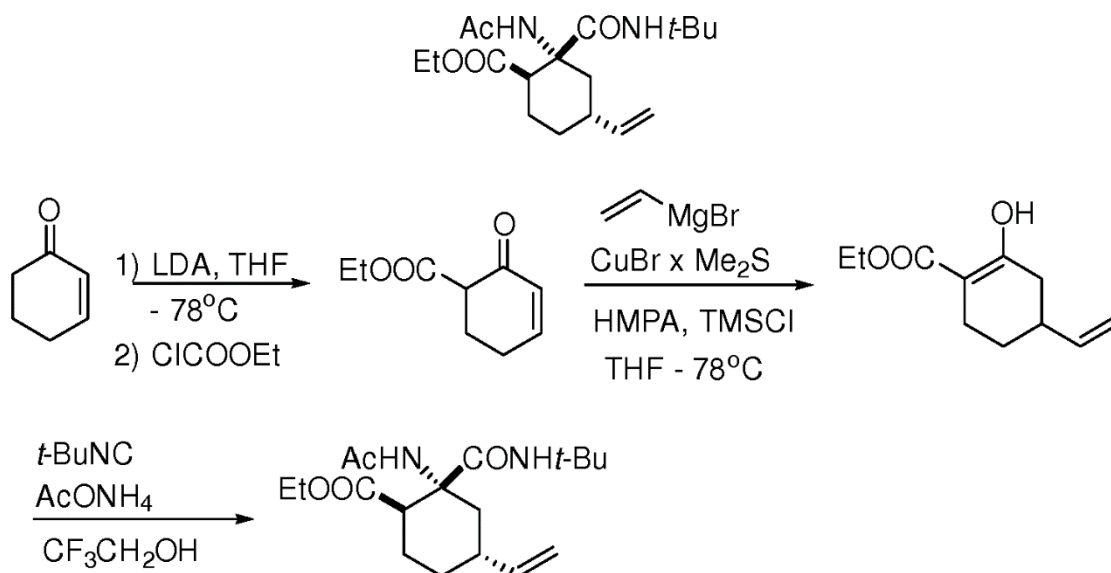


A continuación se proporciona un método enantioselectivo alternativo.

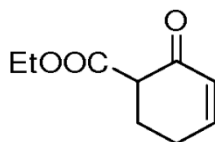


Síntesis de intermediarios:

Intermediario 1. *rac*-(1*R*,2*R*,4*R*)-2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-vinilciclohexano-1-carboxilato de etilo.



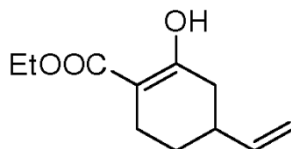
Etapas A. 2-oxociclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo.



A una solución de diisopropilamina recién destilada (131.0 mL, 0.936 mol, 1.5 equiv.) en THF seco (1400 mL) se agregó una solución de *n*-BuLi (2.5 M en hexanos) (374.4 mL, 0.936 mol, 1.5 equiv.) gota a gota a -20°C bajo argón. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a -20°C. A continuación, se añadió gota a gota una solución de 2-ciclohexen-1-ona (60 g, 0.624 mol, 1 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 25 minutos a -20°C. Después de ese tiempo, se añadió una solución de DMAP (3.8 g, 0.031 mol, 0.05 equiv.) en 30 mL de THF y, a continuación, se añadió gota a gota inmediatamente cloroformato de etilo (71 mL, 0.749 mol, 1.2 equiv.) a -20°C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 hora a -20°C, luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con una solución saturada de NH₄Cl (3x600 mL), salmuera (1x200 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. Para eliminar la contaminación con THF, la solución se evaporó del hexano (2 x 200 mL). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (elución en gradiente, hexano/AcOEt 20:1 a 4:1) para dar 2-

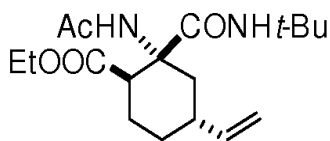
oxociclohex-3-carboxilato de etilo (71.79 g, 68%, líquido amarillo). ESI+MS: $m/z = 169.1$ ($M+1$)⁺. ¹H RNM (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.02 – 6.98 (m, 1H), 6.07 (dt, $J = 10.1, 2.0$ Hz, 1H), 4.25 – 4.18 (m, 2H), 3.41 – 3.38 (m, 1H), 2.54-2.46 (m, 1H), 2.44 – 2.33 (m, 2H), 2.26 – 2.18 (m, 1H), 1.28 (t, $J = 7.2$, 3H).

Etapa B. 2-hidroxi-4-vinilciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo.



Se añadió gota a gota una solución de bromuro de vinilmagnesio (1 M en THF) (119 mL, 0.119 mol, 2 equiv.) y HMPA (41.6 mL) a una suspensión de CuBr $\cdot$ Me₂S (1.83 g, 8.92 mmol, 0.15 equiv.) en THF seco (250 mL) a -78°C durante 15 min bajo argón. Después de agitar a -78°C durante 15 min, una solución de 2-oxociclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo (10 g, 59.5 mmol, 1.0 equiv.) y TMSCl (37.7 mL, 0.297 mol, 5 equiv.) se añadió THF seco (100 mL) gota a gota (durante más de 30 minutos). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 h. Luego, la mezcla se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (200 mL) y se lavó con AcOEt (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexano/AcOEt 10:1) para dar 2-hidroxi-4-vinilciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (4.94 g, 42%) como un líquido amarillo pálido. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 5.91 - 5.70 (m, 1H), 5.16 - 4.90 (m, 2H), 4.22 (qd, $J = 7.1, 0.5$ Hz, 2H), 2.45 - 2.30 (m, 3H), 2.24 - 2.12 (m, 2H), 1.89 - 1.74 (m, 1H), 1.45 - 1.18 (m, 5H).

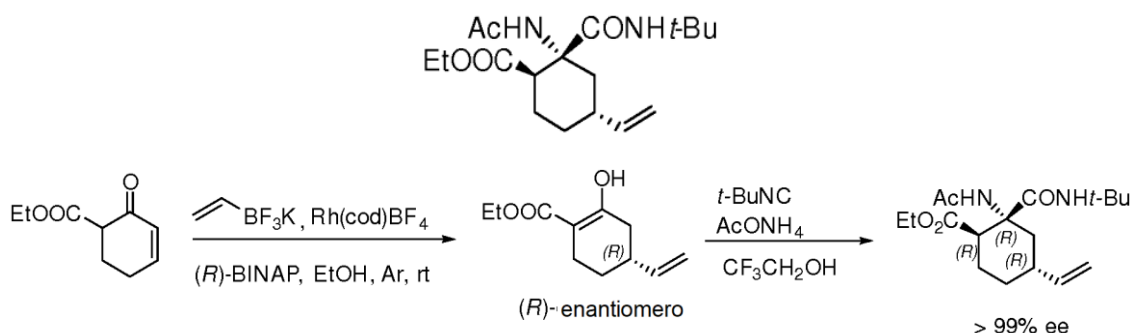
Etapa C. *rac*-(1*R*,2*R*,4*R*)-2-acetamido-2-(*tert*-butilcarbamoil)-4-vinilciclohexano-1-carboxilato de etilo.



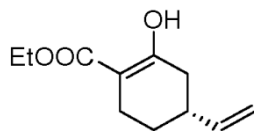
A la solución agitada de 2-hidroxi-4-vinilciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (3.8 g, 19.3 mmol, 1 equiv.) y acetato de amonio (5.95 g, 77.2 mmol, 4 equiv.) en 2,2,2-trifluoroetanol (70 mL) isocianuro de *tert*-butilo (4.38 mL, 38.7 mmol, 2 equiv.) se añadió gota a gota mediante una jeringa y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (elución en gradiente, hexano/AcOEt 10:1 a 2:1) para dar 3.66 g (56%) del producto correspondiente como un sólido blanco. ESI+MS: $m/z = 339.1$ ($M+1$)⁺, 361.1

(M+Na)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.10 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.72 (ddd, *J* = 17.0, 10.4, 6.4 Hz, 1H), 5.03 - 4.91 (m, 2H), 4.20 (ddq, *J* = 59.5, 10.8, 7.1 Hz, 2H), 3.29 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 2.28 (dd, *J* = 12.4, 4.4 Hz, 1H), 2.14 (dq, *J* = 11.6, 4.2, 3.6 Hz, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.85 - 1.80 (m, 1H), 1.33-1.30 (m, 13H), 1.10 (qd, *J* = 13.2, 4.4 Hz, 1H).

Producto intermediario 2. (1*R*,2*R*,4*R*)-(+)-2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-vinilciclohexano -1-carboxilato de etilo.



Etapla A. (4*R*)-(+)-4-etenil-2-hidroxiciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo.



A un matraz de fondo redondo de 6 L fueron añadidos Rh(cod)₂BF₄ (2.74 g, 6.75 mmol, 0.033 equiv.), (R)-BINAP (4.20 g, 6.75 mmol, 0.033 equiv.) y trifluoroborato de vinilo potásico (63.70 g, 475.6 mmol, 2.0 equiv.). El matraz de reacción se enjuaga con argón varias veces y se añadió EtOH desgasificado (2000 mL) junto con trietilamina (100.30 mL, 713.4 mmol, 3.0 equiv.). Después de agitar la mezcla de reacción durante 15 minutos a temperatura ambiente, se añadió 2-oxociclohex-3-enocarboxilato de etilo (50 g, 297 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 días a temperatura ambiente bajo argón. El EtOH se evaporó al vacío y la mezcla de reacción cruda se vertió en EtOAc (800 mL) y se lavó con salmuera al 40% en HCl_{ac} 0.5 M (3x800 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x100 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (elución en gradiente, hexano/AcOEt 30:1 a 5:1) para dar (4*R*)-(+)-etil 2-oxo-4-vinilciclohexanocarboxilato (15.5 g, 25%, liquido amarillo). ESI+MS: *m/z* = 197.1 (M+1)⁺. ¹H RMN (700 MHz, Cloroformo-*d*) δ 12.21 (s, 1H), 5.85 - 5.78 (m, 1H), 5.07 - 4.99 (m, 2H), 4.25 - 4.18 (m, 2H), 2.41 - 2.33 (m, 2H), 2.27 - 2.13 (m, 2H), 1.85 - 1.79 (m, 1H), 1.60 - 1.52 (m, 1H), 1.41 - 1.32 (m, 1H), 1.32 - 1.25 (m, 3H).

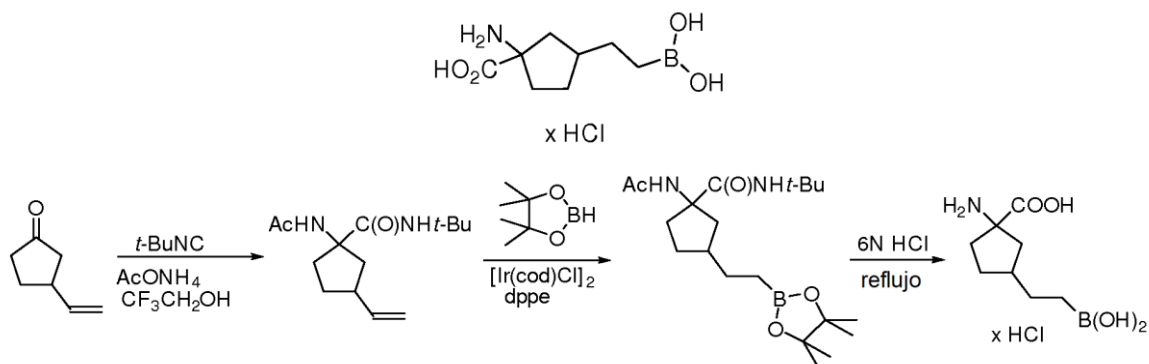
Etapla B. (1*R*,2*R*,4*R*)-(+)-2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-vinilciclohexano-1-

carboxilato de etilo.

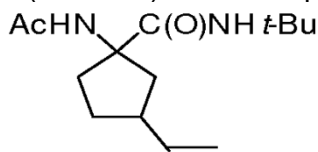
A la solución agitada de (4R)-(+)-4-etenil-2-hidrox ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (8.2 g, 41.78 mmol, 1 equiv.) y acetato de amonio (12.88 g, 167.13 mmol, 4 equiv.) en 2,2,2-trifluoroetanol (164 mL) se añadió gota a gota isocianuro de *tert*-butilo (9.4 mL, 83.57 mmol, 2 equiv.) mediante una jeringa y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (250 mL) y se lavó con agua (50 mL), se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (elución en gradiente, hexano/AcOEt 15:1 a 3:1) para dar 7.04 g (50%) del producto correspondiente como un enantiómero individual (>99.5% ee) como un sólido blanco. ESI+MS: $m/z = 339.1$ ($M+1$)⁺, 361.1 ($M+\text{Na}$)⁺. $[\alpha]_D = +57.6$ ($c = 1.0$ en CHCl_3). ^1H RMN (700 MHz, Cloroformo- d) δ 8.13 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.75 (ddd, $J = 17.0, 10.4, 6.4$ Hz, 1H), 5.06 - 4.93 (m, 2H), 4.23 (ddq, $J = 59.6, 10.8, 7.1$ Hz, 2H), 3.32 (dt, $J = 13.9, 2.6$ Hz, 1H), 2.31 (dd, $J = 12.4, 4.4$ Hz, 1H), 2.20 - 2.05 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.88 - 1.84 (m, 1H), 1.60 - 1.56 (m, 1H), 1.37 (dd, $J = 13.9, 12.7$ Hz, 1H), 1.33 (s, 9H), 1.32 - 1.30 (m, 3H), 1.13 (tdd, $J = 13.3, 12.0, 4.4$ Hz, 1H). El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC quiral utilizando RegisPack 250/4.6 mm, columna de 5 μ eluida con 1 mL/min de flujo de 10% de isopropanol en hexano.

Ejemplos:

Ejemplo 1. Clorhidrato del ácido 1-amino-3-(2-boronoetil)ciclopentano-1-carboxílico



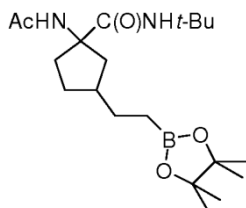
Etapa A. 1-Acetamido-N-(*tert*-butil)-3-vinilciclopentano-1-carboxamida.



A una solución agitada de 3-vinilciclopentan-1-ona (0.60 g, 5.45 mmol) (preparada a partir de 2-ciclopenteno-1-ona utilizando el método de la bibliografía. *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, (1981) 476-477) y acetato de amonio (1.68 g, 21.79 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (1.5 mL) se

añadió isocianuro de *terc*-butilo (1.23 mL, 10.9 mmol) mediante una jeringa y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se lavó con agua (2 x 15 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se trituró con éter dietílico (2 mL) y hexano (2 x 2 mL) para dar 0.85 g (62%) del producto deseado como un sólido blanco (mezcla de diastereoisómeros, 1.4:1). ESI + MS: $m/z = 275.2$ (M+Na)⁺, ESI-MS: $m/z = 251.2$ (M-1)⁻. ¹H RMN (700 MHz, CDCl₃) δ 7.00 (bs, 1H, diastereoisómero individual), 6.88 (bs, 1H, diastereoisómero individual), 5.90 - 5.77 (m, 2H), 5.02 - 5.07 (m, 1H), 4.99 - 4.92 (m, 1H), 2.81 - 2.75 (m, 1H, diastereoisómero individual), 2.74 - 2.68 (m, 1H, diastereoisómero individual), 2.65 (d, $J = 13.4$, 1H, diastereoisómero individual), 2.64 (d, $J = 13.4$, 1H, diastereoisómero individual) 2.43 - 2.36 (m, 1H), 2.25 - 2.30 (m, 1H), 2.07 - 1.94 (m, 5H), 1.73 (dd, $J = 13.4$, 8.9 Hz, 1H), 1.64 - 1.54 (m, 1H), 1.35 (s, 9H).

Etapa B. 1-Acetamido-*N*-(*terc*-butil)-3-metil-3-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclopentano-1-carboxamida.



Un matraz de fondo redondo cargado con dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio (I) (64 mg, 0.095 mmol), 1,2-bis(difenilfosfino)etano (76 mg, 0.19 mmol) y CH₂Cl₂ seco (10 mL) se enjuagó con argón (burbujeo). Posteriormente, la solución preparada por separado de 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0.69 mL, 4.75 mmol), 1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-3-vinilciclopentano-1-carboxamida (0.80 g, 3.17 mmol) se añadió en 5 mL de CH₂Cl₂ seco sucesivamente a temperatura ambiente. La mezcla amarilla clara resultante se agitó entonces a temperatura ambiente durante 24 horas. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (usando AcOEt-hexano, 1:2 a 1:1 como eluyente) para proporcionar 0.98 g (81%) del producto deseado en forma de un sólido blanco viscoso (mezcla de diastereoisómeros 1.5:1). ESI+MS: $m/z = 381.2$ (M+H)⁺, 403.2 (M+Na)⁺, ESI-MS: $m/z = 379.3$ (M-1)⁻. ¹H RMN (700 MHz, CDCl₃) δ 6.97 (bs, 1H, diastereoisómero individual), 6.91 (bs, 1H, diastereoisómero individual), 5.89 (bs, 1H, diastereoisómero individual), 5.69 (bs, 1H, diastereoisómero individual), 2.57 (dd, $J = 13.5$, 8.2 Hz, 1H, diastereoisómero individual), 2.36 - 2.28 (m, 1H), 2.22 (dd, $J = 13.7$, 7.1 Hz, 1H, diastereoisómero individual), 2.01 (s, 3H, diastereoisómero individual), 2.00 (s, 3H, diastereoisómero individual), 1.98 - 1.91 (m, 3H), 1.79 (dd, $J = 13.7$, 10.5 Hz, 1H, diastereoisómero individual), 1.53 - 1.46 (m, 2H), 1.338 (s ,

9H, diastereoisómero individual), 1.340 (s, 9H, diastereoisómero individual), 1.261 (s, 12H, diastereoisómero individual), 1.259 (s, 12H, diastereoisómero individual), 0.91 (td, $J = 7.4$, 1.1 Hz, 1H, diastereoisómero individual), 0.84 – 0.74 (m, 2H).

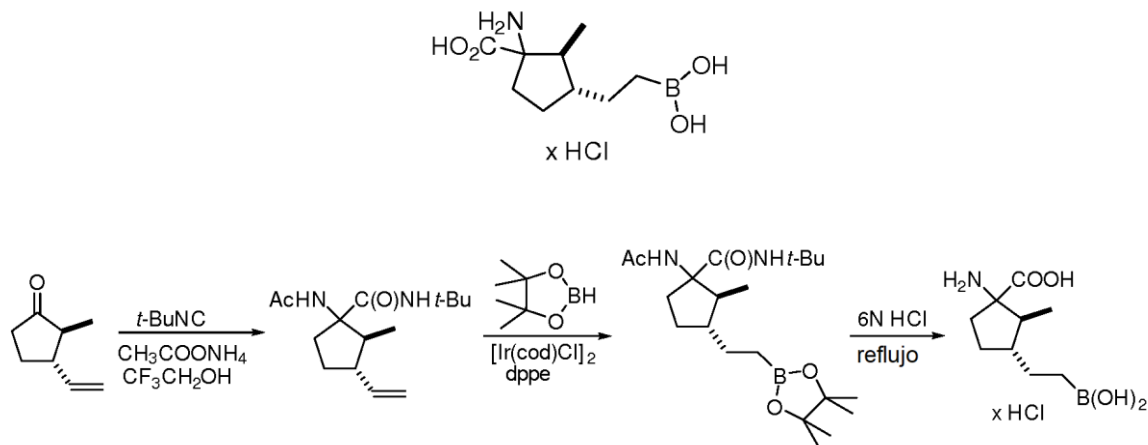
Etapa C. Clorhidrato del ácido 1-amino-3-(2-boronoetil)ciclopentano-1-carboxílico.

Una mezcla de 1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-3-metil-3-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclopentano-1-carboxamida (200 mg, 0.53 mmol) y 10 ml de HCl 6 N (ac.) se calentó a reflujo durante la noche. Después de concentrar al vacío, el residuo se sometió a cromatografía de HPLC preparativa (gradiente de elución 0.1-2%, acetonitrilo-agua). Rendimiento global de posibles estereoisómeros aislados del producto blanco (96 mg, 77%). Los diastereoisómeros se separaron parcialmente como las siguientes proporciones diastereoisoméricas:

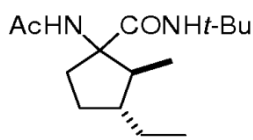
trans/cis = 9:1 (5 mg; sólido blanco). ESI+MS: $m/z = 202.1$ ($M+H$)⁺, ESI-MS: $m/z = 200.1$ ($M-1$)⁻. ¹H RMN (700 MHz, D₂O) (diastereoisómero *trans* principal) δ 2.39 (dd, $J = 13.9$, 7.9 Hz, 1H), 2.17 (ddd, $J = 14.1$, 12.0, 7.5 Hz, 1H), 2.10 – 2.05 (m, 1H), 2.02 - 1.96 (m, 1H), 1.91 (dd, $J = 14.4$, 7.6 Hz, 1H), 1.45 (dd, $J = 15.4$, 7.8 Hz, 2H), 1.33 (dt, $J = 14.0$, 7.8 Hz, 2H), 0.76 (td, $J = 7.7$, 3.2 Hz, 2H).

trans/cis = 1:1 (58 mg; sólido blanco). ESI+MS: $m/z = 202.1$ ($M+H$)⁺, ESI-MS: $m/z = 200.1$ ($M-1$)⁻. ¹H RMN (700 MHz, D₂O) (diastereoisómero *cis* secundario) δ 2.37 (ddd, $J = 14.3$, 8.9, 3.5 Hz, 1H), 2.13 - 2.06 (m, 2H), 2.03 - 1.99 (m, 1H), 1.90 (dd, $J = 13.6$, 10.2 Hz, 1H), 1.88 - 1.82 (m, 1H), 1.48 (ddd, $J = 11.4$, 6.0, 2.0 Hz, 3H), 0.79 - 0.74 (m, 2H).

Ejemplo 2. Clorhidrato del ácido *rac*-(2*S*,3*R*)-1-amino-3-(2-boronoetil)-2-metilciclopentano-1-carboxílico.

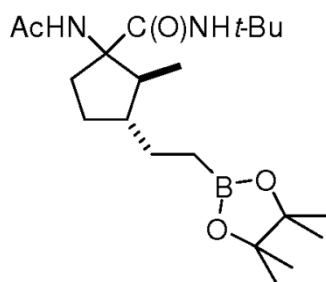


Etapa A. *rac*-(2*S*,3*S*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-metil-3-vinilciclopentano-1-carboxamida.



A una solución agitada de 2-metil-3-vinilciclopentan-1-ona (1.20 g, 9.7 mmol, 1 equiv.) (dr = 14:1; preparada a partir de 2-metil-2-ciclopenteno-1-ona usando el método de la literatura *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, (1981) 476-477) y acetato de amonio (2.98 g, 38.7 mmol, 4 equiv.) en 2,2,2-trifluoroetanol (3 mL) isocianuro de *tert*-butilo (1.60 g, 2.17 mL, 19.4 mmol, 2 equiv.) se agregaron mediante una jeringa y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (usando AcOEt-hexano, 1:10 como eluyente) para dar 1-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-2-metil-3-vinilciclopentano-1-carboxamida como mezcla de dos, de los cuatro posibles diastereoisómeros en una proporción de 2.5:1 (0.40 g, 16%, aceite amarillo pálido). ESI+MS: *m/z* = 289.1 (M+Na)⁺, ESI-MS: *m/z* = 265.2 (M-1)⁻. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 5.74 - 5.62 (m, 1H), 5.10 - 4.95 (m, 2H), 2.50 (dt, *J* = 14.3, 9.0 Hz, 1H), 2.34 - 2.22 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.79 - 1.68 (m, 1H), [1.37, 1.35 (2s, 9H, dos diastereoisómeros)], 1.27 (m, 3H), [0.97, 0.96 (2d, *J* = 6.8, *J* = 6.6 Hz, 3H, dos diastereoisómeros)].

Etap a B. *rac*-(2*S*,3*R*)-1-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-2-metil-3-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3, 2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclopentano-1-carboxamida.



Un matraz de fondo redondo cargado con dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio (I) (15 mg, 0.022 mmol, 0.03 equiv.), 1,2-bis(difenilfosfino)etano (18 mg, 0.044 mmol, 0.06 equiv.) y se CH₂Cl₂ seco (5 mL) con se enjuago con argón (burbujeo). Posteriormente, la solución preparada por separado de 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0.24 g, 0.30 mL, 1.88 mmol, 2.5 equiv.), 1-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-2-metil-3-vinilciclopentano-1-carboxamida (0.20 g, 0.75 mmol, 1 equiv.) 5 mL de CH₂Cl₂ seco, se añadió sucesivamente a temperatura ambiente. La mezcla amarilla clara resultante se agitó luego a temperatura ambiente durante 24 horas. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se sometió a

cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (usando AcOEt-hexano, 1:10 como eluyente) para proporcionar un blanco 1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-metil-3-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclopentano-1-carboxamida como una mezcla de diastereoisómeros, dr = 2.5:1 (0.21 g, 72%, aceite amarillo pálido pegajoso). ESI+MS: m/z = 395.1 ($M+H$)⁺, ESI-MS: m/z = 393.2 ($M-1$)⁻. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 2.36 - 2.28 (m, 1H), 2.11 - 1.95 (m, 2H), [2.05, 2.00 (2s, 3H, dos diastereoisómeros)], 1.95 - 1.84 (m, 1H), 1.69 - 1.57 (m, 3H), 1.48 - 1.38 (m, 1H), [1.36, 1.35 (2s, 9H, dos diastereoisómeros)], [1.28, 1.25 (2s, 12H, dos diastereoisómeros)], [0.99, 0.95 (2d, J = 7.30 Hz, J = 7.17 Hz, 3H, dos diastereoisómeros)], 0.91 - 0.82 (m, 1H), 0.78 - 0.71 (m, 1H).

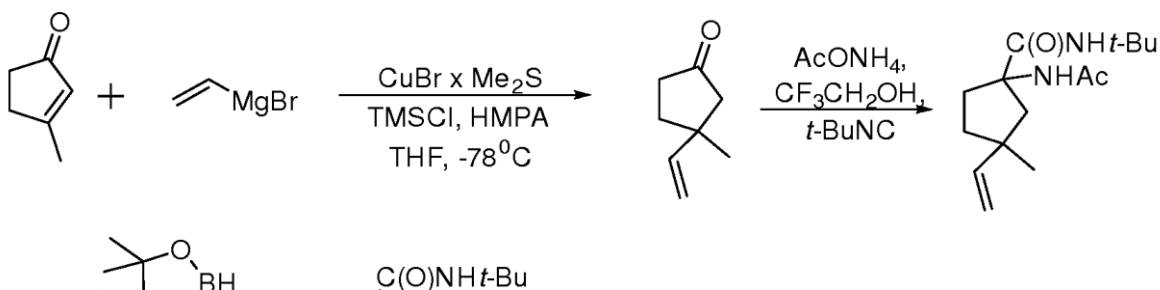
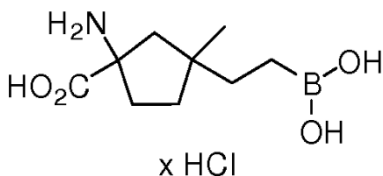
Etapas C. Clorhidrato del ácido *rac*-(2*S*,3*R*)-1-amino-3-(2-boronoetil)-2-metilciclopentano-1-carboxílico.

Una mezcla de 1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-metil-3-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclopentano-1-carboxamida (211 mg, 0.54 mmol) y 20 mL de HCl 6 N (ac.) se calentó a reflujo durante 6 horas. Después de concentrar al vacío, el residuo se sometió a cromatografía HPLC preparativa (gradiente de elución 0.1-2%, acetonitrilo-agua). Rendimiento global de posibles estereoisómeros aislados de un producto blanco (47 mg, 35%). Se separó un individual diastereoisómero con configuración desconocida en la porción de aminoácido. Además, también se aisló la mezcla de diastereoisómeros (dr 1:1).

Diastereoisómero individual (28 mg, 21%, sólido blanco) ESI+MS: m/z = 216.1 ($M+H$)⁺, ESI-MS: m/z = 196.1 ($M-18-1$)⁻. ¹H RMN (700 MHz, D₂O) δ 2.29 (dt, J = 14.6, 8.9 Hz, 1H), 1.98 - 1.93 (m, 1H), 1.83 - 1.76 (m, 1H), 1.67 - 1.55 (m, 3H), 1.36 - 1.28 (m, 1H), 1.15 - 1.02 (m, 1H), 0.90 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.77 - 0.70 (m, 1H), 0.66 - 0.59 (m, 1H).

Mezcla de diastereoisómeros (dr = 1:1) (19 mg, 14%, sólido blanco). ESI+MS: m/z = 215.9 ($M+H$)⁺ ESI-MS: m/z = 196.0 ($M-18-1$)⁻. ¹H RMN (700 MHz, D₂O) δ 2.32 - 2.26 (m, 1H), 2.03 - 1.89 (m, 1H), 1.80 - 1.73 (m, 1H), 1.65 - 1.48 (m, 3H), 1.41 - 1.28 (m, 1H), 1.17 - 1.09 (m, 1H), [0.90, 0.87 (2d, J = 7.2 Hz, J = 6.8 Hz, 3H, dos diastereoisómeros)], 0.76 - 0.70 (m, 1H), 0.66 - 0.60 (m, 1H).

Ejemplo 3. Clorhidrato del ácido 1-amino-3-(2-boronoetil)-3-metilciclopentano-1-carboxílico.

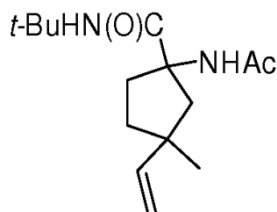


Etapa A. 3-Metil-3-vinilciclopentan-1-ona.



Una solución de bromuro de vinilmagnesio (1M en THF) (32 mL, 32 mmol) y HMPA (11.13 mL, 64 mmol) se agregaron gota a gota por separado a una suspensión de CuBr x Me₂S (802 mg, 3.9 mmol) en THF seco (100 mL) a -78°C bajo argón durante 10 min. Después de agitar a -78°C durante 15 min, se añadió gota a gota una solución de 3-metil-2-ciclopenten-1-ona (1.58 mL, 16 mmol) y TMSCl (10.15 mL, 80 mmol) en THF seco (35 mL) durante más de 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 78°C durante 2 h. Luego, la mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (100 mL) y se lavó con AcOEt (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexano/AcOEt 25:1 a 20:1) para dar 3.0 g (100%) de un producto deseado en forma de líquido amarillo (contenía ca. 20% de hexano). ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-d) δ 5.91 (dd, *J* = 17.4, 10.7 Hz, 1H), 5.08 - 4.94 (m, 2H), 2.38 - 2.33 (m, 1H), 2.31 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.10 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H), 2.03 - 1.97 (m, 1H), 1.84 (dtd, *J* = 12.9, 7.9, 1.2 Hz, 1H), 1.22 (s, 3H).

Etapa B. 1-Acetamido-*N*-(*terc*-butil)-3-metil-3-vinilciclopentano-1-carboxamida.

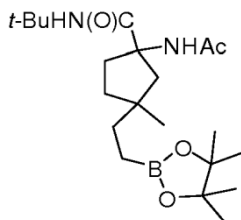


A una mezcla de 3-metil-3-vinilciclopentan-1-ona (2.9 g, 23.35 mmol), acetato de amonio (7.2 g, 93.4 mmol), 2,2,2-trifluoroetanol (5.7 mL) se añadió gota a gota isocianuro de *terc*-butilo (5.25 mL, 46.70 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Luego, la mezcla de reacción se inactivó con agua (150 mL) y se lavó con acetato de etilo (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 mL), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano/AcOEt 90:1 a 70:1). Se separaron los diastereoisómeros individuales (250 mg y 920 mg). Rendimiento total: 1.17g (19%).

Diastereoisómero individual 1 (250 mg, aceite amarillo); ESI+MS: $m/z = 289.1$ (M+Na)⁺, 267.2 (M+1)⁺, ESI-MS: $m/z = 265.2$ (M-1)⁻. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 5.94 (dd, $J = 17.4, 10.7$ Hz, 1H), 5.03 - 4.94 (m, 2H), 2.50 (dt, $J = 13.6, 8.0$ Hz, 1H), 2.28 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.91 - 1.82 (m, 1H), 1.64 (ddd, $J = 13.2, 7.9, 5.9$ Hz, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.17 (s, 3H).

Diastereoisómero individual 2 (920 mg, sólido blanco; ESI+MS: $m/z = 289.1$ (M+Na)⁺, 267.2 (M+1)⁺, ESI-MS: $m/z = 265.2$ (M-1)⁻. ¹H NMR (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 5.94 (dd, $J = 17.5, 10.7$ Hz, 1H), 5.13 - 4.89 (m, 2H), 2.47 - 2.44 (m, 1H), 2.44 - 2.40 (m, 1H), 2.04 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.01 (s, 1H), 1.89 - 1.84 (m, 1H), 1.79 (dt, $J = 12.9, 7.7$ Hz, 1H), 1.34 (s, 9H), 1.21 (s, 3H).

Etapas C. 1-Acetamido-*N*-(*terc*-butil)-3-metil-3-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxaborolan-2-il)etil)ciclopentano-1-carboxamida.



Una mezcla de dicloruro de dppe (20.5 mg, 0.052 mmol), bis(1,5-ciclooctadieno) diiridio (I) (17 mg, 0.026 mmol) se disolvió en diclorometano (3 mL) y se enjuaga con argón (burbujeo). Se añadió gota a gota una solución de 1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-3-metil-3-vinilciclopentano-1-carboxamida (230 mg, 0.86 mmol) y un pinacolborano en DCM (3 mL) (enjuagado con argón) (162 μ L, 1.12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Después de este tiempo, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna, en gel de sílice (hexano/AcOEt 5:1 a 2:1) para dar el producto deseado (170 mg, 50%) como un aceite amarillo. ESI+MS: $m/z = 395.1$ (M+1)⁺, 335.1. ESI-MS: $m/z = 393.2$ (M-1)⁻.

^1H RMN (700 MHz, cloroformo- d) δ 2.45 - 2.39 (m, 1H), 2.15 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.84 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.66 - 1.57 (m, 4H), 1.55 - 1.49 (m, 1H), 1.49 - 1.45 (m, 1H), 1.39 (d, J = 30.7 Hz, 1H), 1.29 (s, 9H), 1.28 - 1.26 (m, 12H), 0.88 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 0.77 (ddd, J = 9.7, 6.8, 2.9 Hz, 2H).

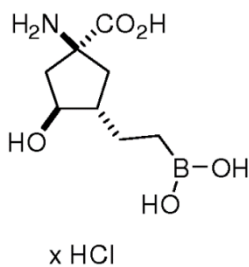
El segundo diastereoisómero se obtuvo de la misma manera a partir de 0.92 g (3.45 mmol) de 1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-3-metil-3-vinilciclopentano-1-carboxamida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt 2:1 a 1:1) para dar 1.2 g (88%) del producto deseado como un aceite amarillo. ESI+MS: m/z = 395.1 ($M+1$) $^+$. ESI-MS: m/z = 393.2 ($M-1$) $^-$. ^1H RMN (700 MHz, cloroformo- d) δ 2.39 (dt, J = 13.5, 7.8 Hz, 1H), 2.20 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.97 - 1.92 (m, 1H), 1.87 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 1.67 - 1.60 (m, 1H), 1.52 - 1.43 (m, 3H), 1.33 (s, 9H), 1.25 (s, 12H), 1.03 (s, 3H), 0.77 - 0.70 (m, 2H).

Etapla D. Clorhidrato del ácido 1-amino-3-(2-boronoetil)-3-metilciclopentano-1-carboxílico.

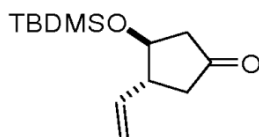
Una mezcla de 1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-3-metil-3-vinilciclopentano-1-carboxamida (90 mg, 0.23 mmol) y HCl 6 N (ac) (1 mL) se calentó bajo reflujo 3.5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (0.1 - 2% de MeCN en agua) para dar el producto deseado (20 mg, 25%) en forma de un sólido blanco. ESI+MS: m/z = 216.1 ($M+1$) $^+$, ESI-MS: m/z = 196.1 ($M-18-1$) $^-$. ^1H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 2.46 (dt, J = 14.4, 9.2 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.99 (dt, J = 14.4, 5.5 Hz, 1H), 1.76 - 1.67 (m, 3H), 1.48 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 1.03 (s, 3H), 0.78 - 0.66 (m, 2H).

El segundo diastereoisómero se obtuvo de la misma manera a partir de 200 mg (0.51 mmol) de 1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-3-metil-3-vinilciclopentano-1-carboxamida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (0.1-4% de MeCN en agua) para dar el producto deseado (50 mg, 28%) como un sólido blanco. ESI+MS: m/z = 216.1 ($M+1$) $^+$, ESI-MS: m/z = 214.1 ($M-1$) $^-$. ^1H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 2.37 (dt, J = 14.3, 7.2 Hz, 1H), 2.29 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.04 (dt, J = 14.3, 7.3 Hz, 1H), 1.84 - 1.76 (m, 1H), 1.70 - 1.59 (m, 2H), 1.48 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 1.04 (s, 3H), 0.76 - 0.65 (m, 2H).

Ejemplo 4. Clorhidrato del ácido *rac*-(1*S*,3*S*,4*S*)-1-amino-3-(2-boronoetil)-4-hidroxyciclopentano-1-carboxílico

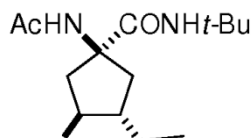
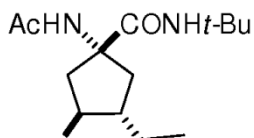


Etapa A. *rac*-(3*S*,4*R*)-3-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-4-vinilciclopentan-1-ona.



A una suspensión de CuBr x Me₂S (802 mg, 3.9 mmol) en tetrahydrofurano (100 mL) se le añadió bromuro de vinilmagnesio (1 M en tetrahydrofurano) (32 mL, 32.0 mmol) gota a gota bajo Ar a -78°C. Luego se añadió HMPA (11.1 mL, 64.0 mmol) y se agitó durante 10 min. Se añadió gota a gota una solución de 4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclopent-2-en-1-ona (3.4 g, 16.0 mmol), TMSCl (10.2 mL, 80.0 mmol) en tetrahydrofurano (35 mL) durante 30 min. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 30 min, luego entre -75°C a -45°C durante 25 min. La mezcla se inactivó con NH₄Cl_(sat) y se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexano/éter dietílico 20:1 a 10:1) para proporcionar 1.4 g (36%) del producto deseado en forma de un aceite amarillo pálido. ¹H RMN (700 MHz, CDCl₃) δ 5.86 - 5.77 (m, 1H), 5.14 - 5.07 (m, 2H), 4.14 (q, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.81 (p, *J* = 7.6 Hz, 1H) 2.61 - 2.49 (m, 2H), 2.22 - 2.16 (m, 1H), 2.11 (dd, *J* = 18.4, 8.1 Hz, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H).

Etapa B. *rac*-(1*R*,3*S*,4*R*)- y *rac*-(1*S*,3*S*,4*R*)-1-Acetamido-*N*-(*tert*-butil)-3-(((*tert*-



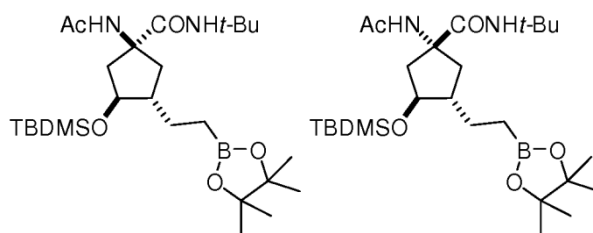
butildimetilsilil)oxi)-4-vinilciclopentano-1-carboxamida.

A una solución agitada de *rac*-(3*S*,4*R*)-3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-4-vinilciclopentano-1-ona (1.3 g, 5.4 mmol) y acetato de amonio (1.66 g, 21.6 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (1.5 mL) isocianuro de *terc*-butilo (1.22 mL, 10.8 mmol) se añadió mediante una jeringa y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se lavó con agua (2 x 15 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 2:1 a 1:1) para proporcionar 60 mg (3%) de *rac*-(1*R*,3*S*,4*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-4-vinilciclopentano-1-carboxamida como un sólido blanco y 130 mg (6%) de *rac*-(1*S*,3*S*,4*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-4-vinilciclopentano-1-carboxamida como un sólido blanco.

isómero *rac*-(1*R*,3*S*,4*R*): ESI+MS: $m/z = 383.2$ ($M+H$)⁺, 405.1 ($M+Na$)⁺, ESI-MS: $m/z = 381.2$ ($M-1$): ¹H RMN (700 MHz, CDCl₃) δ 6.88 (bs, 1H), 6.20 (bs, 1H), 5.76 (ddd, $J = 17.1$, 10.2, 8.0 Hz, 1H), 5.08 - 4.97 (m, 2H), 4.03 (ddd, $J = 7.1$, 4.3, 3.1 Hz, 1H), 2.65 - 2.58 (m, 1H), 2.50 (dd, $J = 14.2$, 6.7 Hz, 1H), 2.46 (ddd, $J = 13.9$, 7.8, 2.3 Hz, 1H), 2.06 (dd, $J = 14.0$, 10.3 Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.79 (dt, $J = 14.2$, 2.5 Hz, 1H), 1.32 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

isómero *rac*-(1*S*,3*S*,4*R*): ESI+MS: $m/z = 383.2$ ($M+H$)⁺, 405.1 ($M+Na$)⁺, ESI-MS: $m/z = 381.2$ ($M-1$): ¹H RMN (700 MHz, CDCl₃) δ 6.84 (bs, 1H), 6.45 (bs, 1H), 5.84 (ddd, $J = 17.2$, 10.2, 8.0 Hz, 1H), 5.09 - 5.00 (m, 2H), 4.24 (ddd, $J = 8.1$, 5.9, 4.8 Hz, 1H), 2.87 (dd, $J = 14.9$, 8.1 Hz, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.28 (dd, $J = 13.5$, 8.1 Hz, 1H), 2.09 (ddd, $J = 19.2$, 14.2, 7.6 Hz, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.36 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H).

Etapa C. *rac*-(1*S*,3*S*,4*S*)-1-Amino-*N*-(*terc*-butil)-3-hidroxi-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclopentano-1-carboxamida y *rac*-(1*R*,3*S*,4*S*)-1-amino-*N*-(*terc*-butil)-3-hidroxi-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclopentano-1-carboxamida.



Los compuestos del título se prepararon a partir de *rac*-(1*S*,3*S*,4*R*)- y *rac*-(1*R*,3*S*,4*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-4-vinilciclopentano-1-carboxamida, respectivamente, utilizando el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 1, etapa B.

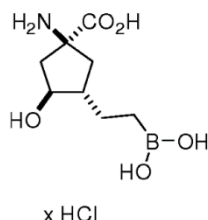
El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo 20:1 a 1:1). Obtenido:

isómero *rac*-(1*S*,3*S*,4*S*): 24 mg (36%). ESI+MS: $m/z = 511.2$ ($M+H$)⁺, 533.2 ($M+Na$)⁺, ESI-MS: $m/z = 509.2$ ($M-1$)⁻. ¹H RMN (700 MHz, CDCl₃) δ 6.88 (bs, 1H), 6.50 (bs, 1H), 4.16 (dt, $J = 12.0, 3.8$ Hz, 1H), 2.88 (dd, $J = 15.0, 7.9$ Hz, 1H), 2.27 (dd, $J = 12.2, 6.8$ Hz, 1H), 2.07 (dd, $J = 15.0, 3.8$ Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.97 - 1.94 (m, 1H), 1.81 - 1.74 (m, 1H), 1.57 (s, 9H), 1.48 - 1.40 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.30 - 1.28 (m, 1H), 1.26 (s, 12H), 0.92 (s, 9H), 0.85 - 0.73 (m, 2H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H).

Obtenido:

Isómero *rac*-(1*R*,3*S*,4*S*): 27 mg (38%). ESI+MS: $m/z = 511.2$ ($M+H$)⁺, ESI-MS: $m/z = 509.2$ ($M-1$)⁻. ¹H RMN (700 MHz, CDCl₃) δ 6.90 (bs, 1H), 6.41 (bs, 1H), 4.01 - 3.96 (m, 1H), 2.53 (ddd, $J = 13.8, 7.8, 2.4$ Hz, 1H), 2.38 (dd, $J = 14.2, 6.2$ Hz, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.81 - 1.76 (m, 2H), 1.71 - 1.64 (m, 1H), 1.58 (s, 9H), 1.39 - 1.36 (m, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.29 - 1.27 (m, 1H), 1.26 (s, 12H), 0.79 (ddd, $J = 16.7, 9.7, 6.2$ Hz, 2H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 3H).

Etapa D. Clorhidrato del ácido *rac*-(1*S*,3*S*,4*S*)-1-amino-3-(2-boronoetil)-4-hidroxyciclopentano-1-carboxílico.

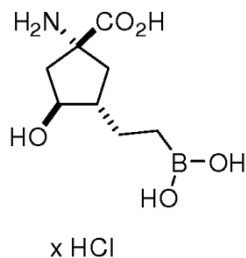


El compuesto del título se preparó a partir de *rac*-(1*S*,3*S*,4*S*)-1-amino-*N*-(*terc*-butil)-3-hidroxi-4-(2-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclopentano-1-carboxamida usando el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 1, etapa C. El producto bruto se sometió a cromatografía HPLC preparativa (0.1 - 2% de MeCN) para proporcionar 3 mg (27%) del producto deseado. ESI+MS: $m/z = 218.0$ ($M+H$)⁺, 200.0 ($M-18+H$)⁺, ESI-MS: $m/z = 198.0$ ($M-18-1$)⁻.

¹H RMN (700 MHz, D₂O) δ 3.95 (dd, $J = 17.0, 8.9$ Hz, 1H), 2.49 (dd, $J = 14.0, 7.7$

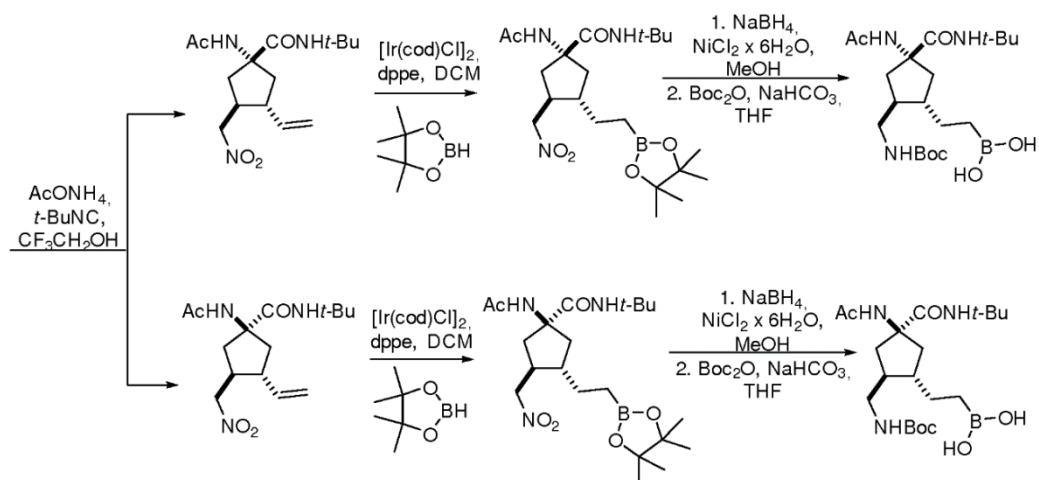
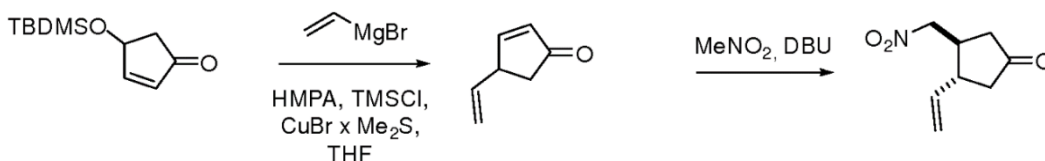
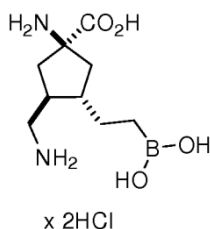
Hz, 1H), 2.29 (dd, $J = 14.4, 7.6$ Hz, 1H), 2.23 (dd, $J = 14.4, 9.2$ Hz, 1H), 2.04 - 1.95 (m, 1H), 1.77 - 1.59 (m, 1H), 1.45 (dd, $J = 14.1, 11.6$ Hz, 1H), 1.42 - 1.32 (m, 1H), 0.88 - 0.72 (m, 2H).

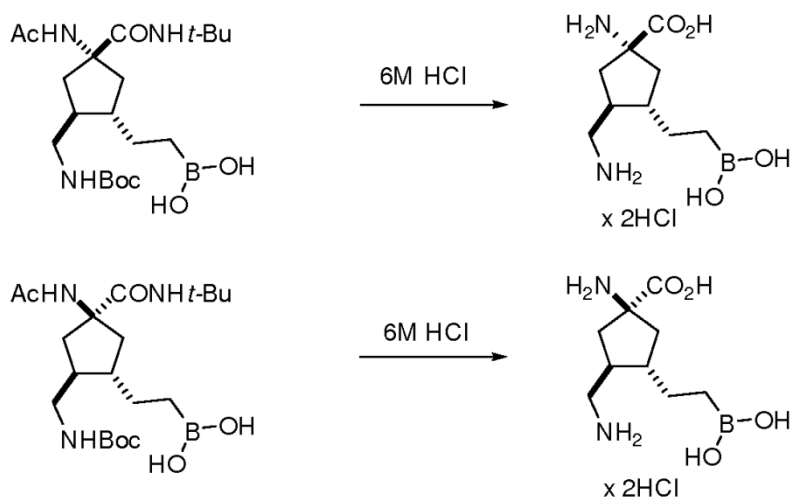
Ejemplo 5. Clorhidrato del ácido *rac*-(1*R*,3*S*,4*S*)-1-amino-3-(2-boronoetil)-4-hidrox ciclopentano-1-carboxílico



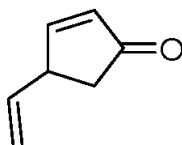
El compuesto del título se preparó a partir de *rac*-(1*R*,3*S*,4*S*)-1-amino-*N*-(*tert*-butil)-3-hidroxi-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil)-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclopentano-1-carboxamida usando el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 1, etapa C. El producto bruto se sometió a cromatografía HPLC preparativa (0.1 - 2% de MeCN) para proporcionar 9 mg (82%) del producto deseado. ESI+MS: $m/z = 218.0$ ($M+H$)⁺, ESI-MS: $m/z = 216.1$ ($M-1$)⁻. ¹H RMN (700 MHz, D₂O) δ 4.07 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J = 14.2, 6.4$ Hz, 1H), 2.21 (dd, $J = 14.1, 7.4$ Hz, 1H), 2.02 - 1.95 (m, 1H), 1.93 (dd, $J = 14.2, 9.9$ Hz, 1H), 1.84 (dd, $J = 14.2, 6.8$ Hz, 1H), 1.70 - 1.56 (m, 1H), 1.45 - 1.34 (m, 1H), 0.87 - 0.72 (m, 2H).

Ejemplo 6. Clorhidrato del ácido *rac*-(1*S*,3*S*,4*S*)-1-amino-3-(aminometil)-4-(2-boronoetil) ciclopentano-1-carboxílico



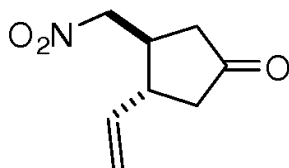


Etapa A. 4-Vinylcyclopent-2-en-1-ona.



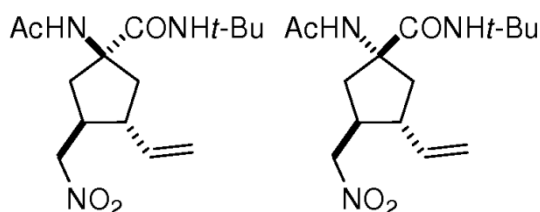
A una suspensión de $\text{CuBr} \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (2.33 g, 11.32 mmol) en tetrahidrofurano (300 mL) se le añadió bromuro de vinilmagnesio (1 M en tetrahidrofurano) (94 mL, 94.34 mmol) gota a gota bajo Ar a 78°C . Luego se añadió HMPA (32.8 mL, 188.68 mmol) y se agitó durante 10 min. Se añadió gota a gota una solución de 4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclopent-2-en-1-ona (10 g, 47.17 mmol), TMSCl (30 mL, 235.85 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) durante 15 minutos. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 30 min, luego entre -60°C y 25°C durante 30 min. La mezcla se inactivó con $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat})}$ y se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexano/éter dietílico 20:1 a 2:1) para dar 2.13 g (42%) del producto deseado en forma de un aceite incoloro. ESI+MS: $m/z = 131.9$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$, 108.7 ($\text{M} + 1$) $^+$. ^1H RMN (700 MHz, cloroformo- d) δ 7.57 (dt, $J = 4.8, 2.4$ Hz, 1H), 6.24 - 6.17 (m, 1H), 5.81 - 5.69 (m, 1H), 5.20 - 5.08 (m, 2H), 2.65 (dtd, $J = 18.8, 4.0, 2.0$ Hz, 1H), 2.21 - 2.14 (m, 1H), 1.84 (dd, $J = 7.1, 3.1$ Hz, 1H).

Etapa B. *rac*-(3*S*,4*R*)-3-(nitrometil)-4-vinilciclopentan-1-ona.



A la solución de 4-vinilciclopent-2-en-1-ona (550 mg, 5.1 mmol) en nitrometano (4.1 mL, 76.3 mmol) a 0°C se agregaron 7 gotas de DBU. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se diluyó con éter dietílico y se lavó con HCl 1 M, agua y salmuera. Se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 20:1 a 5:1) para dar 110 mg (13%) del producto deseado en forma de un aceite incoloro. ^1H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 5.79 - 5.72 (m, 1H), 5.29 - 5.17 (m, 2H), 4.65 (dd, J = 12.8, 4.3 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 12.8, 9.1 Hz, 1H), 2.80 - 2.71 (m, 1H), 2.68 (dd, J = 18.3, 7.7 Hz, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 2H), 2.26 - 2.18 (m, 1H), 2.18 - 2.11 (m, 1H).

Etapa C. *rac*-(1*S*,3*S*,4*R*)- y *rac*-(1*R*,3*S*,4*R*)-1-Acetamido-*N*-(*terc*-butil)-3-(nitrometil)-4-vinilciclopentano-1-carboxamida.



A una mezcla de *rac*-(3*S*,4*R*)-3-(nitrometil)-4-vinilciclopentano-1-ona (100 mg, 0.59 mmol), acetato de amonio (182 mg, 2.36 mmol), 2,2,2-trifluoroetanol (1 mL) se añadió gota a gota isocianuro de *terc*-butilo (132 μL , 1.18 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 30 mL). Las capas orgánicas se extrajeron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 5:1 a 1:2) para dar 85 mg de una mezcla de diastereoisómeros, [isómero-(1*S*,3*S*,4*R*)/ isómero-(1*R*,3*S*,4*R*) = 9:1] como una espuma blanca y 88 mg de una mezcla de diastereoisómeros, [isómero-(1*S*,3*S*,4*R*)/isómero-(1*R*,3*S*,4*R*) = 1:9] como un sólido blanco. Rendimiento total: 94%.

isómero *rac*-(1*S*,3*S*,4*R*):

ESI+MS: m/z = 334.1 ($M+\text{Na}$)⁺, 312.1 ($M+1$)⁺; ESI-MS: m/z = 310.1 ($M-1$)⁻.

^1H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 6.88 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.68 (ddd, J = 17.1, 10.1, 8.3 Hz, 1H), 5.17 - 5.06 (m, 2H), 4.48 (dd, J = 13.0, 4.5 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 13.0, 8.9 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 13.5, 7.5 Hz, 1H), 2.69 - 2.62 (m, 1H), 2.46 (td, J = 13.9, 8.7 Hz, 2H), 2.22 (dd,

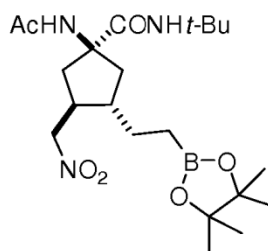
$J = 14.1, 8.6$ Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.89 (dd, $J = 13.5, 10.9$ Hz, 1H), 1.36 (d, $J = 2.1$ Hz, 9H).

isómero *rac*-(1*R*,3*S*,4*R*):

ESI+MS: $m/z = 334.1$ (M+Na)⁺, 312.1 (M+1)⁺; ESI-MS: $m/z = 310.1$ (M-1)⁻.

¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 6.80 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.71 (ddd, $J = 17.1, 10.1, 8.3$ Hz, 1H), 5.19 - 5.08 (m, 2H), 4.50 (dd, $J = 12.4, 4.5$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J = 12.4, 7.6$ Hz, 1H), 2.81 (dd, $J = 14.1, 8.6$ Hz, 1H), 2.61 - 2.47 (m, 2H), 2.29 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.98 (dd, $J = 14.1, 9.2$ Hz, 1H), 1.36 (s, 9H).

Etapla D. *rac*-(1*S*,3*S*,4*S*)-1-Acetamido-*N*-(*terc*-butil)-3-(nitrometil)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclopentano-1-carboxamida.

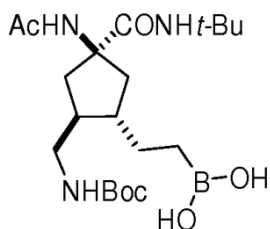


Una mezcla de dicloruro de dppe (6.2 mg, 0.016 mmol), bis (1,5-ciclooctadieno) diiridio (I) (5.2 mg, 0.008 mmol) se disolvió en diclorometano desgasificado (2 mL) bajo Ar. Por separado, una solución de *rac*-(1*S*,3*S*,4*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-3-(nitrometil)-4-vinilciclopentano-1-carboxamida (80 mg, 0.26 mmol, dr = 9:1) se disolvió en diclorometano desgasificado (2 mL) y se añadió gota a gota pinacolborano (55 μ L, 0.38 mmol). Luego, esta solución se añadió gota a gota a la mezcla mencionada anteriormente de dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio (I) y dppe en diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 5:1 a 1:1) para dar 64 mg (56%) del producto como una película incolora (*rac*-(1*S*,3*S*,4*S*)-/*rac*-(1*R*,3*S*,4*S*) = 9:1).

ESI+MS: $m/z = 440.0$ (M+1)⁺; ESI-MS: $m/z = 438.1$ (M-1)⁻.

¹H NMR (700 MHz, cloroformo-*d*, *rac*-(1*S*,3*S*,4*S*)-isómero) δ 7.03 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.51 (dd, $J = 12.8, 4.6$ Hz, 1H), 4.45 (dd, $J = 12.8, 9.2$ Hz, 1H), 2.69 (dd, $J = 13.2, 7.4$ Hz, 1H), 2.62 - 2.50 (m, 1H), 2.45 (dd, $J = 13.8, 8.3$ Hz, 1H), 2.18 (dd, $J = 13.9, 8.6$ Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.80 - 1.72 (m, 1H), 1.69 (dd, $J = 13.1, 9.8$ Hz, 2H), 1.45 - 1.38 (m, 1H), 1.34 (s, 9H), 1.27 (s, 12H), 0.87 - 0.74 (m, 2H).

Etapla E. Ácido *rac*-(2-((1*S*,2*S*,4*S*)-4-acetamido-2-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)-4-(*terc*-butilcarbamoil)ciclopentil)etil)borónico.



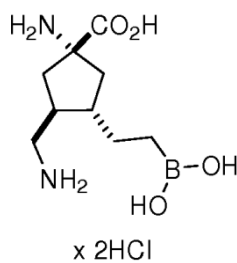
A la solución de *rac*-(1*S*,3*S*,4*S*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-3-(nitrometil)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclopentano-1-carboxamida (60 mg, 0.14 mmol; dr = 9:1) y cloruro de níquel hexahidrato (32 mg, 0.14 mmol) en metanol (1 mL) se añadió borohidruro de sodio (52 mg, 1.37 mmol) en porciones a -10°C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 15 min. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó con agua (1 mL). La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (2 x 1 mL). La capa acuosa se diluyó con tetrahidrofurano (0.5 mL) y se añadió bicarbonato de sodio (12 mg, 0.14 mmol) seguido de dicarbonato de di-*terc*-butilo (61 mg, 0.28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 40 mg (68%) de un producto deseado como un sólido blanco (mezcla de diastereoisómeros 9:1, (2-((1*S*,2*S*,4*S*)-isómero como un diastereoisómero principal). ESI+MS: m/z = 450.1 ($M+Na$)⁺, 428.0 ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 5.06-5.03 (m, 1H), 4.97-4.93 (m, 1H), 3.33-3.19 (m, 1H), 2.67-2.64 (m, 1H), 2.60-2.57 (m, 1H), 2.38-2.36 (m, 1H), 2.19-2.12 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.89-1.87 (m, 1H), 1.78-1.75 (m, 1H), 1.72-1.69 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.35 (s, 9H), 0.89-0.80 (m, 2H).

Etapla F. Diclorhidrato del ácido *rac*-(1*S*,3*S*,4*S*)-1-amino-3-(aminometil)-4-(2-boronoetil)ciclopentano-1-carboxílico.

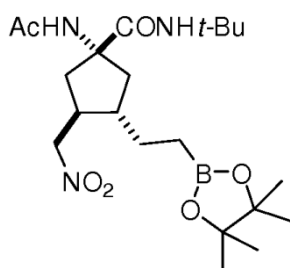
Se disolvió ácido *rac*-(2-((1*S*,2*S*,4*S*)-4-acetamido-2-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)-4-(*terc*-butilcarbamoil)ciclopentil)etil)borónico (40 mg, 0.09 mmol; dr = 9:1) en HCl 4 M en dioxano (0.5 mL) y se trató con HCl_(ac) 6 M (2 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h. Luego la mezcla se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (0.1-1% MeCN) para dar 3.7 mg (13%) de la mezcla de diastereoisómeros 3:1, [el diastereoisómero principal es (1*S*,3*S*,4*S*)] como una película incolora.

ESI+MS: m/z = 231.0 ($M+1$)⁺, 213.9 ($M-18$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio, (1*S*,3*S*,4*S*)-isómero) δ 3.37 - 3.16 (m, 1H), 3.05 - 2.88 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.29 (dd, J = 13.8, 7.7 Hz, 1H), 2.24 - 2.10 (m, 2H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.76 - 1.69 (m, 1H), 1.61 (dd, J = 13.8, 11.4 Hz, 1H), 1.32 - 1.25 (m, 1H), 0.85 - 0.76 (m, 1H), 0.75 - 0.66 (m, 1H).

Ejemplo 7. Diclorhidrato del ácido *rac*-(1*R*,3*S*,4*S*)-1-amino-3-(aminometil)-4-(2-boronoetil)ciclopentano-1-carboxílico



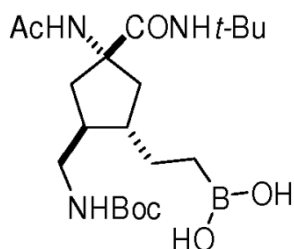
Etapa A. *rac*-(1*R*,3*S*,4*S*)-1-Acetamido-*N*-(*terc*-butil)-3-(nitrometil)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclopentano-1-carboxamida.



Una mezcla de dppe (6.4 mg, 0.016 mmol), dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio (I) (5.4 mg, 0.008 mmol) se disolvió en diclorometano desgasificado (2 mL), bajo Ar. Por separado, una solución de *rac*-(1*R*,3*S*,4*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-3-(nitrometil)-4-vinilciclopentano-1-carboxamida (85 mg, 0.27 mmol; dr = 9:1) se disolvió en diclorometano desgasificado (2 mL) y se añadió gota a gota un pinacolborano (59 μ L, 0.41 mmol). Luego, la solución preparada se añadió gota a gota a la mezcla mencionada anteriormente de dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio (I) y dppe en diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 5:1 a 1:1) para dar 85 mg (71%) del producto deseado como un aceite incoloro [mezcla de diastereoisómeros 9:1, el diastereoisómero principal es (1*R*,3*S*,4*S*)].

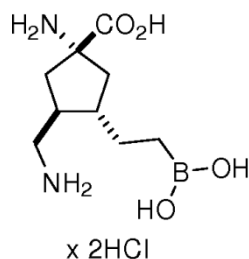
ESI+MS: m/z = 440.0 ($M+1$)⁺; ESI-MS: m/z = 438.1 ($M-1$)⁻. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 6.89 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.55 (dd, J = 12.1, 4.6 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 12.2, 8.2 Hz, 1H), 2.75 (dd, J = 14.2, 9.1 Hz, 1H), 2.42 (ddq, J = 12.9, 8.7, 4.3 Hz, 1H), 2.32 (dd, J = 13.3, 7.5 Hz, 1H), 2.06 - 2.03 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.99 (ddd, J = 14.2, 8.2, 1.0 Hz, 1H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.74 - 1.66 (m, 1H), 1.47 - 1.38 (m, 1H), 1.34 (s, 9H), 1.26 (s, 12H), 0.85 (ddd, J = 15.6, 9.9, 5.6 Hz, 1H), 0.76 (ddd, J = 16.1, 9.9, 6.9 Hz, 1H).

Etapa B. *rac*-(2-((1*S*,2*S*,4*R*)-4-acetamido-2-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)-4-(*terc*-butilcarbamoil)ciclopentil)etil)borónico ácido.



A la solución de *rac*-(1*R*,3*S*,4*S*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-3-(nitrometil)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclopentano-1-carboxamida (80 mg, 0.18 mmol; dr = 9:1) y cloruro de níquel hexahidrato (43 mg, 0.18 mmol) en metanol (1 mL) se añadió borohidruro de sodio (69 mg, 1.82 mmol) en porciones a -10°C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 15 min. A continuación, la reacción se inactivó con agua (1 mL). La capa acuosa se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se diluyó con tetrahidrofurano (0.5 mL) y se añadió bicarbonato de sodio (15 mg, 0.18 mmol) seguido de dicarbonato de di-*terc*-butilo (80 mg, 0.37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 78 mg (100%) como un sólido blanco (mezcla de diastereoisómeros 9:1; isómero-(1*S*,2*S*,4*R*) es un diastereoisómero principal). ESI+MS: m/z = 450.0 ($M+Na$)⁺, 428.0 ($M+1$)⁺; ESI-MS: m/z = 426.2 ($M-1$)⁻. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 4.86-4.79 (m, 2H), 3.32-3.28 (m, 1H), 3.10-3.03 (m, 1H), 2.74-2.71 (m, 1H), 2.45-2.32 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.88-1.83 (m, 1H), 1.77-1.66 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.34 (s, 9H), 0.87-0.84 (m, 2H).

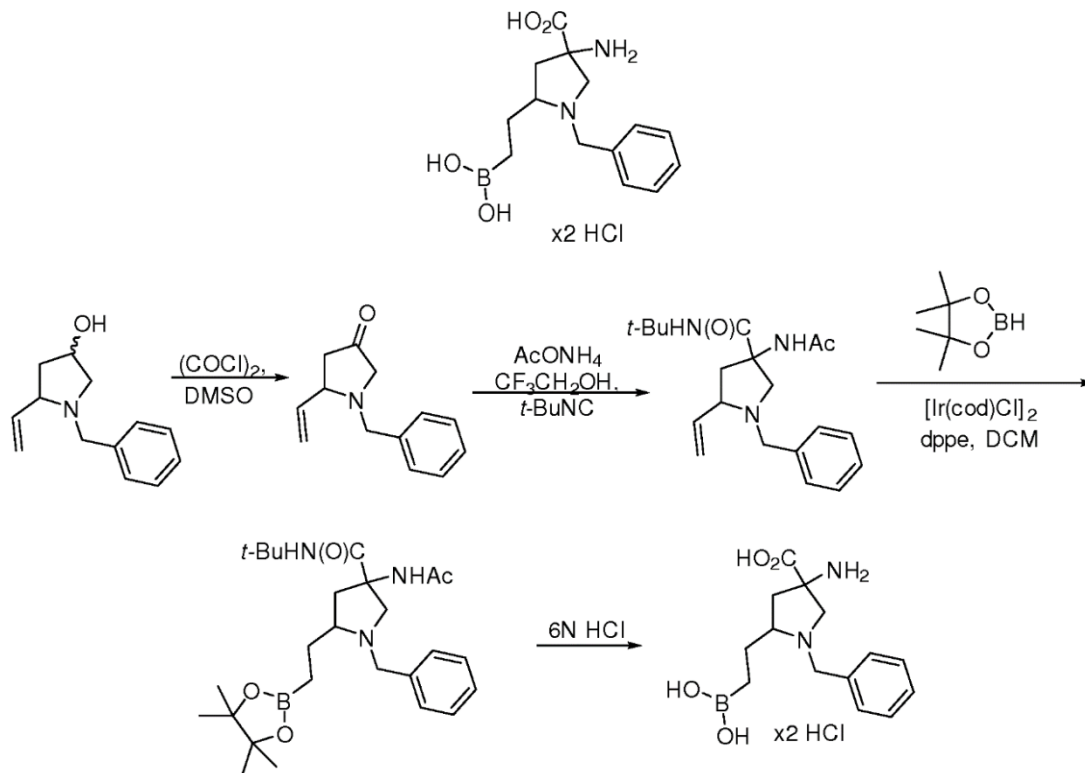
Etapla C. Diclorhidrato del ácido *rac*-(1*R*,3*S*,4*S*)-1-amino-3-(aminometil)-4-(2-boronoetil)ciclopentano-1-carboxílico.



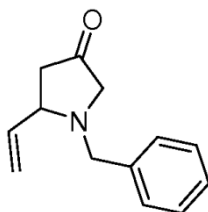
Se disolvió ácido *rac*-(2-((1*S*,2*S*,4*R*)-4-acetamido-2-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)-4-(*terc*-butilcarbamoil)ciclopentil)etil)borónico (78 mg, 0.18 mmol; dr = 9:1) en HCl 4 M en dioxano (1 mL) y se trató con HCl_(ac) 6 M (2 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h. Luego la mezcla se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (0.1-2% de MeCN) para dar 16 mg (25%) como una película incolora (mezcla de diastereoisómeros 9:1, isómero-(1*S*,2*S*,4*R*) es un diastereoisómero principal). ESI+MS: m/z = 231.0 ($M+1$)⁺, 213.9 ($M-18$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 3.28 (dd, J = 13.0, 3.7 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 12.9, 10.5 Hz, 1H), 2.66 (dd, J = 13.8, 7.4 Hz, 1H), 2.26 (dd, J = 14.6, 7.8 Hz, 1H), 2.24 - 2.12 (m, 1H), 2.06 (dd, J = 14.6, 11.3 Hz, 1H), 1.94 - 1.82 (m, 1H), 1.76 - 1.70 (m, 1H), 1.68 (dd, J = 13.8, 11.2 Hz, 1H), 1.36 - 1.26 (m, 1H), 0.80 (ddd, J = 15.8, 10.5, 5.5 Hz, 1H),

0.75 - 0.63 (m, 1H).

Ejemplo 8. Diclorhidrato del ácido 3-amino-1-bencil-5-(2-boronoetil)pirrolidina-3-carboxílico



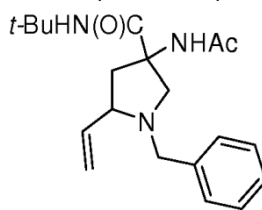
EtapA A. 1-Bencil-5-vinilpirrolidin-3-ona.



A una solución agitada vigorosamente de cloruro de oxalilo (0.79 mL, 9.2 mmol) en diclorometano anhidro (17 mL) se añadió gota a gota una solución de DMSO seco (1.4 mL, 20 mmol) en diclorometano (1 mL) a -78°C bajo argón. Después de agitar a esta temperatura durante 70 min, una solución de 1-bencil-5-vinilpirrolidin-3-ol (1.5 g, 7.7 mmol, preparada de acuerdo con: Katritzky *et al. J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6066) en diclorometano (10 mL) se añadió gota a gota con agitación vigorosa, mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de -70°C . La agitación se continuó durante 30 min. Luego se añadió trimetilamina (5.3 mL, 38.3 mmol). Después de agitar durante 10 min, la mezcla de reacción se calentó a

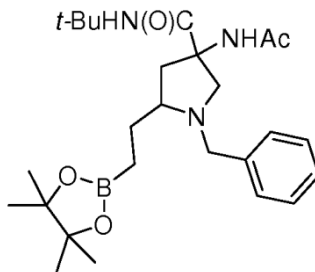
temperatura ambiente y se diluyó con DCM (100 mL), se lavó con cloruro de amonio saturado (3 x 100 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna, en gel de sílice (hexano/AcOEt 20:1 a 10:1) para dar el producto deseado (0.6 g, 39%) como un aceite amarillo. ESI+MS: $m/z = 202.0$ ($M+1$)⁺. ^1H RMN (700 MHz, cloroformo- d) δ 7.33 (dq, $J = 17.3, 10.3, 8.9$ Hz, 5H), 5.89 (dt, $J = 17.8, 9.2$ Hz, 1H), 5.43 - 5.26 (m, 2H), 4.21 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.38 (q, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.34 - 3.20 (m, 2H), 2.67 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J = 18.1, 6.3$ Hz, 1H), 2.41 - 2.28 (m, 1H).

Etapa B. 3-Acetamido-1-bencil-*N*-(*terc*-butil)-5-vinilpirrolidina-3-carboxamida.



A una mezcla de 1-bencil-5-vinilpirrolidin-3-ona (0.58 g, 2.9 mmol), acetato de amonio (0.9 g, 11.5 mmol) y 2,2,2-trifluoroetanol (0.79 mL) se añadió gota a gota isocianuro de *terc*-butilo (0/65 mL, 5.8 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante la noche. Luego, la mezcla de reacción se inactivó con agua (80 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 70 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 mL), se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida, en gel de sílice (hexano/AcOEt 5:1 a 2:1) para dar 3-acetamido-1-bencil-*N*-(*terc*-butil)-5-vinilpirrolidina-3-carboxamida (0.4 g, 40%) como un aceite amarillo. ESI+MS: $m/z = 344.7$ ($M+1$)⁺. ESI-MS: $m/z = 342.2$ ($M-1$)⁻. ^1H RMN (700 MHz, cloroformo- d) δ 7.35 - 7.30 (m, 2H), 7.28 - 7.25 (m, 3H), 5.81 - 5.65 (m, 1H), 5.43 - 5.21 (m, 2H), 4.17 - 4.12 (m, 1H), 3.61 (q, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.19 - 3.09 (m, 2H), 2.84 (dd, $J = 13.6, 8.5$ Hz, 1H), 2.64 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.88 (dd, $J = 13.6, 8.4$ Hz, 1H), 1.30 (s, 9H).

Etapa C. 3-Acetamido-1-bencil-*N*-(*terc*-butil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)pirrolidina-3-carboxamida.



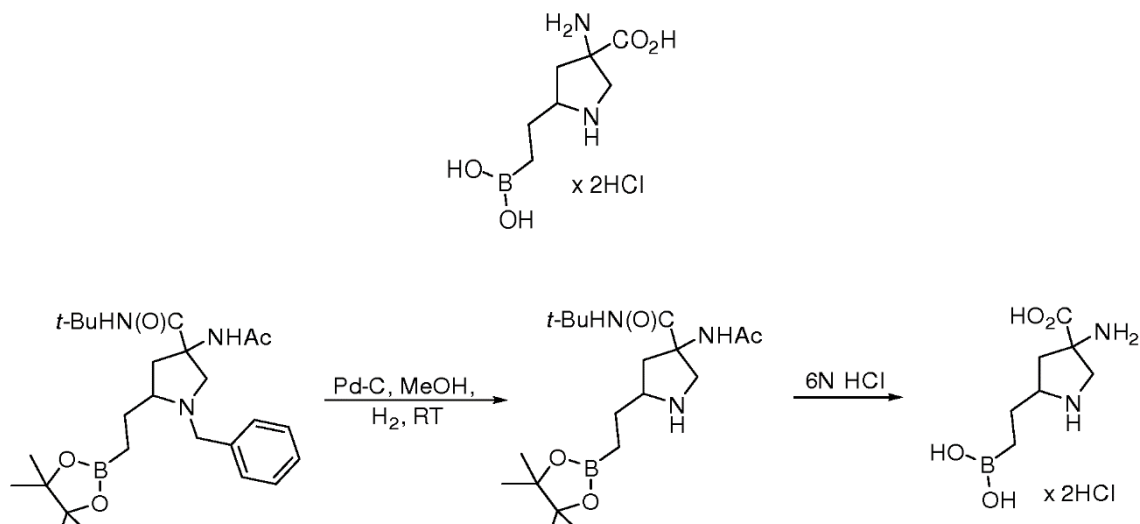
Una mezcla de dppe (27 mg, 0.068 mmol), dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno) diiridio (I) (23 mg, 0.034 mmol) se disolvió en diclorometano (4 mL) y se enjuagó con argón. Por

separado. Se disolvió por separado una solución de 3-acetamido-1-bencil-*N*-(*terc*-butil)-5-vinilpirrolidina-3-carboxamida en el mismo solvente (4 mL) (enjuagada con argón) y se añadió gota a gota pinacolborano (215 μ L, 1.48 mmol). Luego, la solución de 3-acetamido-1-bencil-*N*-(*terc*-butil)-5-vinilpirrolidina-3-carboxamida y pinacolborano en DCM se añadió gota a gota a la mezcla mencionada anteriormente de dicloruro bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio (I) y dppe en DCM a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de este tiempo, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna, en gel de sílice (hexano/AcOEt 5:1 a 2:1) para dar el producto deseado (260 mg, 48%) como un aceite amarillo. ESI+MS: m/z = 472.9 ($M+1$)⁺, 372.0 (M -Pin- H_2O+1)⁺, ESI-MS: m/z = 388.1 (M -Pin-1)⁻. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.35 – 7.29 (m, 3H), 7.27 (dd, J = 7.4, 1.1 Hz, 2H), 4.22 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.16 – 3.10 (m, 2H), 2.73 (dd, J = 13.4, 8.3 Hz, 1H), 2.58 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.78 (dd, J = 13.4, 8.4 Hz, 1H), 1.30 (s, 9H), 1.29 (t, J = 3.7 Hz, 17H).

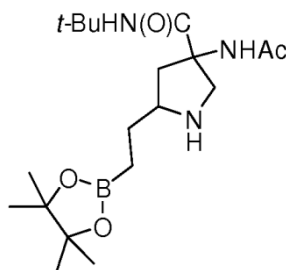
Etapla D. Diclorhidrato del ácido 3-amino-1-bencil-5-(2-boronoetil)pirrolidina-3-carboxílico.

Una mezcla de 3-acetamido-1-bencil-*N*-(*terc*-butil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)pirrolidina-3-carboxamida (140 mg, 0.3 mmol) y HCl_{ac} 6N (3 mL) se calentó a refluxo durante 6 h. Luego se evaporó un solvente y al residuo se le añadió HCl_{ac} 6N (2.5 mL) y la mezcla se agitó a 90°C durante la noche. A continuación, se añadió una cantidad adicional de HCl concentrado (0.5 mL) y se agitó a 90°C durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (0.1 - 2% de MeCN en agua) para dar el producto deseado (11 mg, 12%, diastereoisómero individual) como una película incolora. ESI+MS: m/z = 293.0 ($M+1$)⁺, 274.9 ($M-H_2O+1$)⁺, 247.0 ($M-2xH_2O+1$)⁺, ESI-MS: m/z = 291.0 ($M-18-1$)⁻, 273.1 ($M-H_2O-1$)⁻. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 7.49 (d, J = 3.5 Hz, 5H), 4.31 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.49 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.77 - 2.64 (m, 1H), 2.48 (s, 1H), 2.20 (d, J = 28.6 Hz, 1H), 1.81 (s, 1H), 0.82 (ddd, J = 31.8, 10.3, 5.5 Hz, 2H).

Ejemplo 9. Diclorhidrato del ácido 3-amino-5-(2-boronoetil)pirrolidina-3-carboxílico



Etapa A. 3-Acetamido-*N*-(*terc*-butil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)pirrolidina-3-carboxamida.

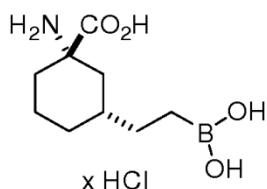


La mezcla de 3-acetamido-1-bencil-*N*-(*terc*-butil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)pirrolidina-3-carboxamida (0.1 g, 0.21 mmol, Ejemplo 8, etapa C), paladio sobre carbón activado (10 mg) y metanol (3 mL) se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante la noche. A continuación, se añadió una gota de HCl_{ac} (2M) y se continuó la hidrogenólisis durante 12 días. La mezcla de reacción se filtró con celita y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró para dar el producto deseado (83 mg, ca. 100%) como un aceite amarillo. ESI+MS: $m/z = 382.1$ ($\text{M}+1$)⁺, 282.1 ($\text{M-Pin-18}+1$)⁺, ESI-MS: $m/z = 380.1$ ($\text{M}-1$)⁻, 280.0 (M-Pin-18-1)⁻. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 3.74 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 2.73 (dd, $J = 13.5, 7.1$ Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.82 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.27 (s, 15H), 0.98 - 0.86 (m, 2H).

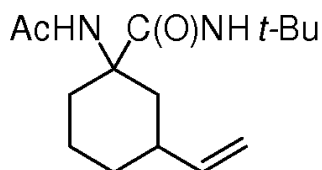
Etapa B. Diclorhidrato del ácido 3-amino-5-(2-boronoetil)pirrolidina-3-carboxílico.

Una mezcla de 3-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)pirrolidina-3-carboxamida (74 mg, 0.19 mmol) y HCl_{ac} 6N (2.5 mL) se agitó a 90°C durante 2 días. A continuación, se añadió una cantidad adicional de HCl concentrado (0.5 mL) y se agitó a 90°C durante 1 día. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (MeCN en agua 0.1-0.1%) para dar el producto deseado (13 mg, 29%, diastereoisómero individual) como una película incolora. ESI+MS: $m/z = 203.1$ ($\text{M}+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 4.04 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.55 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.06 – 2.92 (m, 1H), 2.65 (d, $J = 23.1$ Hz, 1H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 1.86 (ddd, $J = 31.5, 14.9, 7.7$ Hz, 1H), 1.00 - 0.94 (m, 1H), 0.84 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H).

Ejemplo 10. Clorhidrato del ácido *rac*-(1*S*,3*R*)-1-amino-3-(2-boronoetil)ciclohexano-1-carboxílico

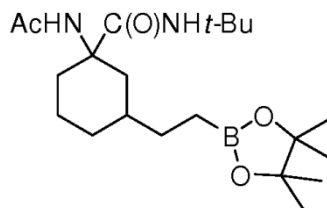


Etapa A. 1-Acetamido-*N*-(*tert*-butil)-3-vinilciclohexanocarboxamida



A la solución en agitación de 3-vinilciclohexanona (2.50 g, 20 mmol, 1 equiv.) (preparada a partir de ciclohex-2-enona utilizando el método de la literatura. *Tetrahedron*, **67**, (2011), 4192-4195) y acetato de amonio (6.20 g, 80 mmol, 4 equiv.) en 2,2,2-trifluoroetanol (3 mL) se agregó isocianuro de *tert*-butilo (3.32 g, 4.5 mL, 40 mmol, 2 equiv.) mediante una jeringa y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (usando AcOEt-hexano, 1:10 como eluyente) para dar 1-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-3-vinilciclohexanocarboxamida como una mezcla de diastereoisómeros dr = 1:1 (2.62 g, 49%, aceite amarillo pálido). ESI+MS: m/z = 289.2 (M+Na)⁺, ESI-MS: m/z = 265.2 (M-1)⁻. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 5.74 (dddd, *J* = 17.1, 12.7, 10.5, 6.3 Hz, 1H), 5.01 (dq, *J* = 17.3, 1.6 Hz, 1H), 4.94 (ddt, *J* = 10.5, 4.0, 1.4 Hz, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), [2.05, 1.95 (2s, 3H, dos diastereoisómeros)], 1.76 - 1.67 (m, 2H), 1.62 (td, *J* = 13.9, 3.9 Hz, 1H), 1.55 - 1.48 (m, 1H), [1.33, 1.31 (2s, 9H, dos diastereoisómeros)], 1.18 - 1.11 (m, 1H), 1.09 (dq, *J* = 12.1, 4.3 Hz, 1H).

Etapa B. 1-Acetamido-*N*-(*terc*-butil)-3-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)-ciclohexanocarboxamida .

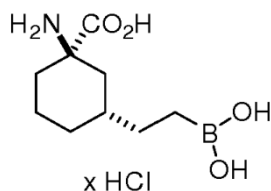


Un matraz de fondo redondo cargado con dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio (I) (144 mg, 0.21 mmol, 0.03 equiv.), 1,2-bis(difenilfosfino)etano (170 mg, 0.42 mmol, 0.06 equiv.) y CH₂Cl₂ seco (15 mL) se enjuaga con argón (burbujeo). Posteriormente, la solución preparada por separado de 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1.82 g, 2.10 mL, 14.2 mmol, 2 equiv.), 1-acetamido-*N*-(*terc*-butilo)-3-vinilciclohexancarboxamida (1.90 g, 7.10 mmol, 1 equiv.) en 20 mL de CH₂Cl₂ seco se añadió sucesivamente a temperatura ambiente. La mezcla amarilla clara resultante se agitó luego a temperatura ambiente durante 24 horas. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se sometió directamente a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (usando AcOEt-Hexano, 1:10 como eluyente) para proporcionar el blanco 1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-3-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)-ciclohexano como una mezcla de diastereoisómeros dr = 1:1 (1.68, 60%, aceite amarillo pálido pegajoso). ESI+MS: *m/z* = 395.1 (M+H)⁺, ESI-MS: *m/z* = 393.1 (M-1)⁻. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 2.62 (dd, *J* = 45.4, 12.8 Hz, 2H), 2.25 (dd, *J* = 60.2, 12.3 Hz, 2H), [2.01, 1.93 (2s, 3H, dos diastereoisómeros)] 1.74 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 1.67 (ddt, *J* = 14.4, 7.7, 3.4 Hz, 2H), 1.58 (td, *J* = 13.8, 4.0 Hz, 1H), [1.31, 1.30 (2s, 9H, dos diastereoisómeros)], [1.23, 1.24 (2s, 12H, dos diastereoisómeros)], 0.86 - 0.71 (m, 4H).

Etapa C. Clorhidrato de ácido *rac*-(1*S*,3*R*)-1-amino-3-(2-boronoetil)ciclohexano-1-carboxílico.

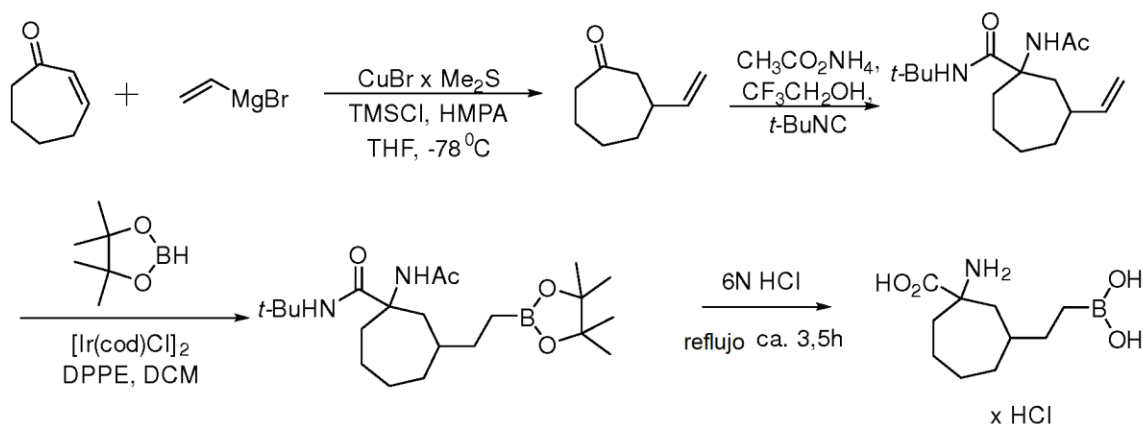
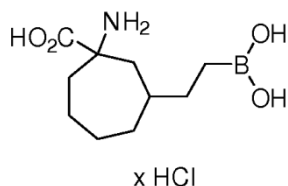
Una mezcla de 1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-3-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)-ciclohexanocarboxamida (250 mg, 0.63 mmol) y 25 mL de HCl 6N se calentaron a reflujo durante 6 horas. Después de la concentración, el residuo se sometió a cromatografía HPLC preparativa (gradiente de elución 0.1-2%, acetonitrilo-agua). Rendimiento global de estereoisómeros aislados del producto blanco (44 mg, 28%). Se aisló clorhidrato del ácido *rac*-(1*S*,3*R*)-1-amino-3-(2-boronoetil)ciclohexano-1-carboxílico diastereoisoméricamente puro (6.1 mg, 4%, sólido blanco) ESI+MS: *m/z* = 216.1 (M+H)⁺ ESI-MS: *m/z* = 214.1 (M-1)⁻ ¹H RMN (700 MHz, D₂O) δ 2.25 - 2.16 (m, 2H), 1.80 - 1.72 (m, 2H), 1.60 (dddd, *J* = 22.2, 16.0, 8.4, 3.5 Hz, 2H), 1.48 (td, *J* = 13.2, 4.5 Hz, 1H), 1.31 (m, 2H), 1.16 (t, *J* = 12.6 Hz, 1H), 0.82 (td, *J* = 12.7, 12.2, 3.7 Hz, 1H), 0.75 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H).

Ejemplo 11. Clorhidrato del ácido *rac*-(1*R*,3*R*)-1-amino-3-(2-boronoetil)ciclohexano-1-carboxílico

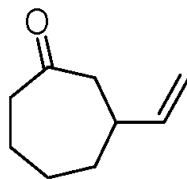


Aislado por HPLC preparativa (gradiente de elución 0.1-2%, acetonitrilo-agua) después de la etapa C del Ejemplo 10. Rendimiento: 8.8 mg, 5.0%, sólido blanco. ESI+MS: $m/z = 216.1$ ($M+H$)⁺, ESI-MS: $m/z = 214.1$ ($M-1$)⁻ ¹H RMN (700 MHz, D₂O) δ 1.97 - 1.86 (m, 2H), 1.83 - 1.77 (m, 2H), 1.61 (dd, $J = 14.4, 12.8$ Hz, 1H), 1.45 - 1.25 (m, 5H), 1.00 - 0.91 (m, 1H), 0.72 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H).

Ejemplo 12. Clorhidrato del ácido 1-amino-3-(2-boronoetil)cicloheptano-1-carboxílico



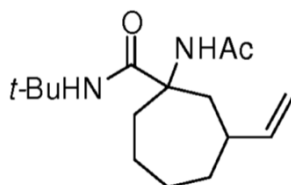
Etapa A. 3-Vinilcicloheptan-1-ona.



Bromuro de vinilmagnesio (1M en THF) (18.2 mL, 18.2 mmol) y HMPA (6.31 mL, 36.3 mmol) se agregaron por separado gota a gota a una suspensión de CuBr x Me₂S (281 mg,

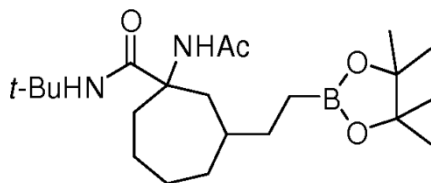
1.36 mmol) en THF seco (70 mL) a 78°C bajo argón durante 10 min. Después de agitar a -78°C durante 15 minutos, se añadió gota a gota una solución de ciclohept-2-en-1-ona (1 g, 9.1 mmol) y TMSCl (5.77 mL, 45.5 mmol) en THF seco (20 mL) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 h. Luego, la mezcla se inactivó con NH₄Cl saturado (130 mL) y se lavó con AcOEt (3 x 100 mL). Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM) para dar 3-vinilcicloheptan-1-ona (1.3 g, 100%) como un líquido amarillo. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 5.81 (ddd, *J* = 17.2, 10.4, 6.8 Hz, 1H), 5.06 - 4.94 (m, 2H), 2.58 - 2.56 (m, 2H), 2.54 - 2.50 (m, 2H), 2.44 - 2.38 (m, 1H), 2.01 - 1.86 (m, 3H), 1.69 - 1.58 (m, 1H), 1.51 - 1.41 (m, 2H).

Etapas B. 1-Acetamido-*N*-(*terc*-butil)-3-vinilcicloheptano-1-carboxamida



A una mezcla de 3-vinilcicloheptan-ona (1.2 g, 9.19 mmol), acetato de amonio (2.8 g, 36.8 mmol), 2,2,2-trifluoroetanol (2.5 mL) se añadió gota a gota isocianuro de *terc*-butilo (2.1 mL, 18.4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El progreso de la reacción se controló por CCF (AcOEt/hexano, 1:5). La mezcla de reacción se inactivó con agua (70 mL) y se lavó con acetato de etilo (3 x 70 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida, en gel de sílice, hexano/AcOEt (2:1 a 1:1) (se aislaron mezcla de diastereoisómeros 3:1 y 1:2 y diastereoisómero individual). ESI+MS: *m/z* = 303.1 (M+Na)⁺, ESI-MS: *m/z* = 279.2 (M-1). ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) mezcla de diastereoisómeros (3:1) δ 5.88 - 5.76 (m, 1H), 5.05 - 4.85 (m, 2H), 2.34 - 2.27 (m, 1H), 2.23 - 2.16 (m, 1H), 2.07 (s, 2H, CH₃ (1 dia)), 2.01 (s, 1H, CH₃ (2 dia)), 1.95 (dd, *J* = 14.9, 10.5 Hz, 1H), 1.89 (dd, *J* = 14.6, 6.3 Hz, 1H), 1.80 (td, *J* = 12.6, 6.8 Hz, 2H), 1.68 - 1.57 (m, 3H), 1.56 - 1.47 (m, 1H), 1.44 (ddd, *J* = 18.9, 10.3, 5.1 Hz, 1H), 1.35 (s, 2H, *t*-Bu (2 dia)), 1.34 (s, 7H *t*-Bu (1 dia)). ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*, diastereoisómero individual) δ 5.85 (ddd, *J* = 17.4, 10.4, 7.1 Hz, 1H), 5.05 - 4.85 (m, 2H), 2.62 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 2.23 - 2.09 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.90 - 1.82 (m, 2H), 1.74 (dd, *J* = 13.0, 6.8 Hz, 1H), 1.57 (dd, *J* = 14.4, 9.1 Hz, 1H), 1.52 - 1.43 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.33 - 1.25 (m, 1H).

Etapas C. 1-Acetamido-*N*-(*terc*-butil)-3-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) etil)-cicloheptano-1-carboxamida.

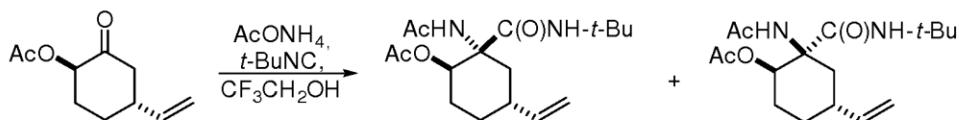
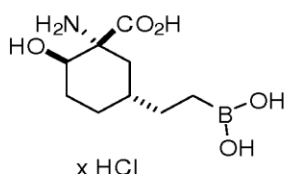


Una mezcla de dppe (30 mg, 0.075 mmol), dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno) diiridio (I) (25 mg, 0.037 mmol) se disolvió en diclorometano (4.5 mL) y se enjuago con argón. Por separado, se disolvió una solución de 1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-3-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)cicloheptan-carboxamida (dr = 3:1) en el mismo solvente (4.5 mL) (enjuagado con argón) y se añadió gota a gota un pinacolborano (235 μ L, 1.62 mmol). Luego, esta solución se añadió gota a gota a la mezcla mencionada anteriormente de dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno) diiridio (I) y dppe en DCM a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de este tiempo, el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida, en gel de sílice (hexano/AcOEt 2:1 a 1:1) para dar el producto deseado (0.53 g, 100%, dr = 3:1) como un aceite amarillo. ESI+MS: m/z = 431.1 ($M+Na$)⁺, 409.2 ($M+1$)⁺, ESI-MS: m/z = 407.3 ($M-1$). ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 2.07 (s, 1H CH₃ (2 dia)), 2.05 (s, 2H CH₃ (1 dia)), 1.85 - 1.74 (m, 3H), 1.59 (dq, J = 11.4, 5.8 Hz, 3H), 1.45 - 1.37 (m, 3H), 1.35 (s, 3H *t*-Bu (2 dia)), 1.34 (s, 6H *t*-Bu (1 dia)), 1.30 (s, 5H), 1.27 (d, J = 3.0 Hz, 11H), 0.86 - 0.73 (m, 2H).

Etapa D. Clorhidrato del ácido 1-amino-3-(2-boronoetil)cicloheptano-1-carboxílico.

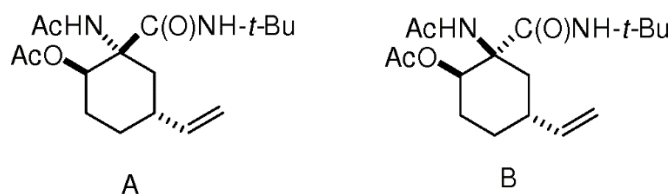
Una mezcla de 1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-3-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)cicloheptano-1-carboxamida (200 mg, 0.49 mmol, dr = 3:1) y HCl_{ac} 6N (2 mL) se calentaron a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (MeCN en agua 0.1-7%) para dar el producto deseado (49 mg, 38%, dr = 3:1) como un sólido blanco. ESI+MS: m/z = 230.0 ($M+1$)⁺, 195.0 ($M-2xH_2O+1$), ESI-MS: m/z = 210.1 ($M-18-1$)⁻. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 2.31 - 2.24 (m, 0.7H_(1 dia)), 2.23 - 2.14 (m, 0.3H_(2 dia)), 2.10 (dd, J = 15.6, 10.7 Hz, 1H), 1.88 - 1.72 (m, 3H), 1.71 - 1.54 (m, 3H), 1.53 - 1.42 (m, 1H), 1.42 - 1.23 (m, 3H), 1.21 - 1.13 (m, 0.7H_(1 dia)), 1.13 - 1.04 (m, 0.3H_(2 dia)), 0.80 - 0.65 (m, 2H).

Ejemplo 13. Clorhidrato del ácido *rac*-(1*R*,2*R*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-hidroxíciclohexano-1-carboxílico



Ruta sintética general para los Ejemplos 13 y 14.

Etapa A. Acetato de *rac*-(1*R*,2*R*,4*R*)-2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-vinilciclohexilo y acetato de *rac*-(1*R*,2*S*,4*R*)-2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-vinilciclohexilo.



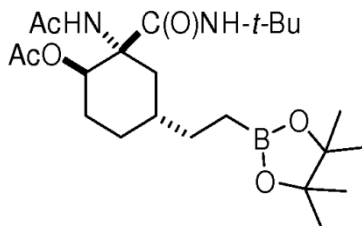
Preparado a partir de acetato de *rac*-(1*R*,4*R*)-4-etenil-2-oxociclohexilo (Diederich, F. *et al.*, *Org. Biomol. Chem.* 2009, 7, 3947-3957), utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, etapa A. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo 4:1 a 1:1). Rendimiento total: 430 mg (60%).

Aislado: 150 mg (mezcla de diastereoisómeros A:B = 4:1, sólido blanco) y 280 mg (A:B = 3:7, semisólido incoloro).

A (isómero *rac*-(1*R*,2*R*,4*R*)): ESI+MS: m/z = 347.1 ($M+Na$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (bs, 1H), 6.44 (bs, 1H), 5.75 (ddd, J = 17.0, 10.4, 6.3 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.05 - 4.98 (m, 2H), 3.55 (ddd, J = 13.2, 8.5, 4.8 Hz, 1H), 2.98 (dt, J = 13.5, 2.7 Hz, 1H), 2.10 - 2.05 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 2.04 - 1.95 (m, 3H), 1.86 - 1.82 (m, 1H), 1.37 (s, 9H).

B (isómero *rac*-(1*R*,2*S*,4*R*)): ESI+MS: $m/z = 347.1$ ($M+Na$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, CDCl₃) δ 6.93 (bs, 1H), 5.79 (bs, 1H), 5.73 (ddd, $J = 17.0, 10.4, 6.3$ Hz, 1H), 5.31 (dd, $J = 12.1, 4.8$ Hz, 1H), 5.05 - 4.97 (m, 2H), 3.12 (dt, $J = 14.2, 2.9$ Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.10 - 2.07 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.04 - 2.00 (m, 1H), 1.91 - 1.78 (m, 2H), 1.57 - 1.50 (m, 1H), 1.49 - 1.44 (m, 1H), 1.33 (s, 9H).

Etapa B. Acetato de *rac*-(1*R*,2*R*,4*R*)-2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexilo.

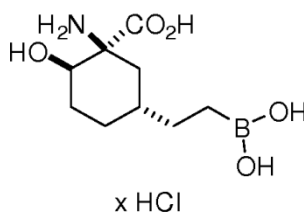


Preparado a partir de acetato de *rac*-(1*R*,2*R*,4*R*)-2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-vinilciclohexilo (140 mg, 0.43 mmol, dr = 4:1), utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, etapa B. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo 4:1 a 1:1). Rendimiento: 85 mg (44%). ESI+MS: $m/z = 475.1$ ($M+Na$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (bs, 1H), 6.36 (bs, 1H), 5.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.48 (ddd, $J = 11.9, 8.9, 4.8$ Hz, 1H), 2.97 (dt, $J = 13.6, 2.6$ Hz, 1H), 2.06 - 2.03 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 1.96 - 1.90 (m, 2H), 1.83 - 1.78 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.26 (s, 12H), 0.96 - 0.87 (m, 2H), 0.82 - 0.74 (m, 2H).

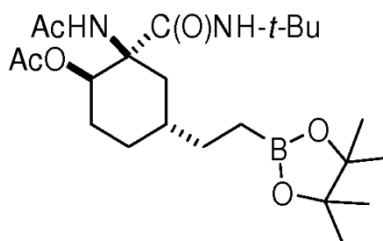
Etapa C. Clorhidrato del ácido *rac*-(1*R*,2*R*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-hidroxyciclohexano-1-carboxílico.

Preparado a partir de acetato de (1*R*,2*R*,4*R*)-2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-vinilciclohexil (70 mg, 0.155 mmol), utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, etapa C. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (0.1 - 2% MeCN). Rendimiento: 18 mg (43%). ESI+MS: $m/z = 232.0$ ($M+H$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, D₂O) δ 3.74 (dd, $J = 11.8, 5.3$ Hz, 1H), 2.23 - 2.17 (m, 1H), 2.00 (ddd, $J = 16.6, 13.2, 4.0$ Hz, 1H), 1.91 - 1.83 (m, 2H), 1.82 - 1.75 (m, 1H), 1.30 - 1.24 (m, 3H), 0.98 (qd, $J = 13.3, 3.7$ Hz, 1H), 0.73 (dd, $J = 9.2, 6.6$ Hz, 2H).

Ejemplo 14. Clorhidrato del ácido *rac*-(1*S*,2*R*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-hidroxyciclohexano-1-carboxílico



Etapa A. Acetato de *rac*-(1*R*,2*S*,4*R*)-2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexilo.



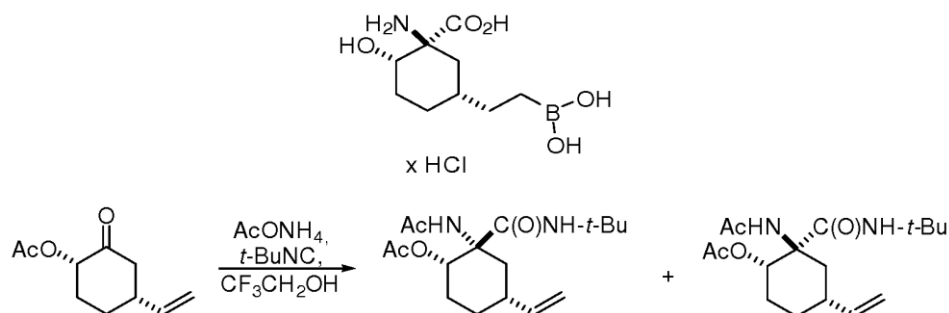
Preparado a partir de acetato de *rac*-(1*R*,2*S*,4*R*)-2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-vinilciclohexilo (255 mg, 0.56 mmol, dr = 7:3, Ejemplo 13, etapa A) de la misma manera que en el Ejemplo 13, etapa B. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo 4:1 a 1:1). Rendimiento: 212 mg (60%) dr = 2:1. ESI+MS: m/z = 453.1 (M+H)⁺, 475.1 (M+Na)⁺.

Diastereoisómero principal (aceite incoloro): ¹H RMN (700 MHz, CDCl₃) δ 7.02 (bs, 1H), 5.75 (bs, 1H), 5.30 (dd, J = 12.1, 4.8 Hz, 1H), 3.11 – 3.04 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.04 - 2.01 (m, 1H), 1.84 - 1.77 (m, 2H), 1.49 - 1.43 (m, 1H), 1.32 (s, 9H), 1.25 (s, 12H), 1.24 - 1.16 (m, 2H), 1.14 - 1.00 (m, 1H), 0.93 - 0.87 (m, 2H), 0.79 - 0.72 (m, 1H).

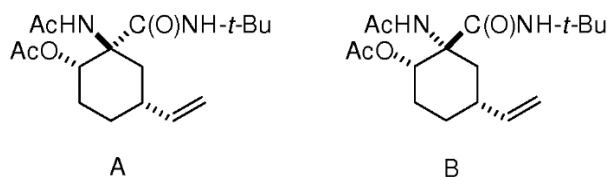
Etapa B. Clorhidrato del ácido *rac*-(1*S*,2*R*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-hidroxyciclohexano-1-carboxílico.

Preparado a partir de acetato de *rac*-(1*R*,2*S*,4*R*)-2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexilo (120 mg, 0.155 mmol, dr = 2:1) descrito en el Ejemplo 1, etapa C. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (0.1 - 1% MeCN). Obtenido: 35 mg (49%, diastereoisómero individual). ESI+MS: m/z = 232.0 (M+H)⁺. ¹H RMN (700 MHz, D₂O) δ 4.19 (dd, J = 12.2, 5.2 Hz, 1H), 2.02 (dt, J = 14.9, 2.7 Hz, 1H), 2.00 - 1.96 (m, 1H), 1.88 - 1.82 (m, 1H), 1.66 (dd, J = 14.7, 12.5 Hz, 1H), 1.46 - 1.39 (m, 1H), 1.36 - 1.29 (m, 3H), 1.14 - 1.06 (m, 1H), 0.73 (t, J = 8.0 Hz, 2H).

Ejemplo 15. Clorhidrato del ácido *rac*-(1*S*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-hidroxyciclohexano-1-carboxílico



Etapa A. Acetato de *rac*-(1*S*,2*S*,4*R*)-2-acetamido-2-(*tert*-butilcarbamoil)-4-vinilciclohexilo y acetato de *rac*-(1*S*,2*R*,4*R*)-2-acetamido-2-(*tert*-butilcarbamoil)-4-vinilciclohexilo.



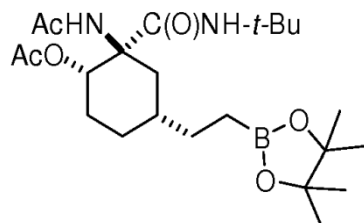
Preparado a partir de acetato racémico (1*S*,4*R*)-4-etenil-2-oxociclohexilo (Diederich, F. *et al.*, *Org. Biomol. Chem.* 2009, 7, 3947-3957), utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, etapa A. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo 4:1 a 1:1). Rendimiento: 516 mg (72%). Obtenido: 90 mg (diastereoisómero individual A, sólido blanco), 266 mg (A:B = 2:1, sólido blanco) y 160 mg de la mezcla de otros diastereoisómeros.

A (isómero *rac*-(1*S*,2*S*,4*R*)): ESI+MS: $m/z = 347.1$ ($M+Na$)⁺; ESI-MS: $m/z = 323.2$ ($M-1$)⁻.

¹H RMN (700 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (bs, 1H), 6.10 (bs, 1H), 5.82 (ddd, $J = 17.0, 10.4, 6.2$ Hz, 1H), 5.34 (bs, 1H), 5.11 (dt, $J = 17.3, 1.4$ Hz, 1H), 5.04 (dt, $J = 10.4, 1.3$ Hz, 1H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.00 - 1.96 (m, 1H), 1.92 (ddd, $J = 14.9, 6.4, 3.6$, 1H), 1.72 - 1.66 (m, 1H), 1.62 - 1.58 (m, 1H), 1.41 - 1.33 (m, 2H), 1.31 (s, 9H).

B (Mezcla de diastereoisómeros, 2:1): ESI+MS: $m/z = 347.1$ ($M+Na$)⁺; ESI-MS: $m/z = 323.1$ ($M-1$)⁻.

Etapla B. Acetato de *rac*-(1*S*,2*S*,4*R*)-2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexilo.

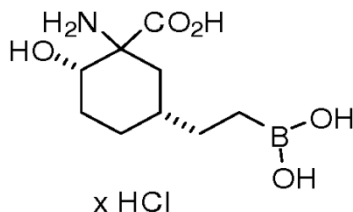


Preparado a partir de acetato de acetato de *rac*-(1*S*,2*S*,4*R*)-2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-vinilciclohexilo (80 mg, 0.25 mmol), usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa B. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo 3:1 a 1:1). Rendimiento: 89 mg (79), sólido blanco. ESI+MS: $m/z = 453.0$ ($M+H$)⁺, 475.0 ($M+Na$)⁺; ESI-MS: $m/z = 451.1$ ($M-1$)⁻. ¹H RMN (700 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (bs, 1H), 6.11 (bs, 1H), 5.33 (bs, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.96 - 1.80 (m, 4H), 1.64 - 1.59 (m, 1H), 1.47 - 1.39 (m, 3H), 1.17 - 1.12 (m, 1H), 0.88 - 0.81 (m, 2H).

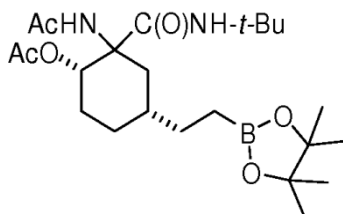
Etapla C. Clorhidrato del ácido *rac*-(1*S*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-hidroxíciclohexano-1-carboxílico.

Preparado a partir de acetato de *rac*-(1*S*,2*S*,4*R*)-2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexilo (26 mg, 0.155 mmol) usando el método descrito en el Ejemplo 1, etapa C. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (0.1 - 1% MeCN). Rendimiento: 11 mg (72%). Película incolora. ESI+MS: $m/z = 214.0$ ($M-18+H$)⁺, 232.0 ($M+H$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, D₂O) δ 3.96 (s, 1H), 1.88 - 1.83 (m, 2H), 1.79 - 1.74 (m, 1H), 1.71 - 1.64 (m, 1H), 1.62 - 1.56 (m, 1H), 1.39 - 1.33 (m, 3H), 1.30 - 1.22 (m, 1H), 0.76 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H).

Ejemplo 16. Clorhidrato del ácido *rac*-(2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-hidroxíciclohexano-1-carboxílico



Etapla A. Acetato de *rac*-(1*S*,4*R*)-2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexilo.



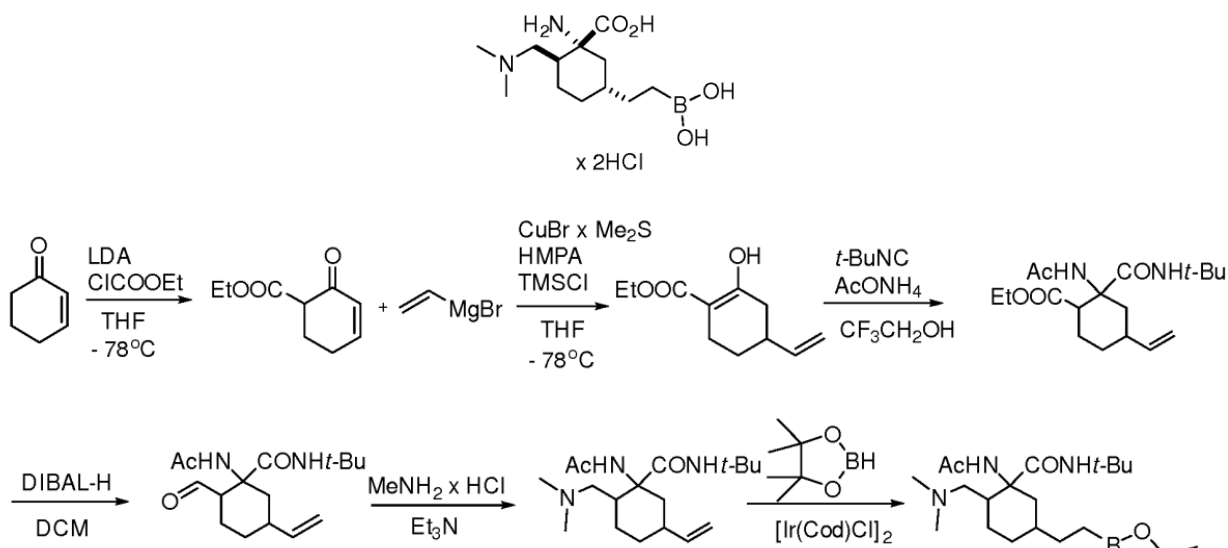
Preparado a partir de la mezcla de diastereoisómeros de acetato de *rac*-(1*S*,4*R*)-2-acetamido-2-(*tert*-butilcarbamoil)-4-vinilciclohexilo (dr = 2:1) (255 mg, 0.79 mmol, Ejemplo 15, etapa A), utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 15, etapa B. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo 4:1 a 2:1). Rendimiento: 100 mg de acetato de *rac*-(1*S*,2*S*,4*R*)-2-acetamido-2-(*tert*-butilcarbamoil)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexilo y 150 mg de la mezcla de acetato *rac*-(1*S*,2*S*,4*R*)-2-acetamido-2-(*tert*-butilcarbamoil)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexilo y acetato *rac*-(1*S*,2*S*,4*R*)-2-acetamido-2-(*tert*-butilcarbamoil)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexilo (1:1). Rendimiento: 70%, sólidos blancos. Isómero *rac*-(1*S*,2*R*,4*R*): ESI+MS: $m/z = 475.1$ ($M+Na$)⁺; ESI-MS: $m/z = 451.3$ ($M-1$)⁻.

¹H RMN (700 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (bs, 1H), 6.01 (bs, 1H), 5.56 (bs, 1H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.91 - 1.80 (m, 3H), 1.45 - 1.41 (m, 3H), 1.34 (s, 9H), 1.27 (s, 12H), 1.19 - 1.12 (m, 2H), 0.81 - 0.73 (m, 2H).

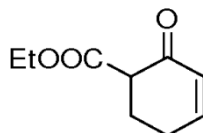
Etapa B. Clorhidrato del ácido *rac*-(2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-hidroxyciclohexano-1-carboxílico.

Preparado a partir de acetato de *rac*-(1*S*,4*R*)-2-acetamido-2-(*tert*-butilcarbamoil)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexilo (150 mg, 0.33 mmol; dr = 1:1), utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 15, etapa C. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (0.1 - 1% MeCN). Rendimiento: 10 mg (11%, película incolora), dr = 2:1; ácido *rac*-(1*S*,2*R*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-hidroxyciclohexano-1-carboxílico es un diastereoisómero principal. ESI+MS: $m/z = 214.0$ ($M-18+H$)⁺, 232.0 ($M+H$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, D₂O) δ 4.08 - 4.05 (m, 1H), 1.94 - 1.88 (m, 2H), 1.84 - 1.81 (m, 1H), 1.76 - 1.70 (m, 1H), 1.64 - 1.59 (m, 1H), 1.45 - 1.30 (m, 3H), 1.28 - 1.21 (m, 1H), 0.76 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H).

Ejemplo 17. Diclorhidrato del ácido *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil)-ciclohexano-1-carboxílico

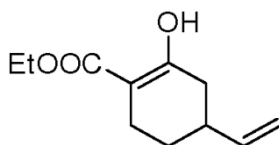


Etapa A. Etil 2-oxociclohex-3-eno-1-carboxilato.



A una solución de diisopropilamina recién destilada (58.3 mL, 0.416 mol, 2 equiv.) En THF seco (375 mL) se añadió gota a gota una solución de *n*-BuLi (2.5 M en hexanos) (166.4 mL, 0.416 mol, 2 equiv.) a -78°C bajo argón. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 20 minutos y se enfrió a -78°C. Luego se añadió gota a gota la solución de 2-ciclohexen-1-ona (20 g, 20.1 mL, 0.208 mol, 1 equiv.) en THF (78 mL) y la mezcla se agitó durante 1 hora a -78°C. Se añadió gota a gota cloroformato de etilo (33.8 g, 29.7 mL, 0.312 mol, 1.5 equiv.) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h a -78°C, luego se dejó calentar a temperatura ambiente y la agitación se continuó durante la noche. La mezcla se inactivó con solución saturada de NH₄Cl (250 mL) y se recogió la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (elución en gradiente, hexano/AcOEt 10:1 a 5:1) para dar 2-oxociclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo (18.5 g, 53%) como amarillo líquido. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 6.96 - 6.90 (m, 1H), 5.98 (dt, *J* = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 4.20 - 4.07 (m, 2H), 3.35 - 3.29 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 1H), 2.36 - 2.26 (m, 3H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 1.27 - 1.14 (m, 2H).

Etapa B. Etil 2-hidroxi-4-vinilciclohex-1-eno-1-carboxilato.



Se añadió gota a gota una solución de bromuro de vinilmagnesio (1 M en THF) (119 mL, 0.119 mol, 2 equiv.) y HMPA (41.6 mL) a una suspensión de CuBr x Me₂S (1.83 g, 8.92 mmol, 0.15 equiv.) THF seco (250 mL) a -78°C durante 15 min bajo argón. Después de agitar a -78°C durante 15 min, una solución de 2-oxociclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo (10 g, 59.5 mmol, 1.0 equiv.) y TMSCl (37.7 mL, 0.297 mol, 5 equiv.) en THF seco (100 mL) se añadió gota a gota (durante más de 30 minutos). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 h. Luego, la mezcla se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (200 mL) y se lavó con AcOEt (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexano/AcOEt 10:1) para dar 2-hidroxi-4-vinilciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (4.94 g, 42%) como un líquido amarillo pálido. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 5.91 - 5.70 (m, 1H), 5.16 - 4.90 (m, 2H), 4.22 (qd, *J* = 7.1, 0.5 Hz, 2H), 2.45 - 2.30 (m, 3H), 2.24 - 2.12 (m, 2H), 1.89 - 1.74 (m, 1H), 1.45 - 1.18 (m, 5H).

Etapas C. *rac*-(1*R*,2*R*,4*R*)-2-acetamido-2-(*tert*-butilcarbamoil)-4-vinilciclohexano-1-carboxilato de etilo y *rac*-(1*R*,2*S*,4*R*)-2-acetamido-2-(*tert*-butilcarbamoil)-4-vinilciclohexano-1-carboxilato de etilo.

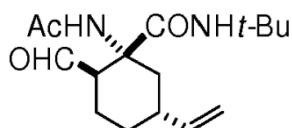


A la solución en agitación de 2-hidroxi-4-vinilciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (3.0 g, 15.29 mmol, 1 equiv.) y acetato de amonio (4.71g, 61.15 mmol, 4 equiv.) en 2,2,2-trifluoroetanol (3 mL) isocianuro de *tert*-butilo (3.44 mL, 30.58 mmol, 2 equiv.) se añadió gota a gota mediante una jeringa y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (elución en gradiente, hexano/AcOEt 10:1 a 2:1) para dar el producto correspondiente en forma de diastereoisómeros separables (dr = 2:1) (rendimiento total 2.42 g, 47%). ESI+MS: *m/z* = 339.1 (*M*+1)⁺, 361.1 (*M*+Na)⁺. El diastereoisómero secundario (*rac*-(1*R*,2*S*,4*R*)-2-acetamido-2-(*tert*-butilcarbamoil)-4-vinilciclohexano-1-carboxilato de etilo): 0.90 g, (17%), sólido blanco. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.59 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.73 (ddd, *J* = 17.0, 10.5, 6.3 Hz, 1H), 5.07 - 4.91 (m, 2H), 4.26 - 4.09 (m, 2H), 3.23 (ddd, *J* = 13.8, 2.9, 1.7 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 13.3, 3.6 Hz, 1H), 2.16-2.11 (m, 1H) 2.10 (s, 3H), 1.95 (dq, *J* = 13.4, 3.6 Hz, 1H), 1.72 (qd, *J* = 13.3, 3.9 Hz, 1H),

1.32-1.28 (m, 13H), 1.26 - 1.13 (m, 2H).

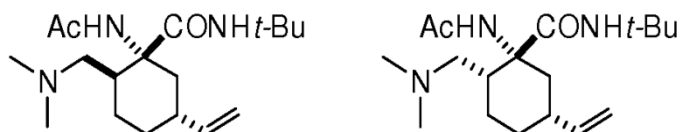
El diastereoisómero principal (*rac*-(1*R*,2*R*,4*R*)-2-acetamido-2-(*tert*-butilcarbamoil)-4-vinilciclohexano-1-carboxilato de etilo): 1.52 g (30%); sólido blanco. ¹H RNM (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.10 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.72 (ddd, *J* = 17.0, 10.4, 6.4 Hz, 1H), 5.03 - 4.91 (m, 2H), 4.20 (ddq, *J* = 59.5, 10.8, 7.1 Hz, 2H), 3.29 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 2.28 (dd, *J* = 12.4, 4.4 Hz, 1H), 2.14 (dq, *J* = 11.6, 4.2, 3.6 Hz, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.85 - 1.80 (m, 1H), 1.33-1.30 (m, 13H), 1.10 (qd, *J* = 13.2, 4.4 Hz, 1H).

Etapla D. *rac*-(1*R*,2*R*,5*R*)-1-Acetamido-*N*-(*tert*-butil)-2-formil-5-vinilciclohexano-1-carboxamida.



A una solución de *rac*-(1*R*,2*R*,4*R*)-2-acetamido-2-(*tert*-butilcarbamoil)-4-vinilciclohexano-1-carboxilato de etilo (0.5 g, 1.48 mmol) en diclorometano seco (15 mL) se añadió gota a gota una solución de DIBAL-H (1M en DCM; 4.6 mL, 4.58 mmol) a -78°C bajo argón. La mezcla de reacción se agitó a -78°C y se controló por CCF. Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con metanol. El precipitado pegajoso blanco se filtró a través de la capa de celita y se lavó con diclorometano. El filtrado resultante se concentró al vacío para dar el producto en bruto como un aceite incoloro (0.43 g 99%). El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. ESI+MS: *m/z* = 317.1 (*M*+Na)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 9.78 (s, 1H), 5.79 - 5.74 (m, 1H), 5.06 - 4.98 (m, 1H), 3.30 - 3.25 (m, 1H), 2.25 - 2.17 (m, 1H), 2.11 - 2.07 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.92 - 1.87 (m, 2H), 1.66 - 1.59 (m, 1H), 1.32 (s, 9H), 1.24 - 1.16 (m, 2H), 1.15 - 1.14 (m, 1H).

Etapla E. *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-2-((dimetilamino)metilo)-5-vinilciclohexano-1-carboxamida y *rac*-(1*R*,2*R*,5*R*)-1-Acetamido-*N*-(*tert*-butil)-2-((dimetilamino)metil)-5-vinilciclohexano-1-carboxamida.



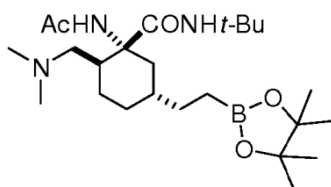
Se disolvió *rac*-(1*R*,2*R*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-2-formil-5-vinilciclohexano-1-carboxamida (0.43 g, 1.46 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 mL). Luego se agregaron clorhidrato de *N*, *N*-dimetilamina (0.14 g, 1.76 mmol) y trietilamina (0.25 mL, 1.76 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0.62 g, 2.93 mmol) en porciones y la mezcla de reacción

resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la mezcla se inactivó con NaHCO₃ acuoso al 5% (5 mL) y se lavó con diclorometano (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna, sobre gel de sílice (elución en gradiente, CH₂Cl₂/MeOH 50:1 a 20:1) para dar el producto como una mezcla de diastereoisómeros (rendimiento global: 146 mg, 31%). ESI+MS: m/z = 324.1 (M+1)⁺, 346.2 (M+Na)⁺. Los diastereoisómeros individuales se aislaron en el orden de elución:

rac-(1*R*,2*R*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-2-((dimetilamino)metil)-5-vinilciclohexano-1-carboxamida (36 mg, 8%, aceite incoloro). ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 5.77 - 5.72 (m, 1H), 5.00 - 4.93 (m, 2H), 3.07 - 3.02 (m, 1H), 2.84 (d, *J* = 11.02 Hz, 1H), 2.54 - 2.50 (m, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.12 - 2.08 (m, 1H), 2.01 (d, *J* = 13.29 Hz, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.54 - 1.45 (m, 2H), 1.41 - 1.37 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.29 - 1.26 (m, 1H).

rac-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-2-((dimetilamino)metil)-5-vinilciclohexano-1-carboxamida (110 mg, 23%, aceite incoloro). ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 5.74 (ddd, *J* = 17.1, 10.4, 6.5 Hz, 1H), 5.01 - 4.90 (m, 2H), 3.43 - 3.37 (m, 1H), 3.22 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 2.27 (s, 6H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 2.12 - 2.08 (m, 1H), 2.00 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.84 - 1.79 (m, 1H), 1.56 - 1.52 (m, 1H), 1.40 - 1.36 (m, 1H), 1.34 (s, 9H), 1.18 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H).

Etapla F. *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-Acetamido-*N*-(*tert*-butil)-2-((dimetilamino)metil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil)-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexano-1-carboxamida.



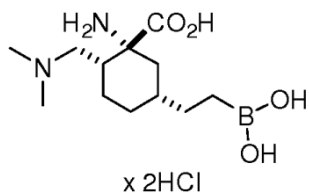
Una mezcla de dicloruro de dppe (7.7 mg, 0.019 mmol) y dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno) diiridio (I) (6.5 mg, 0.0096 mmol) en diclorometano (2 mL) se enjuaga con argón. Por separado se disolvió *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-2-((dimetilamino)metil)-5-vinilciclohexano-1-carboxamida en DCM seco (2 mL) (enjuagado con argón) y se añadió gota a gota un 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (120 µL, 0.739 mmol). A continuación, la solución preparada se añadió gota a gota a la mezcla mencionada anteriormente del catalizador de iridio y dppe en DCM a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 mL) y se lavó con NaHCO₃ al 5% (20 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice

(CH₂Cl₂/MeOH 50:1 a MeOH) para dar *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-((dimetilamino)metil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexano-1-carboxamida (50 mg, 34%) como un aceite incoloro. ESI+MS: *m/z* = 452.1 (M+1)⁺, 370.1 (M-Pin)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 3.45 - 3.38 (m, 1H), 3.25 - 3.19 (m, 1H), 2.26 (d, J = 5.84 Hz, 6H), 2.04 - 1.91 (m, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.82 - 1.77 (m, 1H), 1.58 - 1.54 (m, 7H), 1.33 (s, 9H), 1.25 (s, 12H), 1.02 - 0.92 (m, 2H).

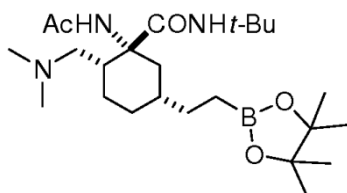
Etapa G. Diclorhidrato del ácido *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil) ciclohexano-1-carboxílico.

Una mezcla de *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-((dimetilamino)metil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexano-1-carboxamida (50 mg, 0.11 mmol) y HCl_{ac} 6 N (10 mL) se calentó a reflujo por 6 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de intercambio iónico en DOWEX® seguido de HPLC preparativa (0.1 - 1% a MeCN) para dar (después de la acidificación con HCl 6N y posterior liofilización) diclorhidrato del ácido *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil)ciclohexano-1-carboxílico (13.1 mg, 34%) como un sólido blanco. ESI+MS: *m/z* = 273.0 (M+1)⁺. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 3.28 (dd, J = 13.3, 2.6 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 13.2, 11.0 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.24 (d, J = 11.58 Hz, 1H), 2.12 (s, 1H), 1.91 - 1.85 (m, 2H), 1.83 - 1.75 (m, 1H), 1.73 - 1.66 (m, 1H), 1.33 - 1.25 (m, 3H), 0.99 - 0.91 (m, 1H), 0.73 (dd, J = 9.1, 7.2 Hz, 2H).

Ejemplo 18. Diclorhidrato del ácido *rac*-(1*R*,2*R*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil)-ciclohexano-1-carboxílico



Etapa A. *rac*-(1*R*,2*R*,5*R*)-1-Acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-((dimetilamino)metil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexano-1-carboxamida.



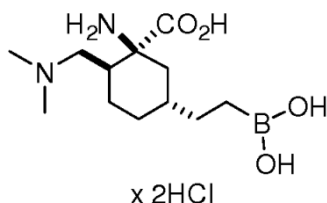
El compuesto del título se obtuvo a partir de *rac*-(1*R*,2*R*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-((dimetilamino)metil)-5-vinilciclohexano-1-carboxamida (33 mg, 0.102 mmol) utilizando el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 17, etapa F. El producto bruto se purificó

por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 30:1 a MeOH). Rendimiento: 10 mg (22%); aceite incoloro. ESI+MS: *m/z* = 452.1 (M+1)⁺, 474.0 (M+Na)⁺, ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 3.07 - 3.03 (m, 1H), 2.84 - 2.78 (m, 1H), 2.55 - 2.50 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 2.01 - 1.96 (m, 1H), 1.91 (d, *J* = 8.09 Hz, 3H), 1.82 - 1.77 (m, 1H), 1.58 - 1.54 (m, 7H), 1.35 (s, 9H), 1.25 (s, 12H), 0.92 - 0.90 (m, 2H).

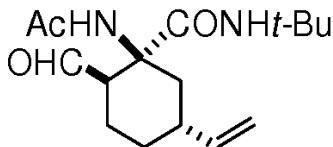
Etapla B. Diclorhidrato del ácido *rac*-(1*R*,2*R*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil)ciclohexano-1-carboxílico.

Una mezcla de (1*R*,2*R*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-((dimetilamino)metil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexano-1-carboxamida (10 mg, 0.022 mmoles) y HCl_{ac} 6 N (5 mL) se calentaron a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de intercambio iónico en DOWEX® y luego por HPLC preparativa (0.1 - 10% de MeCN en agua) para dar (después de la acidificación con HCl 6N y posterior liofilización) 1.2 mg (16%) de un producto deseado como un sólido blanco. ESI+MS: *m/z* = 273.2 (M+1)⁺. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 3.31 - 3.25 (m, 1H), 2.96 (dd, *J* = 13.07, 3.13 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.68 - 2.63 (m, 1H), 2.22 - 2.16 (m, 1H), 1.87 - 1.81 (m, 1H), 1.72 - 1.62 (m, 2H), 1.60 - 1.54 (m, 1H), 1.52 - 1.48 (m, 1H), 1.39 - 1.31 (m, 3H), 0.80 - 0.69 (m, 2H).

Ejemplo 19. Diclorhidrato del ácido *rac*-(1*S*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil)ciclohexano-1-carboxílico



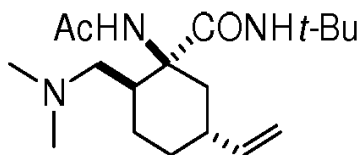
Etapla A. *rac*-(1*S*,2*R*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-formil-5-vinilciclohexano-1-carboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de (1*R*,2*S*,4*R*)-2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-vinilciclohexano-1-carboxilato de etilo (Ejemplo 17, etapa C) (0.287 g, 0.85 mmol, 1 equiv.), DIBAL-H (1M en DCM, 1.78 mL, 1.78 mmol, 2.1 equiv.), solvente: DCM (8 mL) usando el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 17, Etapa D. Un aceite incoloro (80 mg, 32%) se obtuvo. ESI+MS: *m/z* = 317.2 (M+Na)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 10.06 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.72 (ddd, *J* = 17.1, 10.4, 6.4 Hz, 1H), 5.05 - 4.95 (m,

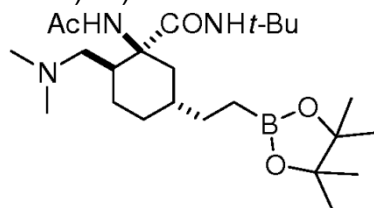
2H), 3.18-3.12 (m, 1H), 3.05 - 2.95 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.93 - 1.84 (m, 2H), 1.57 - 1.47 (m, 1H), 1.30 (s, 9H), 1.27 - 1.19 (m, 2H), 1.18 - 1.10 (m, 1H).

Etapa B. *rac*-(1*S*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-2-((dimetilamino)metil)-5-vinilciclohexano-1-carboxamida.



El compuesto del título se preparó a partir de *rac*-(1*S*,2*R*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-2-formil-5-vinilciclohexano-1-carboxamida (80 mg, 0.27 mmol, 1 equiv.), clorhidrato de dimetilamina (26.6 mg, 0.32 mmol, 1.2 equiv.), trietilamina (45 μ L, 0.32 mmol, 1.2 equiv.), triacetoxiborohidruro de sodio (114 mg, 0.54 mmol, 2 equiv.), DCM (1.3 mL) usando el mismo procedimiento como se describe en el Ejemplo 17, etapa E. Se obtuvo un diastereoisómero individual como un aceite incoloro (60 mg, 58%). ESI+MS: m/z = 324.1 ($M+1$)⁺, 346.2 ($M+Na$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.47 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.72 (ddd, J = 17.1, 10.5, 6.3 Hz, 1H), 5.04 - 4.81 (m, 2H), 3.03 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 14.6, 2.9 Hz, 1H), 2.34 (dd, J = 14.6, 3.1 Hz, 1H), 2.28 (s, 6H), 2.01 (s, 3H), 1.98 (dt, J = 13.1, 3.2 Hz, 1H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.68 - 1.62 (m, 1H), 1.33 (s, 9H), 1.26 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 1.22 - 1.07 (m, 2H).

Etapa C. *rac*-(1*S*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-2-((dimetilamino)metil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexano-1-carboxamida.



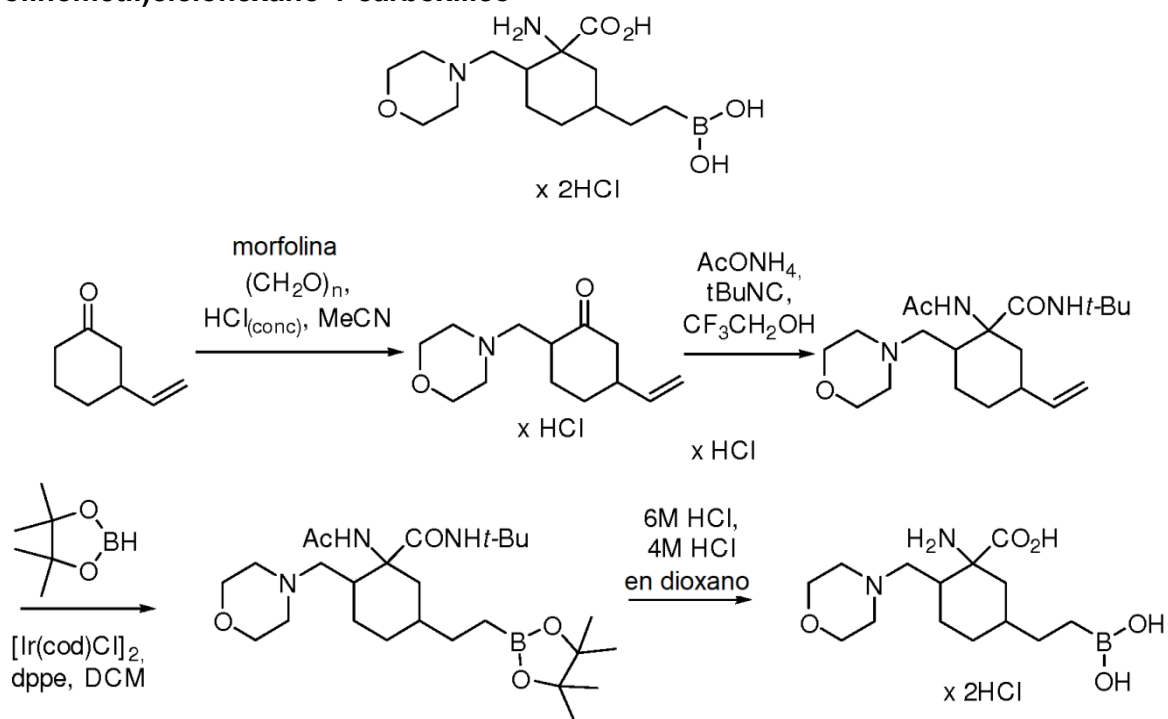
El compuesto del título se preparó a partir de *rac*-(1*S*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-2-((dimetilamino)metil)-5-vinilciclohexano-1-carboxamida (60 mg, 0.186 mmol, 1 equiv.), dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio (I) (4 mg, 0.0055 mmol, 0.03 equiv.), dppe (5 mg, 0.011 mmol, 0.06 equiv.), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (56 μ L, 0.37 mmol, 2 equiv.), DCM (1 + 1 mL) usando el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 17, etapa F. Se obtuvo un diastereoisómero individual como un aceite incoloro (25 mg, 30%).

ESI+MS: m/z = 452.1 ($M+1$)⁺, 370.1 (M -Pin)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.58 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 3.02-2.98 (m, 1H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.38-2.33 (m, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.02 (s, 3H), 1.98-1.58 (m, 7H), 1.36 (s, 9H), 1.28 (s, 12H), 1.11-0.95 (m, 2H), 0.88 (m, 2H).

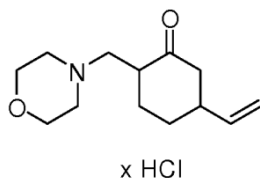
Etapa D. Diclorhidrato del ácido *rac*-(1*S*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil)ciclohexano-1-carboxílico.

El compuesto del título se preparó a partir de *rac*-(1*S*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-2-((dimetilamino)metil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexano-1-carboxamida (25 mg, 0.055 mmol), HCl_{ac} 6 N (10 mL) usando el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 17, etapa G. Se obtuvo un diastereoisómero individual como un sólido blanco (2.6 mg, 13%). ESI+MS: *m/z* = 255.0 (M-18)⁺. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 2.75 (dd, *J* = 12.9, 9.3 Hz, 1H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.60 (s, 6H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 1.86 - 1.78 (m, 2H), 1.73 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.47 - 1.40 (m, 1H), 1.38 - 1.22 (m, 4H), 1.01 - 0.90 (m, 1H), 0.72 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H).

Ejemplo 20. Diclorhidrato del ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(morfolinometil)ciclohexano-1-carboxílico



Etapa A. Clorhidrato de 2-(morfolinometil)-5-vinilciclohexan-1-ona.



A la solución de 3-vinilciclohexanona (1 g, 8.05 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se le añadió paraformaldehído (0.29 g, 9.68 mmol), morfolina (695 µL, 8.05 mmol) y HCl_(conc) (0.77 mL, 9.26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 3 h y luego a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó a presión reducida. El producto se usó en la

siguiente etapa sin purificación adicional. Se obtuvieron 1.8 g en forma de aceite naranja (mezcla de diastereoisómeros 4:1). Rendimiento: 86%.

ESI+MS: $m/z = 224.1$ ($M+1$)⁺; ESI-MS: $m/z = 222.8$ ($M-1$)⁻.

El diastereoisómero principal:

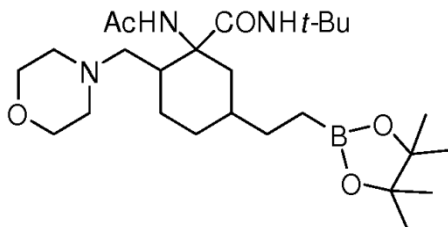
¹H RMN (700 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5.85 (ddd, $J = 17.0, 10.4, 5.9$ Hz, 1H), 5.08 - 4.96 (m, 2H), 3.96 - 3.84 (m, 6H), 3.57 - 3.49 (m, 1H), 3.44 - 3.31 (m, 1H), 3.18 (dq, $J = 11.1, 5.5$ Hz, 1H), 3.11 (tt, $J = 14.4, 8.9$ Hz, 1H), 3.05 (dt, $J = 9.6, 4.9$ Hz, 1H), 3.04 - 2.95 (m, 1H), 2.87 (dt, $J = 13.2, 4.1$ Hz, 1H), 2.43 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 2.37 (ddd, $J = 13.0, 6.0, 3.1$ Hz, 1H), 1.86 (dd, $J = 11.4, 3.1$ Hz, 1H), 1.65 - 1.55 (m, 1H), 1.43 (qd, $J = 13.1, 3.5$ Hz, 1H).

Etapa B. 1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(morfolinometil)-5-vinilciclohexano-1-carboxamida.



A una mezcla de clorhidrato de 2-(morfolinometil)-5-vinilciclohexan-1-ona (1.8 g, 8.07 mmol), acetato de amonio (2.4 g, 32.28 mmol), 2,2,2-trifluoroetanol (10 mL) isocianuro de *terc*-butilo (1.81 mL, 16.1 mmol) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ al 5%. Se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 50:1 a 10:1). Rendimiento: 1.65 g (56%); un sólido de color naranja (diastereoisómero individual). ESI+MS: $m/z = 366.2$ ($M+1$)⁺; ESI-MS: $m/z = 364.2$ ($M-1$)⁻. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 9.95 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 5.74 (ddd, $J = 17.1, 10.4, 6.5$ Hz, 1H), 5.03 - 4.86 (m, 2H), 3.74 (d, $J = 12.6$ Hz, 4H), 3.48 (dd, $J = 13.7, 10.1$ Hz, 1H), 3.24 (dt, $J = 13.4, 2.3$ Hz, 1H), 2.71 (s, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.26 - 2.16 (m, 2H), 2.13 - 2.07 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.83 (dtd, $J = 12.6, 4.2, 2.3$ Hz, 1H), 1.66 - 1.59 (m, 1H), 1.46 - 1.40 (m, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.18 (qd, $J = 13.1, 5.3$ Hz, 2H).

Etapa C. 1-Acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(morfolinometil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etilo)ciclohexano-1-carboxamida.

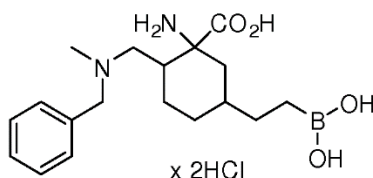


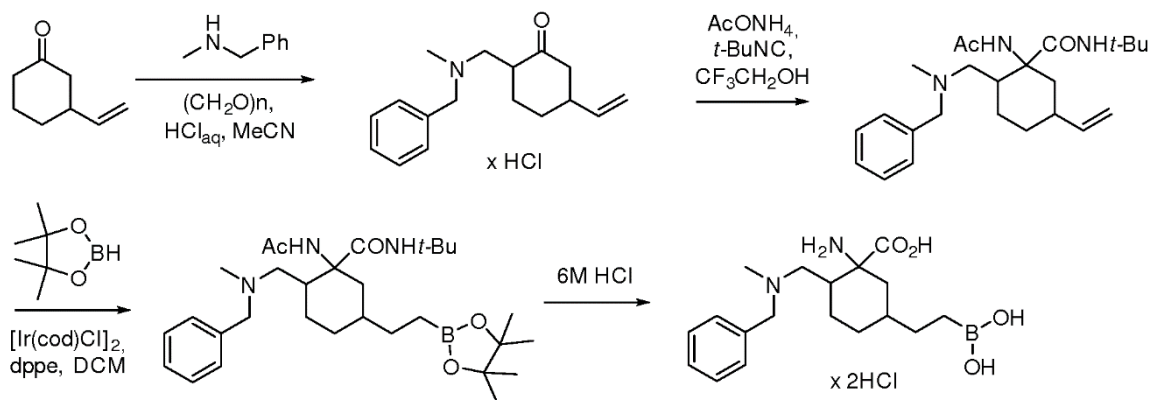
Una mezcla de dppe (32 mg, 0.08 mmol), dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio (I) (27 mg, 0.04 mmol) se disolvió en diclorometano desgasificado (10 mL) bajo argón. Por separado, se preparó una solución de 1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(morfolinometil)-5-vinilciclohexano-1-carboxamida (490 mg, 1.34 mmol) en diclorometano desgasificado (10 mL) y se añadió gota a gota pinacolborano (291 μ L, 2.01 mmol). Luego, la solución así preparada se agregó gota a gota a la mezcla mencionada anteriormente de dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio (I) y dppe en diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (diclorometano/acetona 40:1 a 5:1) para proporcionar 95 mg (14%) del producto deseado en forma de un aceite incoloro (diastereoisómero individual). ESI+MS: m/z = 494.7 ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo) δ 9.94 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 3.77 - 3.66 (m, 4H), 3.47 (dd, J = 13.7, 10.4 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.68 (s, 2H), 2.38 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.17 - 2.07 (m, 2H), 1.99 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 1.82 - 1.77 (m, 1H), 1.63 - 1.56 (m, 1H), 1.39 - 1.35 (m, 1H), 1.32 (s, 9H), 1.31 - 1.25 (m, 1H), 1.24 (s, 12H), 1.23-1.21 (m, 1H), 1.01 - 0.92 (m, 2H), 0.82 (ddd, J = 17.0, 10.9, 6.2 Hz, 1H), 0.72 (ddd, J = 16.0, 11.0, 5.5 Hz, 1H).

Etapla D. Diclorhidrato del ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(morfolinometil)ciclohexano-1-carboxílico.

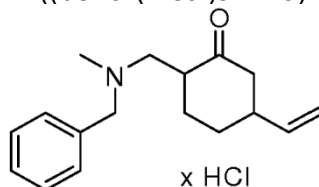
Se disolvió 1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(morfolinometil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexano-1-carboxamida (95 mg, 0.19 mmol) en HCl 4 M en dioxano (0.5 mL) y se trató con HCl_(ac) 6 M (2 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h. Luego la mezcla se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (0.1 -10% de acetonitrilo) para dar 6.7 mg (9%) de un producto deseado como una espuma incolora (diastereoisómero individual). ESI+MS: m/z = 315.1 ($M+1$)⁺; 297.1 ($M-18$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 4.30 (s, 4H), 3.76 – 3.67 (m, 1H), 3.65 (s, 4H), 3.62 – 3.48 (m, 1H), 2.60 – 2.53 (m, 1H), 2.48 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.30 - 2.10 (m, 3H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.71 - 1.50 (m, 3H), 1.33 - 1.21 (m, 1H), 1.11 – 1.05 (m, 2H).

Ejemplo 21. Diclorhidrato del ácido 1-amino-2-((bencil(metil)amino)metil)-5-(2-boronoetil)ciclohexano-1-carboxílico





Etapa A. Clorhidrato de 2-((bencil(metil)amino)metil)-5-vinilciclohexan-1-ona.

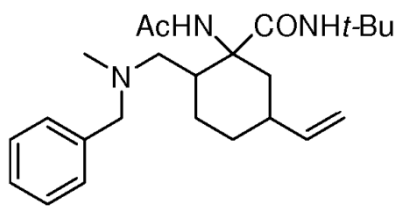


El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 20, etapa A, usando 3-vinilciclohexanona (1 g; 8.05 mmol), paraformaldehído (0.29 g; 9.68 mmol), *N*-bencilmetilamina (1.04 mL; 8.05 mmol), HCl_(conc) (0.77 mL; 9.26 mmol) y MeCN (10 mL). El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice usando DCM/MeOH (100:1 a 30:1). Rendimiento: 1.5 g (63%); goma beige (dr = 4:1).

El diastereoisómero principal:

ESI+MS: m/z = 258.2 ($M+H$)⁺, 280.2 ($M+Na$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, D₂O) δ 7.51 - 7.44 (m, 5H), 5.83 (ddd, J = 16.7, 10.4, 6.1 Hz, 1H), 5.04 - 4.97 (m, 2H), 4.39 - 4.24 (m, 2H), 3.45 (dd, J = 13.3, 9.7 Hz, 1H), 3.04 - 2.82 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.48 - 2.32 (m, 3H), 2.07 - 2.02 (m, 1H), 1.92 - 1.88 (m, 1H), 1.61 - 1.52 (m, 1H), 1.38 (qd, J = 13.0, 3.5 Hz, 1H).

Etapa B. 1-acetamido-2-((bencil(metil)amino)metil)-*N*-(*terc*-butil)-5-vinilciclohexano-1-carboxamida.



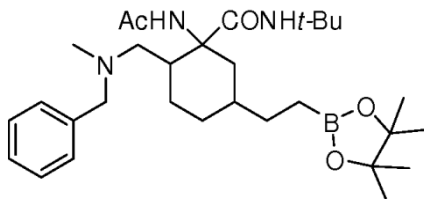
A una mezcla de clorhidrato de 2-((bencil(metil)amino)metil)-5-vinilciclohexan-1-

ona (1.39 g, 4.73 mmol), acetato de amonio (1.46 g, 18.9 mmol), 2,2,2-trifluoroetanol (4 mL) se añadió gota a gota isocianuro de *terc*-butilo (1.1 mL, 9.46 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla se concentró a presión reducida y luego se trató con NaHCO₃ acuoso al 5% (30 mL) y NaOH 1 M (10 mL). La mezcla resultante se lavó con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ al 5% (10 mL) y salmuera (20 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol (20:1). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se purificaron nuevamente utilizando DCM/acetona (20:1 a 1:1). Obteniendo 540 mg en forma de aceite de naranja. Rendimiento: 28% (dr = 2:1).

El diastereoisómero principal:

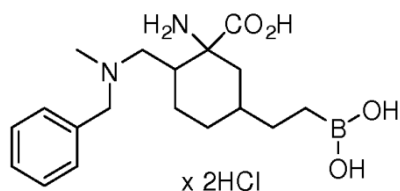
ESI+MS: $m/z = 400.3$ (M+H)⁺, 422.2 (M+Na)⁺. ¹H RMN (700 MHz, CDCl₃) δ 7.35 – 7.30 (m, 3H), 7.30 – 7.25 (m, 4H), 5.76 – 5.71 (m, 1H), 5.01 – 4.96 (m, 1H), 4.94 – 4.89 (m, 1H), 3.64 – 3.58 (m, 2H), 3.39 – 3.30 (m, 1H), 3.27 – 3.19 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.13 – 2.02 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.84 – 1.79 (m, 1H), 1.64 – 1.52 (m, 3H), 1.45 – 1.40 (m, 1H), 1.31 (s, 9 H).

Etapas C. 1-Acetamido-2-((bencil(metil)amino)metil)-*N*-(*terc*-butil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexano-1-carboxamida.

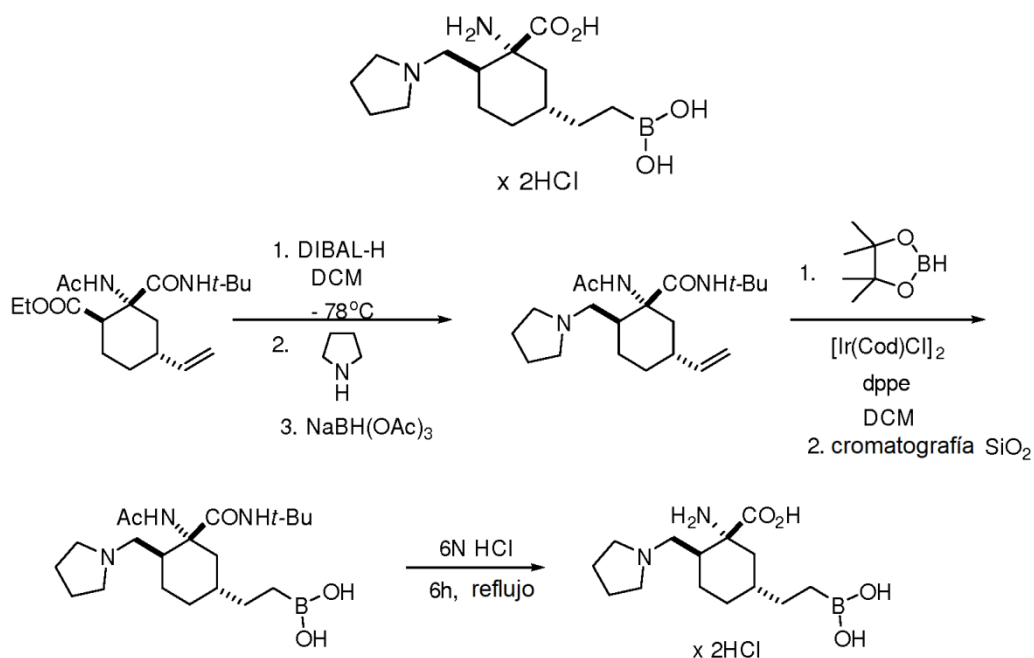


El compuesto del título se preparó a partir de clorhidrato de 1-acetamido-2-((bencil(metil)amino)metil)-*N*-(*terc*-butil)-5-vinilciclohexano-1-carboxamida (dr = 2:1, 620 mg, 1.42 mmol), utilizando el procedimiento descrito en el preparación del Ejemplo 20, etapa C. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/acetona 20:1 a 0:1). Rendimiento: 320 mg (43%, dr = 3:1); aceite marrón. El diastereoisómero principal: ESI+MS: $m/z = 528.2$ (M+H)⁺. ¹H RMN (700 MHz, CDCl₃) δ 9.94 (bs, 1H), 8.23 (bs, 1H), 7.34 – 7.31 (m, 2H), 7.29 – 7.28 (m, 1H), 7.27 – 7.25 (m, 2H), 5.73 (ddd, $J = 17.1, 10.4, 6.5$ Hz, 1H), 4.99 (dt, $J = 17.3, 1.5$ Hz, 1H), 4.94 – 4.90 (m, 1H), 3.64 – 3.59 (m, 2H), 3.39 – 3.34 (m, 1H), 3.26 – 3.22 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.20 – 2.16 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.84 – 1.80 (m, 1H), 1.65 – 1.60 (m, 1H), 1.44 – 1.40 (m, 1H), 1.36 – 1.33 (m, 5H), 1.31 (s, 9H), 1.26 (s, 12H), 1.19 – 1.15 (m, 2H).

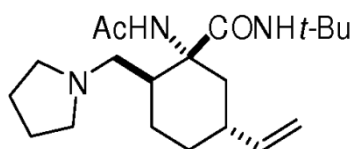
Etapas D. Diclorhidrato del ácido 1-amino-2-((bencil(metil)amino)metil)-5-(2-boronoetil)ciclohexano-1-carboxílico.



El compuesto del título se preparó a partir de 1-acetamido-2-((bencil(metil)amino)metil)-*N*-(*terc*-butil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexano-1-carboxamida (125 mg, 0.33 mmol; dr = 3:1), utilizando el procedimiento descrito en la preparación del Ejemplo 20, etapa D. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (1 - 20% de MeCN en agua). Rendimiento: 15 mg (15%; dr = 3:1); sólido blanco. El diastereoisómero principal: ESI+MS: m/z = 214.0 ($M-18+H$)⁺, 232.0 ($M+H$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, D₂O) δ 7.51 - 7.48 (m, 3H), 7.47 - 7.45 (m, 2H), 4.41 (bd, J = 12.4 Hz, 1H), 4.32 (bd, J = 12.2 Hz, 1H), 3.24 - 3.18 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.27 - 2.18 (m, 2H), 2.04 - 1.88 (m, 2H), 1.80 - 1.60 (m, 3H), 1.32 - 1.22 (m, 3H), 0.72 - 0.67 (m, 2H). **Ejemplo 22. Clorhidrato del ácido *rac*-(1*R*,2*S*,5)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)-ciclohexano-1-carboxílico**

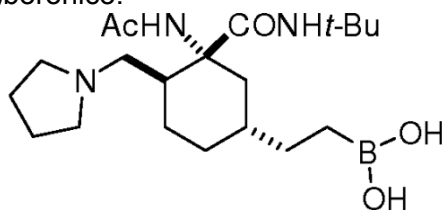


Etapa A. *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-Acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)-5-vinilciclohexano-1-carboxamida.



A una solución de *rac*-(1*R*,2*R*,4*R*)-2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-vinilciclohexano-1-carboxilato de etilo (Ejemplo 17, etapa C) (0.5 g, 1.48 mmol, 1 equiv.) en diclorometano seco (10 mL) se añadió gota a gota una solución de DIBAL-H (1M en DCM, 4.58 mL, 4.58 mmol, 3.1 equiv.) a -78°C bajo argón. La mezcla de reacción se agitó a -78°C y se controló por CCF (hexano:AcOEt 1:1). Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con ácido acético glacial (0.42 mL, 7.39 mmol, 5 equiv.) y se agitó a -78°C durante 10 min. Luego se añadió gota a gota pirrolidina (0.24 mL, 2.95 mmol, 2 equiv.) y se retiró el baño de enfriamiento. Después de 15 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro (1.25 g, 5.91 mmol, 4 equiv.) en porciones y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Después de este tiempo, la prueba de CCF (DCM:MeOH 9:1) reveló una conversión completa del aldehído generado *in situ*. La mezcla se diluyó con diclorometano y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ al 5% (20 mL) y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (elución en gradiente, DCM:MeOH 100:1 a 6:1) para dar el producto correspondiente como diastereoisómeros separables (rendimiento global 311 mg, 60%). ESI+MS: *m/z* = 350.2 (M+1)⁺. La *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)-5-vinilciclohexano-1-carboxamida deseada se aisló como un aceite incoloro (255 mg, 49%). ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 5.76 - 5.67 (m, 1H), 5.02 - 4.86 (m, 2H), 3.74 - 3.66 (m, 1H), 3.23 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 2.83 - 2.67 (m, 2H), 2.49 - 2.41 (m, 2H), 2.28 - 2.02 (m, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.83 - 1.77 (m, 4H), 1.57 - 1.51 (m, 3H), 1.44 - 1.39 (m, 1H), 1.34 (s, 9H), 1.28 - 1.23 (m, 1H).

Etapla B. Ácido *rac*-(2-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-acetamido-3-(*terc*-butilcarbamoil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclohexil)etil)borónico.



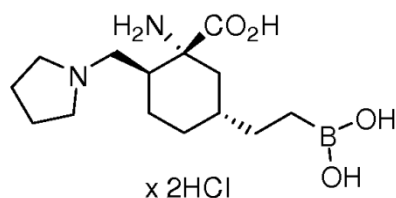
Una mezcla de dppe (13.67 mg, 0.0343 mmol, 0.06 equiv.) y dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio (I) (11.53 mg, 0.0172 mmol, 0.03 equiv.) en diclorometano (5 mL) se enjuaga con argón. Luego la solución de *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)-5-vinilciclohexano-1-carboxamida (200 mg, 0.57 mmol, 1 equiv.) y 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (205 µL, 1.32 mmol, 2.3 equiv.) en DCM (5 mL) se agregaron gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 mL) y se lavó con NaHCO₃ al 5% (30 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se

purificó por cromatografía en columna, en gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 30:1 a MeOH) para dar el producto deseado (126 mg, 56%) como un aceite incoloro. ESI+MS: $m/z = 396.25$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 3.72 - 3.68 (m, 1H), 3.26 - 3.21 (m, 1H), 2.74 - 2.66 (m, 2H), 2.47 - 2.40 (m, 2H), 2.15 - 2.09 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.81 - 1.75 (m, 5H), 1.61 - 1.51 (m, 7H), 1.33 (s, 9H), 1.01 - 0.91 (m, 2H).

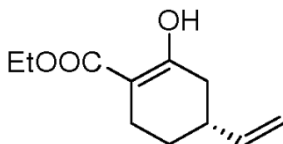
Etapa C. Diclorhidrato del ácido *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclohexano-1-carboxílico.

Una mezcla del ácido *rac*-(2-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-acetamido-3-(*tert*-butilcarbamoil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclohexil)etil)borónico (126 mg, 0.264 mmol) y HCl_{ac} 6 N (15 mL) se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de intercambio iónico en DOWEX® y luego por HPLC preparativa (0.1 - 10% de MeCN en agua) para dar (después de la acidificación y posterior liofilización) diclorhidrato del ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclohexano-1-carboxílico (50 mg, 51%) como un sólido blanco. ESI+MS: $m/z = 299.2$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 3.72 - 3.60 (m, 2H), 3.40 - 3.20 (m, 2H), 3.08 (dt, $J = 11.7, 8.1$ Hz, 1H), 2.98 (dt, $J = 11.3, 8.4$ Hz, 1H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 2H), 2.06 - 2.00 (m, 1H), 2.00 - 1.93 (m, 2H), 1.94 - 1.80 (m, 2H), 1.79 (dd, $J = 12.8, 3.3$ Hz, 1H), 1.75 - 1.70 (m, 1H), 1.35 - 1.25 (m, 2H), 1.21 (t, $J = 12.7$ Hz, 1H), 0.92 (qd, $J = 13.3, 12.9, 3.5$ Hz, 1H), 0.76 - 0.69 (m, 2H).

Ejemplo 23. Diclorhidrato del ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)-ciclohexano-1-carboxílico (enantioméricamente enriquecido).



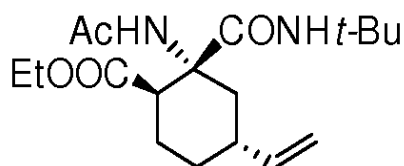
Etapa A. Etil (+)-(4*R*)-4-etenil-2-hidroxiciclohex-1-eno-1-carboxilato (enantioméricamente enriquecido).



A un matraz de fondo redondo de 100 mL se agregaron $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (178 mg, 0.36 mmol), (R)-BINAP (247 mg, 0.396 mmol) y trifluoroborato de potasio y vinilo (3.21 g, 0.024 mol). El matraz se enjuagó con argón varias veces se añadió 1,4-dioxano (25 mL), trietilamina (5 mL, 0.036 mol) y agua (12.5 mL) y se desgasificó. Después de agitar la mezcla resultante durante 10 minutos a temperatura ambiente, se añadió 2-oxociclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo (Ejemplo

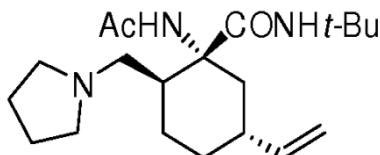
17, etapa A) (2.0 g, 0.012 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 96 h. Las capas se separaron. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (2 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl acuoso 0.5 M (20 mL) y salmuera (30 mL), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando hexano/AcOEt (100:1 a 50:1) para proporcionar 0.60 g (25%) del producto deseado en forma de un aceite amarillo. ESI+MS: $m/z = 350.2 (M+1)^+$. $[\alpha]_D = +32.63$ ($c = 0.8$ en CHCl_3). ^1H RMN (700 MHz, cloroformo- d) δ 5.91 - 5.70 (m, 1H), 5.16 - 4.90 (m, 2H), 4.22 (qd, $J = 7.1, 0.5$ Hz, 2H), 2.45 - 2.30 (m, 3H), 2.24 - 2.12 (m, 2H), 1.89 - 1.74 (m, 1H), 1.45 - 1.18 (m, 5H).

Etapa B. (1*R*,2*R*,4*R*)-2-acetamido-2-(*tert*-butilcarbamoil)-4-vinilciclohexano-1-carboxilato de etilo (88% ee.).



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 17, etapa C utilizando etil (+)-(4*R*)-4-etenil-2-hidroxyciclohex-1-eno-1-carboxilato (0.5 g; 2.55 mmol) enantioméricamente enriquecido, acetato de amonio (0.79 g, 10.2 mmol), 2,2,2-trifluoroetanol (2 mL) e isocianuro de *tert*-butilo (0.58 mL; 5.1 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando hexano/AcOEt (30:1 a 5:1) para dar 300 mg (35%) del producto deseado como un sólido blanco. ESI+MS: $m/z = 339.1 (M+1)^+$, 361.1 ($M+\text{Na}$) $^+$. ^1H RMN (700 MHz, cloroformo- d) δ 8.10 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.72 (ddd, $J = 17.0, 10.4, 6.4$ Hz, 1H), 5.03 - 4.91 (m, 2H), 4.20 (ddq, $J = 59.5, 10.8, 7.1$ Hz, 2H), 3.29 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 2.28 (dd, $J = 12.4, 4.4$ Hz, 1H), 2.14 (dq, $J = 11.6, 4.2, 3.6$ Hz, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.85 - 1.80 (m, 1H), 1.33-1.30 (m, 13H), 1.10 (qd, $J = 13.2, 4.4$ Hz, 1H).

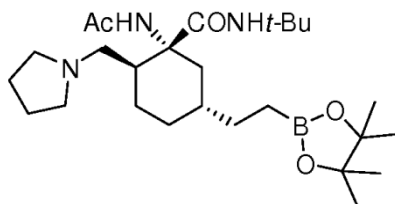
Etapa C. (1*R*,2*S*,5*R*)-1-Acetamido-*N*-(*tert*-butil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)-5-vinilciclohexano-1-carboxamida (enantioméricamente enriquecido).



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 22, etapa A, utilizando (1*R*,2*R*,4*R*)-2-acetamido-2-(*tert*-butilcarbamoil)-4-vinilciclohexano-1-carboxilato de etilo (200 mg; 0.59 mmol), DIBAL-H (1M en DCM, 1.83 mL, 1.83 mmol), ácido acético glacial (169

μL , 2.95 mmol), pirrolidina (98 μL , 1.18 mmol, 2 equiv.), triacetoxiborohidruro (0.50 g, 2.36 mmol), DCM (3 mL). Elaboración: la mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 mL) y se lavó con NaOH 1 M (2 x 5 mL) y salmuera (10 mL). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando DCM/MeOH (100:1 a 10:1) para dar 147 mg (71%) del producto deseado en forma de un aceite incoloro. ^1H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 5.76 - 5.67 (m, 1H), 5.02 - 4.86 (m, 2H), 3.74 - 3.66 (m, 1H), 3.23 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.83 - 2.67 (m, 2H), 2.49 - 2.41 (m, 2H), 2.28 - 2.02 (m, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.83 - 1.77 (m, 4H), 1.57 - 1.51 (m, 3H), 1.44 - 1.39 (m, 1H), 1.34 (s, 9H), 1.28 - 1.23 (m, 1H).

Etapa D. (1*R*,2*S*,5*R*)-1-Acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexano-1-carboxamida (Enantioméricamente enriquecido).



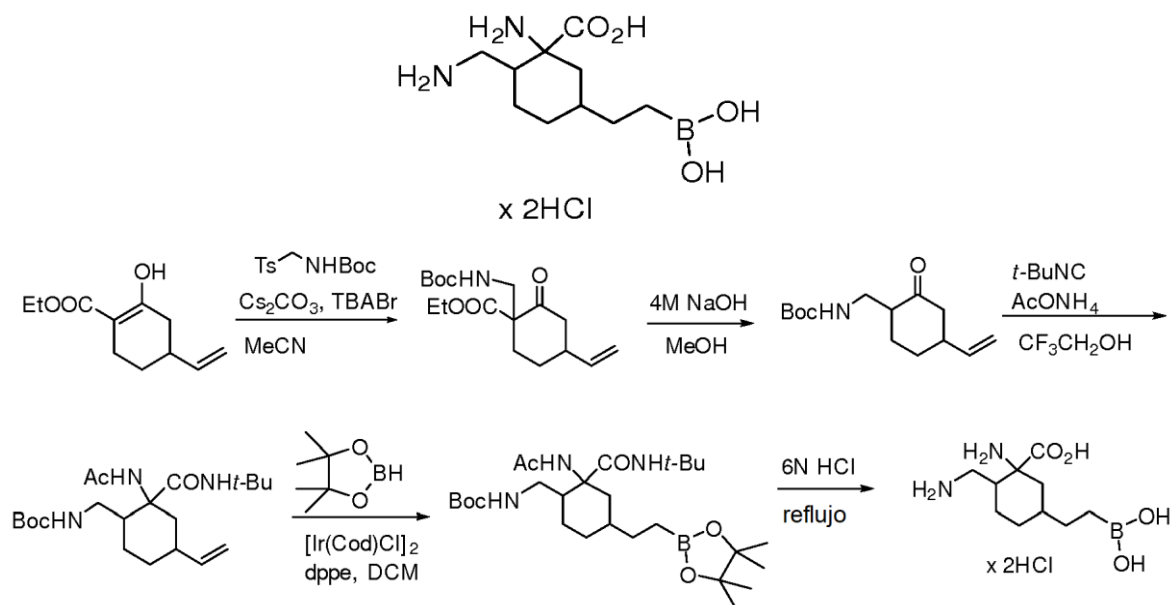
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 22, etapa B, usando (1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)-5-vinilciclohexano-1-carboxamida (114 mg; 0.33 mmol), dppe (8 mg, 0.02 mmol) y dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno) diiridio (I) (6.7 mg, 0.01 mmol), un 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (71 μL , 0.49 mmol), DCM (1.5 mL). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando DCM/acetona (30:1 a 1:1) para dar 93 mg (59%) del producto deseado en forma de un aceite amarillo pálido. ESI+MS: m/z = 478.4 ($M+1$)⁺. ^1H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 3.72 - 3.68 (m, 1H), 3.26 - 3.21 (m, 1H), 2.74 - 2.66 (m, 2H), 2.47 - 2.40 (m, 2H), 2.15 - 2.09 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.81 - 1.75 (m, 5H), 1.61 - 1.51 (m, 7H), 1.33 (s, 9H), 1.27 (s, 12H), 1.01 - 0.91 (m, 2H).

Etapa E. Diclorhidrato del ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclohexano-1-carboxílico (enantioméricamente enriquecido).

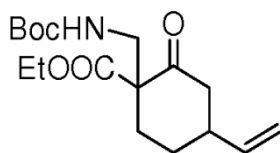
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 22, etapa C, utilizando (1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) etil) ciclohexano-1-carboxamida (85 mg; 0.178 mmol), HCl_{ac} 6 N (5 mL). El producto bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico en DOWEX® y luego por HPLC preparativa (0.1 - 1% MeCN en agua, seguido de acidificación con HCl 6M y posterior liofilización) para dar 20 mg de Diclorhidrato del ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclohexano-1-carboxílico (27%) como un sólido blanco. ESI+MS: m/z = 299.2 ($M+1$)⁺. $[\alpha]_D^{25}$ = -0.5 (c = 0.238 en H₂O). ^1H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 3.72 - 3.60 (m, 2H), 3.40 -

3.20 (m, 2H), 3.08 (dt, $J = 11.7, 8.1$ Hz, 1H), 2.98 (dt, $J = 11.3, 8.4$ Hz, 1H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 2H), 2.06 - 2.00 (m, 1H), 2.00 - 1.93 (m, 2H), 1.94 - 1.80 (m, 2H), 1.79 (dd, $J = 12.8, 3.3$ Hz, 1H), 1.75 - 1.70 (m, 1H), 1.35 - 1.25 (m, 2H), 1.21 (t, $J = 12.7$ Hz, 1H), 0.92 (qd, $J = 13.3, 12.9, 3.5$ Hz, 1H), 0.76 - 0.69 (m, 2H).

Ejemplo 24. Diclorhidrato del ácido 1-amino-2-(aminometil)-5-(2-boronoetil)ciclohexano-1-carboxílico



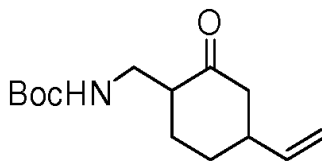
Etapa A. 1-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-oxo-4-vinilciclohexano-1-carboxilato de etilo.



A la mezcla de 4-etenil-2-hidroxiciclohex-1-eno-1-carboxilato (1.0 g, 5.1 mmol), *N*-Boc-(tosilmetil)amina (1.45 g, 0.51 mmol) y CS_2CO_3 (5.31 g, 16.3 mmol) en acetonitrilo se añadió TBABr (0.16 g, 0.51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de este tiempo, la reacción se repartió entre agua (25 mL) y AcOEt (30 mL). Las capas se separaron. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 20 mL) y salmuera (1 x 20 mL), se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío. El producto deseado se obtuvo como un aceite marrón (1.65 g, 99%). ESI+MS: $m/z = 348.1$ ($\text{M}+\text{Na}^+$), 226.1 ($\text{M}-\text{Boc}+1$) $^+$. ^1H RMN (700 MHz, cloroformo- d) δ 5.80 - 5.72 (m, 1H), 5.11 - 5.01 (m, 2H), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.57 (dd, $J = 14.0, 6.5$ Hz, 1H),

3.50 (dd, $J = 13.9, 6.8$ Hz, 1H), 2.68 - 2.55 (m, 1H), 2.51 - 2.45 (m, 1H), 1.94 - 1.79 (m, 2H), 1.55 (s, 1H), 1.50 - 1.44 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.31 - 1.25 (m, 4H).

Etapla B. *tert*-butil ((2-oxo-4-vinilciclohexil)metil)carbamato.



La mezcla de 1-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-oxo-4-vinilciclohexano-1-carboxilato (0.59 g, 1.90 mmol), metanol (10 mL) y solución acuosa 4 M de NaOH (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de este tiempo, se evaporó el metanol y el residuo se lavó con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (elución en gradiente: hexano/AcOEt 10:1 7:1) para dar el producto como una mezcla de diastereoisómeros (rendimiento total 452 mg, 94%). ESI+MS: $m/z = 276.12$ ($\text{M}+\text{Na}^+$), 154.0 ($\text{M}-\text{Boc}+1^+$). El diastereoisómero principal se aisló como un aceite incoloro (357 mg, 74%) y se usó en la siguiente etapa. ^1H RMN (700 MHz, cloroformo- d) 5.80 (ddd, $J = 17.0, 10.4, 6.3$ Hz, 1H), 5.07 - 5.00 (m, 2H), 3.34 - 3.27 (m, 1H), 2.68 - 2.55 (m, 1H), 3.20 - 3.15 (m, 1H), 2.55 - 2.48 (m, 1H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.25 - 2.17 (m, 1H), 2.12 (ddd, $J = 12.9, 5.9, 3.2$ Hz, 1H), 2.00 - 1.94 (m, 1H), 1.63 - 1.57 (m, 1H), 1.45 - 1.43 (m, 10H).

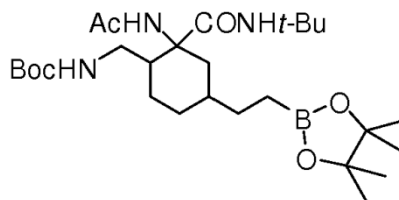
Etapla C. *tert*-Butil ((2-acetamido-2-(*tert*-butilcarbamoil)-4-vinilciclohexil)metil)carbamato.



A la solución agitada de *tert*-butil ((2-oxo-4-vinilciclohexil)metil)carbamato (357 mg, 1.41 mmol, 1 equiv.) y acetato de amonio (434 mg, 5.64 mmol, 4 equiv.) en 2,2,2-trifluoroetanol (1 mL) se añadió gota a gota isocianuro de *tert*-butilo (317 μL , 2.82 mmol, 2 equiv.) mediante una jeringa y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 30 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (elución en gradiente, hexano/AcOEt 10:1 a 1:2) para dar el producto correspondiente en forma de una

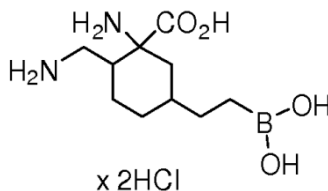
mezcla de diastereoisómeros (rendimiento global: 555 mg, 99%). ESI+MS: $m/z = 418.1$ ($M+Na$)⁺, 296.1 ($M-Boc+1$)⁺. El diastereoisómero principal se aisló como un aceite incoloro (300 mg, 54%) y se usó en la siguiente etapa. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 5.73 (ddd, $J = 17.1, 10.4, 6.5$ Hz, 1H), 5.03 - 4.91 (m, 2H), 3.22 - 3.15 (m, 1H), 2.99 - 2.91 (m, 1H), 2.18- 2.03 (m, 5H), 1.56 - 1.54 (m, 1H) 1.47 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 1.31 - 1.26 (m, 3H), 1.18 - 1.07 (m, 2H).

Etapa D. *tert*-Butil ((2-acetamido-2-(*tert*-butilcarbamoyl)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexil)metil)carbamato.



Una mezcla de dppe (18.1 mg, 0.045 mmol) y dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno) diiridio (I) (15.3 mg, 0.023 mmol) en diclorometano (5 mL) se enjuaga con argón. Luego la solución de *tert*-butil ((2-acetamido-2-(*tert*-butilcarbamoyl)-4-vinilciclohexil)metil)carbamato (300 mg, 0.758 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (253 μ L, 1.744 mmol) en DCM (5 ml) se añadió gota a gota (enjuagado con argón). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna, en gel de sílice ($CH_2Cl_2/MeOH$ 100:1) para dar el producto deseado (390 mg, 98%) en forma de un aceite incoloro. ESI+MS: $m/z = 546.2$ ($M+Na$)⁺, 424.2 ($M-Boc+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 3.46 (dd, $J = 15.5, 6.5$ Hz, 1H), 3.16 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.98-2.91 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.59-1.57 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.35-1.32 (m, 1H), 1.31 (s, 9H), 1.30 - 1.26 (m, 2H), 1.24 (s, 12H), 0.95 (t, $J = 12.9$ Hz, 1H), 0.90 - 0.79 (m, 2H), 0.76 - 0.70 (m, 1H).

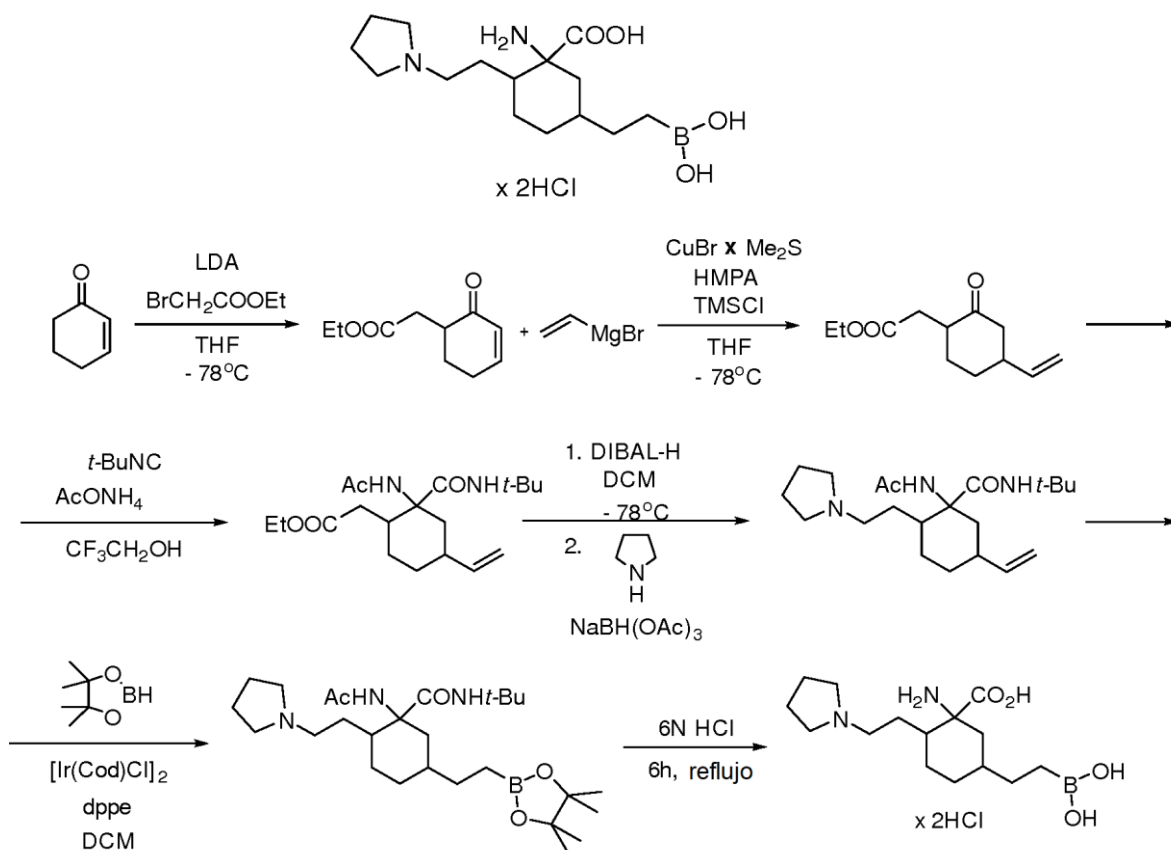
Etapa E. Diclorhidrato del ácido 1-amino-2-(aminometil)-5-(2-boronoetil)ciclohexano-1-carboxílico.



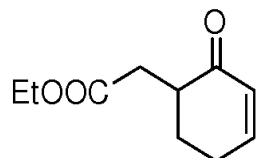
Una mezcla de *tert*-butil ((2-acetamido-2-(*tert*-butilcarbamoyl)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexil)metil)carbamato (100 mg, 0.19 mmoles) y HCl_{ac} 6 N (5 mL) se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía por intercambio iónico en DOWEX® y luego por HPLC preparativa (0.1 - 1% MeCN en agua) para dar el producto deseado (20 mg, 33%) como un sólido

blanco. ESI+MS: $m/z = 245.15$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 3.29 (dd, $J = 13.1$, 3.0 Hz, 1H), 2.90 (dd, $J = 13.1$, 10.7 Hz, 1H), 2.25 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 2.03 - 1.99 (m, 1H), 1.94 - 1.87 (m, 2H), 1.75 - 1.63 (m, 2H), 1.34 - 1.25 (m, 3H), 0.97 - 0.88 (m, 1H), 0.76 - 0.70 (m, 2H).

Ejemplo 25. Diclorhidrato del ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etil) ciclohexano-1-carboxílico



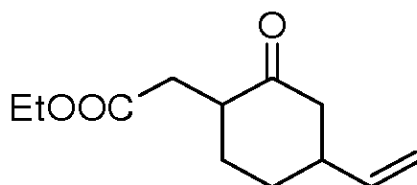
Etapa A. 2-(2-oxociclohex-3-en-1-il) acetato de etilo.



El compuesto del título se preparó a partir de 2-ciclohexen-1-ona usando el método de la literatura (K. F. Podraza, R. L. Bassfield, *J. Org. Chem.*, 54, **1989**, 5919-5922). A una solución de LDA 2M en THF (28.4 mL, 56.8 mmol, 1.1 equiv.) a -78°C se añadió gota a gota una solución de 2-ciclohexen-1-ona (4.93 mL, 51.0 mmol, 1 equiv.) en THF (10 mL) bajo argón. La solución se agitó durante 15 minutos y luego se añadió gota a gota una solución de bromoacetato de etilo (6.81 mL, 61.2 mmol, 1.2 equiv.) en THF (10 mL) y la mezcla de reacción

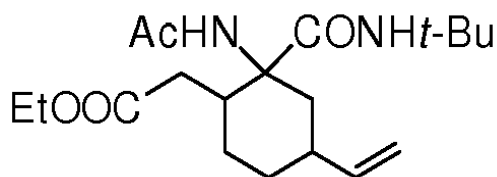
resultante se agitó durante 2 horas a -78°C . Luego, la mezcla se diluyó con éter dietílico y se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl . La mezcla se dejó calentar a aproximadamente 0°C y la capa acuosa se extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución saturada de NH_4Cl y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (elución en gradiente, hexano/ AcOEt 10:1 a 5:1) para dar el producto deseado (5.8 g, 62%) como un líquido amarillo. ^1H RMN (700 MHz, cloroformo- d) δ 6.93 (dddd, $J = 9.7, 5.5, 2.4, 1.4$ Hz, 1H), 5.99 (ddd, $J = 10.0, 2.9, 1.1$ Hz, 1H), 4.18 - 4.04 (m, 2H), 2.90 - 2.77 (m, 2H), 2.51 - 2.35 (m, 2H), 2.27 - 2.19 (m, 1H), 2.10 (dtdd, $J = 13.1, 4.7, 2.5, 1.5$ Hz, 1H), 1.79 (tdd, $J = 13.3, 11.3, 5.1$ Hz, 1H), 1.23 (dt, $J = 8.9, 7.2$ Hz, 3H).

Etapas B. 2-(2-oxo-4-vinilciclohexil)acetato de etilo.



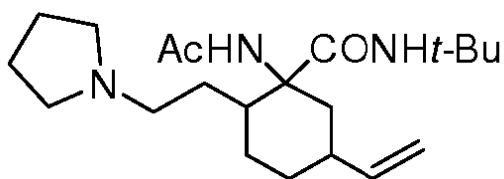
Se añadió gota a gota una solución de bromuro de vinilmagnesio (1 M en THF) (33 mL, 33 mmol, 2 equiv.) y HMPA (13 mL) a una suspensión de $\text{CuBr} \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (0.51 g, 2.47 mmol, 0.15 equiv.) en THF seco (60 mL) a -78°C durante 15 min bajo argón. Después de agitar a -78°C durante 15 min, una solución de 2-(2-oxociclohex-3-en-1-il) acetato de etilo (3.0 g, 16.5 mmol, 1.0 equiv.) y TMSCl (10.5 mL, 82.5 mmol, 5 equiv.) en THF seco (30 mL) se añadió gota a gota durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 h. Luego, la mezcla se inactivó con NH_4Cl saturado (100 mL) y se extrajo con AcOEt (3x 100 mL). Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexano/ AcOEt 10:1) para dar el producto deseado (rendimiento global 2.06 g, 59%) como una mezcla de diastereoisómeros. El diastereoisómero principal se aisló como un líquido incoloro y se usó en la siguiente etapa. Rendimiento: 1.45 g. ^1H RMN (700 MHz, cloroformo- d) δ 5.76 (ddd, $J = 17.0, 10.4, 6.3$ Hz, 1H), 5.02 - 4.92 (m, 2H), 4.09 (qd, $J = 7.1, 4.4$ Hz, 2H), 2.85 - 2.68 (m, 2H), 2.48 - 2.34 (m, 2H), 2.22 (td, $J = 12.8, 1.0$ Hz, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 2H), 1.91 (ddd, $J = 12.4, 5.9, 2.9$ Hz, 1H), 1.62 - 1.52 (m, 1H), 1.41 (qd, $J = 13.1, 3.5$ Hz, 1H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

Etapas C. 2-(2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-vinilciclohexil)acetato de etilo.



A la solución agitada de 2-(2-oxo-4-vinilciclohexil)acetato de etilo (1.45 g, 6.90 mmol, 1 equiv.) y acetato de amonio (2.13 g, 27.6 mmol, 4 equiv.) en 2,2,2-trifluoroetanol (3 mL) se añadió isocianuro de *terc*-butilo (1.50 mL, 13.8 mmol, 2 equiv.) mediante una jeringa y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (elución en gradiente, hexano/AcOEt 8:1 a 2:1) para obtener el producto correspondiente como una mezcla de diastereoisómeros (rendimiento total 1.81 g, 74%) ESI+MS: $m/z = 353.2$ ($M+1$)⁺, 375.1 ($M+\text{Na}$)⁺. El diastereoisómero principal se aisló como un sólido blanco y se usó en la siguiente etapa. Rendimiento: 1.60 g. ^1H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.06 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.71 (dddd, $J = 17.1, 10.6, 6.4, 4.6$ Hz, 1H), 5.00 - 4.87 (m, 2H), 4.22 - 4.06 (m, 2H), 3.13 - 2.98 (m, 2H), 2.53 (dd, $J = 16.8, 3.4$ Hz, 1H), 2.49 - 2.37 (m, 1H), 2.28 - 2.15 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.94 - 1.74 (m, 2H), 1.67 - 1.57 (m, 1H), 1.32 (s, 9H), 1.28 (td, $J = 7.1, 6.1$ Hz, 3H), 1.23 - 1.12 (m, 2H).

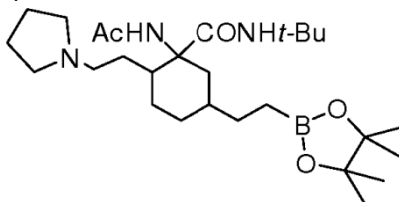
Etapa D. 1-Acetamido-N-(*terc*-butil)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-5-vinilciclohexano-1-carboxamida.



A una solución de 2-(2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoyl)-4-vinilciclohexil)acetato de etilo (0.71 g, 2.0 mmol, 1 equiv.) en diclorometano seco (15 mL), se añadió gota a gota una solución de DIBAL-H (1M en DCM, 6.2 mL, 6.2 mmol, 3.1 equiv.) a -78°C bajo argón. La reacción se agitó a -78°C y se monitoreó por CCF (hexano:AcOEt 1:1). Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con ácido acético glacial (0.57 mL, 10.0 mmol, 5 equiv.) y se agitó a -78°C durante 10 min. Luego se añadió gota a gota pirrolidina (0.33 mL, 4.0 mmol, 2 equiv.) y se retiró el baño de enfriamiento. Después de 15 min se añadió triacetoxiborohidruro en porciones (1.70 g, 8.0 mmol, 4 equiv.) y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después de este tiempo, la prueba de CCF (DCM: MeOH 9:1) reveló una conversión completa del aldehído generado *in situ*. La mezcla se diluyó con diclorometano y la capa orgánica se lavó con NaOH 1 N y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (elución en gradiente, DCM:MeOH 20:1 a 5:1) para dar el producto correspondiente como un sólido blanco.

Rendimiento: 0.176 g, (25%). ESI+MS: $m/z = 364.3$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 5.73 (ddd, $J = 17.1, 10.4, 6.5$ Hz, 1H), 5.03 - 4.87 (m, 2H), 3.26 - 3.11 (m, 1H), 2.85 - 2.55 (m, 4H), 2.30 - 2.11 (m, 2H), 2.00 - 1.74 (m, 8H), 1.70 - 1.52 (m, 4H), 1.46 - 1.40 (m, 1H), 1.34 (s, 9H), 1.30 - 1.25 (m, 1H), 1.14 - 1.06 (m, 2H).

Etapas E. 1-Acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-il)etil)ciclohexano-1-carboxamida.

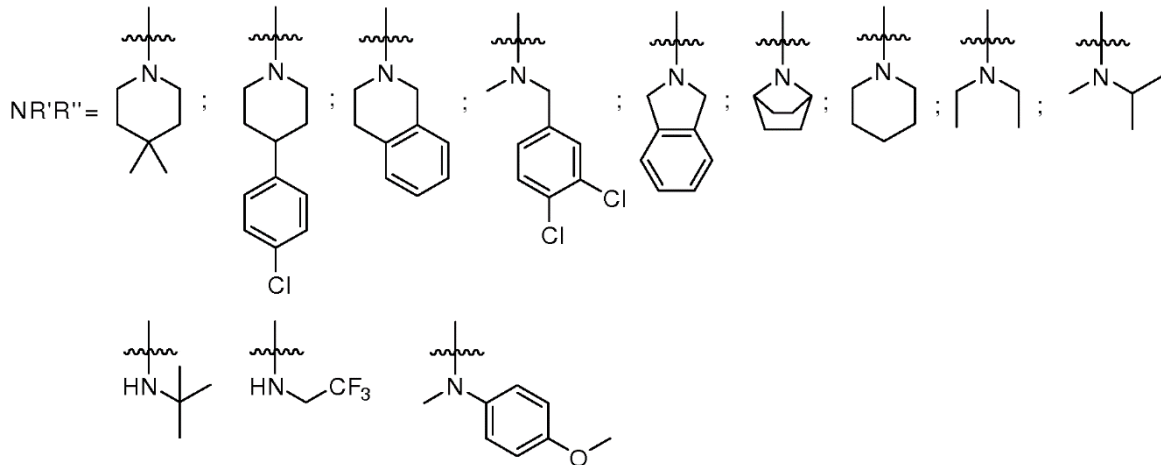
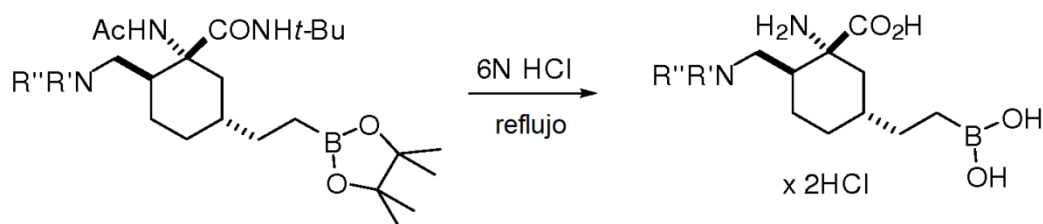
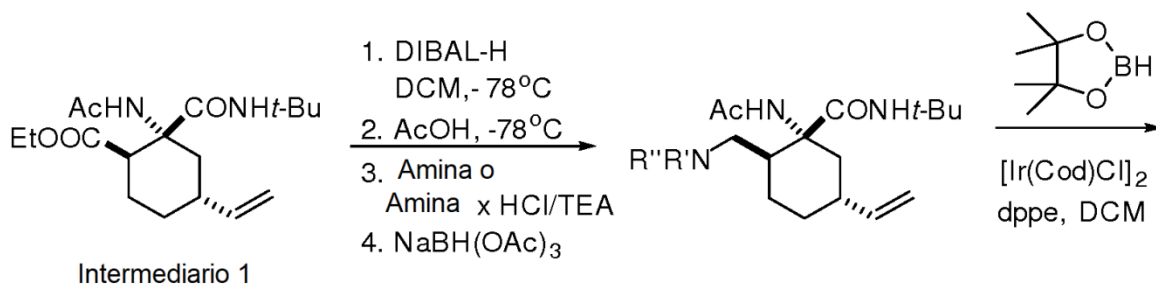


Una mezcla de dppe (6.2 mg, 0.0156 mmol, 0.06 equiv.) y de dicloruro bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio (I) (5.2 mg, 0.0078 mmol, 0.03 equiv.) en diclorometano (1 mL) se enjuaga con argón (burbujeo). A continuación, la solución de 1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-5-vinilciclohexano-1-carboxamida (94 mg, 0.26 mmol, 1 equiv.) y 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (75 μ L, 0.52 mmol, 2 equiv.) se añadió gota a gota en DCM (1 mL) (enjuagado con argón). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 mL) y se lavó con NaHCO₃ al 5% (20 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna, en gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 20:1 a 5:1) para proporcionar un producto correspondiente (62 mg, 49%) como un aceite incoloro. ESI+MS: $m/z = 492.4$ ($M+1$)⁺, 410,3 (M -Pin)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 3.22 - 3.15 (m, 1H), 2.66 - 2.54 (m, 4H), 2.12 - 2.05 (m, 2H), 1.98 - 1.72 (m, 10H), 1.70 - 1.54 (m, 6H), 1.44 - 1.38 (m, 1H), 1.32 (s, 9H), 1.24 (s, 12H), 1.17 - 1.11 (m, 1H), 0.95 - 0.89 (m, 2H).

Etapas F. Diclorhidrato del ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico.

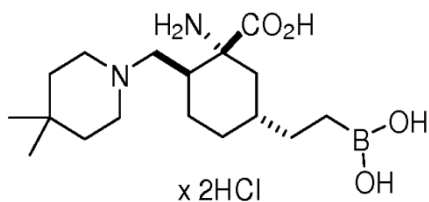
Una mezcla de 1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexano-1-carboxamida (62 mg, 0.126 mmol) y HCl_{ac} 6 N (10 mL) se calentaron a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de intercambio iónico en DOWEX® y luego por HPLC preparativa (0.1 - 10% de MeCN en agua) para dar (después de la acidificación con HCl 6 M y posterior liofilización) 5.2 mg (11%) del producto deseado como una película incolora. ESI+MS: $m/z = 313.3$ ($M+1$)⁺, ESI-MS: $m/z = 311.1$ ($M-1$)⁻. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 3.64-3.65 (m, 2H), 3.31 (td, $J = 12.4, 4.7$ Hz, 1H), 3.12 (td, $J = 12.3, 5.1$ Hz, 1H), 3.05 - 2.96 (m, 2H), 2.19-2.13 (m, 1H), 2.11-2.04 (m, 2H), 1.98-1.89 (m, 3H), 1.87-1.76 (m, 3H), 1.67-1.57 (m,

2H), 1.54-1.46 (m, 1H), 1.32-1.24 (m, 2H), 1.22-1.15 (m, 1H), 0.90-0.81 (m, 1H), 0.75-0.68 (m, 2H).

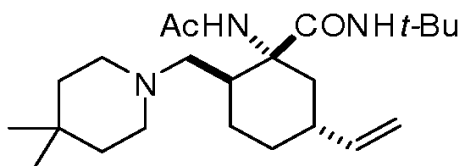


Ruta sintética general para los ejemplos 26-37.

Ejemplo 26. Clorhidrato del ácido *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((4,4-dimetilpiperidin-1-il)metil)ciclohexanocarboxílico

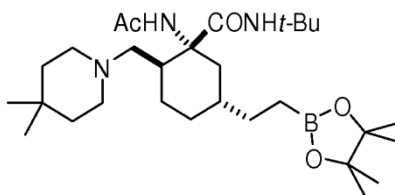


Etapa A. (1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-2-((4,4-dimetilpiperidin-1-il)metil)-5-vinilciclohexanocarboxamida



A una solución de *rac*-(1*R*,2*R*,4*R*)-2-acetamido-2-(*tert*-butilcarbamoil)-4-vinilciclohexano-1-carboxilato de etilo (Intermediario 1, 400 mg, 1.18 mmol, 1 equiv.) diclorometano seco, se añadió gota a gota (30 mL) una solución de DIBAL-H 1M en DCM (3.66 mL, 3.66 mmol, 3.1 equiv.) a -78°C bajo argón. La mezcla de reacción se agitó a -78°C y se monitoreo por CCF (hexano: AcOEt 1:1). Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con ácido acético glacial (0.34 mL, 5.90 mmol, 5 equiv.) y se agitó a -78°C durante 10 min. Luego, se añadió gota a gota una solución de clorhidrato de 4,4-dimetilpiperidina (441 mg, 2.96 mmol, 2.5 equiv.) y TEA (0.41 mL, 2.96 mmol, 2.5 equiv.) en 10 mL de DCM y se retiró el baño de enfriamiento. Después de 15 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1.0 g, 4.72 mmol, 4 equiv.) en porciones y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y luego se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con diclorometano y la capa orgánica se lavó con NaOH 1 N y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM: MeOH 20:1) para dar el producto correspondiente como un diastereoisómero individual (310 mg, 64%, aceite amarillo pálido). ESI+MS: *m/z* = 392.35 (*M*+1)⁺, ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 10.44 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 5.72 (ddd, *J* = 17.1, 10.4, 6.5 Hz, 1H), 5.04 - 4.83 (m, 2H), 3.40 - 3.35 (m, 1H), 3.25 - 3.20 (m, 1H), 2.38 - 2.05 (m, 4H), 1.96 (s, 3H), 1.61 - 1.45 (m, 2H), 1.42 - 1.33 (m, 8H), 1.32 (s, 9H), 1.19 - 1.12 (m, 2H), 0.93 (s, 6H).

Etapa B. (1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-2-((4,4-dimetilpiperidin-1-il)metil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida



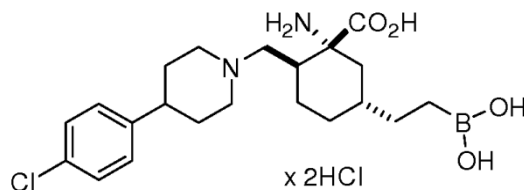
Una mezcla de dppe (18.3 mg, 0.046 mmol, 0.06 equiv.) y dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio(I) (15.4 mg, 0.023 mmol, 0.03 equiv.) en diclorometano (3 mL) se enjuaga con argón (burbujeo). Posteriormente, la solución preparada por separado de 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0.22 mL, 1.53 mmol, 2 equiv.) y *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-2-((4,4-dimetilpiperidin-1-il)metil)-5-vinilciclohexanocarboxamida (300 mg, 0.76 mmol, 1 equiv.)

se añadió sucesivamente en 3 mL de CH₂Cl₂ seco a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura durante la noche. Después de ese tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO₃ al 5%. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente, DCM/MeOH 30:1 a 9:1) para dar el producto correspondiente como un diastereoisómero individual (230 mg, 58%, aceite amarillo pálido). ESI+MS: m/z = 520.5 (M+1)⁺, ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 10.43 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 3.52 - 3.46 (m, 1H), 3.43 - 3.37 (m, 1H), 3.20 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 2.44 - 1.98 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.41-1.30 (m, 6H), 1.31 (s, 9H), 1.28 - 1.23 (m, 4H), 1.23 (s, 12H), 1.21 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 0.93 (s, 6H), 0.90-0.84 (m, 2H), 0.83 - 0.68 (m, 2H).

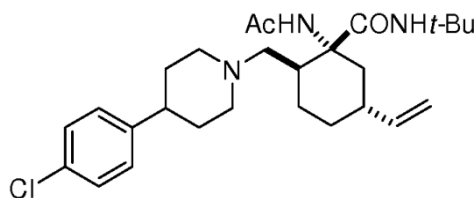
Etapa C. Diclorhidrato del ácido *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((4,4-dimetilpiperidin-1-il)metil)ciclohexanocarboxílico

Una mezcla de *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-((4,4-dimetilpiperidin-1-il)metil)-5-(2-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida (100 mg, 0.19 mmol, 1 equiv.) y HCl_{ac} 6 N (15 mL) se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en resina de intercambio iónico DOWEX (eluyente amoniac 0.1 N en agua) para dar (después de la acidificación con HCl 6N y posterior liofilización) un producto como un diastereoisómero individual (28.9 mg, 44%, sólido blanco). ESI+MS: m/z = 341.35 (M+1)⁺, ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 3.58 - 3.43 (m, 2H), 3.42 - 3.35 (m, 1H), 3.27 - 3.14 (m, 2H), 3.12 - 3.05 (m, 1H), 2.33 - 2.27 (m, 1H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 2.01 - 1.87 (m, 3H), 1.83 - 1.74 (m, 2H), 1.73 - 1.66 (m, 3H), 1.42 - 1.30 (m, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.04 - 0.96 (m, 1H), 0.85 - 0.78 (m, 2H).

Ejemplo 27. Diclorhidrato del ácido *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)metil)ciclohexanocarboxílico

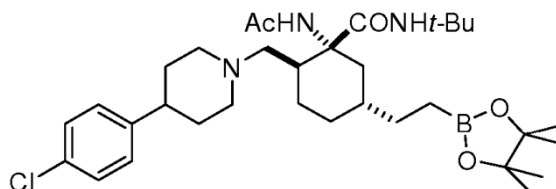


Etapa A. *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-((4-(4-clorofenil)piperidin-1-il) metil)-5-vinilciclohexanocarboxamida



El compuesto del título *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-((4-(4-clorofenil) piperidin-1-il)metil)-5-vinilciclohexanocarboxamida fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa A, utilizando *rac*-(1*R*,2*R*,4*R*)-2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-vinilciclohexano-1-carboxilato (Intermediario 1, 300 mg, 0.887 mmol, 1 equiv.), DIBAL-H 1M en DCM (2.75 mL, 2.75 mmol, 3.1 equiv.), ácido acético glacial (0.25 mL, 4.43 mmol, 5 equiv.), clorhidrato de 4-(4-clorofenil)-piperidina (515 mg, 2.22 mmol, 2.5 equiv.), TEA (0.31 mL, 2.22 mmol, 2.5 equiv.), triacetoxiborohidruro de sodio (0.75 g, 3.55 mmol, 4 equiv.) y DCM (25 mL). El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM: MeOH 20:1) para dar el producto correspondiente como un diastereoisomero individual (324 mg, 73%, aceite amarillo pálido). ESI+MS: $m/z = 474.3$ ($M+1$)⁺, ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 10.28 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 2H), 7.12 - 7.07 (m, 2H), 5.72 (ddd, $J = 17.1, 10.4, 6.5$ Hz, 1H), 5.01 - 4.87 (m, 2H), 3.45 (dd, $J = 13.7, 10.6$ Hz, 1H), 3.28 - 3.21 (m, 2H), 2.96 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 2.56 - 2.50 (m, 1H), 2.27 (td, $J = 11.9, 2.4$ Hz, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.97 - 1.90 (m, 2H), 1.69 - 1.61 (m, 2H), 1.62 - 1.57 (m, 2H), 1.41 - 1.32 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 1.28 - 1.07 (m, 2H).

Etapa B. *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-((4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)metil)-5-(2)-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida

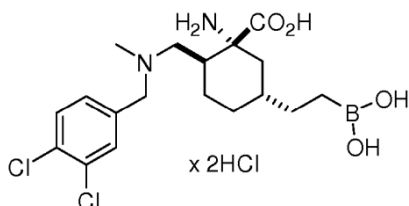


El compuesto del título *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-((4-(4-clorofenil) piperidin-1-il)metil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, utilizando *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-((4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)metil)-5-vinilciclohexanocarboxamida (324 mg, 0.685 mmol, 1 equiv.), dppe (16.4 mg, 0.041 mmol, 0.06 equiv.), dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno) diiridio(I) (13.8 mg, 0.02055 mmol, 0.03 equiv.), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0.20 mL, 1.37 mmol, 2 equivalentes) y DCM (8 mL). El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente, CH₂Cl₂/MeOH 30:1 a 9:1) para obtener el producto correspondiente como un diastereoisómero individual (251 mg, 61%, aceite amarillo pálido pegajoso). ESI+MS: $m/z = 602.5$ ($M+1$)⁺, ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 10.26 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 2H), 7.12 - 7.08 (m, 2H), 3.51 - 3.41 (m, 2H), 3.30 - 3.18 (m, 2H), 3.01 - 2.91 (m, 1H), 2.57 - 2.48 (m, 1H), 2.31 - 2.21 (m, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.98 - 1.85 (m, 2H), 1.69 - 1.57 (m, 4H), 1.54 (s, 9H), 1.41 - 1.32 (m, 2H), 1.32 (s, 12H), 1.28 - 1.07 (m, 2H), 1.02 - 0.89 (m, 2H), 0.88 - 0.73 (m, 2H).

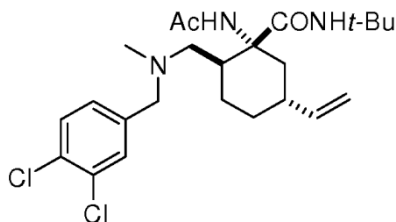
Etapa C. Diclorhidrato del ácido *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(((4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)metil)ciclohexanocarboxílico

El compuesto del título diclorhidrato del ácido *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(((4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)metil)ciclohexanocarboxílico se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa C, utilizando (1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(((4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)metil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida (89.0 mg, 0.15 mmol, 1 equiv.) y HCl_{ac} 6 N (8 mL). El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en resina de intercambio iónico DOWEX® (eluyente amoniaco 0.1N en agua) para obtener (después de la acidificación con HCl 6N y posterior liofilización) un producto como un diastereoisómero individual (15.6 mg, 25%, sólido blanco). ESI+MS: *m/z* = 423.3 (M+1)⁺, ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 3.86 - 3.80 (m, 1H), 3.77 - 3.71 (m, 1H), 3.42 - 3.38 (m, 1H), 3.31 - 3.23 (m, 2H), 3.16 - 3.08 (m, 1H), 3.03 - 2.95 (m, 1H), 2.34 - 2.28 (m, 1H), 2.27 - 2.15 (m, 3H), 2.10 - 1.90 (m, 5H), 1.85 - 1.75 (m, 1H), 1.43 - 1.31 (m, 3H), 1.08 - 0.98 (m, 1H), 0.85 - 0.80 (m, 2H).

Ejemplo 28. Diclorhidrato de ácido *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(((3,4-(4-diclorobencil)(metil)amino)metil)ciclohexanocarboxílico



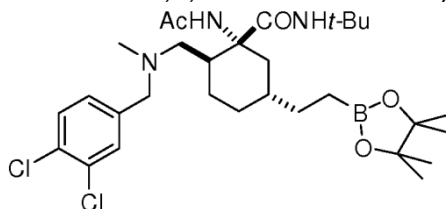
Etapa A. *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(((3,4-diclorobencil)(metil)amino)metil)-5-vinilciclohexanocarboxamida



El compuesto del título *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(((3,4-diclorobencil)(metil)amino)metil)-5-vinilciclohexanocarboxamida se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa A, utilizando *rac*-(1*R*,2*R*,4*R*)-2-acetamido-2-(*terc*-butylcarbamoyl)-4-vinilciclohexano-1-carboxilato de etilo (Intermediario 1, 500 mg, 1.48 mmol, 1 equiv.), DIBAL-H 1M en DCM (4.58 mL, 4.58 mmol, 3.1 equiv.) ácido acético glacial (0.42 mL, 7.40 mmol, 5 equiv.) (3,4-diclorobencilo)metilamina (0.70 g, 3.70 mmol, 2.5 equiv.), triacetoxiborohidruro de sodio (1.25 g, 5.92 mmol, 4 equiv.) y DCM (11 mL). El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM: MeOH 20:1) para dar el producto correspondiente como un

diastereoisómero individual (410 mg, 57%, aceite amarillo pálido). ESI+MS: $m/z = 468.35 (M+1)^+$, ^1H RMN (700 MHz, cloroformo- d) δ 9.57 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.44 - 7.31 (m, 2H), 7.07 (dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz, 1H), 5.72 (ddd, $J = 17.1, 10.4, 6.5$ Hz, 1H), 5.06 - 4.82 (m, 2H), 3.66 - 3.51 (m, 2H), 3.24 (dd, $J = 34.5, 13.2$ Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 2.11 - 1.99 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.83 - 1.77 (m, 1H), 1.64 - 1.57 (m, 1H), 1.44-1.37 (m, 1H), 1.28 (s, 9H), 1.20 - 1.12 (m, 2H).

Etapa B. *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(((3,4-diclorobencil)(metil)amino)metil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil) ciclohexanocarboxamida



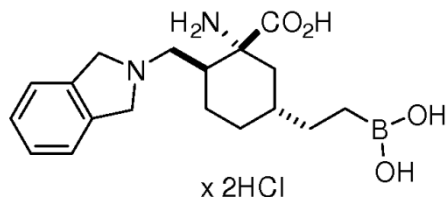
El compuesto del título *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(((3,4-diclorobencil)(metil)amino)metil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil) ciclohexanocarboxamida se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, utilizando *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(((3,4-diclorobencil)(metil)amino)metil)-5-vinilciclohexanocarboxamida (400 mg, 0.86 mmol, 1 equiv.), dppe (20.5 mg, 0.0516 mmol, 0.06 equiv.), dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio(I) (17.3 mg, 0.0258 mmol, 0.03 equiv.), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0.25 mL, 1.72 mmol, 2 equiv.) y DCM (4 mL). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente, DCM/MeOH 40:1 a 20:1) para dar el producto correspondiente como un diastereoisómero individual (430 mg, 84%, aceite amarillo pálido). ESI+MS: $m/z = 596.15 (M+1)^+$, ^1H RMN (700 MHz, cloroformo- d) δ 9.55 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 7.06 (dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz, 1H), 3.61 - 3.52 (m, 2H), 3.22 (dd, $J = 45.3, 13.1$ Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.12 - 2.02 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.80 - 1.73 (m, 1H), 1.68 - 1.53 (m, 3H), 1.41 - 1.29 (m, 4H), 1.27 (s, 9H), 1.24 (s, 12H), 1.01 - 0.88 (m, 2H), 0.84 - 0.67 (m, 2H).

Etapa C. Clorhidrato del ácido *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(((3,4-diclorobencil)(metil)amino)metil)ciclohexanocarboxílico

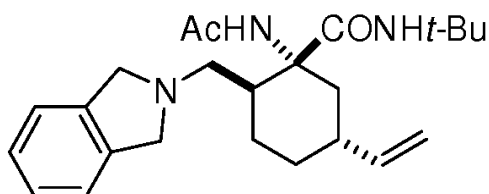
El compuesto del título clorhidrato del ácido *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(((3,4-diclorobencil)(metil)amino)metil)ciclohexanocarboxílico se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa C, usando *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(((3,4-diclorobencil)(metil)amino)metil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil) ciclohexanocarboxamida (40 mg, 0.067 mmol, 1 equiv.) y HCl_{ac} 6 N (10 mL). El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en resina de intercambio iónico DOWEX (eluyente amoníaco 0.1N en agua) y luego por HPLC preparativa (5 - 50% MeCN en agua) para dar (después de la

acidificación con HCl 6N y posterior liofilización) el producto como un diastereoisómero individual (9.7 mg, 35%, sólido blanco). ESI+MS: $m/z = 417.35$ ($M+1$)⁺, ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 7.93 - 7.61 (m, 2H), 7.46 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 4.69 - 4.20 (m, 2H), 3.63 - 3.20 (m, 2H), 3.05 - 2.74 (m, 3H), 2.45 - 2.11 (m, 2H), 2.05 - 1.55 (m, 4H), 1.48 - 1.26 (m, 3H), 1.09 - 0.91 (m, 1H), 0.88 - 0.68 (m, 2H).

Ejemplo 29. Diclorhidrato del ácido *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(isoindolin-2-ilmetil) ciclohexanocarboxílico

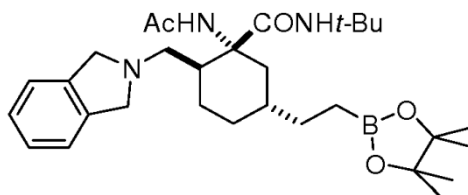


Etapa A. *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(isoindolin-2-ilmetil)-5-vinilciclohexanocarboxamida



El compuesto del título *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(isoindolin-2-ilmetil)-5-vinilciclohexanocarboxamida se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa A, usando *rac*-(1*R*,2*S*,4*R*)-2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-vinilciclohexano-1-carboxilato de etilo (Intermediario 1, 300 mg, 0.887 mmol, 1 equiv.), DIBAL -H 1M en DCM (2.75 mL, 2.75 mmol, 3.1 equiv.), ácido acético glacial (0.25 mL, 4.43 mmol, 5 equiv.), clorhidrato de isoindolina (340 mg, 2.22 mmol, 2.5 equiv.), TEA (0.31 mL, 2.22 mmol, 2.5 equiv.), triacetoxiborohidruro de sodio (0.75 g, 3.55 mmol, 4 equiv.). El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexano/AcOEt 10:1 a 2:1) para dar el producto correspondiente como un diastereoisómero individual (180 mg, 51%, sólido incoloro pegajoso). ESI+MS: $m/z = 398.3$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 10.27 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.21 (s, 4H), 5.74 (ddd, $J = 17.1, 10.4, 6.5$ Hz, 1H), 5.01 - 4.91 (m, 2H), 4.10 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.90 - 3.84 (m, 2H), 3.23 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 2.58 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 2.28 - 2.19 (m, 1H), 2.12 - 2.05 (m, 1H), 1.88 - 1.80 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.62 - 1.54 (m, 2H), 1.50 - 1.46 (m, 1H), 1.34 (s, 9H), 1.25 - 1.18 (m, 2H).

Etapa B. *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(isoindolin-2-ilmetil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida

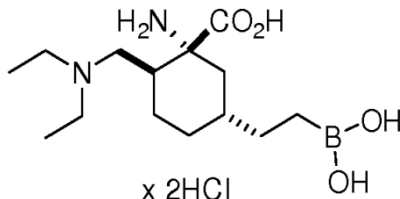


El compuesto del título *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(isoindolin-2-ilmetil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, usando *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(isoindolin-2-ilmetil)-5-vinilciclohexanocarboxamida (180 mg, 0.45 mmol, 1 equiv.), dppe (11 mg, 0.027 mmol, 0.06 equiv.), dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio(I) (9 mg, 0.013 mmol, 0.03 equiv.), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0.13 mL, 0.90 mmol, 2 equiv.) y DCM (6 mL). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente, DCM/MeOH 100:1 a 20:1) para dar el producto correspondiente como un diastereoisómero individual (145 mg, 60%, sólido incoloro pegajoso). ESI+MS: $m/z = 526.4$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 10.24 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.20 (s, 4H), 4.09 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.88 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 3.21 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.56 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 2.14 (dd, $J = 13.8, 9.3$ Hz, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.83 - 1.78 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.49 - 1.40 (m, 2H), 1.33 (d, $J = 5.9$ Hz, 9H), 1.29 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 1.24 (d, $J = 2.8$ Hz, 12H), 1.04 - 0.93 (m, 2H), 0.89 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 0.86 - 0.68 (m, 3H).

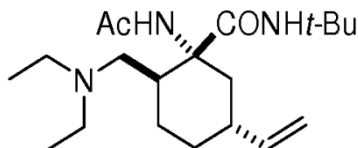
Etapa C. Diclorhidrato del ácido *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(isoindolin-2-ilmetil)ciclohexanocarboxílico

El compuesto del título diclorhidrato del ácido *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(isoindolin-2-ilmetil)ciclohexanocarboxílico se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa C, utilizando *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(isoindolin-2-ilmetil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida (65 mg, 0.15 mmol, 1 equiv.), HCl_{ac} 6 N (20 mL). El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en resina de intercambio iónico DOWEX® (eluyente amoníaco 0.1 N en agua) para dar (después de la acidificación con HCl 6N y posterior liofilización) el producto como un diastereoisómero individual (30 mg, 49%, sólido blanquecino). ESI+MS: $m/z = 347.3$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 7.40 - 7.33 (m, 4H), 5.00 - 4.79 (m, 2H), 4.61 - 4.41 (m, 2H), 3.63 (s, 1H), 3.51 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 2.26 - 2.14 (m, 2H), 2.02 - 1.95 (m, 1H), 1.92 - 1.80 (m, 2H), 1.76 - 1.66 (m, 1H), 1.32 - 1.26 (m, 3H), 1.00 - 0.92 (m, 1H), 0.76 - 0.71 (m, 2H).

Ejemplo 30. Diclorhidrato del ácido *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dietilamino)metil) ciclohexanocarboxílico

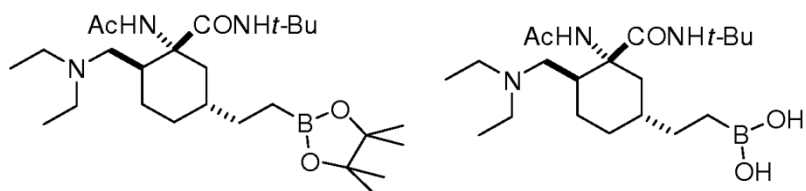


Etapa A. *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-2-((dietilamino)metil)-5-vinilciclohexanocarboxamida



El compuesto del título *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-2-((dietilamino)metil)-5-vinilciclohexanocarboxamida se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa A, utilizando *rac*-(1*R*,2*R*,4*R*)-2-acetamido-2-(*tert*-butilcarbamoil)-4-vinilciclohexano-1-carboxilato de etilo (Intermediario 1, 500 mg, 1.48 mmol, 1 equiv.), DIBAL-H 1M en DCM (4.58 mL, 4.58 mmol, 3.1 equiv.) ácido acético glacial (0.42 mL, 7.40 mmol, 5 equiv.), dietilamina (0.31 mL, 2.95 mmol, 2 equiv.), triacetoxiborohidruro de sodio (1.25 g, 5.92 mmol, 4 equiv.). El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM: MeOH 20:1) para dar el producto correspondiente como una mezcla de diastereoisómeros, dr = 3:1, (0.43 g, 82%, sólido incoloro pegajoso). ESI+MS: $m/z = 352.4$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10.70, 7.69 [(2s, 1H, dos diastereoisómeros)], 8.39, 7.45 [(2s, 1H, dos diastereoisómeros)], 5.72 [(dddd, $J = 17.1, 10.3, 6.5, 5.0$ Hz, 1H, dos diastereoisómeros)], 5.01 - 4.96 [(m, 1H, dos diastereoisómeros)], 4.94 - 4.90 [(m, 1H, dos diastereoisómeros)], 3.76 - 3.52 [(m, 1H, dos diastereoisómeros)], 3.26 - 3.12 [(m, 1H, dos diastereoisómeros)], 2.68 (dq, $J = 12.8, 7.3$ Hz, 2H), 2.25 (dq, $J = 12.8, 6.9$ Hz, 2H), 2.17 (td, $J = 13.3, 4.4$ Hz, 1H), 2.07 (dd, $J = 13.9, 1.9$ Hz, 1H), 1.96, 1.91 [(2s, 3H, dos diastereoisómeros)], 1.83 - 1.70 (m, 1H), 1.54 (tdd, $J = 10.5, 4.1, 1.9$ Hz, 1H), 1.38 - 1.35 (m, 2H), 1.34, 1.31 [(2s, 9H, dos diastereoisómeros)], 1.23 - 1.12 (m, 2H), 1.05 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H).

Etapa B. *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-2-((dietilamino)metil)-5-(2-(4,4,5,5)-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida y ácido *rac*-(2-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-acetamido-3-(*tert*-butilcarbamoil)-4-((dietilamino)metil)ciclohexil)etil)borónico



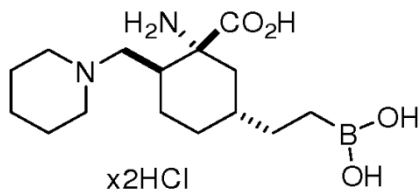
Los compuestos del título se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, utilizando *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-2-((dietilamino)metil)-5-vinilciclohexanocarboxamida (Intermediario 1, 200 mg, 0.57 mmol, 1 equiv.), dppe (13 mg, 0.034

mmol, 0.06 equiv.), dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio(I) (11 mg, 0.017 mmol, 0.03 equiv.), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0.20 mL, 1.42 mmol, 2.5 equiv.) y DCM (6 mL). El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente, DCM/MeOH 50:1 a 5:1) para dar los productos correspondientes como diastereoisómeros individuales (0.16 g, 82%). Producto como un éster de pinacol (80 mg, sólido amarillo pálido, pegajoso). ESI+MS: $m/z = 480.6$ ($M+1$)⁺. Se eliminó parcialmente durante la purificación por cromatografía en columna de gel de sílice el éster de pinacol. El producto como ácido borónico (80 mg, espuma amarillenta). ESI+MS: $m/z = 398.4$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 10.72, 10.69 [(2s, 1H, dos rotámeros)], 8.37, 8.35 [(2s, 1H, dos rotámeros)], 3.63 - 3.57 (m, 1H), 3.49 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 2.67 (dq, $J = 14.2, 7.1, 6.5$ Hz, 2H), 2.29 - 2.21 (m, 2H), 2.14 - 2.03 (m, 2H), 1.91, 1.90 [(2s, 3H, dos rotámeros)], 1.81 - 1.75 (m, 1H), 1.56 - 1.47 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.24 (d, $J = 17.2$ Hz, 2H), 1.05 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.00 - 0.91 (m, 2H), 0.89 - 0.69 (m, 2H).

Etapas C. Diclorhidrato del ácido *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dietilamino)metil)ciclohexanocarboxílico

El compuesto del título diclorhidrato del ácido *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dietilamino)metil)ciclohexanocarboxílico se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa C, utilizando ácido *rac*-(2-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-acetamido-3-(*terc*-butilcarbamoil)-4-((dietilamino)metil)ciclohexil)etil)borónico (80 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.), HCl_{ac} 6 N (20 mL). El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en resina de intercambio iónico DOWEX® (eluyente amoniacal 0.1N en agua) para dar (después de la acidificación con HCl 6N y posterior liofilización) un producto como un diastereoisómero individual (60 mg, 80%, sólido blanco). ESI+MS: $m/z = 301.4$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 3.34 - 3.05 (m, 6H), 2.26 - 2.21 (m, 1H), 2.08 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 1.92 - 1.85 (m, 2H), 1.79 (qd, $J = 14.3, 13.7, 4.1$ Hz, 1H), 1.75 - 1.66 (m, 1H), 1.28 (ddd, $J = 12.2, 7.1, 3.6$ Hz, 3H), 1.23 (q, $J = 7.4$ Hz, 6H), 0.96 - 0.88 (m, 1H), 0.72 (dd, $J = 9.3, 7.0$ Hz, 2H).

Ejemplo 31. Diclorhidrato del ácido *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(piperidin-1-ilmetil)ciclohexanocarboxílico

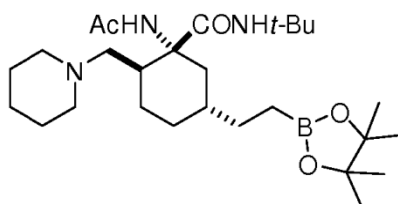


Etapas A. *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(piperidin-1-ilmetil)-5-vinilciclohexanocarboxamida



El compuesto del título *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(piperidin-1-ilmetil)-5-vinilciclohexanocarboxamida se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa A, usando *rac*-(1*R*,2*R*,4*R*)-2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-vinilciclohexilo)acetato de etilo (Intermediario 1, 0.3 g, 0.88 mmol, 1 equiv.) , DIBAL-H 1M en DCM (2.74 mL, 2.74 mmol, 3.1 equiv.), ácido acético glacial (0.25 mL, 4.42 mmol, 5 equiv.), piperidina (0.17 mL, 1.77 mmol, 2 equiv.), triacetoxiborohidruro de sodio (0.75 g, 3.54 mmol, 4 equiv., DCM seco (30 mL). El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (elución en gradiente DCM: MeOH 100:1 a 15:1) para dar el producto correspondiente *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(piperidin-1-ilmetil)-5-vinilciclohexanocarboxamida como un diastereoisómero individual (0.14 g, 43%, sólido blanco). ESI+MS: m/z = 364.3 ($M+1$)⁺. ¹H MNR (700 MHz, cloroformo) δ 10.42 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 5.72 (ddd, J = 17.1, 10.4, 6.5 Hz, 1H), 5.03 - 4.85 (m, 2H), 3.33 (ddd, J = 13.9, 10.7, 5.4 Hz, 1H), 3.22 (dt, J = 13.2, 2.3 Hz, 1H), 2.21 - 2.03 (m, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.80 (dtt, J = 12.4, 4.1, 2.2 Hz, 1H), 1.64 - 1.40 (m, 10H), 1.38 - 1.34 (m, 2H), 1.32 (s, 9H), 1.14 (qd, J = 13.0, 4.0 Hz, 2H).

Etapa B. *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(piperidin-1-ilmetil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida



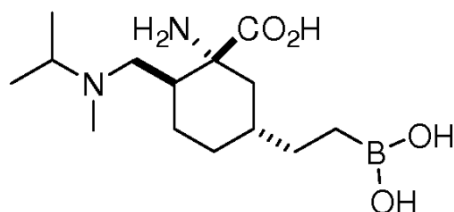
El compuesto del título *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(piperidin-1-ilmetil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, usando *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(piperidin-1-ilmetil)-5-vinilciclohexanocarboxamida (0.14 g, 0.38 mmol, 1 equiv.), dppe (0.009 g, 0.02 mmol, 0.06 equiv.), dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio(I) (0.008 g, 0.01 mmol, 0.03 equiv.), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0.073 mL, 0.50 mmol, 1.3 equiv.). El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente, DCM/MeOH 100:1 a 10:1) para dar el producto correspondiente (1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(piperidin-1-ilmetil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida como un diastereoisómero individual (0.11 g, 58%, sólido

amarillo). ESI+MS: $m/z = 492.5 (M+1)^+$, $410.4 (M-\text{Pin}+1)^+$. ^1H RMN (700 MHz, cloroformo- d) δ 10.41 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 3.40 - 3.29 (m, 1H, 3.25 - 3.18 (m, 1H), 2.73 - 2.41 (m, 2H), 2.39 - 2.13 (m, 2H), 2.13 - 2.02 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.82 - 1.74 (m, 1H), 1.61 - 1.51 (m, 7H), 1.51 - 1.38 (m, 2H), 1.34-1.32 (m, 3H), 1.31 (br s, 6H), 1.31 - 1.28 (m, 1H), 1.27 (s, 1H), 1.27 - 1.25 (m, 1H), 1.24 (s, 1H), 1.23 (s, 9H), 0.99 - 0.90 (m, 2H), 0.90 - 0.85 (m, 1H), 0.84 - 0.76 (m, 1H), 0.72 (ddd, $J = 16.2, 11.2, 5.2$ Hz, 1H).

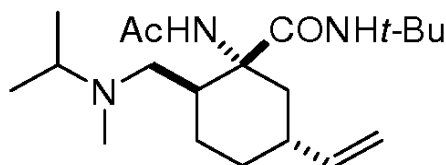
Etapas C. Diclorhidrato del ácido *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(piperidin-1-ilmetil)ciclohexanocarboxílico

El compuesto del título diclorhidrato del ácido *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(piperidin-1-ilmetil)ciclohexanocarboxílico se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa C, usando el compuesto *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(piperidin-1-ilmetil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida (0.11 g, 0.22 mmol, 1 equiv.), HCl_{ac} 6 N (3 mL). El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en resina de intercambio iónico DOWEX® (eluyente amoníaco 0.1N en agua) y luego por HPLC preparativa (0.1 - 1% MeCN en agua) para dar (después de la acidificación con HCl 6N y posterior liofilización) el producto diclorhidrato del ácido *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(piperidin-1-ilmetil) ciclohexanocarboxílico (0.033 g, 43%, sólido blanco). ESI+MS: $m/z = 313.1 (M+1)^+$. ESI-MS: $m/z = 311.0 (M-1)^-$. ^1H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 3.54 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.46 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 3.27 (dd, $J = 13.6, 2.3$ Hz, 1H), 3.08 (dd, $J = 13.6, 10.6$ Hz, 1H), 2.97 (td, $J = 12.3, 3.2$ Hz, 1H), 2.83 (td, $J = 12.3, 3.1$ Hz, 1H), 2.23 (ddd, $J = 13.1, 3.2, 1.8$ Hz, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 1.95 - 1.83 (m, 4H), 1.80 (td, $J = 13.0, 3.6$ Hz, 1H), 1.77 - 1.71 (m, 2H), 1.71 - 1.62 (m, 2H), 1.53 - 1.36 (m, 1H), 1.35 - 1.21 (m, 3H), 0.92 (qd, $J = 13.1, 3.9$ Hz, 1H), 0.72 (dd, $J = 9.0, 7.3$ Hz, 2H).

Ejemplo 32. Ácido *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((isopropil(metil)amino)metil)ciclohexanocarboxílico

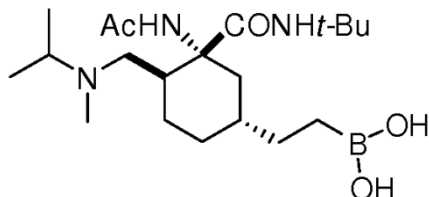


Etapas A. *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-Acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-((isopropil(metil)amino)metil)-5-vinilciclohexanocarboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de *rac*-(1*R*,2*R*,4*R*)-2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-vinilciclohexano-1-carboxilato de etilo (Intermediario 1, 500 mg, 1.48 mmol), usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 26, etapa A. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH 40:1 a 15:1) para dar el producto deseado en forma de un aceite incoloro (123 mg, 24%). ESI+MS: $m/z = 352.5$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, CDCl₃) δ 10.71 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 5.75 (ddd, $J = 17.1, 10.4, 6.5$ Hz, 1H), 4.96 (ddt, $J = 42.3, 10.4, 1.5$ Hz, 2H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 3.24 (dt, $J = 13.6, 2.5$ Hz, 1H), 2.84 (h, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.22 - 2.15 (m, 1H), 2.10 - 2.04 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.86 - 1.79 (m, 1H), 1.55 - 1.50 (s, 1H), 1.40 - 1.35 (m, 1H), 1.34 (s, 9H), 1.22 - 1.14 (m, 2H), 1.02 (dd, $J = 26.3, 6.6$ Hz, 6H).

Etapa B. Ácido *rac*-(2-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-acetamido-3-(*terc*-butilcarbamoil)-4-((isopropil(metil)amino)metil)ciclohexil)etil)borónico



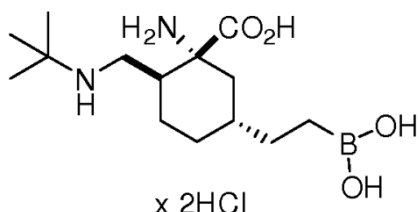
El compuesto del título se preparó a partir de *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-((isopropil(metil)amino)metil)-5-vinilciclohexanocarboxamida (120 mg, 0.34 mmol), utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 26, etapa B. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH 40:1 a 0:1) para dar el producto deseado (80 mg, 59%) como un aceite incoloro. ESI+MS: $m/z = 398.55$ ($M+1$)⁺, 396.3 ($M-1$)⁻. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 10.67 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 3.27-3.18 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.16 - 2.06 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.83 - 1.75 (m, 1H), 1.44 - 1.34 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 1.30 - 1.22 (m, 4H), 1.11 - 0.92 (m, 8H), 0.91 - 0.72 (m, 3H).

Etapa C. Ácido *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((isopropil(metil)amino)metil)ciclohexanocarboxílico

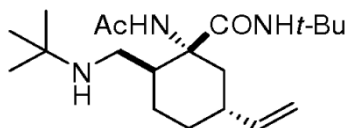
El compuesto del título se preparó a partir de ácido *rac*-(2-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-acetamido-3-(*terc*-butilcarbamoil)-4-((isopropil(metil)amino)metil)ciclohexil)etil)borónico (80 mg, 0.20 mmol), utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 26, etapa C. El producto bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico en DOWEX® al producto deseado (36 mg, 60%) como un sólido blanco. ESI+MS: $m/z = 301.3$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 3.39 - 3.30 (m, 1H), 3.21 - 3.13 (m, 1H), 2.86 - 2.79 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.00 - 1.96 (m, 1H), 1.79 - 1.74 (m, 2H), 1.72 - 1.64 (m, 1H), 1.52 - 1.47 (m, 1H), 1.46 - 1.39 (m, 1H), 1.27 - 1.17 (m,

2H), 1.14 (dd, $J = 6.7, 3.6$ Hz, 6H), 0.97 (t, $J = 12.6$ Hz, 1H), 0.92 - 0.83 (m, 1H), 0.69 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H).

Ejemplo 33. Diclorhidrato del ácido *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((*terc*-butilamino)metil)ciclohexanocarboxílico

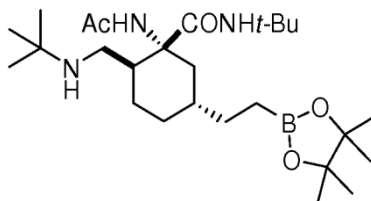


Etapa A. *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-Acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-((*terc*-butilamino)metil)-5-vinilciclohexanocarboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de *rac*-(1*R*,2*R*,4*R*)-1-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-vinilciclohexano-1-carboxilato (Intermediario 1, 150 mg, 0.44 mmol), utilizando el procedimiento descrito en la preparación del Ejemplo 26, etapa A. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH 20:1 a 0:1)) para proporcionar 30 mg (19%) del producto deseado en forma de un aceite incoloro. ESI+MS: $m/z = 352.3$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 10.85 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 5.79 - 5.63 (m, 1H), 5.08 - 4.86 (m, 2H), 3.48 - 3.39 (m, 1H), 3.31 - 3.19 (m, 1H), 2.75 - 2.56 (s, 1H), 2.30 - 2.18 (m, 2H), 2.16 - 2.03 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.90 - 1.76 (m, 1H), 1.45 - 1.40 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.22 - 1.16 (m, 1H), 1.12 (s, 9H).

Etapa B. *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-Acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-((*terc*-butilamino)metil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida



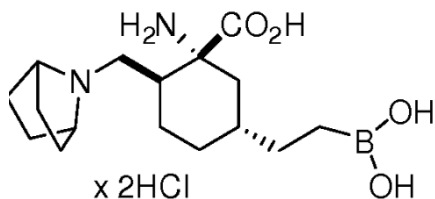
El compuesto del título se preparó a partir de *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-((*terc*-butilamino)metil)-5-vinilciclohexanocarboxamida (30 mg, 0.085 mmol), utilizando el procedimiento descrito en la preparación del Ejemplo 26, etapa B. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH 30:1 a 0:1)) para proporcionar 20 mg

(49%) del producto deseado como un aceite incoloro. ESI+MS: $m/z = 480.45$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 10.19 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.04 - 2.95 (m, 1H), 2.95 - 2.87 (m, 1H), 2.70 - 2.58 (m, 1H), 2.56 - 2.48 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.89 - 1.80 (m, 1H), 1.70 - 1.63 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.38 (s, 9H), 1.34 - 1.28 (m, 2H), 1.24 (s, 12H), 1.20 - 1.14 (m, 1H), 1.13 - 0.97 (m, 2H), 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 0.85 - 0.70 (m, 2H).

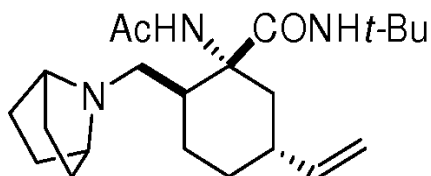
Etapa C. Diclorhidrato de ácido *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((*tert*-butilamino)metil)ciclohexanocarboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-2-((*tert*-butilamino)metil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida (17.5 mg, 0.036 mmol), utilizando el procedimiento descrito en la preparación del Ejemplo 26, etapa C. El producto bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico con DOWEX® y luego mediante HPLC preparativa (0.1 - 1% MeCN en agua) para dar (después de la acidificación con HCl 6 M y posterior liofilización) el producto deseado (2.2 mg, 16%) como un sólido blanco. ESI+MS: $m/z = 301.3$ ($M+1$)⁺, 323.3 ($M+Na$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 3.29 (dd, $J = 13.0, 3.0$ Hz, 1H), 2.86 (dd, $J = 12.9, 10.2$ Hz, 1H), 2.23 - 2.17 (m, 1H), 1.98 - 1.92 (m, 1H), 1.88 - 1.82 (m, 2H), 1.80 - 1.71 (m, 1H), 1.70 - 1.62 (m, 1H), 1.30 (s, 9H), 1.29 - 1.21 (m, 3H), 0.94 - 0.83 (m, 1H), 0.74 - 0.67 (m, 2H).

Ejemplo 34. Diclorhidrato del ácido *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-ilmetil)-1-amino-5-(2-boronoetil) ciclohexanocarboxílico



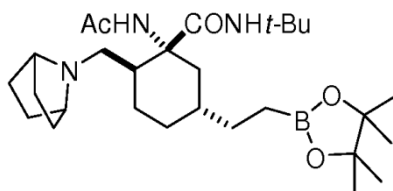
Etapa A. *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-ilmetil)-1-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-5-vinilciclohexanocarboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de *rac*-(1*R*,2*R*,4*R*)-2-acetamido-2-(*tert*-butilcarbamoil)-4-vinilciclohexano-1-carboxilato (Intermediario 1, 300 mg, 0.89 mmol), utilizando el procedimiento descrito en la preparación del Ejemplo 26, etapa A. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH 20:1 a 2:1)) para proporcionar 85 mg (26%) del producto deseado como un aceite incoloro. ESI+MS: $m/z = 376.3$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN

(700 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.97 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 5.70 (ddd, J = 17.1, 10.4, 6.5 Hz, 1H), 5.02 - 4.90 (m, 2H), 4.04 - 4.01 (m, 1H), 3.93 - 3.90 (m, 1H), 3.51 - 3.36 (m, 2H), 3.20 - 3.08 (m, 2H), 2.57 - 2.40 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.22 - 2.17 (m, 1H), 2.16 - 2.08 (m, 2H), 2.05 - 1.99 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 1.83 - 1.69 (m, 5H), 1.65 - 1.60 (m, 1H), 1.32 (s, 9H), 1.29 - 1.25 (m, 1H), 1.24 - 1.15 (m, 1H).

Etapa B. *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-ilmetil)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida

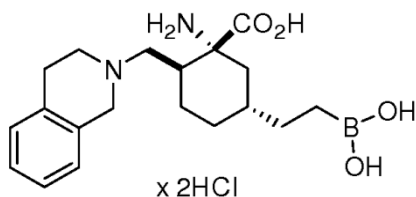


El compuesto del título se preparó a partir de *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-ilmetil)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-5-vinilciclohexanocarboxamida (85 mg, 0.23 mmol), utilizando el procedimiento descrito en la preparación del Ejemplo 26, etapa B. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH 30:1 a 0:1) para proporcionar 40 mg (35%) del producto deseado como un aceite incoloro. ESI+MS: m/z = 504.4 ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 9.00 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 4.08 - 4.02 (m, 1H), 3.95 - 3.90 (m, 1H), 3.56 - 3.50 (m, 1H), 3.47 - 3.41 (m, 1H), 3.21 - 3.12 (m, 2H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 2.51 - 2.44 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.23 - 2.06 (m, 4H), 1.82 - 1.71 (m, 5H), 1.67 - 1.61 (m, 1H), 1.34 (s, 9H), 1.27 (s, 12H), 1.24 - 1.20 (m, 1H), 1.14 - 1.07 (m, 1H), 1.04 - 0.97 (m, 1H), 0.95 - 0.88 (m, 1H), 0.86 - 0.79 (m, 1H), 0.77 - 0.70 (m, 1H).

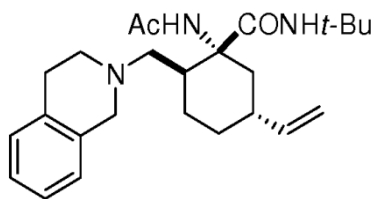
Etapa C. Diclorhidrato del ácido *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-ilmetil)-1-amino-5-(2-boronoetil)ciclohexanocarboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-ilmetil)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida (40 mg, 0.079 mmol), utilizando el procedimiento descrito en la preparación del Ejemplo 26, etapa C. El producto bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico en DOWEX® y luego por HPLC preparativa (0.1 - 1% MeCN en agua) para dar (después de la acidificación con HCl 6M y posterior liofilización) el producto deseado (22 mg, 70%) como un sólido blanco. ESI+MS: m/z = 325.25 ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 4.12 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 13.8, 3.0 Hz, 1H), 3.03 (dd, J = 13.8, 10.1 Hz, 1H), 2.22 - 2.18 (m, 1H), 2.12 - 2.06 (m, 1H), 2.05 - 1.91 (m, 5H), 1.91 - 1.85 (m, 1H), 1.85 - 1.72 (m, 5H), 1.71 - 1.63 (m, 1H), 1.31 - 1.19 (m, 3H), 0.92 (qd, J = 12.8, 3.8 Hz, 1H), 0.72 (dd, J = 9.0, 7.3 Hz, 2H).

Ejemplo 35. Diclorhidrato del ácido *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)metil)ciclohexanocarboxílico

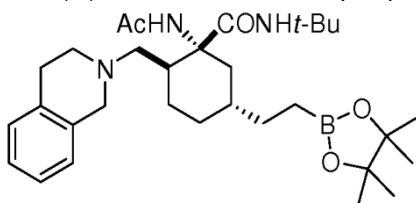


Etapas A. *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-Acetamido-*N*-(*tert*-butil)-2-((3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)metil)-5-vinilciclohexanocarboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de *rac*-(1*R*,2*R*,4*R*)-2-acetamido-2-(*tert*-butilcarbamoil)-4-vinilciclohexano-1-carboxilato (Intermediario 1, 300 mg, 0.89 mmol), utilizando el procedimiento descrito en la preparación del Ejemplo 101, etapa A. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH 100:1 a 90:1) para proporcionar 88 mg (24%) del producto deseado como un aceite incoloro. ESI+MS: $m/z = 412.45$ ($M+1$)⁺, 434.5 ($M+Na$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 10.29 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.17 - 7.09 (m, 3H), 7.06 - 7.01 (m, 1H), 5.73 (ddd, $J = 17.1, 10.4, 6.5$ Hz, 1H), 5.06 - 4.87 (m, 2H), 3.83 - 3.73 (m, 1H), 3.67 - 3.52 (m, 2H), 3.24 - 3.18 (m, 1H), 3.03 - 2.95 (m, 1H), 2.92 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.36 - 2.29 (m, 1H), 2.25 - 2.16 (m, 1H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 1.87 - 1.80 (m, 1H), 1.75 - 1.64 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.46 - 1.40 (m, 1H), 1.34 (s, 9H), 1.26 - 1.15 (m, 2H).

Etapas B. *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-Acetamido-*N*-(*tert*-butil)-2-((3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)metil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida



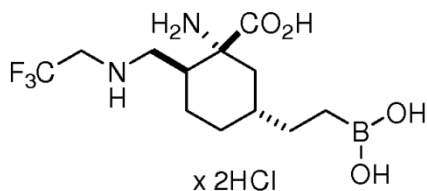
El compuesto del título se preparó a partir de *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-2-((3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)metil)-5-vinilciclohexanocarboxamida (85 mg, 0.206 mmol), utilizando el procedimiento descrito en la preparación del Ejemplo 26, etapa B. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH 100:1 a 0:1) para proporcionar 78 mg (70%) del producto deseado como un aceite incoloro. ESI+MS: $m/z = 540.7$ ($M+1$)⁺, 562.65 ($M+Na$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 10.26 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.16 -

7.12 (m, 2H), 7.11 - 7.08 (m, 1H), 7.05 - 7.03 (m, 1H), 3.80 - 3.72 (m, 1H), 3.68 - 3.59 (m, 1H), 3.62 - 3.53 (m, 1H), 3.51 - 3.47 (m, 1H), 3.23 - 3.18 (m, 1H), 3.03 - 2.94 (m, 1H), 2.91 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.69 - 2.57 (m, 1H), 2.33 - 2.28 (m, 1H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 1.83 - 1.78 (m, 1H), 1.71 - 1.64 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.42 - 1.37 (m, 1H), 1.32 (s, 9H), 1.31 - 1.28 (m, 1H), 1.24 (s, 12H), 1.03 - 0.94 (m, 2H), 0.91 - 0.78 (m, 2H), 0.77 - 0.69 (m, 1H).

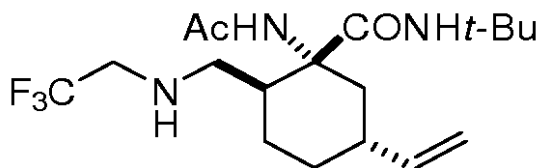
Etapa C. Diclorhidrato del ácido *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)metil)ciclohexanocarboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de (1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-2-((3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)metil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida (78 mg, 0.145 mmol), utilizando el procedimiento descrito en la preparación del Ejemplo 26, etapa C. El producto crudo se purificó por cromatografía de intercambio iónico en DOWEX® y luego por HPLC preparativa (0.1 - 10% MeCN en agua) para dar (después de acidificación con HCl 6M) el producto deseado (3.1 mg, 5%) como un blanco sólido. ESI+MS: = 361.4 ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 7.46 - 7.14 (m, 4H), 4.63 - 4.54 (m, 1H), 4.43 - 4.24 (m, 1H), 3.89 - 3.74 (m, 1H), 3.52 - 3.44 (m, 1H), 3.44 - 3.05 (m, 4H), 2.29 - 2.20 (m, 2H), 1.93 - 1.83 (m, 3H), 1.79 - 1.68 (m, 1H), 1.34 - 1.22 (m, 3H), 1.02 - 0.91 (m, 1H), 0.77 - 0.70 (m, 2H).

Ejemplo 36. Diclorhidrato del ácido *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)ciclohexanocarboxílico



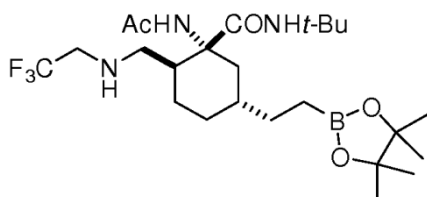
Etapa A. *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-2-(((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-5-vinilciclohexanocarboxamida



El compuesto del título *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-2-(((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-5-vinilciclohexanocarboxamida se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa A, utilizando *rac*-(1*R*,2*R*,4*R*)-2-acetamido-2-(*tert*-butilcarbamoil)-4-vinilciclohexano-1-carboxilato (Intermediario 1, 400 mg, 1.18 mmol, 1 equiv.), DIBAL-H 1M en DCM (3.66 mL, 3.66 mmol, 3.1 equiv.), ácido acético glacial (337 μ L, 5.9 mmol, 5 equiv.),

clorhidrato de 2,2,2-trifluoroetilamina (480 mg, 3.54 mmol, 3 equiv.), triacetoxiborohidruro de sodio (1.0 g, 4.72 mmol, 4 equiv.). El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano/AcOEt 2:1 a 1:1) para dar el producto correspondiente como un diastereoisómero individual (50 mg, 11%, sólido blanco). ESI+MS: $m/z = 378.2$ ($M+1$)⁺; ESI-MS: $m/z = 376.1$ ($M-1$)⁻. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 9.21 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 5.71 (ddd, $J = 17.1, 10.4, 6.5$ Hz, 1H), 4.99 - 4.91 (m, 2H), 3.57 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.25 - 3.20 (m, 3H), 3.18 - 3.07 (m, 1H), 2.79 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 2.16 (qd, $J = 13.3, 4.3$ Hz, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.85 - 1.76 (m, 1H), 1.51 - 1.46 (m, 1H), 1.45 - 1.39 (m, 1H), 1.32 (s, 8H), 1.20 - 1.10 (m, 2H).

Etapa B. *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)-2-(((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)ciclohexanocarboxamida



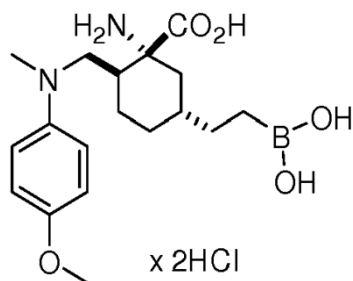
El compuesto del título *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)-2-(((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)ciclohexanocarboxamida se obtuvo de la misma manera como en el Ejemplo 26, etapa B, usando *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-5-vinilciclohexanocarboxamida (40 mg, 0.11 mmol, 1 equiv.), dppe (2.5 mg, 0.006 mmol, 0.06 equiv.), dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio(I) (2.1 mg, 0.003 mmol, 0.03 equiv.), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (23 μ L, 0.16 mmol, 1.5 equiv.) y DCM (2 mL). El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt 10:1 a 1:2) para dar el producto correspondiente como un diastereoisómero individual (40 mg, 56%, sólido blanco). ESI+MS: $m/z = 506.4$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 9.18 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 3.61 - 3.55 (m, 1H), 3.29 - 3.17 (m, 2H), 3.17 - 3.08 (m, 1H), 2.76 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.08 (qd, $J = 13.1, 4.3$ Hz, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.81 - 1.72 (m, 1H), 1.66 - 1.57 (m, 1H), 1.49 - 1.38 (m, 2H), 1.36 - 1.31 (m, 1H), 1.31 (s, 9H), 1.23 (s, 12H), 1.03 - 0.86 (m, 3H), 0.80 (ddd, $J = 17.1, 11.0, 6.1$ Hz, 1H), 0.72 (ddd, $J = 16.0, 11.0, 5.5$ Hz, 1H).

Etapa C. Diclorhidrato del ácido *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)ciclohexanocarboxílico.

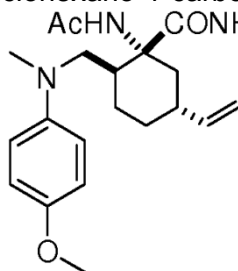
El compuesto del título diclorhidrato del ácido *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)ciclohexanocarboxílico se obtuvo de la misma manera como en el Ejemplo 26, Etapa C, utilizando (1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-5-(2-

(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)-2-(((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)ciclohexanocarboxamida (30 mg, 0.06 mmol, 1 equiv.) y HCl_{ac} 6 N (2 mL). El residuo se purificó por HPLC preparativa (0.1 - 5% MeCN en agua) para dar (después de la acidificación con HCl 6N y posterior liofilización) el producto correspondiente como un diastereoisómero individual (0.8 mg, 3%, sólido blanco). ESI+MS: m/z = 309.2 (M-18)⁺. ¹H NMR (700 MHz, óxido de deuterio) δ 4.30 - 4.22 (m, 1H), 4.15 - 4.03 (m, 1H), 3.98 (dd, J = 11.0, 5.8 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 2.39 - 2.32 (m, 1H), 2.19 - 2.13 (m, 1H), 1.82 - 1.75 (m, 1H), 1.47 - 1.36 (m, 3H), 1.34 - 1.27 (m, 1H), 1.17 - 1.08 (m, 1H), 1.07 - 0.99 (m, 1H), 0.86 - 0.80 (m, 2H).

Ejemplo 37. Diclorhidrato del ácido *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(((4-metoxifenil) (metil)amino)metil)ciclohexanocarboxílico



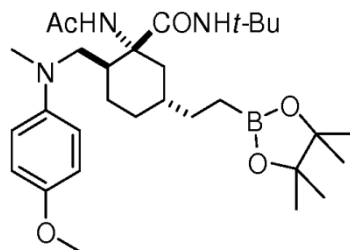
Etapa A. *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(((4-metoxifenil)(metil)amino) metil)-5-vinilciclohexano-1-carboxamida



A una solución de *rac*-(1*R*,2*R*,4*R*)-2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-vinilciclohexanocarboxilato de etilo (Intermediario 1, 317 mg, 0.94 mmol, 1 equiv.) en diclorometano seco (20 mL) se añadió gota a gota una solución de DIBAL-H 1M en DCM (2.80 mL, 2.80 mmol, 2.98 equiv.) a -78°C bajo argón. La reacción se agitó a -78°C y se monitoreo por CCF (hexano: AcOEt 1:5). Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con ácido acético glacial (268 μ L, 4.70 mmol, 5 equiv.) y se agitó a -78°C durante 10 min. Luego, se añadió gota a gota *p*-metoxi-*N*-metilanilina (258 mg, 1.88 mmol, 2 equiv.) y se retiró el baño de enfriamiento. Después de 15 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (798 mg, 3.76 mmol, 4 equiv.) en porciones y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y luego se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con diclorometano y la capa orgánica se lavó con NaOH

1 N (10 mL) y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (elución en gradiente, DCM: MeOH, 1:0 a 3:1) para dar el producto correspondiente *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(((4-metoxifenil)(metil)amino)metil)-5-vinilciclohexanocarboxamida como un diastereoisómero individual (rendimiento: 212 mg, 54%, aceite incoloro). ESI+MS: $m/z = 416.50$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.99 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 6.90 - 6.86 (m, 2H), 6.85 - 6.82 (m, 2H), 5.72 (ddd, 1H, $J = 17.1, 10.4, 6.5$ Hz), 4.98 (dt, 1H, $J = 17.3, 1.5$ Hz), 4.92 (dt, 1H, $J = 10.4, 1.7$ Hz), 4.14 - 4.07 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.20 (dt, 1H, $J = 13.4, 2.4$ Hz), 2.89 (dd, 1H, $J = 14.7, 2.35$ Hz), 2.80 (s, 3H), 2.18 (qd, 1H, $J = 13.2, 4.4$ Hz), 2.14 - 2.08 (m, 1H), 1.86 - 1.81 (m, 1H), 1.79 - 1.73 (m, 4H), 1.53 - 1.47 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.18 (qd, 1H, $J = 12.9, 4.4$ Hz).

Etapa B. *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(((4-metoxifenil)(metil)amino) metil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexano-1-carboxamida



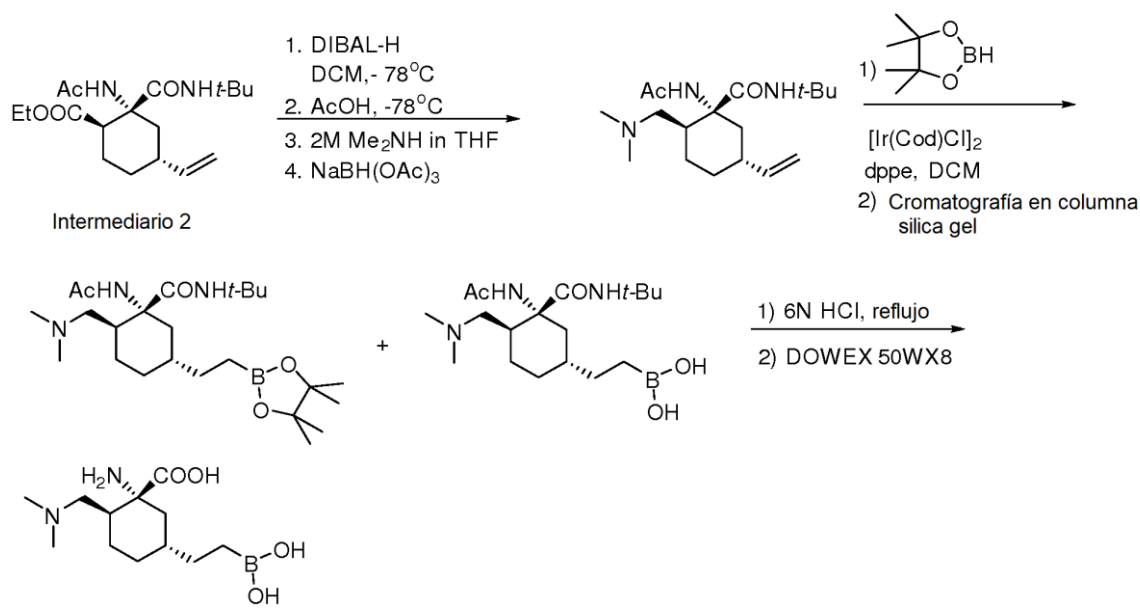
Una mezcla de dppe (12.2 mg, 0.031 mmol, 0.06 equiv.) y dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio(I) (10.3 mg, 0.015 mmol, 0.03 equiv.) en diclorometano (5 mL) se enjuaga con argón (burbujeo). Posteriormente, la solución preparada por separado del 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0.11 μL , 0.76 mmol, 1.5 equiv.) y *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(((4-metoxifenil)(metil)amino)metil)-5-vinilciclohexanocarboxamida (212 mg, 0.51 mmol, 1 equiv.) en CH_2Cl_2 seco (5 mL) se añade sucesivamente a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (elución en gradiente, hexano/AcOEt 1:0 a 3:1) para dar *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(((4-metoxifenil)(metil)amino)metil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida (41 mg, 15%, aceite incoloro). ESI+MS: $m/z = 543.95$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.94 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 6.88 - 6.85 (m, 2H), 6.85 - 6.81 (m, 2H), 4.15 - 4.10 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.49 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz), 3.20 - 3.16 (m, 1H), 2.86 (dd, 1H, $J = 14.9, 2.1$ Hz), 2.79 (s, 3H), 2.10 (qd, 1H, $J = 13.3, 4.1$ Hz), 1.84 - 1.79 (m, 1H), 1.78 - 1.72 (m, 4H), 1.48 - 1.43 (m, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.34 - 1.25 (m, 3H), 1.23 (s, 12H), 0.85 - 0.78 (m, 2H).

Etapa C. Diclorhidrato del ácido *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(((4-

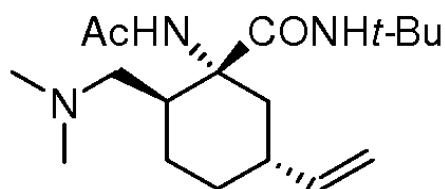
metoxifenil)(metil)amino)metil)ciclohexanocarboxílico

Una mezcla de (1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-2-(((4-metoxifenil)(metil)amino)metil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida (41 mg, 0.075 mmol, 1 equiv.) y HCl_{ac} 6 N (15 mL) se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (elución en gradiente, 5 - 50%, MeCN en H₂O) se acidificó con HCl 6N y se liofilizó para dar diclorhidrato del ácido *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(((4-metoxifenil)(metil)amino)metil)ciclohexanocarboxílico (4.7 mg, 17%, sólido blanco). ESI+MS: *m/z* = 365.25 (*M*+1)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.60 - 7.56 (m, 2H), 7.25 - 7.21 (m, 2H), 3.95 - 3.88 (m, 4H), 3.61 (dd, 1H, *J* = 10.8, 13.1), 3.34 (s, 3H), 2.27 - 2.21 (m, 1H), 1.96 - 1.81 (m, 3H), 1.78 - 1.71 (m, 1H), 1.71 - 1.63 (m, 1H), 1.35 - 1.26 (m, 2H), 1.22 - 1.18 (m, 1H), 1.18 - 1.12 (m, 1H), 0.81 - 0.74 (m, 2H).

Ejemplo 38. Ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil)ciclohexanocarboxílico

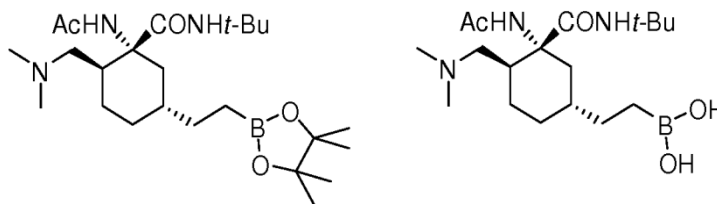


Etapas A. (1*R*,2*S*,5*R*)-(+)-1-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-2-((dimetilamino)metil)-5-vinilciclohexanocarboxamida



El compuesto del título (1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-2-((dimetilamino)metil)-5-vinilciclohexanocarboxamida se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa A, usando (1*R*,2*R*,4*R*)-2-acetamido-2-(*tert*-butilcarbamoil)-4-vinilciclohexano-1-carboxilato de etilo (Intermediario 2, 2.5 g, 7.39 mmol, 1 equiv.), DIBAL-H 1M en DCM (22.9 mL, 22.9 mmol, 3.1 equiv.), ácido acético glacial (2.1 mL, 36.93 mmol, 5 equiv.), solución 2M de dimetilamina en THF (7.40 mL, 14.77 mmol, 2 equiv.), triacetoxiborohidruro de sodio (6.26 g, 29.55 mmol, 4 equiv.). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH, 50:1 a 10:1) para proporcionar el producto correspondiente como un diastereoisómero individual (1.69 g, 70%, sólido blanco). ESI+MS: $m/z = 324.2$ ($M+1$)⁺. $[\alpha]_D = +114.95$ ($c = 0.455$ en CHCl_3). ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 10.22 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 5.72 (ddd, $J = 17.1, 10.4, 6.5$ Hz, 1H), 4.97 (dt, $J = 17.3, 1.5$ Hz, 1H), 4.93 - 4.88 (m, 1H), 3.40 (dd, $J = 13.4, 10.6$ Hz, 1H), 3.21 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 2.25 (s, 6H), 2.19 - 2.06 (m, 2H), 1.99 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.82 - 1.78 (m, 1H), 1.56 - 1.50 (m, 1H), 1.39 - 1.35 (m, 1H), 1.33 (s, 9H), 1.21 - 1.11 (m, 2H).

Etapa B. (1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-2-((dimetilamino)metil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida y ácido (2-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-acetamido-3-(*tert*-butilcarbamoil)-4-((dimetilamino)metil)ciclohexil)etil)borónico.



Los compuestos del título (1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-2-((dimetilamino)metil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida y ácido (2-((1*R*,3*R*,4*S*)-(+)-3-acetamido-3-(*tert*-butilcarbamoil)-4-((dimetilamino)metil)ciclohexil)etil) borónico se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, utilizando (1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-2-((dimetilamino)metil)-5-vinilciclohexanocarboxamida (1.59 g, 4.91 mmol, 1 equiv.), dppe (0.12 g, 0.29 mmol, 0.06 equiv.), dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio(I) (0.10 g, 0.15 mmol, 0.03 equiv.), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1.78 mL, 12.29 mmol, 2.5 equiv.) y DCM (60 mL). El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente, DCM/MeOH 40:1

a 5:1) para dar los productos correspondientes como un diastereoisómero individual (1.49 g, 68%).

(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-((dimetilamino)metil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida: 0.86 g, sólido amarillo pálido, pegajoso. ESI+MS: $m/z = 452.4$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 10.21 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 3.19 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 2.24 (s, 6H), 2.15 - 2.03 (m, 1H), 2.00 - 1.94 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.86 - 1.74 (m, 1H), 1.56 - 1.44 (m, 2H), 1.31 (s, 12H), 1.30 - 1.24 (m, 2H), 1.23 (s, 9H), 1.22 - 1.20 (m, 1H), 1.01 - 0.90 (m, 2H), 0.76 (ddd, $J = 47.1, 10.9, 5.4$ Hz, 2H). Durante la purificación en cromatografía en columna de gel de sílice, el éster de pinacolboronato se desprotegió parcialmente para dar un ácido borónico libre, ácido (2-(1*R*,3*R*,4*S*)-3-acetamido-3-(*terc*-butilcarbamoil)-4-((dimetilamino)metil)ciclohexil)etil)borónico: 0.63 g, espuma amarillenta. $[\alpha]_D = +48.15$ ($c = 0.34$ en CHCl_3). ESI+MS: $m/z = 370.2$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 10.24 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 4.57 - 4.54 (m, 1H), 3.46 - 3.36 (m, 1H), 3.23 - 3.14 (m, 1H), 2.47 - 2.30 (m, 1H), 2.24 (s, 6H), 2.15 - 2.03 (m, 2H), 1.98 (dt, $J = 15.6, 6.6$ Hz, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.81 - 1.74 (m, 1H), 1.67 - 1.60 (m, 2H), 1.33 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 1.31 (s, 9H), 1.29 - 1.25 (m, 2H), 0.99 (dd, $J = 14.1, 9.4$ Hz, 2H), 0.89-0.70 (m, 1H).

Etapas C. Ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil)ciclohexanocarboxílico

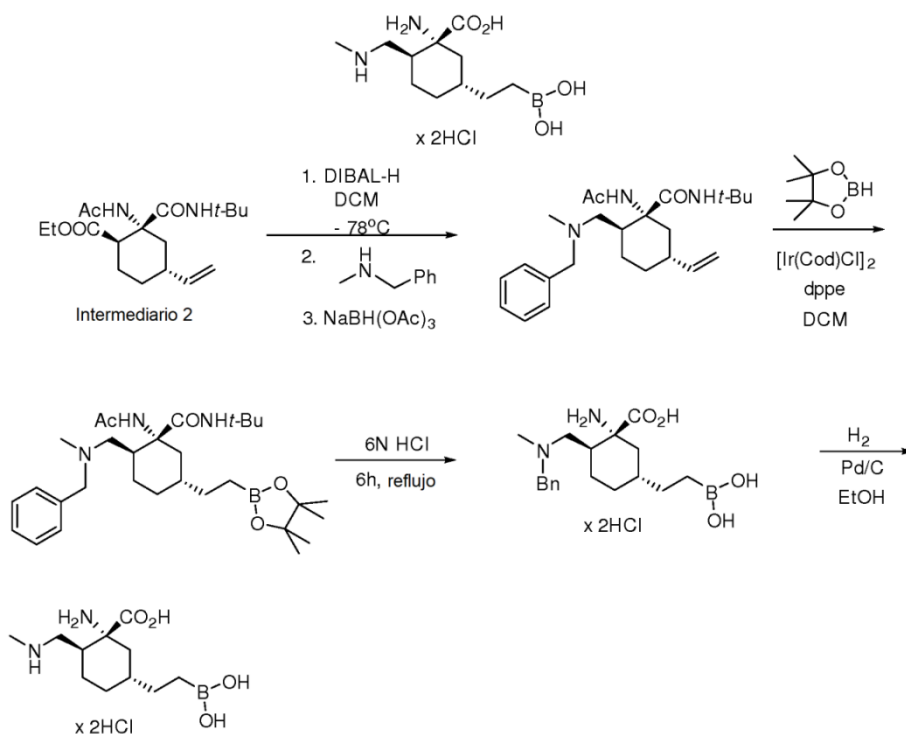
El compuesto del título ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino) metil)ciclohexanocarboxílico se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa C, usando ácido (2-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-acetamido-3-(*terc*-butilcarbamoil)-4-((dimetilamino)metil)ciclohexil)etil) borónico (0.63 g, 1.70 mmol, 1 equiv.), HCl_{ac} 6 N (40 mL). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en resina de intercambio iónico DOWEX® 50WX8 (eluyente amoníaco 0.1 N en agua) para dar un producto deseado como un sólido blanco (0.43 g, 73%). ESI+MS: $m/z = 273.3$ ($M+1$)⁺. $[\alpha]_D = -44.8$ ($c = 0.125$ en H_2O). ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 2.87 (dd, $J = 13.1, 9.5$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J = 13.2, 4.7$ Hz, 1H), 2.46 (s, 6H), 2.00 (ddd, $J = 13.0, 3.5, 1.9$ Hz, 1H), 1.81 - 1.72 (m, 2H), 1.59 (dddt, $J = 16.5, 12.8, 10.4, 3.4$ Hz, 2H), 1.54 - 1.48 (m, 1H), 1.22 (ddt, $J = 11.5, 6.9, 2.9$ Hz, 2H), 1.01 (t, $J = 12.6$ Hz, 1H), 0.88 (qd, $J = 12.9, 4.2$ Hz, 1H), 0.72 - 0.67 (m, 2H).

Diclorhidrato del ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil) ciclohexanocarboxílico.

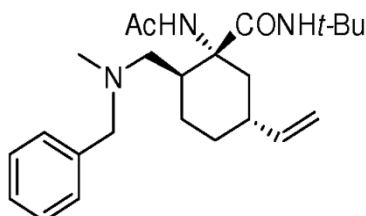
El tratamiento del ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil) ciclohexanocarboxílico con HCl_{ac} 6N y la liofilización subsiguiente proporcionó sal de diclorhidrato como un sólido blanco en rendimiento cuantitativo. ESI+MS: m/z

= 273.3 (M+1)⁺. $[\alpha]_D = +6.98$ ($c = 0.345$ en H₂O). ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 3.27 (dd, $J = 13.3, 2.6$ Hz, 1H), 3.23 – 3.16 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.25 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 2.13 (s, 1H), 1.87 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 1.82 - 1.75 (m, 1H), 1.71 - 1.62 (m, 1H), 1.33 - 1.25 (m, 3H), 0.98 – 0.90 (m, 1H), 0.72 (dd, $J = 9.1, 7.3$ Hz, 2H).

Ejemplo 39. Diclorhidrato del ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((metilamino)metil) ciclohexanocarboxílico



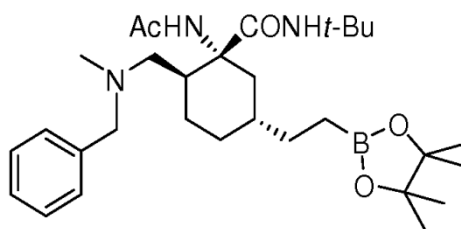
Etapa A. (1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-2-((bencil(metil)amino)metil)-*N*-(*terc*-butil)-5-vinilciclohexanocarboxamida



El compuesto del título (1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-2-((bencil(metil)amino)metil)-*N*-(*terc*-butil)-5-vinilciclohexanocarboxamida se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26 , etapa A, usando (1*R*,2*R*,4*R*)-2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-vinilciclohexano-1-carboxilato de etilo (Intermediario 2, 400 mg, 1.18 mmol, 1 equiv.), DIBAL- H 1M en DCM (3.66 mL, 3.66 mmol, 3.1 equiv.), ácido acético glacial (0.34 mL, 5.90 mmol, 5 equiv.), *N*-bencilmetilamina (0.38 mL, 2.95 mmol, 2.5 equiv.), triacetoxiborohidruro de sodio (1.0 g, 4.72 mmol, 4 equiv.) y DCM (30 mL). El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de

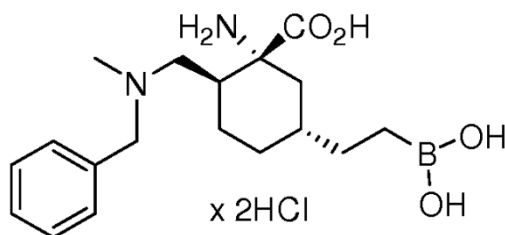
sílice (DCM: MeOH 20:1) para dar el producto correspondiente como un diastereoisómero individual (418 mg, 84%, aceite amarillo). ESI+MS: $m/z = 400.3$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 9.92 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.37 - 7.18 (m, 5H), 5.72 (ddd, $J = 17.1, 10.4, 6.5$ Hz, 1H), 5.04 - 4.85 (m, 2H), 3.59 (dd, $J = 13.5, 9.8$ Hz, 2H), 3.29 (dd, $J = 88.2, 13.0$ Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.19 - 2.13 (m, 2H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.82 - 1.76 (m, 1H), 1.64 - 1.57 (m, 1H), 1.43 - 1.38 (m, 1H), 1.29 (s, 9H), 1.19 - 1.11 (m, 2H).

Etapa B. (1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-2-((bencil(metil)amino)metil)-*N*-(*terc*-butil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida



El compuesto del título (1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-2-((bencil(metil)amino)metil)-*N*-(*terc*-butil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, utilizando el compuesto (1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-2-((bencil(metil)amino)metil)-*N*-(*terc*-butil)-5-vinilciclohexanocarboxamida (405 mg, 1.01 mmol, 1 equiv.), dppe (24.1 mg, 0.0606 mmol, 0.06 equiv.), dicloruro de bis (1,5-ciclooctadieno)diiridio(I) (20.4 mg, 0.0303 mmol, 0.03 equiv.), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0.3 mL, 2.02 mmol, 2 equiv.) y DCM (6 mL). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente, DCM/MeOH 40:1 a 20:1) para dar el producto correspondiente como un diastereoisómero individual (387 mg, 72%, aceite amarillo). ESI+MS: $m/z = 528.45$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 9.94 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.37 - 7.18 (m, 5H), 3.64 - 3.56 (m, 2H), 3.37 - 3.18 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.17 - 2.05 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.71 - 1.66 (m, 4H), 1.41 - 1.29 (m, 2H), 1.28 (s, 9H), 1.23 (s, 12H), 1.03 - 0.90 (m, 2H), 0.85 - 0.68 (m, 2H).

Etapa C. Diclorhidrato del ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-2-((bencil(metil)amino)metil)-5-(2-boronoetil)ciclohexanocarboxico



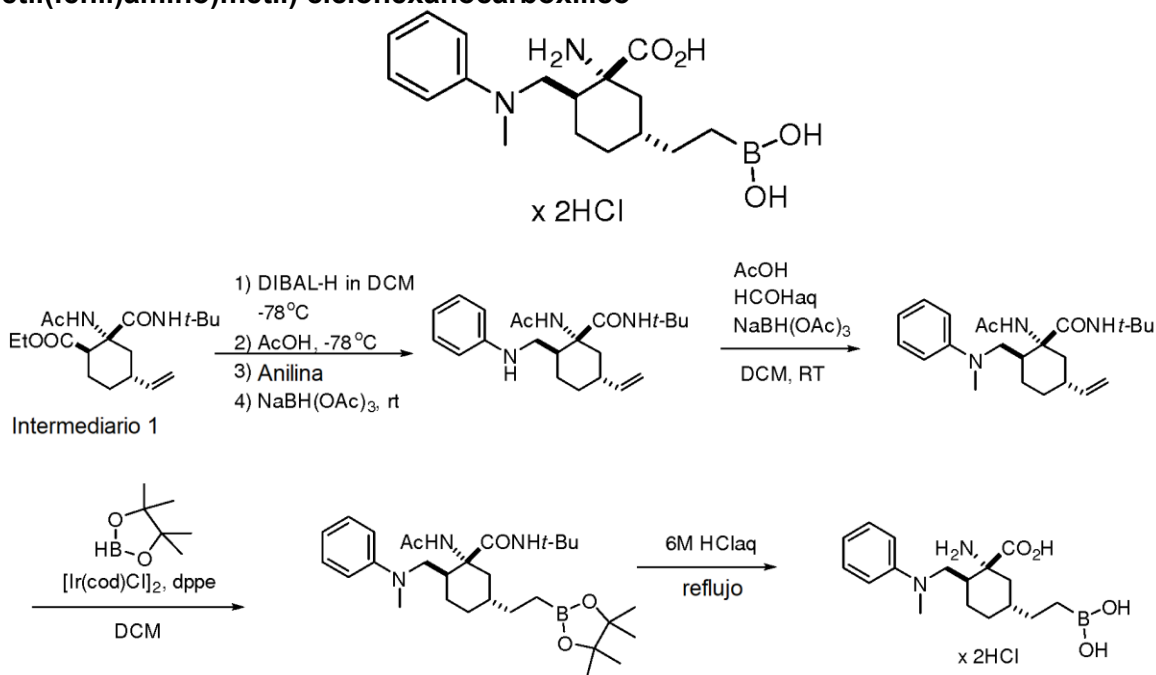
El compuesto del título diclorhidrato del ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-2-

((bencil(metil) amino)metil)-5-(2-boronoetil)ciclohexanocarboxico se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa C, utilizando (1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-2-((bencil(metil)amino)metil)-*N*-(*terc*-butil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida (145 mg, 0.275 mmol, 1 equiv.) y HCl_{ac} 6 N (10 mL). El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (5 - 30% de MeCN en agua) para dar (después de la acidificación con HCl 6N y posterior liofilización) un producto como un diastereoisómero individual (51.2 mg, 53%, sólido blanco). ESI+MS: $m/z = 349.25$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 7.74 - 7.26 (m, 5H), 4.35 (dd, $J = 76.1, 13.0$ Hz, 2H), 3.33 - 3.11 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.37 - 2.16 (m, 1H), 2.10 - 1.83 (m, 2H), 1.82 - 1.37 (m, 3H), 1.36 - 1.15 (m, 3H), 1.00 - 0.81 (m, 1H), 0.76 - 0.63 (m, 2H).

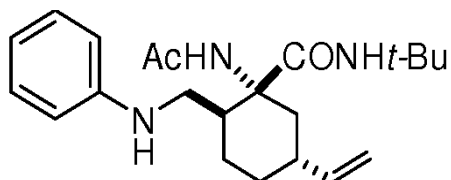
Etapa D. Diclorhidrato del ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((metilamino) metil)ciclohexanocarboxílico

Se disolvió diclorhidrato del ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-2-((bencil(metil)amino)metil)-5-(2-boronoetil)ciclohexanocarboxílico (45 mg, 0.13 mmol, 1 equiv.) en 2 mL de EtOH absoluto y se enjuagó con argón. A continuación, se añadieron 8 mg de Pd/C húmedo al 10% y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de hidrógeno (globo) durante 3 h. Luego, se filtró una mezcla a través de la capa de Celita (se lavó varias veces con EtOH_{abs}) y se evaporó el solvente. El residuo se disolvió en agua y se liofilizó para dar un producto como un diastereoisómero individual (21.7 mg, 65%, sólido blanco). ESI+MS: $m/z = 259.15$ ($M+1$)⁺. $[\alpha]_D = -39.8$ ($c = 0.125$ en H₂O). ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 3.48 (m, 1H), 3.31 - 3.25 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.53 - 2.43 (m, 1H), 2.33 - 2.25 (s, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 3H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.56 - 1.48 (m, 3H), 1.21 - 1.13 (m, 1H), 1.00 - 0.92 (m, 2H).

Ejemplo 40. Diclorhidrato del ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((metil(fenil)amino)metil) ciclohexanocarboxílico

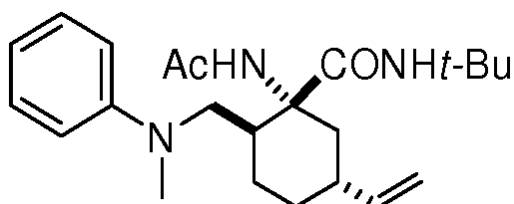


Etapa A. *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-((fenilamino)metil)-5-vinilciclohexano-1-carboxamida



A una solución de *rac*-(1*R*,2*R*,4*R*)-2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoyl)-4-vinilciclohexanocarboxilato de etilo (Intermediario 1, 100 mg, 0.30 mmol, 1 equiv.) se añadió gota a gota diclorometano seco (10 mL), DIBAL-H 1M en DCM (0.92 mL, 0.92 mmol, 3.1 equiv.) a -78°C bajo argón. A continuación, se agregaron anilina (54 µL, 0.60 mmol, 2 equiv.) y ácido acético glacial (85 µL, 1.48 mmol, 5 equiv.). La reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (254 mg, 1.2 mmol, 4 equiv.). La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 mL), se lavó con NaOH 1 M (2 x 10 mL), salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (elución en gradiente, DCM/MeOH 1: 0 a 50:1) para dar (1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-((fenilamino)metil)-5-vinilciclohexanocarboxamida como un diastereoisómero individual (rendimiento 137 mg, 100%, sólido blanco). ESI+MS: *m/z* = 385.50 (*M*+1)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.13 - 8.06 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 2H), 6.82 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz), 6.71 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 5.73 (ddd, 1H, *J* = 10.6, 6.4, 3.9 Hz), 4.99 (dt, 1H, *J* = 17.3, 1.5 Hz), 4.94 (dt, 1H, *J* = 10.4, 1.4 Hz), 4.01 - 3.88 (m, 1H), 3.15 - 3.06 (m, 2H), 2.19 - 2.09 (m, 2H), 1.89 - 1.83 (m, 1H), 1.83 - 1.76 (m, 4H), 1.73 - 1.67 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.33 - 1.18 (m, 3H).

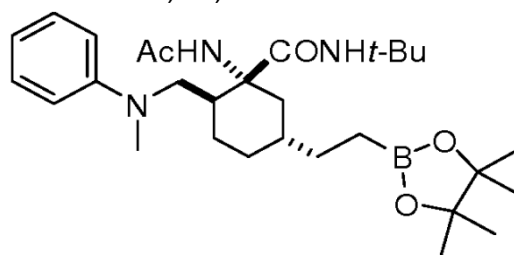
Etapa B. *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-((metil(fenil)amino)metil)-5-vinilciclohexano-1-carboxamida



A una solución de *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-((fenilamino)metil)-5-vinilciclohexanocarboxamida (222 mg, 0.60 mmol, 1 equiv.) en diclorometano seco (10 mL), se agregaron formalina (231 µL, 3.00 mmol, 5 equiv.) y ácido acético glacial (34 µL, 0.60 mmol, 1

equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (381 mg, 1.80 mmol, 3 equiv.) y se agitó durante 3 días. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ al 5% (10 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa se lavó con diclorometano (3 x 10 mL) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto correspondiente como un diastereoisómero individual (rendimiento 264 mg, 23%, sólido blanco). ESI+MS: $m/z = 385.50$ (M+1)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.30 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 2H), 6.89 - 6.83 (m, 3H), 5.73 (ddd, 1H, $J = 7.3, 17.1, 6.5$ Hz), 4.99 (dt, 1H, $J = 17.3, 1.5$ Hz), 4.93 (dt, 1H, $J = 10.4, 1.4$ Hz), 4.22 (dd, 1H, $J = 15.1, 10.2$ Hz), 3.17 (dt, 1H, $J = 13.3, 2.3$ Hz), 3.04 (dd, 1H, $J = 15.1, 3.0$ Hz), 2.89 (s, 3H), 2.18 (dq, 1H, $J = 13.3, 4.3$ Hz), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 1.90 - 1.83 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.58 - 1.52 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.30 - 1.17 (m, 2H).

Etapla C. *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-((metil(fenil)amino)metil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexano-1-carboxamida



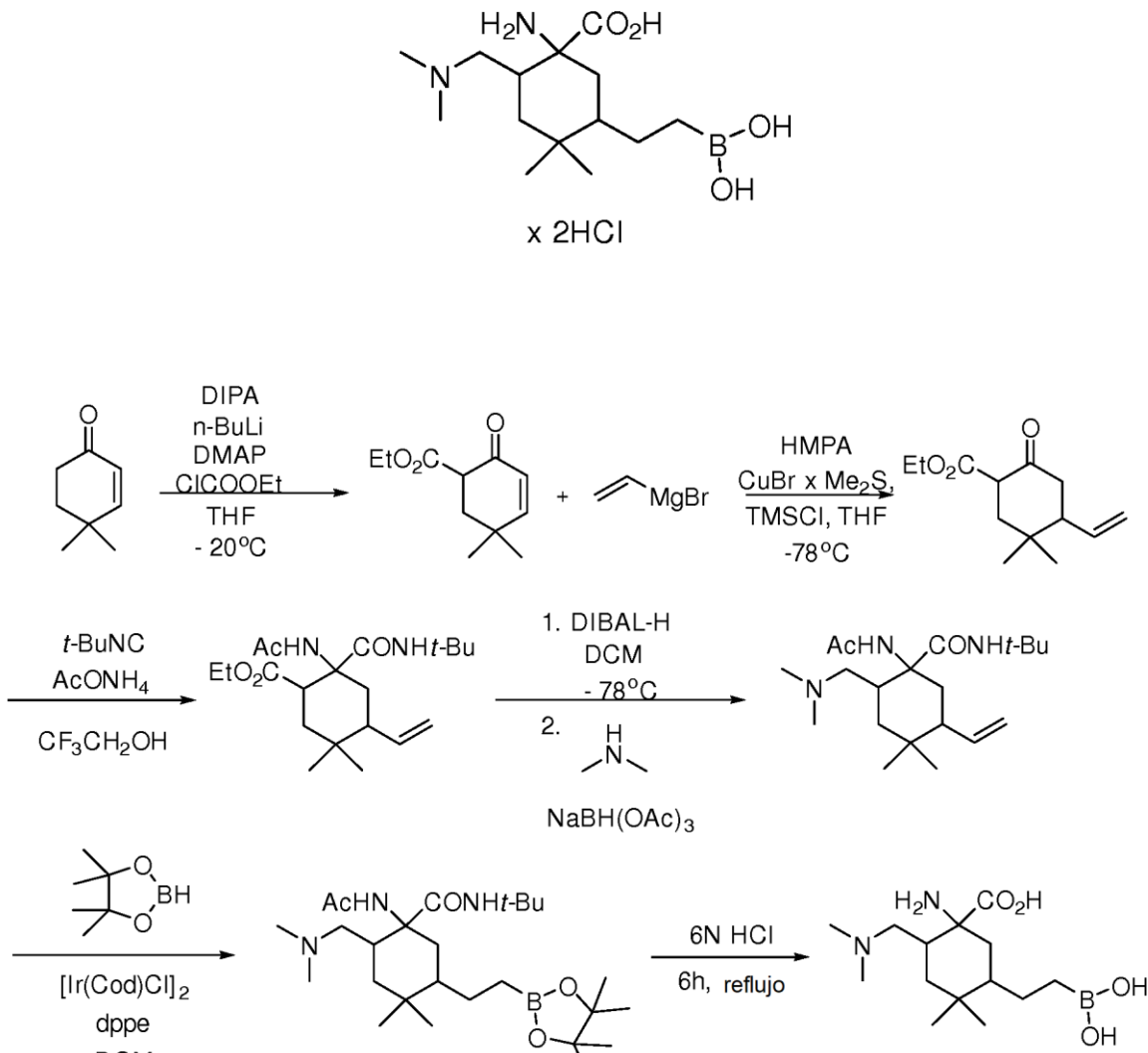
Una mezcla de dppe (13.1 mg, 0.033 mmol, 0.06 equiv.) y dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio(I) (11.1 mg, 0.016 mmol, 0.03 equiv.) en diclorometano (5 mL) se enjuaga con argón (burbujeo). Posteriormente, la solución preparada por separado del 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0.12 μ L, 0.83 mmol, 1.5 equiv.) y (*rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-((metil(fenil)amino)metil)-5-vinilciclohexanocarboxamida (211 mg, 0.55 mmol, 1 equiv.) en CH₂Cl₂ seco (5 mL) se añadió sucesivamente a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la concentración, el producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (elución en gradiente, hexano/AcOEt 1:0 a 4:1) para dar *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-((metil(fenil)amino)metil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida (161 mg, 57%, líquido amarillo). ESI+MS: $m/z = 514.70$ (M+1)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.29 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 2H), 6.88 - 6.81 (m, 3H), 4.23 (dd, 1H, $J = 15.1, 10.8$ Hz), 3.14 (d, 1H, $J = 13.4$ Hz), 3.01 (dd, 1H, $J = 15.1, 3.1$ Hz), 2.88 (s, 3H), 2.08 (dq, 1H, $J = 8.6, 4.5$ Hz), 1.92 - 1.80 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.55 - 1.49 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.35 - 1.28 (m, 3H), 1.23 (s, 12H), 1.05 (dd, 1H, $J = 12.1, 13.3$ Hz), 0.98 (dq, 1H, $J = 13.1, 4.6$ Hz), 0.85-0.78 (m, 1H), 0.76 - 0.70 (m, 1H).

Etapla D. Diclorhidrato del ácido *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((metil

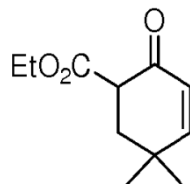
(fenil)amino)metil)ciclohexanocarboxílico

Una mezcla de *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-((metil(fenil)amino)metil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida (160 mg, 0.19 mmol, 1 equiv.) y HCl_{ac} 6 N (15 mL) se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en resina de intercambio iónico DOWEX® (eluyente amoníaco 0.1N en agua) para dar (después de la acidificación con HCl 6N y posterior liofilización) un producto deseado como un diastereoisómero individual (22.9 mg, 18%, sólido blanco). ESI+MS: *m/z* = 335.50 (*M*+1)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.27 - 7.68 (m, 2H), 7.68 - 7.64 (m, 1H), 7.63 - 7.60 (m, 2H), 3.97 (dd, 1H, *J* = 13.6, 2.5 Hz), 3.65 (dd, 1H, *J* = 10.6, 13.4 Hz), 2.36 (s, 3H), 2.26 - 2.21 (m, 1H), 1.96 - 1.82 (m, 3H), 1.79 - 1.72 (m, 1H), 1.72 - 1.66 (m, 1H), 1.34 - 1.26 (m, 2H), 1.14 (t, 1H, *J* = 12.6 Hz), 0.82 - 0.72 (m, 3H).

Ejemplo 41. Diclorhidrato del ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil)-4,4-dimetilciclohexano-1-carboxílico.

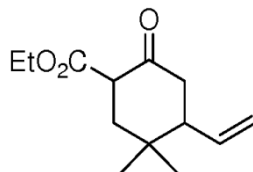


Etapa A. 5,5-dimetil-2-oxociclohex-3-encarboxilato de etilo



El compuesto del título 5,5-dimetil-2-oxociclohex-3-encarboxilato de etilo se obtuvo de la misma manera que en la etapa A a partir de la síntesis del intermediario 1 usando 4,4-dimetilciclohexenona (2.6 mL, 20.13 mmol, 1 equiv.), cloroformiato de etilo (2.3 mL, 24.15 mmol, 1.2 equiv.), *n*-BuLi (2.5 M en hexano) (12.1 mL, 30.19 mmol, 1.5 equiv.), diisopropilamina (4.2 mL, 30.19 mmol, 1.5 equiv), 4-dimetilaminopiridina (0.12 g, 1 mmol, 0.05 equiv.), THF seco (45 mL). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente, hexano/AcOEt 200:1 a 10:1) para dar el producto correspondiente 5,5-dimetil-2-oxociclohex-3-encarboxilato de etilo (1.28 g, 32%, aceite amarillo). ESI+MS: m/z = 197.1 ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 6.10 - 6.03 (m, 1H), 5.86 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.35-1.31 (m, 3H), 1.29 (t, J = 7.11, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.22 (s, 3H).

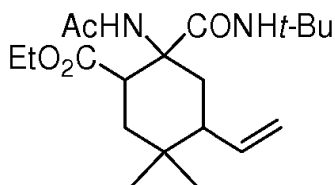
Etapa B. 5,5-dimetil-2-oxo-4-vinilciclohexanocarboxilato de etilo



El compuesto del título 5,5-dimetil-2-oxo-4-vinilciclohexanocarboxilato de etilo como una mezcla de diastereoisómeros se obtuvo de la misma manera que en la etapa B de la síntesis del intermediario 1, que utiliza 5,5-dimetil-2-oxociclohex-3-encarboxilato de etilo (1.0 g, 5.30 mmol, 1 equiv.), bromuro de vinilmagnesio (1 M en THF) (18.5 mL, 18.50 mmol, 3.5 equiv.), HMPA (3.7 mL, 21.20 mmol), CuBr x Me₂S (0.16 g, 0.80 mmol, 0.15 equiv.) y TMSCl (3.4 mL, 26.5 mmol, 5 equiv.), THF seco (23 mL + 11 mL). El producto bruto se purificó por cromatografía

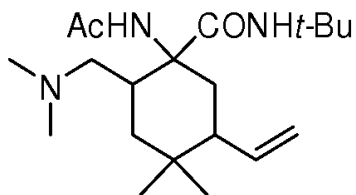
ultrarrápida en gel de sílice (elución en gradiente, hexano/AcOEt 200:1 a 20:1) para dar el producto correspondiente 5,5-dimetil-2-oxo-4-vinilciclohexanocarboxilato de etilo como una mezcla diastereoisómeros dr = 3:2 (0.1 g, 8%, aceite amarillo). ESI+MS: $m/z = 225.1$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 5.76 (ddd, $J = 17.0, 10.4, 8.4$ Hz, 1H), 5.23 - 4.92 (m, 2H), 4.24 (dtq, $J = 10.8, 7.4, 3.8$ Hz, 2H), 2.39, 2.36 [(2d, $J = 5.7$ Hz, 1H, dos diastereoisómeros)], 2.26-2.22 (m, 1H), 2.17 - 2.10 (m, 2H), 2.07-2.04 (m, 1H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.30 (dd, $J = 16.9, 7.1$ Hz, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.87 (s, 3H).

Etapa C. 2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-5,5-dimetil-4-vinilciclohexanocarboxilato de etilo



El compuesto del título 2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-5,5-dimetil-4-vinilciclohexanocarboxilato de etilo se obtuvo de la misma manera que en la etapa C a partir de la síntesis del intermediario 1 utilizando un 5,5-dimetil-2-oxo-4-vinilciclohexanocarboxilato de etilo (dr = 3:2) (0.1 g, 0.45 mmol, 1 equiv.), acetato de amonio (0.14 g, 1.78 mmol, 4 equiv.), *terc*-butilisocianuro (0.1 mL, 0.89 mmol, 2 equiv.) y 2,2,2-trifluoroetanol (1.6 mL) como solvente. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (elución en gradiente, hexano/AcOEt 50:1 a 1:1) para obtener el producto correspondiente 2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-5,5-dimetil-4-vinilciclohexanocarboxilato de etilo como una mezcla de dos diastereoisómeros (dr = 1:1) (0.66 g, 40%, sólido blanco). ESI+MS: $m/z = 367.3$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.11 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 5.78 - 5.59 (m, 1H), 5.12 - 4.90 (m, 2H), 4.24, 4.16 [(2dq, $J = 10.8, 7.1$ Hz; $J = 10.9, 7.1$ Hz, 2H, dos diastereoisómeros)], 3.00 (dd, $J = 14.4, 3.0$ Hz, 1H), 2.54 (dd, $J = 13.0, 4.2$ Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.99 - 1.94 (m, 1H), 1.90 - 1.84 (m, 1H), 1.83 - 1.71 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.31 (s, 9H), 1.19 - 1.08 (m, 1H), 0.93 (s, 3H), 0.85 (s, 3H).

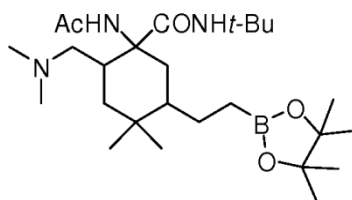
Etapa D. 1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-((dimetilamino)metil)-4,4-dimetil-5-vinilciclohexanocarboxamida



Los compuestos del título 1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-((dimetilamino)metil)-4,4-dimetil-5-vinilciclohexanocarboxamida se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 26,

etapa A, usando 2-acetamido-2-(*tert*-butilcarbamoil)-5,5-dimetil-4-vinilciclohexanocarboxilato de etilo (dr = 1:1), (0.6 g, 0.17 mmol, 1 equiv.), DIBAL-H 1M en DCM (0.5 mL, 0.52 mmol, 3.1 equiv.), ácido acético glacial (0.05 mL, 0.83 mmol, 5 equiv.), dimetilamina (2N en THF) (0.17 mL, 0.33 mmol, 2 equiv.), triacetoxiborohidruro de sodio (0.14 g, 0.07 mmol, 4 equiv.), DCM seco (5 mL). El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (elución en gradiente DCM: MeOH 100:1 a 10:1) para dar los productos correspondientes 1-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-2-((dimetilamino)metil)-4,4-dimetil-5-vinilciclohexanocarboxamida como una mezcla de diastereoisómeros (dr = 1:1) (34 mg, 58%, aceite incoloro). ESI+MS: $m/z = 352.2$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 10.14 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 5.68 (ddd, $J = 17.1, 10.4, 8.5$ Hz, 1H), 5.03 - 4.93 (m, 2H), 3.49 - 3.35 (m, 1H), 2.97 - 2.92 [(m, 1H, dos diastereoisómeros)], 2.28 (s, 3H), 2.21 - 2.19 (m, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 1.99 - 1.95 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.88 - 1.78 (m, 1H), 1.62 - 1.59 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.34 (s, 9H), 1.02, 1.00 [(2d, $J = 3.9$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H dos diastereoisómeros)], 0.91 (s, 3H), 0.89 (s, 3H).

Etapa E. 1-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-2-((dimetilamino)metil)-4,4-dimetil-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida



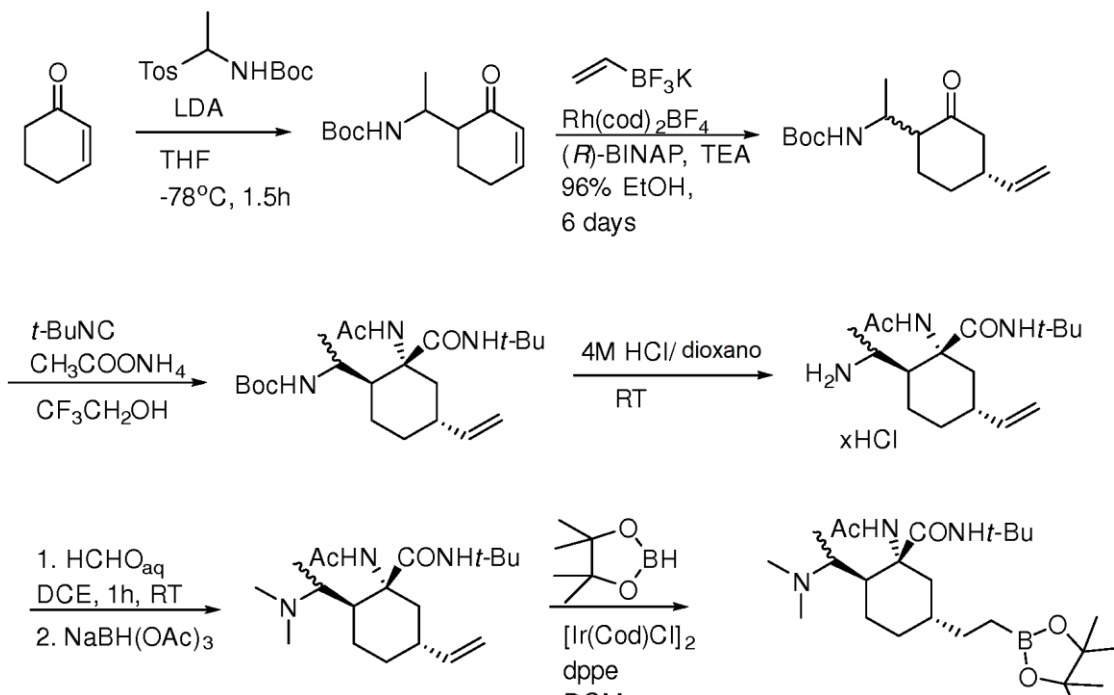
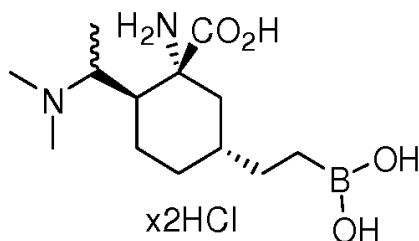
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, utilizando 1-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-2-((dimetilamino)metil)-4,4-dimetil-5-vinilciclohexanocarboxamida (dr = 1:1), (0.034 g, 0.1 mmol, 1 equiv.), dppe (2.5 mg, 0.006 mmol, 0.06 equiv.), dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio(I) (2 mg, 0.003 mmol, 0.03 equiv.), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0.018 mL, 0.013 mmol, 1.3 eq). El producto crudo se utilizó para la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional (134 mg de mezcla cruda, ca. 1%, aceite amarillo). ESI+MS: $m/z = 480.4$ ($M+1$)⁺.

Etapa F. Diclorhidrato del ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil)-4,4-dimetilciclohexano-1-carboxílico

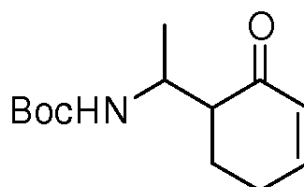
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa C, utilizando 1-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-2-((dimetilamino)metil)-4,4-dimetil-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida (en bruto, 134 mg, 0.28 mmol, 1 equiv.), HCl_{ac} 6 N (1.5 mL). El residuo se purificó por HPLC preparativa (0.1 - 1% MeCN en agua) y luego por cromatografía ultrarrápida en resina de intercambio iónico DOWEX® (eluyente amoníaco 0.1N en agua) para dar (después de la acidificación con HCl 6N y posterior liofilización)

diclorhidrato del ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil)-4,4-dimetilciclohexano-1-carboxílico como mezcla de dos diastereoisómeros (dr = 1:1) (2.5 mg, 2%, sólido blanco). ESI+MS: $m/z = 301.2$ ($M+1$)⁺. ESI+MS: $m/z = 299.1$ ($M-1$)⁻. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 3.27 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 3.18 (t, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.39 - 2.21 (m, 1H), 2.20-2.19 (m, 1H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.82 - 1.73 (m, 1H), 1.71 - 1.62 (m, 1H), 1.48 (td, $J = 10.1, 9.0, 5.6$ Hz, 3H), 1.28 - 1.17 (m, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.63 - 0.53 (m, 1H).

Ejemplo 42. Diclorhidrato del ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(1-(dimetilamino)etil) ciclohexanocarboxílico

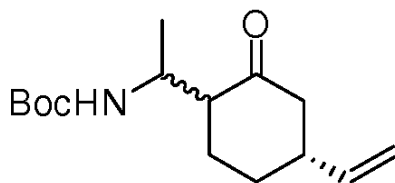


Etapla A. *terc*-Butil (1-(2-oxociclohex-3-en-1-il)etil)carbamato



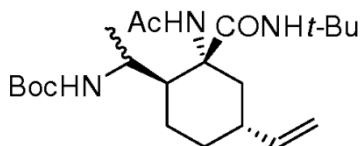
A una solución de diisopropilamina (11.76 mL, 83.22 mmol) en THF seco (91 mL) se añadió gota a gota una solución de *n*-BuLi en THF (2.5M, 33.3 mL, 83.22 mmol) a -78°C bajo argón. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 15 minutos y se enfrió a -78°C. Se añadió gota a gota un 2-ciclohexen-1-ona (4 g, 41.61 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a esta temperatura. A continuación, se añadió gota a gota una solución de *terc*-butil-(1-tosiletil)carbamato (12.46 g, 41.61 mmol) en THF (53 mL) y la reacción se agitó durante 1.5 h a -78°C. Luego, la mezcla se inactivó con NH₄Cl saturado (150 mL) y se recogió la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando hexano/AcOEt (20:1 - 2:1) para dar el producto (3.2 g, 32%) como un aceite incoloro. ESI+MS: *m/z* = 240.15 (*M*+1)⁺, 140.15 (*M*-Boc+1)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.00 - 6.95 (m, 1H), 6.01 - 5.96 (m, 1H), 5.70 - 5.65 (m, 1H), 3.86 - 3.79 (m, 1H), 2.59 - 2.49 (m, 1H), 2.49 - 2.38 (m, 2H), 2.02 - 1.9 (m, 1H), 1.88 (tdd, *J* = 13.1, 10.6, 5.1 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.16 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

Etapla B. *terc*-butil (1-((4*R*)-2-oxo-4-vinilciclohexil)etil)carbamato



A un matraz de fondo redondo de 250 mL se agregaron Rh(cod)BF₄ (178 mg, 0.437 mmol), (*R*)-BINAP (272 mg, 0.437 mmol) y trifluoroborato de potasio y vinilo (3.55 g, 26.49 mmol). El matraz se enjuaga con argón varias veces y se desgasificó EtOH al 96% (105 mL) y se añadió trimetilamina (5.54 mL, 39.74 mmol). Después de agitar la mezcla resultante durante 10 min a temperatura ambiente, se añadió *terc*-butil (1-(2-oxociclohex-3-en-1-il)etil)carbamato (3.17 g, 13.25 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. Se evaporó el EtOH. El residuo se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se lavó con HCl acuoso 0.5 M (30 mL) y salmuera (30 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando hexano/AcOEt (15:1 a 5:1) para proporcionar el producto como una mezcla de diastereoisómeros (rendimiento global: 430 mg, 12%). ESI+MS: *m/z* = 290.15 (M+Na)⁺, 168.15 (M-Boc+1)⁺, 212.15 (M-56+1)⁺. El primer diastereoisómero se aisló como un aceite incoloro (320 mg, 9%). [α]_D = +6.6 (*c* = 0.250 en CHCl₃). ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 5.79 (ddd, *J* = 16.9, 10.4, 6.2 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.07 - 4.98 (m, 2H), 3.87 - 3.73 (m, 1H), 2.58 - 2.51 (m, 1H), 2.50 - 2.40 (m, 2H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 2.12 - 2.05 (m, 1H), 2.02 - 1.97 (m, 1H), 1.60 - 1.56 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.25 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). El segundo diastereoisómero se aisló como un aceite incoloro (110 mg, 3%). ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 5.87 - 5.73 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.09 - 4.97 (m, 2H), 3.88 - 3.72 (m, 1H), 2.56 - 2.35 (m, 3H), 2.31 - 2.14 (m, 1H), 2.14 - 1.95 (m, 1H), 1.95 - 1.76 (m, 2H), 1.73 - 1.63 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.22 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

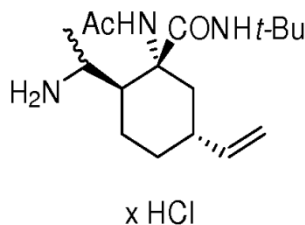
Etapas C. *terc*-Butil (1-((1*S*,2*R*,4*R*)-2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-vinilciclohexil)etil)carbamato



A la solución agitada de *terc*-butil(1-((4*R*)-oxo-4-vinilciclohexil)etil)carbamato (550 mg, 2.45 mmol) y acetato de amonio (0.76 g, 9.87 mmol) en 2,2,2 trifluoroetanol (10 mL), se añadió gota a gota isocianuro de *terc*-butilo (0.55 mL, 4.94 mmol) mediante una jeringa y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de este tiempo, se evaporó el 2,2,2-trifluoroetanol y el residuo se diluyó con acetato de etilo (40 mL) y se lavó con agua (20 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando hexano/AcOEt (30:1 a 1:1) para dar una mezcla de diastereoisómeros (rendimiento global: 495 mg, 49%). ESI+MS: *m/z* = 410.25 (M+1)⁺, 354.25 (M-56+1)⁺, 310.2 (M-Boc+1)⁺. El primer diastereoisómero

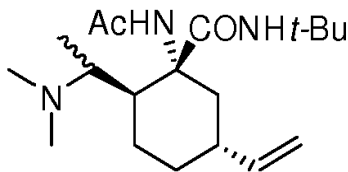
se aisló como un aceite incoloro (190 mg, 19%) y se usó en la siguiente Etapa. ^1H RMN (700 MHz, cloroformo- d) δ 7.87 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.72 (ddd, J = 17.1, 10.5, 6.4 Hz, 1H), 5.02 - 4.92 (m, 2H), 4.77 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 2.53 - 2.37 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.94 - 1.84 (m, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.36 (s, 9H), 1.30 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.19 - 1.12 (m, 2H).

Etapa D. Clorhidrato de (1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-2-(1-aminoetil)-*N*-(*terc*-butil)-5-vinilciclohexanocarboxamida



Al *terc*-butil (1-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-vinilciclohexil)etil) carbamato (190 mg, 0.464 mmol) se agregó HCl 4M en dioxano (2 mL) y la solución se agitó a temperatura ambiente hasta que se consumió el sustrato (monitoreo por CCF). Luego se concentró al vacío y se obtuvieron 160 mg (99%) de producto bruto como un aceite incoloro y se usó en la siguiente etapa. ESI+MS: m/z = 310.15 ($M+1$)⁺. ^1H RMN (700 MHz, cloroformo- d) δ 8.56 (s, 2H), 7.41 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.74 (ddd, J = 16.6, 10.8, 5.8 Hz, 1H), 5.17 - 4.93 (m, 2H), 3.43 - 3.27 (m, 1H), 2.80 - 2.42 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.03 - 1.73 (m, 4H), 1.54 - 1.49 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.34 - 1.12 (m, 3H).

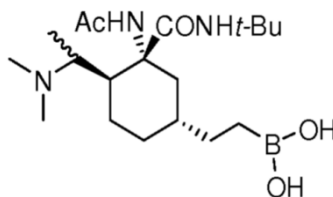
Etapa E. (1*R*,2*S*,5*R*)-1-Acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(1-(dimetilamino)etil)-5-vinilciclohexanocarboxamida



Clorhidrato de (1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-2-(1-aminoetil)-*N*-(*terc*-butil)-5-vinilciclohexanocarboxamida (160 mg, 0.46 mmol), formalina (36%, 0.14 mL, 1.85 mmol) se disolvieron en 1,2-dicloroetano (1.5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0.39 g, 6.2 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con DCM (50 mL) y se lavó con NaHCO₃ al 5% (30 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH 50:1 a 5:1) para proporcionar 74 mg (38%) del producto deseado en forma de un aceite incoloro. ESI+MS: m/z = 338.05 ($M+1$)⁺. ^1H RMN (700 MHz, cloroformo- d) δ

7.85 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.76 (ddd, $J = 17.1, 10.4, 6.4$ Hz, 1H), 5.07 - 4.88 (m, 2H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 2.26 (s, 6H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.85 - 1.65 (m, 3H), 1.62 - 1.44 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.29 - 1.21 (m, 1H), 1.01 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

Etapa F. Ácido (2-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-acetamido-3-(*tert*-butilcarbamoil)-4-((1-(dimetilamino)etil)ciclohexil)etil)borónico

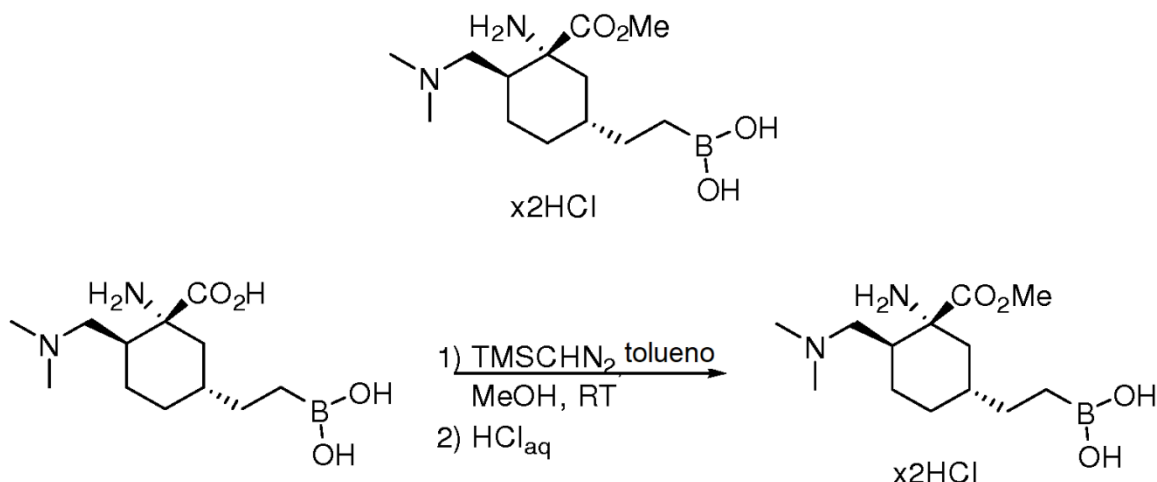


Una mezcla de dppe (4.9 mg, 0.012 mmol) y dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno) diiridio(I) (4.1 mg, 0.0061 mmol) en diclorometano seco (2 mL) se enjuaga con argón. Luego la solución de (1*R*,3*R*,4*S*)-1-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-2-(1-(dimetilamino)etil)-5-vinilciclohexanocarboxamida (69 mg, 0.204 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (136 μ L, 0.94 mmol) en DCM (2 mL) (enjuagado con argón) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 mL), se lavó con NaHCO₃ al 5% (2 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna, en gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 20:1 a MeOH) para dar el producto (35 mg, 45%) como un aceite incoloro. ESI+MS: 384.2 (M+1)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 3.71 - 3.55 (m, 1H), 2.87 - 2.78 (m, 1H), 2.76 - 2.60 (m, 1H), 2.22 (s, 6H), 2.07 - 2.01 (m, 5H), 1.86 - 1.72 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.24 - 2.12 (m, 3H), 0.98 - 0.91 (m, 3H), 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

Etapa G. Dihidrocloruro del ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(1-(dimetilamino)etil)ciclohexanocarboxílico

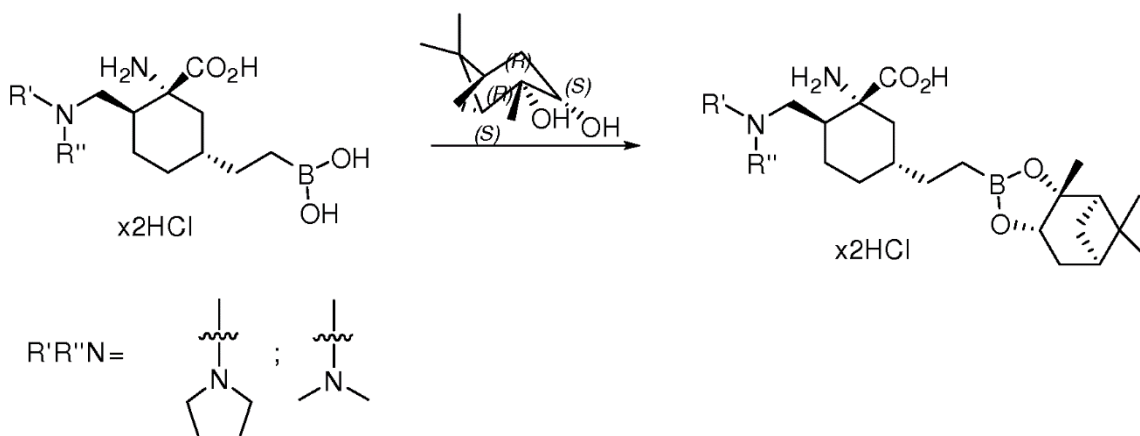
Una mezcla de ácido (2-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-acetamido-3-(*tert*-butilcarbamoil)-4-(1-(dimetilamino)etil)ciclohexil)etil)borónico (30 mg, 0.078 mmol) y HCl_{ac} 6 N (5 mL) se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de intercambio iónico en DOWEX® y luego por HPLC preparativa (0.1 - 1% de MeCN en agua) para dar (después de la acidificación con HCl 6 M y posterior liofilización) el resultado deseado (11 mg, 38%) como un sólido blanco. ESI+MS: 287.1 (M+1)⁺. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 3.31 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.78 (d, $J = 14.3$ Hz, 6H), 2.55 (dd, $J = 13.6, 3.4$ Hz, 1H), 2.04 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 2H), 1.74 - 1.67 (m, 1H), 1.59 - 1.49 (m, 1H), 1.36 - 1.26 (m, 3H), 1.25 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.16 - 1.08 (m, 1H), 0.74 - 0.65 (m, 2H).

Ejemplo 43. Diclorhidrato del ácido (2-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-amino-4-((dimetilamino)metil)-3-(metoxicarbonil)ciclohexil)etil)borónico



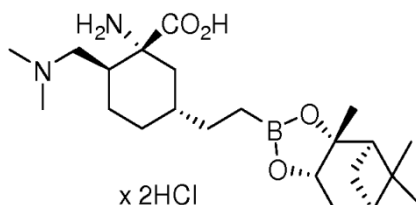
Etapa A. Diclorhidrato del ácido (2-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-amino-4-((dimetilamino)metil)-3-(metoxycarbonil)ciclohexil)etil)borónico

A una solución de ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil) ciclohexanocarboxílico (27 mg, 0.1 mmol, 1 eq) en una mezcla de tolueno/metanol (3:2, 0.45 mL) se añadió gota a gota una solución de (diazometil)trimetilsilano (2*N* en dietil éter) (0.075 mL, 1.5 eq) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 5 horas y luego se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice usando DCM/MeOH (100:1 a 20:1) como eluyente. Las fracciones con el producto deseado se recogieron, se concentraron y el residuo se disolvió en HCl_{ac} 6 M. La solución resultante se sometió a HPLC preparativa (0.1- 1% MeCN en agua) para proporcionar 9.5 mg (26%) de diclorhidrato de ácido (2-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-amino-4-((dimetilamino)metil)-3-(metoxycarbonil) ciclohexil)etil)borónico como un sólido blanco. ESI+MS: $m/z = 287.1$ ($M+1$)⁺. ESI-MS: $m/z = 299.1$ ($M-1$)⁻. ¹H RMN (700 MHz, D₂O) δ 3.69 (s, 3H), 3.17 (dd, $J = 13.3, 2.4$ Hz, 1H), 3.09 – 3.02 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.16 (ddd, $J = 13.3, 3.1, 2.0$ Hz, 1H), 2.13 - 2.08 (m, 1H), 1.83 - 1.73 (m, 2H), 1.68 - 1.60 (m, 1H), 1.48 - 1.40 (m, 1H), 1.26 (t, $J = 12.9$ Hz, 1H), 1.23 - 1.13 (m, 2H), 0.89 - 0.80 (m, 1H), 0.60 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H).



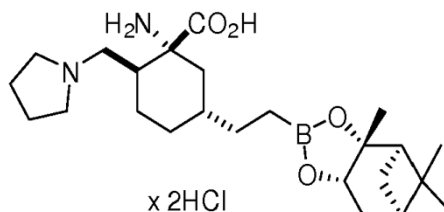
Ruta sintética general para los Ejemplos 44 y 45.

Ejemplo 44. Diclorhidrato del ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-2-((dimetilamino)metil)-5-(2-((3*aR*,4*R*,6*R*,7*aS*)-3*a*,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metanobenzo[d][1,3,2]dioxaborol-2-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico



Una mezcla de diclorhidrato del ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil)ciclohexanocarboxílico (0.03 g, 0.087 mmol, 1 eq), (1*R*,2*R*,3*S*,5*R*)-(-)-2,3-pinanodiol (22 mg, 0.13 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de este tiempo, se añadió una cantidad adicional de pinanodiol (7 mg, 0.043 mmol) y se continuó calentando durante una hora. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico (3 x 3 mL) para dar 27 mg (65%) del producto correspondiente como un sólido blanco. ESI+MS: $m/z = 407.4$ ($M+1$)⁺. ESI+MS: $m/z = 405.3$ ($M-1$)⁻. ¹H RMN (700 MHz, DMSO) δ 8.90 (bs, 2H), 4.28 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 3.52 – 3.38 (m, 1H), 2.96 – 2.87 (m, 1H), 2.75 (s, 6H), 2.31 - 2.25 (m, 1H), 2.17 (ddd, $J = 10.5, 6.2, 4.1$ Hz, 2H), 2.11 (bd, $J = 13.1$ Hz, 1H), 1.95 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 1.88 - 1.83 (m, 1H), 1.76 (bd, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.71 - 1.67 (m, 1H), 1.66 - 1.58 (m, 2H), 1.32 - 1.29 (m, 4H), 1.28 - 1.22 (m, 5H), 0.98 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 0.87 - 0.80 (m, 4H), 0.75 - 0.66 (m, 2H).

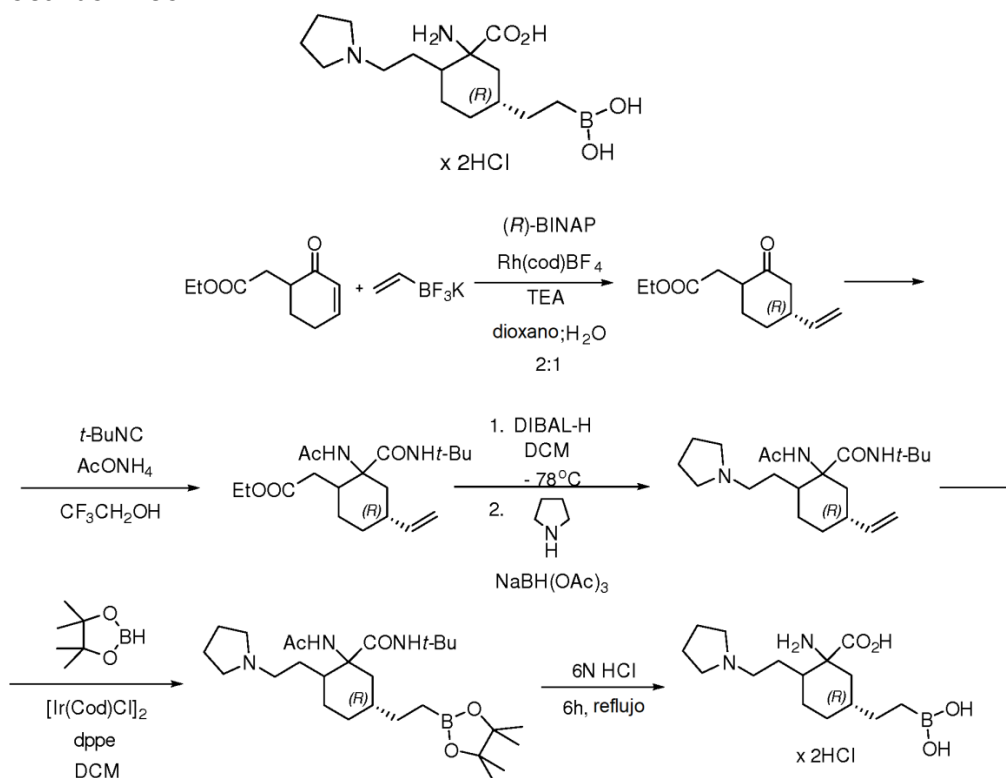
Ejemplo 45. Diclorhidrato del ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-2-(pirrolidin-1-ilmetil)-5-(2-((3*aR*,4*R*,6*R*,7*aS*)-3*a*,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metanobenzo[d][1,3,2]dioxaborol-2-il)etil)ciclohexanocarboxílico



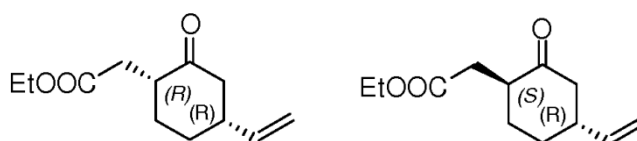
Una mezcla de diclorhidrato del ácido *rac*-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclohexanocarboxílico (0.03 g, 0.08 mmol, 1 equiv.). (1*R*,2*R*,3*S*,5*R*)-(-)-2,3-pinanodiol (0.02 g, 0.12 mmol, 1.5 equiv.) en acetonitrilo (3 mL) se sonicó durante 30 min. a 35°C. Después de este tiempo, el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se tituló con dietil

éter (3x3 mL). El sólido blanco se filtró y se soncó con acetona (1 mL) durante 1 minuto a 35°C. El producto se separó (0.04 g, 98%) como un sólido blanco. ESI+MS: $m/z = 433.5$ ($M+1$)⁺. ESI+MS: $m/z = 431.3$ ($M-1$)⁻. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 4,36 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.66 (dp, $J = 11.3, 4.1$ Hz, 2H), 3.37 – 3.20 (m, 2H), 3.07 (dt, $J = 11.4, 8.1$ Hz, 1H), 2.96 (dt, $J = 11.4, 8.4$ Hz, 1H), 2.43 - 2.27 (m, 1H), 2.23 - 2.16 (m, 2H), 2.15 - 2.01 (m, 3H), 2.01 - 1.83 (m, 6H), 1.81 - 1.72 (m, 2H), 1.72 - 1.65 (m, 1H), 1.33 (d, $J = 1.3$ Hz, 2H), 1.28 (dd, $J = 37.2, 6.5$ Hz, 2H), 1.24 - 1.17 (m, 5H), 0.94 (dd, $J = 11.0, 4.2$ Hz, 2H), 0.81 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 0.77 (s, 3H).

Ejemplo 46. Diclorhidrato del ácido (5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)ciclohexanocarboxílico



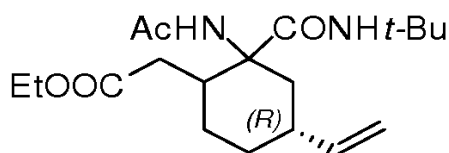
Etapas A. 2-((1*R*,4*R*)-2-oxo-4-vinilciclohexil)acetato de etilo y 2-((1*S*,4*R*)-2-oxo-4-vinilciclohexil)acetato de etilo



El matraz de fondo redondo de tres bocas se cargó con [Rh(cod)₂]BF₄ (0.78 g, 1.92 mmol, 0.03 equiv.), (*R*)-BINAP (1.31 g, 2.11 mmol, 0.033 equiv.) y sal de trifluoroborato de potasio y vinilo (17.1 g, 0.128 mol, 2.0 equiv.). El matraz de reacción se enjuaga con argón varias

veces y se añadió una mezcla desgasificada de dioxano:H₂O (150:75 mL) junto con trietilamina (26.7 mL, 0.192 mol, 3.0 equiv). Después de agitar la mezcla de reacción durante 10 minutos a temperatura ambiente, se añadió 2-(2-oxociclohex-3-en-1-il)acetato de etilo (11.7 g, 0.064 mol, 1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 4 días a temperatura ambiente bajo argón. Los solventes se evaporaron al vacío y la mezcla de reacción bruta se repartió entre agua y EtOAc. La capa acuosa se lavó con AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl_{ac} 0.5 M y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexano/AcOEt, 30:1) para dar el producto como una mezcla de diastereoisómeros, dr = 1:1, (1.6 g, 12%, líquido amarillo). $[\alpha]_D = -3.12$ ($c = 1.0$ en CHCl₃). ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 5.85 - 5.62 [(m, 1H) dos diastereoisómeros], 5.14 - 4.91 [(m, 2H, dos diastereoisómeros)], 4.12 - 4.07 [(m, 2H, dos diastereoisómeros)], 2.85 - 2.78 (m, 1H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.51 - 2.37 (m, 2H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 2.16 - 2.09 (m, 2H), 1.95 - 1.89 (m, 1H), 1.64 - 1.55 (m, 1H), 1.42 (qd, $J = 13.1, 3.5$ Hz, 1H), 1.24 - 1.21 [(m, 3H, dos diastereoisómeros)].

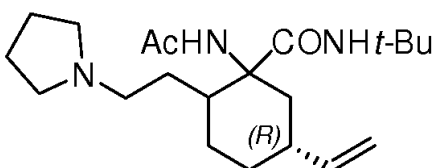
Etapa B. 2-(4*R*)-2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-vinilciclohexil)acetato de etilo



A la solución agitada de 2-(4*R*)-2-oxo-4-vinilciclohexil)acetato de etilo (dr = 1:1, 1.6 g, 7.6 mmol, 1 equiv.) y acetato de amonio (2.34 g, 0.0305 mol, 4 equiv.) en 2,2,2-trifluoroetanol (4 mL) se añadió *terc*-butilisocianuro (1.71 mL, 0.0152 mol, 2 equiv.) mediante una jeringa y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de ese tiempo, el solvente se evaporó y el material bruto se repartió entre acetato de etilo (50 mL) y agua (20 mL). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (elución en gradiente, hexano/AcOEt 10:1 a 2:1) para dar el producto correspondiente en forma de una mezcla de diastereoisómeros, dr = 1:1 (0.7 g, 25%, sólido blanco). $[\alpha]_D = -2.92$ ($c = 1.0$ en CHCl₃). ESI+MS: m/z = primer diastereoisómero 353.35 ($M+1$)⁺, 375.35 ($M+Na$)⁺, segundo diastereoisómero 353.4 ($M+1$)⁺, 375.40 ($M+Na$)⁺, ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.07, 7.87 [2s, 1H, dos diastereoisómeros], 7.60, 7.46 [(s, 1H, dos diastereoisómeros)], 5.76 - 5.62 [(m, 1H dos diastereoisómeros)] 5.05 - 4.84 [(m, 2H dos diastereoisómeros)], 4.23 - 4.06 (m,

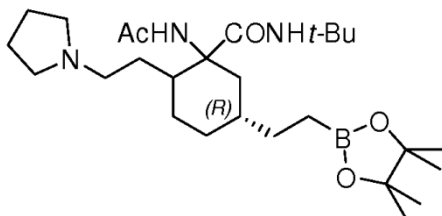
2H), 3.14 - 2.96 (m, 2H), 2.67, 2.53 [(dd, $J = 16.8, 6.9$ Hz, dd, $J = 16.8, 3.3$ Hz, 1H, dos diastereoisómeros)], 2.43 (dd, $J = 17.9, 3.5$ Hz, 1H), 2.29 - 2.13 (m, 1H), 2.10, 2.00 [(2s, 3H, dos diastereoisómeros)], 1.93 - 1.85 (m, 1H), 1.81 - 1.73 (m, 1H), 1.67 - 1.57 (m, 1H), 1.33, 1.32 [(2s, 9H, dos diastereoisómeros)], 1.29 - 1.25 (m, 3H), 1.24 - 1.10 (m, 2H).

Etapa C. (5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-5-vinilciclohexanocarboxamida



El compuesto del título (5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-5-vinilciclohexanocarboxamida se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa A, utilizando 2-(4*R*)-2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-vinilciclohexil)acetato de etilo (700 mg, 2.0 mmol, 1 equiv.), DIBAL-H 1M en DCM (6.2 mL, 6.2 mmol, 3.1 equiv.), ácido acético glacial (0.57 mL, 10 mmol, 5 equiv.), pirrolidina (0.33 mL, 4.0 mmol, 2.0 equiv.), triacetoxiborohidruro de sodio (1.7 g, 8.0 mmol, 4 equiv.) y DCM (12 mL). El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM:MeOH 20:1) para dar el producto correspondiente en forma de una mezcla de diastereoisómeros, dr = 1:3 (180 mg, 25%, aceite amarillo pálido). $[\alpha]_D = +32.59$ ($c = 1.0$ en CHCl_3). ESI+MS: $m/z =$ primer diastereoisómero 364.4 ($M+1$)⁺, segundo diastereoisómero 364.45 ($M+1$)⁺, ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 5.92 - 5.54 [(m, 1H, dos diastereoisómeros)], 5.13 - 4.76 [(m, 2H, dos diastereoisómeros)], 3.18, 3.07 [(d, $J = 12.8$ Hz, d, $J = 14.0$ Hz, 1H, dos diastereoisómeros)], 2.86 - 2.53 (m, 4H), 2.28 - 2.19 (m, 2H), 2.15 - 1.83 (m, 8H), 1.70 - 1.53 (m, 4H), 1.51 - 1.40 (m, 1H), 1.33, 1.32 [(2s, 9H, dos diastereoisómeros)], 1.29 - 1.20 (m, 1H), 1.16 - 1.03 (m, 2H).

Etapa D. (5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida



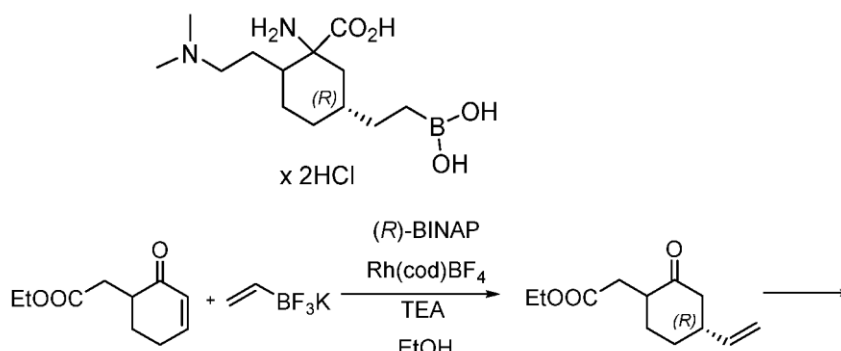
El compuesto del título (5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, utilizando (5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(2-(pirrolidin-

1-il)etil)-5-vinilciclohexanocarboxamida (178 mg, 0.49 mmol, 1 equiv.), dppe (11.7 mg, 0.0294 mmol, 0.06 equiv.), dicloruro de bis (1,5-ciclooctadieno)diiridio(I) (9.8 mg, 0.0147 mmol, 0.03 equiv.), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0.14 mL, 0.98 mmol, 2 equiv.) y DCM (4 mL) . El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente, DCM/MeOH 20:1 a 9:1) para obtener el producto correspondiente en forma de una mezcla de diastereoisómeros, dr = 1:3 (50 mg, 21%, aceite amarillo pálido). $[\alpha]_D = +4.23$ ($c = 1.0$ en CHCl_3). ESI+MS: $m/z =$ primer diastereoisómero 492.6 ($M+1$)⁺, segundo diastereoisómero 492.55 ($M+1$)⁺, ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 3.08 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 2.99 - 2.82 (m, 4H), 2.33 - 2.21 (m, 2H), 2.14 - 1.92 (m, 10H), 1.81 - 1.63 (m, 3H), 1.61 - 1.48 (m, 3H), 1.41 - 1.35 (m, 1H), 1.30, 1.29 [(2s, 9H, dos diastereoisómeros)], 1.22, 1.21 [(2s, 12H, dos diastereoisómeros)], 0.90 - 0.82 (m, 1H), 0.80 - 0.64 (m, 2H).

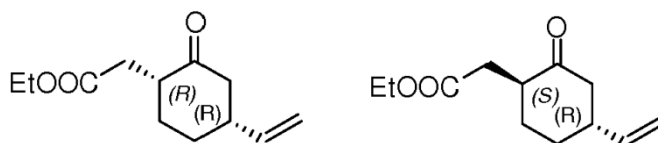
Etapla E. Diclorhidrato del ácido (5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etil) ciclohexanocarboxílico

El compuesto del titulo diclorhidrato del ácido (5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)ciclohexanocarboxílico se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, Etapa C, utilizando (5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida (50 mg, 0.1 mmol, 1 equiv.) y HCl_{ac} 6 N (10 mL). El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en resina de intercambio iónico DOWEX® (eluyente amoniaco 0.1N en agua) y luego por HPLC preparativa (0.1 - 10% MeCN en agua) para dar (después de la acidificación con HCl 6N y posterior liofilización) producto como diastereoisómeros separables (7.4 mg, 23%, sólidos blancos). Primer diastereoisómero (1.2 mg), ESI+MS: $m/z = 313.40$ ($M+1$)⁺. $[\alpha]_D = -42.2$ ($c = 0.125$ en H_2O). ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 3.72 - 3.60 (m, 2H), 3.37 - 3.22 (m, 2H), 3.14 - 3.02 (m, 2H), 2.21 - 2.07 (m, 3H), 2.06 - 1.90 (m, 5H), 1.74 - 1.63 (m, 2H), 1.61 - 1.52 (m, 1H), 1.45 - 1.34 (m, 3H), 1.33 - 1.22 (m, 1H), 1.16 - 1.04 (m, 1H), 0.86 - 0.76 (m, 2H). Segundo diastereoisómero (6.2 mg), ESI+MS: $m/z = 313.35$ ($M+1$)⁺, ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 3.73 - 3.65 (m, 2H), 3.41 (td, $J = 12.3, 4.7$ Hz, 1H), 3.23 (td, $J = 12.2, 4.9$ Hz, 1H), 3.16 - 3.06 (m, 2H), 2.29 (ddd, $J = 13.2, 3.3, 1.8$ Hz, 1H), 2.22 - 2.12 (m, 2H), 2.10 - 1.98 (m, 3H), 1.96 - 1.81 (m, 3H), 1.79 - 1.66 (m, 2H), 1.65 - 1.56 (m, 1H), 1.42 - 1.28 (m, 3H), 1.02 - 0.90 (m, 1H), 0.86 - 0.75 (m, 2H).

Ejemplo 47. Diclorhidrato del ácido (5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(2-(dimetilamino)etil) ciclohexanocarboxílico

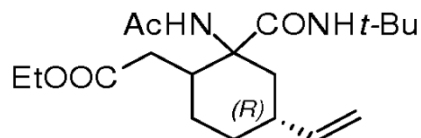


Etapa A. 2-((1*R*,4*R*)-2-oxo-4-vinilciclohexil)acetato de etilo y 2-((1*S*,4*R*)-2-oxo-4-vinilciclohexil) acetato de etilo



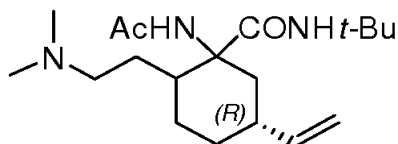
El compuesto del título 2-((1*R*,4*R*)-2-oxo-4-vinilciclohexil)acetato de etilo y 2-((1*S*,4*R*)-2-oxo-4-vinilciclohexil) acetato de etilo se obtuvo de la misma manera que en Ejemplo 46, etapa A, que utiliza 2-(2-oxociclohex-3-en-1-il)acetato de etilo (7.05 g, 0.0387 mol, 1 equiv.), [Rh(cod)₂]BF₄ (0.47 g, 1.16 mmol, 0.03 equiv.), (*R*)-BINAP (0.79 g, 1.28 mmol, 0.033 equiv.) y sal trifluoroborato de potasio y vinilo (10.4 g, 0.0774 mol, 2.0 equiv.), trietilamina (16.3 mL, 0.116 mol, 3.0 equiv.) y EtOH_{abs} (312 mL) como solvente. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (Hex:AcOEt, 30:1) para proporcionar el producto deseado en forma de una mezcla de diastereoisómeros, dr = 1:1 (1.6 g, 19%, líquido amarillo). [α]_D = +38.9 (*c* = 0.250 en CHCl₃). ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 5.79 - 5.67 (m, 1H, dos diastereoisómeros), 5.07 - 4.92 (m, 2H, dos diastereoisómeros), 4.13 - 4.05 (m, 2H, dos diastereoisómeros), 2.85 - 2.76 (m, 1H), 2.75 - 2.67 (m, 1H), 2.52 - 2.36 (m, 2H), 2.27 - 2.16 (m, 1H), 2.15 - 2.08 (m, 2H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 1.64 - 1.54 (m, 1H), 1.46 - 1.34 (m, 1H), 1.24 - 1.17 (m, 3H, dos diastereoisómeros)].

Etapa B. 2-(4*R*)-2-acetamido-2-(*tert*-butilcarbamoil)-4-vinilciclohexil)acetato de etilo



El compuesto del título 2-(4*R*)-2-acetamido-2-(*tert*-butilcarbamoil)-4-vinilciclohexil) acetato de etilo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 46, etapa B, utilizando el 2-((1*R*,4*R*))-2-oxo-4-vinilciclohexil)acetato de etilo y 2-((1*S*,4*R*))-2-oxo-4-vinilciclohexil)acetato de etilo (1.6 g, 7.6 mmol, 1 equiv.), acetato de amonio (2.34 g, 0.0305 mol, 4 equiv.), es decir, *tert*-butilisocianuro (1.71 mL, 0.0152 mol, 2 equiv.) y 2,2,2-trifluoroetanol (5 mL) como solvente. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (elución en gradiente, hexano/AcOEt 10:1 a 7:1) para dar el producto correspondiente como una mezcla dediestereoisómeros, dr = 1:1 (1.5 g, 52%, sólido blanco). ESI+MS: m/z = primer diastereoisómero 353.45 ($M+1$)⁺, segundo diastereoisómero 353.45 ($M+1$)⁺. $[\alpha]_D = +31.9$ ($c = 0.250$ en CHCl_3). ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.05, 7.87 [(2s, 1H, dos diastereoisómeros)], 7.60, 7.46 [(2s, 1H, dos diastereoisómeros)], 5.75 – 5.60 [(m, 1H, dos diastereoisómeros)], 5.03 – 4.83 [(m, 2H, dos diastereoisómeros)], 4.27 – 4.03 (m, 2H), 3.17 – 2.90 (m, 2H), 2.66, 2.52 [(dd, $J = 16.8, 6.9$ Hz; dd, $J = 16.8, 3.4$ Hz, 1H, dos diastereoisómeros)], 2.45 – 2.39 (m, 1H), 2.25 – 2.13 (m, 1H), 2.09, 2.00 [(2s, 3H, dos diastereoisómeros)], 1.94 – 1.85 (m, 1H), 1.81 – 1.72 (m, 1H), 1.66 – 1.56 (m, 1H), 1.32, 1.31 [(2s, 9H, dos diastereoisómeros)], 1.29 – 1.24 (m, 3H), 1.23 – 1.12 (m, 2H).

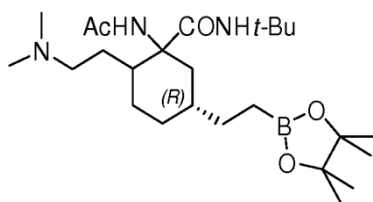
Etapa C. (5*R*)-1-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-2-(2-(dimetilamino)etil)-5-vinilciclohexanocarboxamida



El compuesto del título (5*R*)-1-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-2-(2-(dimetilamino)etil)-5-vinilciclohexanocarboxamida se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa A, usando el etilo 2-(4*R*)-2-acetamido-2-(*tert*-butilcarbamoil)-4-vinilciclohexil)acetato de etilo (1.5 g, 4.26 mmol, 1 equiv.), DIBAL-H 1M en DCM (13.2 mL, 0.0132 mol, 3.1 equiv.), ácido acético glacial (1.2 mL, 0.0213 mol, 5 equiv.), dimetilamina 2N en THF (5.32 mL, 0.0106 mmol, 2.5 equiv.), triacetoxiborohidruro de sodio (3.6 g, 0.017 mmol, 4 equiv.) y DCM (15 mL). El producto

bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (elución en gradiente DCM:MeOH 10:1 a 5:1) para obtener el producto correspondiente en forma de una mezcla de diastereoisómeros, dr = 1:4 (480 mg, 34%, aceite amarillo pálido). ESI+MS: m/z = primer diastereoisómero 338.45 (M+1)⁺, segundo diastereoisómero 338.45 (M+1)⁺. $[\alpha]_D = +53.2$ (c = 0.250 en CHCl₃). ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 5.80 – 5.65 [(m, 1H, dos diastereoisómeros)], 5.10 – 4.83 [(m, 2H, dos diastereoisómeros)], 3.22, 3.11 (dt, J = 13.4, 2.5 Hz ; dt, J = 13.5, 3.1 Hz, 1H, dos diastereoisómeros)], 2.42- 2.34 (m, 1H), 2.30, 2.27 [(2s, 6H, dos diastereoisómeros)], 2.23 (td, J = 13.1, 4.2 Hz, 1H), 2.17 - 2.02 (m, 2H), 2.00, 1.94 [(2s, 3H, dos diastereoisómeros)], 1.84 - 1.73 (m, 1H), 1.68 - 1.56 (m, 2H), 1.55 - 1.47 (m, 1H), 1.33, 1.32 [(2s, 9H, dos diastereoisómeros)], 1.31 - 1.15 (m, 1H), 1.15 - 1.03 (m, 2H).

Etapa D. (5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(2-(dimetilamino)etil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida



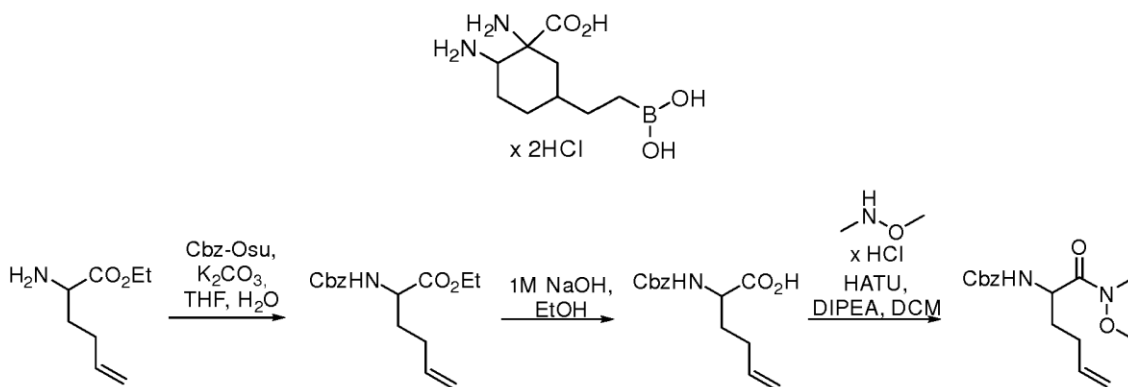
El compuesto del título (5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(2-(dimetilamino)etil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, usando (5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(2-(dimetilamino)etil)-5-vinilciclohexanocarboxamida (470 mg, 1.39 mmol, 1 equiv.), dppe (33.0 mg, 0.0834 mmol, 0.06 equiv.), dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio(I) (28 mg, 0.0417 mmol, 0.03 equiv.), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0.4 mL, 2.78 mmol, 2 equiv.) y DCM (6 mL). El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente, DCM/MeOH 20:1 a 9:1) para obtener el producto correspondiente en forma de una mezcla de diastereoisómeros, dr = 1:3 (340 mg, 52%, aceite amarillo pálido). ESI+MS: m/z = primer diastereoisómero 466.65 (M+1)⁺, segundo diastereoisómero 466.6 (M+1)⁺. $[\alpha]_D = +51.8$ (c = 0.250 en CHCl₃). ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 3.16, 3.00 (d, J = 13.3 Hz; d, J = 8.5 Hz, 1H, dos diastereoisómeros)], 2.50 - 2.40 (m, 2H), 2.36, 2.33 [(2s, 6H, dos diastereoisómeros)], 2.28 - 2.17 (m, 2H), 2.14 - 2.02 (m, 2H), 1.98, 1.96 [(2s, 3H, dos diastereoisómeros)], 1.82 - 1.70 (m, 1H), 1.67 - 1.53 (m, 1H), 1.30, 1.29 [(2s, 9H dos diastereoisómeros)], 1.22, 1.21 [(2s, 12H, dos diastereoisómeros)], 1.17 - 1.07 (m, 1H), 0.96 - 0.81 (m, 4H), 0.81 - 0.66 (m, 2H).

Etapa E. Diclorhidrato del ácido (5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(2-(dimetilamino)etil)ciclohexanocarboxílico

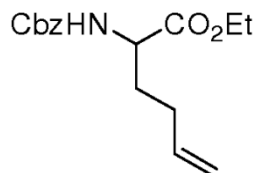
El compuesto del título diclorhidrato del ácido (5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(2-

(dimetilamino)etil)ciclohexanocarboxílico se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, Etapa C, utilizando (5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(2-(dimetilamino)etil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida (330 mg, 0.65 mmol, 1 equiv.) y HCl_{ac} 6 N (10 mL). El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en resina de intercambio iónico DOWEX (eluyente amoniaco 0.1N en agua) y luego por HPLC preparativa (0.1 - 1% MeCN en agua) para dar (después de la acidificación con HCl 6N y posterior liofilización) un producto como diastereoisómeros (19.1 mg, sólido blanco). Se separó un diastereoisómero individual (16.2 mg, 8%, sólido blanco). ESI+MS: *m/z* = diastereoisómero individual aislado 287.35 (*M*+1)⁺, ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 3.35 (td, *J* = 12.4, 4.8 Hz, 1H), 3.18 (td, *J* = 12.3, 4.9 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.31 (ddd, *J* = 13.2, 3.4, 1.8 Hz, 1H), 2.07 (tdd, *J* = 12.5, 4.9, 2.2 Hz, 1H), 1.94 - 1.86 (m, 2H), 1.86 - 1.74 (m, 2H), 1.71 (qd, *J* = 12.8, 3.3 Hz, 1H), 1.66 - 1.57 (m, 1H), 1.40 - 1.34 (m, 3H), 0.96 (qd, *J* = 12.9, 3.6 Hz, 1H), 0.84 - 0.78 (m, 2H).

Ejemplo 48. Diclorhidrato del ácido 1,2-diamino-5-(2-boronoetil)ciclohexanocarboxílico

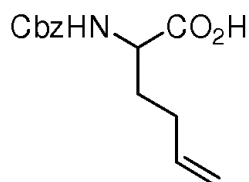


Etapa A. Etil 2-(((benciloxi)carbonil)amino)hex-5-enoato



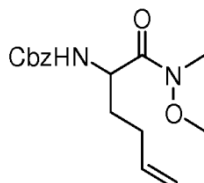
A una solución de 2-aminohex-5-enoato de etilo (4 g, 25 mmol, 1 equiv., preparado a partir de éster etílico de *N*-(difenilmetileno)glicina utilizando el método de la literatura, documento WO 2014/009509) en THF-H₂O (35 mL) se añadió carbonato de potasio (6.9 g, 50 mmol, 2 equiv.). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió *N*-(benciloxicarboniloxi)succinimida (6.35 g, 25 mmol, 1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La capa acuosa se separó y se lavó con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (éter de petróleo/AcOEt, 20:1 a 8:1) para dar el producto correspondiente (7.15 g, 96%, aceite incoloro). ESI+MS: *m/z* = 314.3 (M+Na)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.43 - 7.31 (m, 5H), 5.81 (td, *J* = 16.8, 6.6 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 5.04 (dd, *J* = 31.1, 13.6 Hz, 2H), 4.40 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.22 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.13 (qt, *J* = 14.6, 6.9 Hz, 2H), 1.97 (dq, *J* = 14.2, 6.2 Hz, 1H), 1.78 (dq, *J* = 14.0, 8.2 Hz, 1H), 1.32 - 1.28 (m, 3H).

Etapa B. Ácido 2-(((benciloxi)carbonil)amino)hex-5-enoico



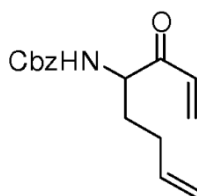
A una solución de 2-(((benciloxi)carbonil)amino)hex-5-enoato de etilo (7.15 g, 24 mmol, 1 equiv.) en etanol (50 mL) se añadió NaOH_{ac} 1N (50 mL) y la mezcla se agito a temperatura ambiente durante 3 h. El solvente se evaporó al vacío. La capa acuosa se acidificó a pH = 2 utilizando HCl_{ac} 2 N y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto correspondiente (5.9 g, 91%, sólido blanco). ESI+MS: m/z = 286.25 (M+Na)⁺; ESI+MS: m/z = 262.1 (M-1)⁻. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.40 - 7.30 (m, 5H), 5.79 (dt, *J* = 16.7, 8.3 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.19 - 5.09 (m, 2H), 5.04 (dd, *J* = 32.4, 13.6 Hz, 2H), 4.44 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.16 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.01 (dq, *J* = 13.2, 7.7 Hz, 1H), 1.80 (dq, *J* = 14.7, 7.7 Hz, 1H).

Etapa C. (1-(metoxi(metil)amino)-1-oxohex-5-en-2-il)carbamato de bencilo



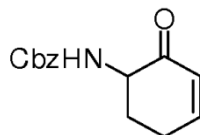
A una solución de ácido 2-(((benciloxi)carbonil)amino)hex-5-enoico (5.9 g, 22 mmol, 1 equiv.) en diclorometano (50 mL) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (8.19 mL, 47 mmol, 2.1 equiv.), clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (2.3 g, 24 mmol, 1.05 equiv.) y HATU (8.95 g, 24 mmol, 1.05 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaOH_{ac} 1N, HCl_{ac} 1N y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexano/AcOEt, 10:1 a 4:1) para dar el producto correspondiente (6.7 g, 98%, sólido blanco). ESI+MS: m/z = 307.35 (M+1)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.40 - 7.28 (m, 5H), 5.79 (td, *J* = 16.9, 6.6 Hz, 1H), 5.45 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.17 - 5.02 (m, 3H), 4.99 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.19 - 2.08 (m, 2H), 1.88 - 1.77 (m, 1H), 1.71 - 1.63 (m, 1H).

Etapa D. (3-oxoocta-1,7-dien-4-il)carbamato de bencilo



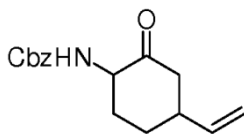
A una solución de (1-(metoxi(metil)amino)-1-oxohex-5-en-2-il)carbamato de bencilo (6.6 g, 22 mmol, 1 equiv.) en THF seco (30 mL) bajo Ar at -78°C se añadió bromuro de vinilmagnesio 1M en THF (75 mL, 75 mmol, 3.5 equiv.). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1.5 h. La mezcla de reacción se inactivó con HCl_{ac} 2N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexano/AcOEt, 30:1 a 8:1) para dar el producto correspondiente (670 mg, 9%, aceite incoloro). ESI+MS: m/z = 296.3 (M+Na)⁺. ¹H RMN (700 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.40 - 7.29 (m, 5H), 6.48 (dd, *J* = 17.5, 10.4 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.83 - 5.74 (m, 1H), 5.57 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.02 (dd, *J* = 27.7, 13.6 Hz, 2H), 4.77 - 4.70 (m, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 2.07 - 1.92 (m, 2H), 1.70 - 1.61 (m, 1H).

Etapa E. (2-oxociclohex-3-en-1-il)carbamato de bencilo



A una solución de (3-oxoocta-1,7-dien-4-il)carbamato de bencilo (670 mg, 2.45 mmol, 1 equiv.) en diclorometano seco (120 mL) bajo Ar, se agregó Catalizador de Grubbs, 2^a Generación (104 mg, 0.12 mmol, 0.05 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexano/AcOEt, 15:1 a 3:1) para dar el producto correspondiente (520 mg, 86%, sólido blanco). ESI+MS: m/z = 246.4 (M+1)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.39 - 7.30 (m, 5H), 7.01 - 6.96 (m, 1H), 6.08 (dd, *J* = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.35 - 4.24 (m, 1H), 2.64 (dd, *J* = 49.9, 11.6 Hz, 2H), 2.48 (dt, *J* = 19.5, 4.7 Hz, 1H), 1.80 (qd, *J* = 12.5, 5.0 Hz, 1H).

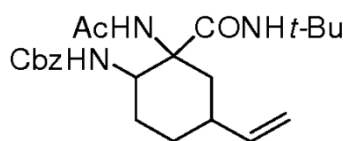
Etapa F. (2-oxo-4-vinilciclohexilo)carbamato de bencilo



El compuesto del título (2-oxo-4-vinilciclohexilo)carbamato de bencilo se obtuvo de la misma manera que en la etapa B a partir de la síntesis del intermediario 1, usando (2-oxociclohex-3-en-1-il) carbamato de bencilo (500 mg, 2.04 mmol, 1 equiv.), bromuro de vinilmagnesio 1M en THF (5.1 mL, 5.1 mmol, 2.5 equiv.), HMPA (1.4 mL, 8.16 mmol, 4 equiv.),

complejo cobre (I) de bromuro de sulfuro de dimetilo (63 mg, 0.31 mmol, 0.15 equiv.), cloruro de trimetilsililo (1.3 mL, 10.2 mmol, 5 equiv.) y THF (13 mL). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexano/AcOEt, 15:1 a 4:1) para obtener el producto correspondiente en forma de una mezcla de diastereoisómeros, dr = 1:1, (170 mg, 30%, aceite incoloro). ESI+MS: $m/z = 274.1$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.40 - 7.29 (m, 5H), 5.81 - 5.76 (m, 1H), 5.75 - 5.71 (m, 1H), 5.17 - 4.97 (m, 4H), 4.31 - 4.15 (m, 1H), 3.02 - 2.63 [(m, 1H, dos diastereoisómeros)], 2.57 (ddd, $J = 13.0, 4.0, 2.4$ Hz, 1H), 2.49 - 2.41 (m, 1H), 2.31 - 2.07 [(m, 1H, dos diastereoisómeros)], 1.97 - 1.84 [(m, 1H, dos diastereoisómeros)], 1.74 - 1.57 [(m, 1H, dos diastereoisómeros)], 1.46 - 1.41 (m, 1H).

Etapa G. (2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-vinilciclohexil)carbamato de bencilo

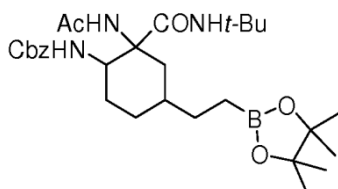


El compuesto del título (2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-vinilciclohexil)carbamato de bencilo se obtuvo de la misma manera que en la etapa C a partir de la síntesis del intermediario 1, utilizando (2-oxo-4-vinilciclohexil)carbamato de bencilo (170 mg, 0.62 mmol, 1 equiv.), acetato de amonio (192 mg, 2.50 mmol, 4 equiv.), *terc*-butilisocianuro (140 μ L, 1.24 mmol, 2 equiv.) y 2,2,2-trifluoroetanol (3 mL) como solvente. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexano/AcOEt 15:1 a 2:1) para dar el producto correspondiente como una mezcla de diastereoisómeros separables. Rendimiento total: 47%.

Primer diastereoisómero (A): (80 mg, aceite incoloro); ESI+MS: $m/z = 416.2$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.39 (s, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 5H), 6.98 (s, 1H), 6.08 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 5.71 (ddd, $J = 17.1, 10.4, 6.5$ Hz, 1H), 5.17 - 5.03 (m, 2H), 5.01 - 4.91 (m, 2H), 3.93 - 3.49 (m, 1H), 3.24 - 2.73 (m, 1H), 2.30 - 2.19 (m, 1H), 2.06 - 1.99 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.87 - 1.77 (m, 2H), 1.32 (s, 9H), 1.25 - 1.15 (m, 2H).

Segundo diastereoisómero (B): (40 mg, sólido blanco); ESI+MS: $m/z = 416.2$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.76 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 5H), 6.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.74 - 5.67 (m, 1H), 5.12 - 5.05 (m, 2H), 5.02 - 4.92 (m, 2H), 3.65 (ddd, $J = 12.8, 7.1, 3.8$ Hz, 1H), 2.81 (dt, $J = 14.0, 2.7$ Hz, 1H), 2.45 (qd, $J = 14.7, 13.9, 5.0$ Hz, 1H), 2.11 - 2.05 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.91 - 1.78 (m, 2H), 1.29 (s, 9H), 1.28 - 1.20 (m, 2H).

Etapa H. (2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexil)carbamato de bencilo



El compuesto del título (2-acetamido-2-(*tert*-butilcarbamoil)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexil)carbamato de bencilo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, utilizando (2-acetamido-2-(*tert*-butilcarbamoil)-4-(vinilciclohexil)carbamato de bencilo (diastereoisómero A, 70 mg, 0.17 mmol, 1 equiv.), dppe (4.1 mg, 0.010 mmol, 0.06 equiv.), dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio(I) (3.4 mg, 0.005 mmol, 0.03 equiv.), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (32 μ L, 0.25 mmol, 1.5 equiv.) y DCM (3 mL). El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt 15:1 a 2:1) para obtener el producto correspondiente como un diastereoisómero individual A (70 mg, 76%, aceite incoloro). ESI+MS: $m/z = 544.4$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.40 (s, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 5H), 6.91 (s, 1H), 6.12 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.18 - 5.00 (m, 2H), 3.83 - 3.51 (m, 1H), 3.20 - 2.70 (m, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.83 - 1.73 (m, 2H), 1.37 - 1.30 (m, 2H), 1.30 (s, 9H), 1.23 (s, 12H), 1.07 - 0.94 (m, 2H), 0.82 - 0.76 (m, 1H), 0.75 - 0.67 (m, 2H).

El segundo diastereoisómero se obtuvo de la misma manera a partir de: (2-acetamido-2-(*tert*-butilcarbamoil)-4-(vinilciclohexil)carbamato de bencilo (diastereoisómero B, 40 mg, 0.096 mmol, 1 equiv.), dppe (2.3 mg, 0.006 mmol, 0.06 equiv.), dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio(I) (2.0 mg, 0.003 mmol, 0.03 equiv.), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (21 μ L, 0.14 mmol, 1.5 equiv.) y DCM (2 mL). El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt 15:1 a 2:1) para obtener el producto correspondiente en forma de un diastereoisómero individual (35 mg, 67%, aceite incoloro). ESI+MS: $m/z = 544.4$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.48 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 5H), 6.30 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.70 - 3.61 (m, 1H), 2.69 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 2.29 (qd, $J = 13.3, 3.8$ Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.88 - 1.75 (m, 3H), 1.38 - 1.32 (m, 2H), 1.28 (s, 9H), 1.23 (s, 12H), 1.18 - 1.10 (m, 1H), 1.04 - 0.92 (m, 1H), 0.80 - 0.68 (m, 2H).

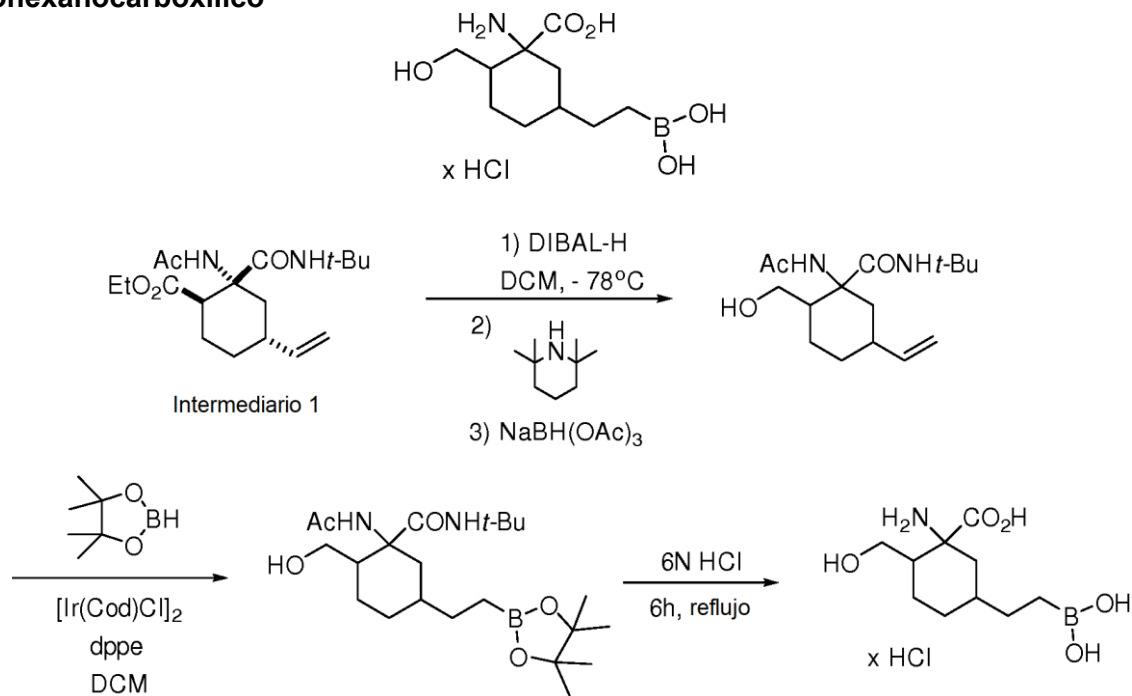
Etapa I. Diclorhidrato del ácido 1,2-diamino-5-(2-boronoetil)ciclohexanocarboxílico.

El compuesto del título, diclorhidrato del ácido 1,2-diamino-5-(2-boronoetil)ciclohexanocarboxílico se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa C, que utiliza (2-acetamido-2-(*tert*-butilcarbamoil)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexil) carbamato de bencilo (diastereoisómero A, 70 mg, 0.13 mmol, 1 equiv.) y HCl_{ac} 6 N (4 mL). El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en resina de intercambio iónico

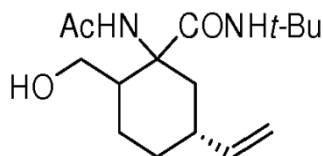
DOWEX® (eluyente amoniaco 0.1N en agua) y luego por HPLC preparativa (0.1 - 1% MeCN en agua) para dar (después de la acidificación con HCl 6N y posterior liofilización) el correspondiente producto como un diastereoisómero individual A (6.7 mg, 17%, sólido blanco). ESI+MS: $m/z = 231.1$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 3.58 (dd, $J = 12.1, 5.1$ Hz, 1H), 2.44 (dt, $J = 13.1, 2.7$ Hz, 1H), 2.21 - 2.06 (m, 2H), 2.01 - 1.93 (m, 1H), 1.64 - 1.52 (m, 1H), 1.44 - 1.35 (m, 3H), 1.12 (qd, $J = 13.3, 4.2$ Hz, 1H), 0.85 - 0.80 (m, 2H).

El segundo diastereoisómero se obtuvo de la misma manera a partir de: (2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexil)carbamato de bencilo (diastereoisómero B, 35 mg, 0.06 mmol, 1 equiv.) y HCl_{ac} 6 N (3 mL). El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en resina de intercambio iónico DOWEX® (eluyente amoniaco 0.1N en agua) y luego por HPLC preparativa (0.1 - 1% MeCN en agua) para dar (después de la acidificación con HCl 6N y posterior liofilización) el correspondiente producto como un diastereoisómero individual (6.5 mg, 33%, sólido blanco). ESI+MS: $m/z = 231.2$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 3.92 (dd, $J = 13.3, 4.4$ Hz, 1H), 2.24 - 2.12 (m, 2H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.85 - 1.75 (m, 1H), 1.75 - 1.69 (m, 1H), 1.58 - 1.49 (m, 1H), 1.42 (tt, $J = 13.1, 6.3$ Hz, 2H), 1.31 - 1.20 (m, 1H), 0.82 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H).

Ejemplo 49. Clorhidrato del ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(hidroximetil)ciclohexanocarboxílico

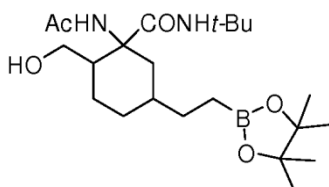


Etapa A. 1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(hidroximetil)-5-vinilciclohexano-1-carboxamida



El compuesto del título 1-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-2-(hidroximetil)-5-vinilciclohexano-1-carboxamida se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa A, utilizando *rac*-2-((1*S*,2*R*,4*R*)-2-acetamido-2-(*tert*-butilcarbamoyl)-4-vinilciclohexil)acetato de etilo (0.3 g, 0.88 mmol, 1 equiv.), DIBAL-H 1M en DCM (2.74 mL, 2.74 mmol, 3.1 equiv.), ácido acético glacial (0.25 mL, 4.42 mmol, 5 equiv.), 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0.30 mL, 1.77 mmol, 2 equiv.), triacetoxiborohidruro de sodio (0.75 g, 3.54 mmol, 4 equiv.), DCM seco (30 mL). El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente de elución hexano:AcOEt 10:1 a 1:10) para dar el producto correspondiente 1-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-2-(hidroximetil)-5-vinilciclohexano-1-carboxamida como una mezcla de diastereoisómeros 1:1 (0.21 g, 80%, sólido blanco). ESI+MS: $m/z = 297.2$ ($M+1$)⁺, ESI+MS: $m/z = 295.0$ ($M-1$)⁻. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.70 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 5.78 - 5.69 (m, 1H), 4.99 (dt, $J = 17.3, 1.5$ Hz, 1H), 4.93 (dt, $J = 10.4, 1.4$ Hz, 1H), 4.24 - 4.14 (m, 1H), 3.76 - 3.68 (m, 1H), 3.24 - 3.10 (m, 1H), 2.23 - 2.16 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.94 - 1.78 (m, 2H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 1.34 (s, 9H), 1.28 - 1.11 (m, 3H).

Etapa B. 1-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-2-(hidroximetil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida



El compuesto del título 1-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-2-(hidroximetil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, utilizando 1-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-2-(piperidin-1-ilmetil)-5-vinilciclohexanocarboxamida (0.20 g, 0.68 mmol, 1 equiv.), dppe (0.016 g, 0.04 mmol, 0.06 equiv.), dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio(I) (0.014 g, 0.02 mmol, 0.03 equiv.), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0.13 mL, 0.88 mmol, 1.3 eq). El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente, hexano/AcOEt 10:1 a 1:110) para dar el producto correspondiente 1-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-2-(hidroximetil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida como una mezcla de diastereoisómeros 1:1 (0.17 g, 59%, sólido blanco). ESI+MS: $m/z = 425.4$ ($M+1$)⁺, ESI+MS: m/z

= 423.2 (M-1)⁻. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.67 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.34 - 4.03 (m, 1H), 3.76 - 3.58 (m, 1H), 3.17 - 2.94 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.87 - 1.73 (m, 2H), 1.73 - 1.65 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.51 - 1.48 (m, 2H), 1.33 (br s, 5H), 1.28 - 1.24 (m, 2H), 1.23 (br s, 7H), 1.10 - 1.05 (m, 1H), 1.00 - 0.92 (m, 1H), 0.86 - 0.76 (m, 1H), 0.76 - 0.68 (m, 1H).

Etapa C. Clorhidrato del ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(hidroximetil)ciclohexanocarboxílico

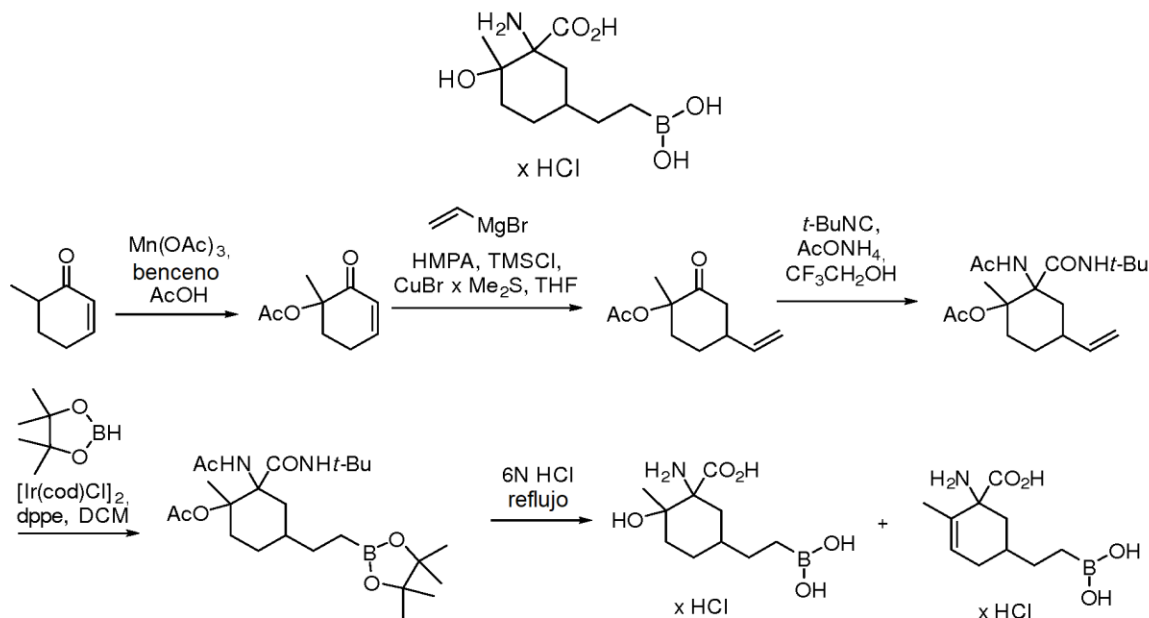
El compuesto del título clorhidrato del ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(hidroximetil)ciclohexanocarboxílico se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa C, utilizando el compuesto 1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(hidroximetil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida como una mezcla de diastereoisómeros (0.10 g, 0.23 mmol, 1 equiv.), HCl_{ac} 6 N (3 mL). El residuo se purificó por HPLC preparativa (0.1 - 5% MeCN en agua) para dar (después de la acidificación con HCl 6N y posterior liofilización) el producto clorhidrato del ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(hidroximetil)ciclohexanocarboxílico como una mezcla de diastereoisómeros (0.058 g, 89%, sólido blanco).

Primera mezcla de diastereoisómeros dr = 17:3 (5.9 mg, sólido blanco) ESI+MS: m/z = 228.2 (M-H₂O+1)⁺, ESI+MS: m/z = 244.0 (M-1)⁻. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 4.61, 3.62 [(2dd, *J* = 9.9, 5.3 Hz, *J* = 11.3, 4.9 Hz, 1H, dos diastereoisómeros)], 4.18, 3.55 [(2dd, *J* = 9.98, 1.46 Hz, 1H, dos diastereoisómeros)], 2.69 - 2.62 (m, 1H), 2.30 (ddd, *J* = 13.3, 3.4, 1.2 Hz, 1H), 2.09 (ddt, *J* = 14.8, 6.5, 4.3 Hz, 1H), 1.73 - 1.56 [(m, 1H, dos diastereoisómeros)], 1.39 (dd, *J* = 13.4, 12.3 Hz, 1H), 1.37 - 1.31 (m, 2H), 1.31-1.26 [(m, 1H, dos diastereoisómeros)], 1.22 - 1.07 [(m, 1H, dos diastereoisómeros)], 0.97 - 0.85 [(m, 1H, dos diastereoisómeros)], 0.76 - 0.69 (m, 2H).

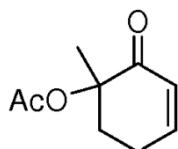
Segunda mezcla de diastereoisómeros dr = 13:7 (11.8 mg, sólido blanco) ESI+MS: m/z = 246.2 (M+1)⁺, 228.2 (M-H₂O+1)⁺, ESI+MS: m/z = 244.0 (M-1)⁻. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 4.61, 3.64 [(2dd, *J* = 10.0, 5.3 Hz, *J* = 11.4, 4.9 Hz 1H, dos diastereoisómeros)], 4.18, 3.54 [(2dd, *J* = 10.0, 1.5 Hz, 1H, dos diastereoisómeros)], 2.69 - 2.61 (m, 1H), 2.32 - 2.27 (m, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 1.84 - 1.68 (m, 1H), 1.36-1.31 (m, 1H), 1.37-1.31 (m, 2H), 1.30 - 1.16 [(m, 1H, dos diastereoisomers)], 1.15 - 1.08 (m, 1H), 0.99 - 0.84 (m, 1H), 0.73 (td, *J* = 9.2, 6.2 Hz, 2H).

Tercera mezcla de diastereoisómeros dr = 3:2 (6.7 mg, sólido blanco) ESI+MS: m/z = 244.0 (M-1)⁻. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) 4.61 (dd, *J* = 9.9, 5.3 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J* = 9.9, 1.4 Hz, 1H), 2.67-2.60 [(m, 1H, dos diastereoisómeros)], 2.32-2.17 (m, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.90 - 1.77 (m, 1H), 1.75 - 1.55 (m, 1H), 1.43 - 1.24 (m, 3H), 1.24 - 1.08 (m, 1H), 0.99 - 0.84 [(m, 1H, dos diastereoisómeros)], 0.77 - 0.69 (m, 2H).

Ejemplo 50. Clorhidrato del ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-hidroxi-2-metilciclohexanocarboxílico.

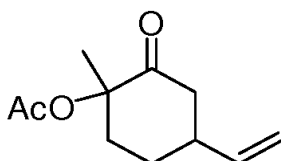


Etapas A. Acetato de 1-metil-2-oxociclohex-3-en-1-ilo



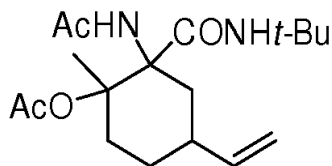
Una mezcla de 6-metil-2-ciclohexenona (1.58 g, 14 mmol, 1 equiv., preparada a partir de 2-ciclohexenona usando el método de la literatura, *J. Nat. Prod.*, **2004**, (67, 1939), benceno (135 mL), ácido acético (15 mL) y acetato de manganeso (III) dihidrato (5 g, 21 mmol, 1.5 equiv.) se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla se filtró a través de Celita. El filtrado se diluyó con éter dietílico y se lavó con salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexano/ AcOEt , 30:1 a 5:1) para dar el producto correspondiente (500 mg, 21%, aceite incoloro). ^1H RMN (700 MHz, Cl_3FO) δ 6.88 (dddd, $J = 9.6, 5.4, 2.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.03 (ddd, $J = 10.1, 2.7, 1.2$ Hz, 1H), 2.91 - 2.82 (m, 1H), 2.54 - 2.47 (m, 1H), 2.43 (dddt, $J = 19.3, 10.9, 5.4, 2.7$ Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.93 (dddd, $J = 12.8, 5.4, 2.7, 1.2$ Hz, 1H), 1.44 (s, 3H).

Etapas B. Acetato de 1-metil-2-oxo-4-vinilciclohexilo



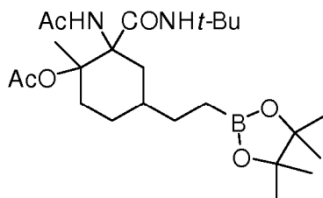
El compuesto del título acetato de 1-metil-2-oxo-4-vinilciclohexilo se obtuvo de la misma manera que en la etapa B a partir de la síntesis del intermediario 1, utilizando acetato de 1-metil-2-oxociclohex-3-en-1-ilo (500 mg, 2.97 mmol, 1 equiv.), bromuro de vinilmagnesio 1M en THF (7.4 mL, 7.44 mmol, 2.5 equiv.), HMPA (2.06 mL, 11.9 mmol, 4 equiv.), complejo cobre (I) de bromuro de sulfuro de dimetilo (92 mg, 0.44 mmol, 0.15 equiv.), cloruro de trimetilsililo (1.87 mL, 14.85 mmoles, 5 equiv.) y THF (20 mL). El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexano/AcOEt, 30:1 a 5:1) para dar el producto correspondiente como un diastereoisómero individual (310 mg, 53%, aceite incoloro). ^1H RMN (700 MHz, cloroformo- d) δ 5.76 (ddd, J = 17.0, 10.5, 6.3 Hz, 1H), 5.09 - 4.97 (m, 2H), 2.73 (tt, J = 10.0, 5.0 Hz, 1H), 2.66 (ddd, J = 15.2, 4.7, 2.1 Hz, 1H), 2.42 (ddd, J = 13.3, 11.3, 4.3 Hz, 1H), 2.27 (dd, J = 15.2, 10.5 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.91 (ddd, J = 13.4, 5.5, 3.9 Hz, 1H), 1.58 - 1.54 (m, 1H), 1.46 (s, 3H).

Etapla C. Acetato de 2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-1-metil-4-vinilciclohexilo



El compuesto del título Acetato de 2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-1-metil-4-vinilciclohexilo se obtuvo de la misma manera que en la etapa C de la síntesis del intermediario 1, que utiliza acetato de acetato de 1-metil-2-oxo-4-vinilciclohexilo (310 mg, 1.58 mmol, 1 equiv.), acetato de amonio (487 mg, 6.32, mol, 4 equiv.), *terc*-butilisocianuro (355 μL , 3.16 mmol, 2 equiv.) y 2,2,2-trifluoroetanol (4 mL) como solvente. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano/AcOEt 10:1 a 1:2) para dar el producto correspondiente en forma de un diastereoisómero individual (300 mg, 56%, sólido blanco). ESI+MS: m/z = 339.2 ($M+1$) $^+$; ESI+MS: m/z = 338.1 ($M-1$) $^-$. ^1H RMN (700 MHz, cloroformo- d) δ 7.66 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.68 (ddd, J = 17.0, 10.4, 6.3 Hz, 1H), 5.08 - 4.82 (m, 2H), 3.27 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.04 - 2.95 (m, 1H), 2.53 - 2.42 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.90 (dt, J = 13.2, 3.7 Hz, 1H), 1.80 - 1.73 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.31 (s, 9H), 1.30 - 1.24 (m, 1H), 1.24 - 1.15 (m, 1H).

Etapla D. Acetato de 2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-1-metil-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexilo



El compuesto del título acetato de 2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-1-metil-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexilo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, utilizando acetato de 2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-1-metil-4-vinilciclohexilo (200 mg, 0.59 mmol, 1 equiv.), dppe (14 mg, 0.035 mmol, 0.06 equiv.), dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio(I) (12 mg, 0.018 mmol, 0.03 equiv.), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (130 μ L, 0.89 mmol, 1.5 equiv.) y DCM (10 mL). El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt 5:1 a 1:2) para obtener el producto correspondiente como un diastereoisómero individual (220 mg, 80%, sólido blanco). ESI+MS: $m/z = 467.4$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.75 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.22 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.53 – 2.43 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.01 - 1.97 (m, 1H), 1.90 - 1.85 (m, 1H), 1.81 - 1.74 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.42 - 1.36 (m, 1H), 1.30 (s, 9H), 1.22 (s, 12H), 1.21 - 1.17 (m, 1H), 1.08 - 0.98 (m, 2H), 0.80 - 0.72 (m, 2H).

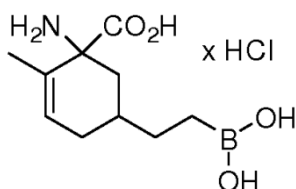
Etapa E. Clorhidrato del ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-hidroxi-2-metilciclohexanocarboxílico

El compuesto del título clorhidrato del ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-hidroxi-2-metilciclohexanocarboxílico se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa C, utilizando acetato de 2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-1-metil-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexilo (200 mg, 0.43 mmol, 1 equiv.) y HCl_{ac} 6N (4 mL). El residuo se purificó por HPLC preparativa (0.1 - 5% MeCN en agua) para dar (después de la acidificación con HCl 6N y posterior liofilización) el producto correspondiente como un diastereoisómero individual (25 mg, 20%, sólido blanco) y subproducto (clorhidrato del ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-metilciclohex-2-enocarboxílico, Ejemplo 51) como un diastereoisómero individual (1.7 mg, 2%, sólido blanco).

Clorhidrato del ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-hidroxi-2-metilciclohexanocarboxílico:

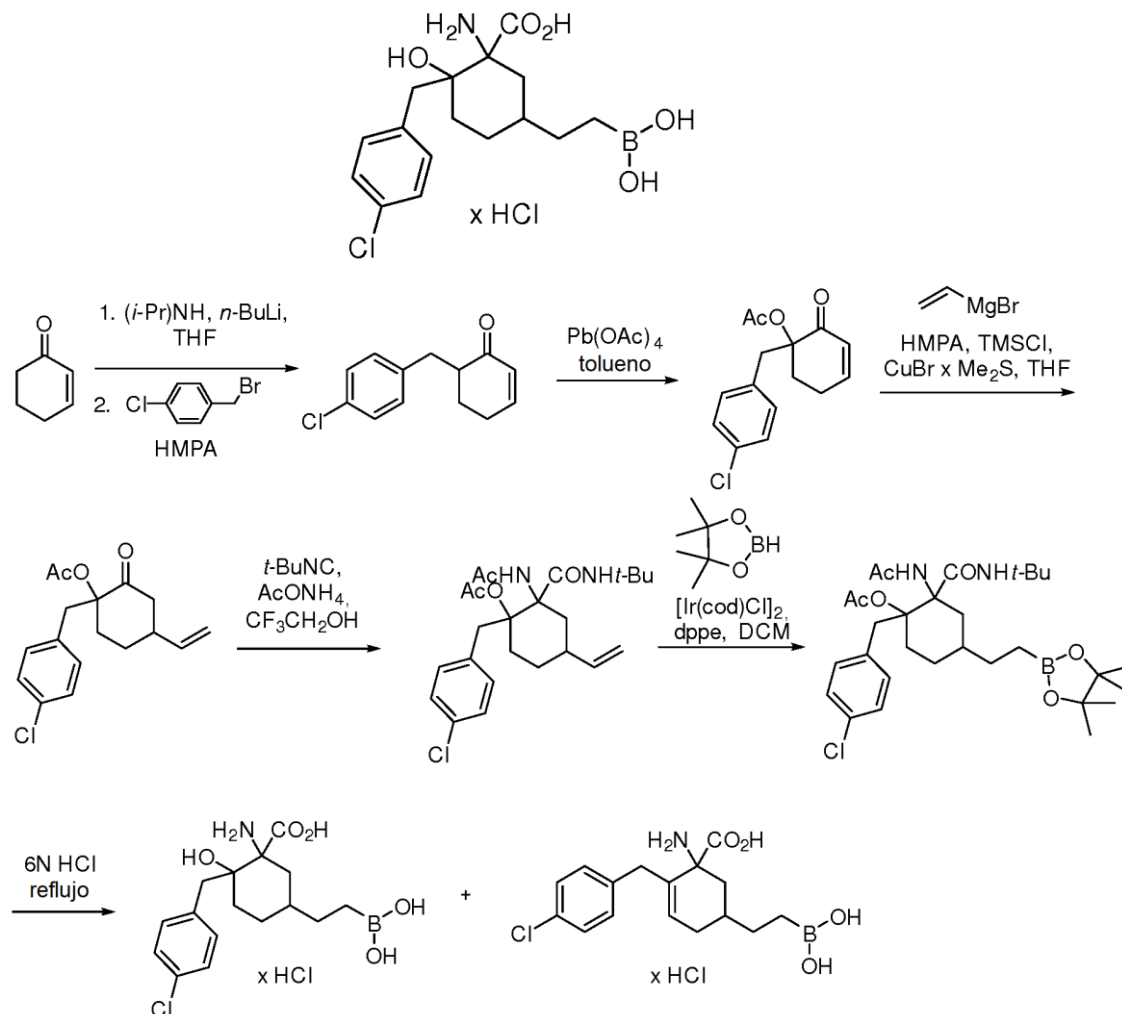
ESI+MS: $m/z = 246.2$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 2.41 - 2.32 (m, 1H), 2.20 - 2.14 (m, 1H), 1.87 - 1.80 (m, 1H), 1.78 - 1.67 (m, 2H), 1.43 - 1.36 (m, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.15 (qd, $J = 14.0, 4.4$ Hz, 1H), 0.87 - 0.73 (m, 2H).

Ejemplo 51. Clorhidrato del ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-metilciclohex-2-enocarboxílico.

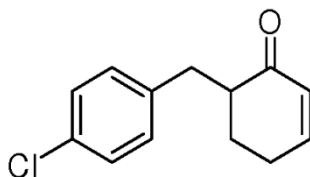


Obtenido en la Etapa E del ejemplo 50 (1.7 mg, 2%, sólido blanco). ESI+MS: m/z = 228.2 (M+1)⁺; ESI+MS: m/z = 226.0 (M-1)⁻. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 5.98 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.33 - 2.24 (m, 2H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 1.77 - 1.74 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.51 (t, J = 12.9 Hz, 1H), 1.45 - 1.37 (m, 2H), 0.87 - 0.78 (m, 2H).

Ejemplo 52. Clorhidrato del ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(4-clorobencil)-2-hidrox ciclohexanocarboxílico



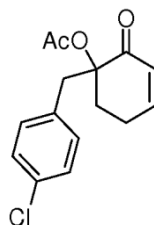
Etapa A. 6-(4-clorobencil)ciclohex-2-enona



A una solución de diisopropilamina (10.9 mL, 0.078 mol, 1.5 equiv.) en THF (45

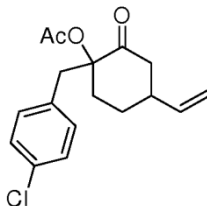
mL) a 0°C se añadió *n*-BuLi 2.5 M en hexanos (29 mL, 0.072 mol, 1.4 equiv.). Después de agitar durante 30 minutos, la solución se enfrió a -78°C y se añadió gota a gota 2-ciclohexenona (5 g, 0.052 mol, 1 equiv.) en THF (45 mL). La solución se agitó durante 30 minutos, seguido de la adición gota a gota de bromuro de 4-clorobencilo (21 g, 0.104 mol, 2 equiv.). Después de agitar durante 30 min a -78°C, se añadió HMPA (30 mL). La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 3 h. Se añadió éter dietílico a la mezcla de reacción a 0°C y la capa orgánica se lavó con NH₄Cl_{sat} y salmuera. Se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexano/AcOEt, 40:1 a 10:1) para dar el producto correspondiente (6.6 g, 58%, aceite incoloro). ESI+MS: *m/z* = 221.2 (M+1)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.26 - 7.21 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.93 (dt, *J* = 8.9, 3.9 Hz, 1H), 6.02 (dt, *J* = 10.0, 1.7 Hz, 1H), 3.27 (dd, *J* = 11.5, 6.8 Hz, 1H), 2.55 - 2.48 (m, 2H), 2.36 (dq, *J* = 19.2, 4.0 Hz, 1H), 2.29 (dddd, *J* = 19.3, 10.2, 5.2, 2.8 Hz, 1H), 1.95 (dq, *J* = 12.9, 4.2 Hz, 1H), 1.67 - 1.58 (m, 1H).

Etapa B. Acetato de 1-(4-clorobencil)-2-oxo-4-vinilciclohexilo



La suspensión de 6-(4-clorobencil)ciclohex-2-enona (3 g, 0.014 mol, 1 equiv.), Acetato de plomo (IV) (10.6 g, 0.024 mol, 1.75 equiv.) en tolueno (16 mL) se mantuvo a reflujo durante 28 h. El solvente se evaporó al vacío. El producto crudo fue purificado por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexano/AcOEt, 20:1 a 5:1) para obtener el producto correspondiente (880 mg, 23%, sólido blanco). ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.95 - 6.90 (m, 1H), 6.11 (dt, *J* = 10.1, 1.9 Hz, 1H), 3.04 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.92 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.76 (dt, *J* = 12.5, 8.2 Hz, 1H), 2.50 - 2.46 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.85 - 1.80 (m, 1H).

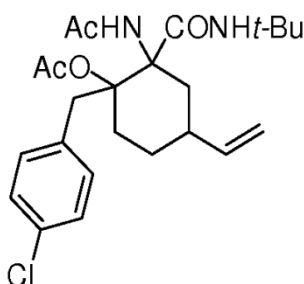
Etapa C. Acetato de 1-(4-clorobencil)-2-oxo-4-vinilciclohexilo



El compuesto del título acetato de 1-(4-clorobencil)-2-oxo-4-vinilciclohexilo se obtuvo de la misma manera que en la etapa B a partir de la síntesis del compuesto intermediario

1, utilizando acetato de 1-(4-clorobencil)-2-oxo-4-vinilciclohexilo (860 mg, 3.08 mmol, 1 equiv.), bromuro de vinilmagnesio 1M en THF (7.7 mL, 7.7 mmol, 2.5 equiv.), HMPA (2.15 mL, 12.3 mmol, 4 equiv.), complejo cobre (I) de bromuro de sulfuro de dimetilo (95 mg, 0.46 mmol, 0.15 equiv.), cloruro de trimetilsililo (1.94 mL, 15.4 mmol, 5 equiv.) y THF (22 mL). El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexano/AcOEt, 15:1 a 10:1) para dar el producto correspondiente como una mezcla de diastereoisómeros, dr = 85:15, (680 mg, 72%, aceite incoloro). ^1H RMN (700 MHz, cloroformo- d) δ 7.30 - 7.24 [(m, 2H, dos diastereoisómeros)], 7.14-7.11 [(m, 2H, dos diastereoisómeros)], 5.85 - 5.78 [(m, 1H, dos diastereoisómeros)], 5.13 - 4.97 [(m, 2H, dos diastereoisómeros)], 3.15 - 3.06 [(m, 1H, dos diastereoisómeros)], 2.99 - 2.94 [(m, 1H, dos diastereoisómeros)], 2.83 - 2.75 (m, 1H), 2.74 -2.54 [(m, 1H, dos diastereoisómeros)], 2.34 - 2.16 [(m, 2H, dos diastereoisómeros)], 2.08, 2.04 [(2s, 3H, dos diastereoisómeros)], 2.01 - 1.90 (m, 1H), 1.86 -1.64 [(m, 1H, dos diastereoisómeros)], 1.61 - 1.54 (m, 1H).

Etapas D. Acetato de 2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-1-(4-clorobencil)-4-vinilciclohexilo



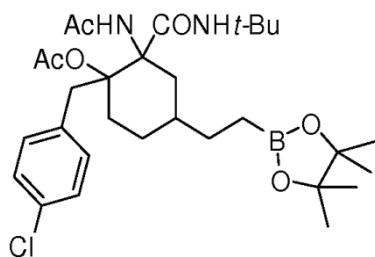
El compuesto del título acetato de 2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-1-(4-clorobencil)-4-vinilciclohexilo se obtuvo de la misma manera que en la etapa C a partir de la síntesis del producto intermediario 1, utilizando 1-(4-clorobencil)-2-oxo-4-acetato de vinilciclohexilo (670 mg, 2.18 mmol, 1 equiv.), acetato de amonio (672 mg, 8.76 mmol, 4 equiv.), *terc*-butilisocianuro (490 μL , 4.37 mmol, 2 equiv.) y 2,2,2-trifluoroetanol (2 mL) como solvente. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexano/AcOEt 10:1 a 1:6) para dar el producto correspondiente como una mezcla de diastereoisómeros separables. Rendimiento total: 11%.

Primer diastereoisómero (A): (85 mg, espuma blanca); ESI+MS: m/z = 471.3 ($M+\text{Na}$) $^+$. ^1H RMN (700 MHz, cloroformo- d) δ 8.40 (s, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.74 (ddd, J = 17.0, 10.4, 6.3 Hz, 1H), 5.12 - 4.87 (m, 2H), 3.80 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.52 - 3.40 (m, 1H), 3.16 - 3.02 (m, 2H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.81 - 1.75 (m, 1H), 1.71 (dt, J = 13.9, 3.5 Hz, 1H), 1.48 - 1.33 (m, 2H), 1.31 (s, 9H).

Segundo diastereoisómero (B): (20 mg, sólido blanco); ^1H RMN (700 MHz, cloroformo- d) δ 7.28 - 7.25 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.79 (ddd,

$J = 17.2, 10.5, 5.8 \text{ Hz}$, 1H), 5.09 - 4.97 (m, 2H), 2.88 (d, $J = 14.1 \text{ Hz}$, 1H), 2.82 (d, $J = 14.3 \text{ Hz}$, 1H), 2.72 (dt, $J = 13.3, 2.6 \text{ Hz}$, 1H), 2.12 - 2.06 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.81 - 1.73 (m, 1H), 1.73 - 1.66 (m, 1H), 1.63 (dt, $J = 14.1, 3.2 \text{ Hz}$, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.46 - 1.38 (m, 1H), 1.33 (s, 9H), 1.32 - 1.27 (m, 1H).

Etapla E. Acetato de 2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-1-(4-clorobencil)-4-(2-(4,4,5,5- tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-1)etil)ciclohexilo



El compuesto del título acetato de 2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-1-(4-clorobencil)-4-(2-(4,4,5,5- tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-1)etil)ciclohexilo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, utilizando acetato de 2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-1-(4- clorobencil)-4-vinilciclohexilo (diastereoisómero A, 85 mg, 0.19 mmol, 1 equiv.), dppe (4.5 mg, 0.011 mmol, 0.06 equiv.), dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio(I) (3.8 mg, 0.0057 mmol, 0.03 equiv.), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (41 μL , 0.89 mmol, 1.5 equiv.) y DCM (3 mL). El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt 10:1 a 2:1) para dar el producto correspondiente como un diastereoisómero individual A (70 mg, 64%, espuma blanca). ESI+MS: $m/z = 599.6 \text{ (M+Na)}^+$. $^1\text{H RMN}$ (700 MHz, cloroformo- d) δ 8.48 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 7.07 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 6.42 (s, 1H), 3.77 (d, $J = 14.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.42 (d, $J = 14.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.02 (d, $J = 14.8 \text{ Hz}$, 1H), 2.27 (td, $J = 14.3, 2.6 \text{ Hz}$, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.82 - 1.76 (m, 1H), 1.67 (dt, $J = 13.9, 3.3 \text{ Hz}$, 1H), 1.51 - 1.43 (m, 1H), 1.30 (s, 9H), 1.24 (s, 12H), 1.22 - 1.10 (m, 3H), 0.80 (ddd, $J = 9.3, 6.6, 1.6 \text{ Hz}$, 2H).

El segundo diastereoisómero se obtuvo de la misma manera a partir de: acetato de 2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-1-(4-clorobencil)-4-vinilciclohexilo (diastereoisómero B, 20 mg, 0.045 mmol, 1 equiv.), dppe (1 mg, 0.0027 mmol, 0.06 equiv.), dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno) diiridio(I) (0.9 mg, 0.0014 mmol, 0.03 equiv.), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (10 μL , 0.067 mmol, 1.5 equiv.) y DCM (2 mL). El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt 8:1 a 2:1) para dar el producto correspondiente como un diastereoisómero individual B (25 mg, 100%, sólido blanco). $^1\text{H RMN}$ (700 MHz, cloroformo- d) δ 8.44 (s, 1H), 7.25 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 7.19 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 6.92 (s, 1H), 2.85 (d, $J = 14.0 \text{ Hz}$, 1H), 2.79 (d, $J = 14.2 \text{ Hz}$, 1H), 2.66 (d, $J = 12.3 \text{ Hz}$, 1H), 2.03 (s, 3H),

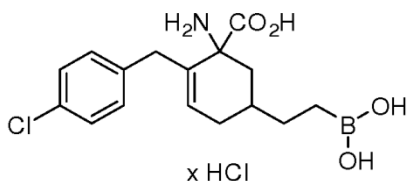
1.75 - 1.64 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.58 - 1.53 (m, 1H), 1.50 - 1.43 (m, 1H), 1.40 - 1.33 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.24 (s, 12H), 1.24 - 1.20 (m, 1H), 1.10 - 1.02 (m, 1H), 0.78 (dt, $J = 9.6, 6.2$ Hz, 2H).

Etapla F. Cloerhidrato del ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(4-clorobencil)-2-hidroxiciclohexanocarboxílico

El compuesto del título clorhidrato de ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(4-clorobencil)-2-hidroxiciclohexanocarboxílico se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa C, usando acetato de 2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-1-(4-clorobencil)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexilo (diastereoisómero A, 70 mg, 0.12 mmol, 1 equiv.) y HCl_{ac} 6 N (3 mL). El residuo se purificó por HPLC preparativa (5 - 50% MeCN en agua) para dar (después de la acidificación con HCl 6N y posterior liofilización) el producto correspondiente como un diastereoisómero individual A (6.1 mg, 13%, sólido blanco) y un producto secundario (clorhidrato del ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(4-clorobencil)ciclohex-2-enocarboxílico, Ejemplo 53) como un diastereoisómero individual (6.3 mg, 13%, sólido blanco). ESI+MS: $m/z = 356.3$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.38 - 7.34 (m, 2H), 3.11 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 2.77 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 2.28 (dd, $J = 13.8, 2.3$ Hz, 1H), 2.11 - 1.97 (m, 2H), 1.80 - 1.73 (m, 1H), 1.61 - 1.55 (m, 1H), 1.51 - 1.40 (m, 3H), 1.29 - 1.19 (m, 1H), 0.84 (td, $J = 7.7, 2.9$ Hz, 2H).

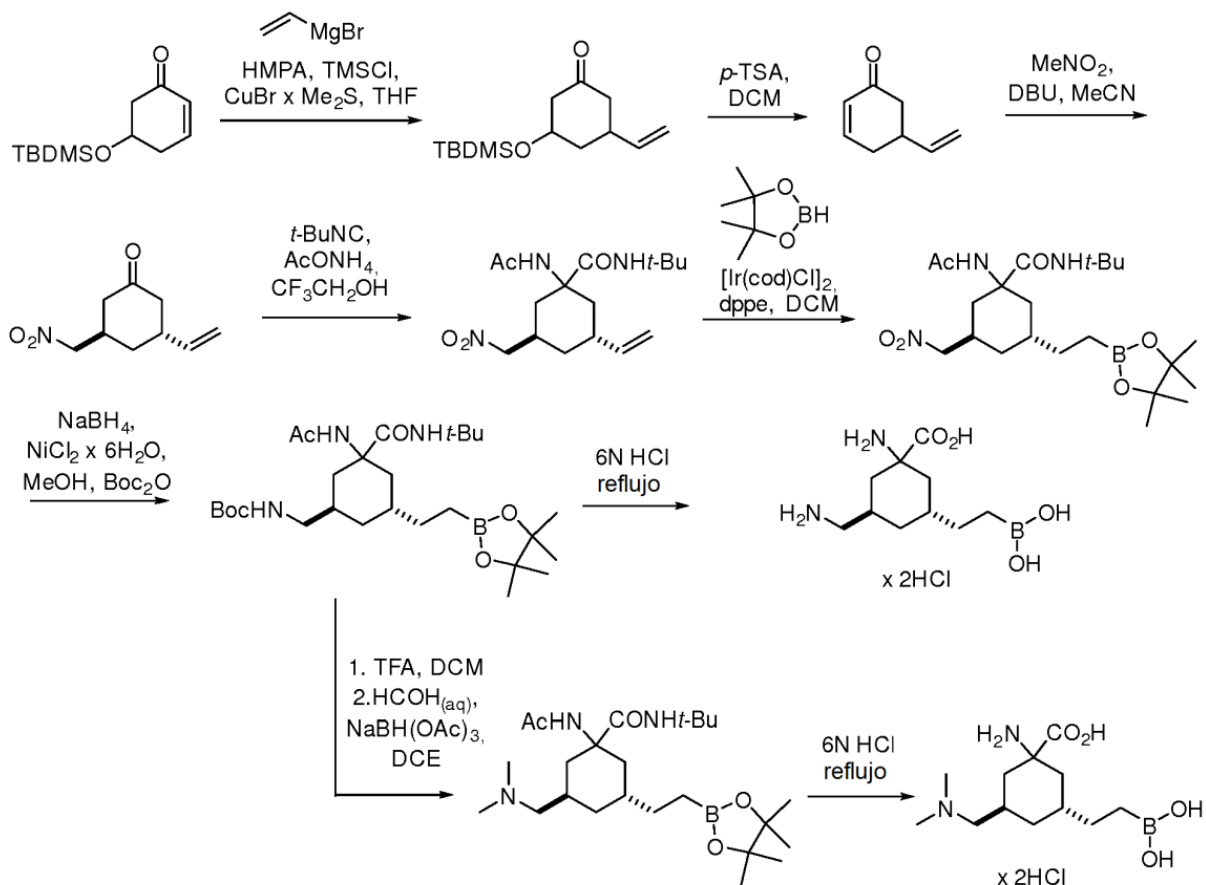
El segundo diastereoisómero se obtuvo de la misma manera a partir de: acetato de 2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-1-(4-clorobencil)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexilo (diastereoisómero B, 25 mg, 0.43 mmol, 1 equiv.) y HCl_{ac} 6 N (3 mL). El residuo se purificó por HPLC preparativa (5 - 50% MeCN en agua) para dar (después de la acidificación con HCl 6N y posterior liofilización) el producto correspondiente como un diastereoisómero individual B (25 mg, 70%, sólido blanco). ESI+MS: $m/z = 356.4$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 7.43 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.11 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 2.77 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 2.32 - 2.26 (m, 1H), 2.10 - 1.98 (m, 2H), 1.80 - 1.74 (m, 1H), 1.62 - 1.55 (m, 1H), 1.49 (dt, $J = 13.7, 3.3$ Hz, 1H), 1.45 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.25 (qd, $J = 13.8, 3.6$ Hz, 1H), 0.85 (td, $J = 7.7, 3.1$ Hz, 2H).

Ejemplo 53. Clorhidrato del ácido 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(4-clorobencil)ciclohex-2-enocarboxílico



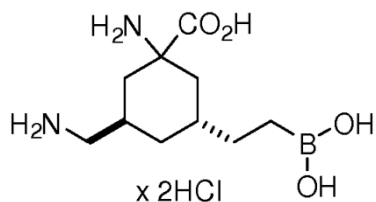
Obtenido en el Etapa F del Ejemplo 52 (6.3 mg, 13%, sólido blanco). ESI+MS: m/z

= 338.2 (M+1)⁺. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.75 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 3.40 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 3.27 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.33 (dt, *J* = 13.1, 2.6 Hz, 1H), 2.30 - 2.23 (m, 1H), 2.01 - 1.88 (m, 1H), 1.82 - 1.70 (m, 1H), 1.57 (t, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.47 - 1.38 (m, 2H), 0.87 - 0.75 (m, 2H).

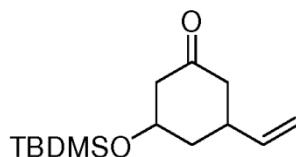


Ruta sintética general para los ejemplos 54 y 55.

Ejemplo 54. Diclorhidrato del ácido *rac*-(3*R*,5*R*)-1-amino-3-(aminometil)-5-(2-boronoetil) ciclohexanocarboxico

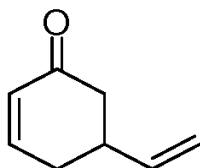


EtapA A. 3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-5-vinilciclohexanona



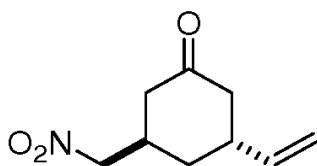
El compuesto del título 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-vinilciclohexanona se obtuvo de la misma manera que en la etapa B a partir de la síntesis del intermediario 1, utilizando 5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclohex-2-enona (1.77 g, 7.8 mmol, 1 equiv., preparado a partir de 1,3,5-ciclohexanetriol usando el método de la literatura, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 8277), bromuro de vinilmagnesio 1M en THF (27.3 mL, 27.3 mmol, 3.5 equiv.), HMPA (5.4 mL, 31.2 mmol, 4 equiv.), complejo cobre (I) de bromuro de sulfuro de dimetilo (242 mg, 1.17 mmol, 0.15 equiv.), cloruro de trimetilsililo (4.9 mL, 39.0 mmol, 5 equiv.) y THF (50 mL). El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexano/AcOEt, 100:1 a 10:1) para obtener el producto correspondiente en forma de una mezcla de diastereoisómeros, dr = 9:1 (1.5 mg, 76%, aceite amarillo pálido). ESI+MS: $m/z = 255.1$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 5.81 (ddd, $J = 17.0, 10.4, 6.4$ Hz, 1H), 5.10 - 5.00 [(m, 2H, dos diastereoisómeros)], 4.43 - 3.88 [(m, 1H, dos diastereoisómeros)], 2.98 - 2.78 [(m, 1H, dos diastereoisómeros)], 2.64 - 2.29 [(m, 3H, dos diastereoisómeros)], 2.17 - 2.10 [(m, 1H, dos diastereoisómeros)], 1.98 - 1.90 (m, 1H), 1.68- 1.52 [(m, 1H, dos diastereoisómeros)], 0.88, 0.82 [(2s, 9H, dos diastereoisómeros)], 0.07, 0.05 [(2d, $J = 7.7$ Hz, $J = 4.8$ Hz, 6H, dos diastereoisómeros)].

Etapla B. 5-vinylcyclohex-2-enona



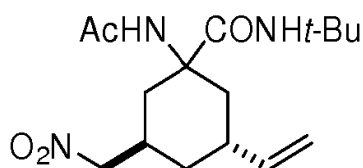
A una solución de 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-vinilciclohexanona (1.5 g, 5.9 mmol, 1 equiv.) en diclorometano se le añadió ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (0.33 g, 1.7 mmol, 0.3 mm). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivo con NaHCO_{3(sat)} y se extrajo con diclorometano tres veces. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM) para dar el producto correspondiente. (700 mg, 97%, aceite amarillo pálido). ESI+MS: $m/z = 123.0$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, Cloroformo-*d*) δ 6.97 (ddd, $J = 10.1, 5.5, 2.8$ Hz, 1H), 6.05 (ddt, $J = 10.1, 2.6, 1.2$ Hz, 1H), 5.83 (ddd, $J = 17.0, 10.4, 6.4$ Hz, 1H), 5.13 - 4.95 (m, 2H), 2.86 - 2.73 (m, 1H), 2.57 (dd, $J = 16.3, 4.1$ Hz, 1H), 2.52 - 2.46 (m, 1H), 2.31 (dd, $J = 16.3, 12.2$ Hz, 1H), 2.24 (ddt, $J = 18.6, 9.9, 2.7$ Hz, 1H).

Etapla C. *rac*-(3*R*,5*R*)-3-(nitrometil)-5-vinilciclohexanona



A una solución de 5-vinilciclohex-2-enona (266 mg, 2.18 mmol, 1 equiv.) en acetonitrilo (7 mL) se añadió nitrometano (0.6 mL, 10.9 mmol, 5 equiv.) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0.49 mL, 3.27 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. El solvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexano/DCM, 5:1 a 1:9) para dar el producto correspondiente como un diastereoisómero individual (85 mg, 21%, aceite incoloro). ^1H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 5.77 (ddd, $J = 17.3, 10.6, 5.4$ Hz, 1H), 5.16 - 5.01 (m, 2H), 4.47 - 4.27 (m, 2H), 2.97 - 2.82 (m, 2H), 2.58 - 2.43 (m, 3H), 2.18 (dd, $J = 14.4, 9.9$ Hz, 1H), 1.92 (dt, $J = 13.3, 4.6$ Hz, 1H), 1.81 (ddd, $J = 13.8, 9.5, 4.4$ Hz, 1H).

Etapa D. *rac*-(3*R*,5*R*)-1-acetamido-N-(*terc*-butil)-3-(nitrometil)-5-vinilciclohexanocarboxamida



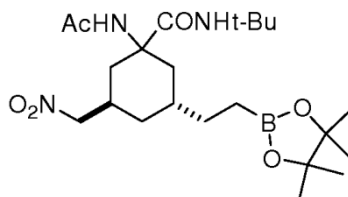
El compuesto del título *rac*-(3*R*,5*R*)-1-acetamido-N-(*terc*-butil)-3-(nitrometil)-5-vinilciclohexanocarboxamida se obtuvo de la misma manera que en la etapa C a partir de la síntesis del intermediario 1, utilizando (3*R*,5*R*)-3-(nitrometil)-5-vinilciclohexanona (70 mg, 0.38 mmol, 1 equiv.), acetato de amonio (120 mg, 1.52 mmol, 4 equiv.), *terc*-butilisocianuro (86 μL , 0.76 mmol, 2 equiv.) y 2,2,2-trifluoroetanol (4 mL) como solvente. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/metanol 100:1 a 70:1) para dar el producto correspondiente como una mezcla de diastereoisómeros separables. Se separó un diastereoisómero individual. Además, la mezcla de diastereoisómeros (dr = 85:15) también se aisló. Rendimiento total: 80%.

Mezcla de diastereoisómeros (85:15): (20 mg, sólido blanco); ESI+MS: $m/z = 326.2$ ($M+1$) $^+$. Diastereoisómero principal ^1H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 6.83 (s, 1H), 5.98 (ddd, $J = 17.6, 10.8, 4.8$ Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.25 - 5.14 (m, 2H), 4.35 (dd, $J = 12.6, 5.5$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J = 12.6, 9.0$ Hz, 1H), 2.79 - 2.68 (m, 1H), 2.64 - 2.51 (m, 1H), 2.30 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 2.10 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.97 - 1.93 (m, 1H), 1.81 - 1.73 (m, 1H), 1.43 - 1.36 (m, 1H), 1.31 (s, 9H).

Diastereoisómero individual (80 mg, sólido blanco); ESI+MS: $m/z = 326.2$ ($M+1$) $^+$. ^1H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.02 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.76 (ddd, $J = 17.1, 10.4, 6.4$ Hz,

1H), 5.11 - 4.98 (m, 2H), 4.56 (dd, $J = 11.5, 8.2$ Hz, 1H), 4.49 (dd, $J = 11.5, 7.9$ Hz, 1H), 2.93 - 2.85 (m, 1H), 2.43 - 2.26 (m, 2H), 2.15 (dd, $J = 15.2, 5.7$ Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.05 - 2.04 (m, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 1.67 - 1.61 (m, 1H), 1.62 - 1.55 (m, 1H), 1.31 (s, 9H).

Etapla E. *rac*-(3*R*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-3-(nitrometil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida

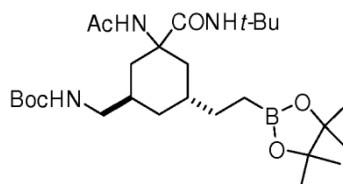


El compuesto del título *rac*-(3*R*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-3-(nitrometil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, utilizando *rac*-(3*R*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-3-(nitrometil)-5-vinilciclohexanocarboxamida (mezcla de diastereoisómeros 85:15, 20 mg, 0.06 mmol, 1 equiv.), dppe (1.4 mg, 0.0036 mmol, 0.06 equiv.), dicloruro de bis(1,5ciclooctadieno)diiridio(I) (1.2 mg, 0.0018 mmol, 0.03 equiv.), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (13 μ L, 0.09 mmol, 1.5 equiv.) y DCM (1 mL). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt 8:1 a 1:2) para obtener el producto correspondiente en forma de una mezcla de diastereoisómeros, dr = 85:15 (27 mg, 97%, aceite incoloro). ESI+MS: $m/z = 454.3$ ($M+1$)⁺; ESI+MS: $m/z = 452.3$ ($M-1$)⁻. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.19, 7.00 [(2s, 1H, dos diastereoisómeros)], 6.00, 5.85 [(2s, 1H, dos diastereoisómeros)], 4.52 - 4.24 [(m, 2H, dos diastereoisómeros)], 2.83 - 2.50 [(m, 1H, dos diastereoisómeros)], 2.32 - 2.24 (m, 1H), 2.16 - 2.10 (m, 1H), 2.04, 2.03 [(2s, 3H, dos diastereoisómeros)], 1.93 (dd, $J = 13.9, 9.4$ Hz, 1H), 1.82 - 1.74 (m, 2H), 1.66 - 1.58 (m, 1H), 1.53 - 1.49 (m, 1H), 1.48 - 1.41 (m, 2H), 1.32, 1.31 [(2s, 9H, dos diastereoisómeros)], 1.25, 1.24 [(2s, 12H, dos diastereoisómeros)], 0.93 - 0.84 (m, 1H), 0.83 - 0.73 (m, 1H).

El segundo diastereoisómero se obtuvo de la misma manera a partir de: *rac*-(3*R*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-3-(nitrometil)-5-vinilciclohexanocarboxamida (diastereoisómero individual, 80 mg, 0.24 mmol, 1 equiv.), dppe (5.7 mg, 0.014 mmol, 0.06 equiv.), dicloruro de bis (1,5-ciclooctadieno)diiridio(I) (4.8 mg, 0.007 mmol, 0.03 equivalente), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (55 μ L, 0.37 mmol, 1.5 equiv.) y DCM (8 mL). El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt 8:1 a 1:4) para dar el producto correspondiente como un diastereoisómero individual (100 mg, 90%, sólido blanco). ESI+MS: $m/z = 454.3$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.02 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.96 - 4.24 (m, 2H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.38 - 2.30 (m, 1H), 2.19 - 2.11 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.67 -

1.58 (m, 2H), 1.47 - 1.35 (m, 3H), 1.33 (s, 9H), 1.29 - 1.26 (m, 1H), 1.26 (s, 12H), 0.80 (t, J = 8.0 Hz, 2H).

Etapa F. *rac*-(((1*R*,5*R*)-3-acetamido-3-(*tert*-butylcarbamoyl)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexil)metil)carbamato de *tert*-butilo



Una solución de *rac*-(3*R*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-3-(nitrometil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida (mezcla dediestereoisómeros 85:15, 20 mg, 0.044 mmol, 1 equiv.) en metanol (1 mL) se enfriaron a -20°C y se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (20 mg, 0.088 mmol, 2 equiv.), cloruro de níquel (II) hexahidratado (10 mg, 0.044 mmol, 1 equiv.) y borohidruro de sodio (17 mg, 0.44 mmol, 10 equiv.) en porciones. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. El solvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con H₂O, NH₄Cl y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto correspondiente como una mezcla de diastereoisómeros, dr = 85:15, (20 mg, 87%, sólido blanco). ESI+MS: m/z = 524.0 (M+1)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.12, 7.07 [(2s, 1H, dos diastereoisómeros)], 5.82 (s, 1H), 4.91 – 4.72 [(m, 1H, dos diastereoisómeros)], 3.12 – 3.04 (m, 1H), 3.10 - 2.79 [(m, 1H, dos diastereoisómeros)], 2.24 - 2.13 (m, 1H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.98, 1.96 [(2s, 3H, dos diastereoisómeros)], 1.91 - 1.78 (m, 3H), 1.80 - 1.74 (m, 1H), 1.73 - 1.63 (m, 1H), 1.60 - 1.55 (m, 1H), 1.46, 1.44 [(2s, 9H, dos diastereoisómeros)], 1.36 - 1.33 (m, 1H), 1.31, 1.30 [(2s, 9H, dos diastereoisómeros)], 1.28 - 1.24 (m, 1H), 1.24, 1.23 [(2s, 12H, dos diastereoisómeros)], 0.90 - 0.80 (m, 1H), 0.80 – 0.74 (m, 1H).

El segundo diastereoisómero se obtuvo de la misma manera a partir de: *rac*-(3*R*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-3-(nitrometil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)-dioxaborolan-2-il)etil) ciclohexanocarboxamida (diastereoisómero individual, 100 mg, 0.22 mmol, 1 equiv.), dicarbonato de di-*tert*-butilo (95 mg, 0.44 mmol, 2 equiv.), cloruro de níquel (II) hexahidratado (52 mg, 0.22 mmol, 1 equiv.) y borohidruro de sodio (83 mg, 2.2 mmol, 10 equiv.) y metanol (5 mL). El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt 5:1 a 1:9) para dar el producto correspondiente como un diastereoisómero individual (78 mg, 68%, sólido blanco). ESI+MS: m/z = 524.0 (M+1)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.03 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.85 - 4.67 (m, 1H), 3.76 - 3.51 (m, 1H), 2.97 - 2.66 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.97 - 1.85 (m, 3H), 1.77 - 1.70 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.42 - 1.31 (m, 2H), 1.30

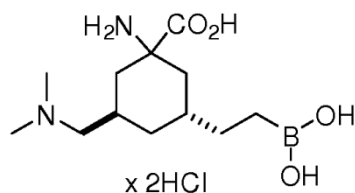
(s, 9H), 1.23 (s, 12H), 1.21 - 1.13 (m, 2H), 0.78 - 0.71 (m, 2H).

Etapla G. Diclorhidrato del ácido *rac*-(3*R*,5*R*)-1-amino-3-(aminometil)-5-(2-boronoetil)ciclohexanocarboxílico

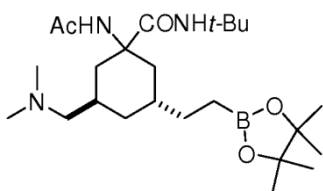
El compuesto del título diclorhidrato del ácido *rac*-(3*R*,5*R*)-1-amino-3-(aminometil)-5-(2-boronoetil)ciclohexanocarboxílico se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa C, utilizando, *racémico* -(((1*R*,5*R*)-3-acetamido-3-(*terc*-butilcarbamoil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexil)metil)carbamato de *terc*-butilo (mezcla de diastereoisómeros 85:15, 20 mg, 0.038 mmol, 1 equiv.) y HCl_{ac} 6 N (3 mL). El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en resina de intercambio iónico DOWEX® (eluyente amoniaco 0.1N en agua) y luego por HPLC preparativa (0.1 - 1% MeCN en agua) para dar (después de la acidificación con HCl 6N y posterior liofilización) el producto correspondiente como una mezcla de diastereoisómeros, dr = 85:15 (4.7 mg, 31%, sólido blanco). ESI+MS: m/z = 245.1 (M+1)⁺. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 3.12 - 2.97 [(m, 2H, dos diastereoisómeros)], 2.47 - 2.29 [(m, 3H, dos diastereoisómeros)], 1.93, 1.86 [(2dd, *J* = 14.4, 5.3 Hz, *J* = 14.0, 4.9 Hz, 1H, dos diastereoisómeros)], 1.84 - 1.73 (m, 1H), 1.72 (dt, *J* = 14.1, 4.4 Hz, 1H), 1.53 - 1.36 (m, 4H), 0.87 - 0.80 [(m, 2H, dos diastereoisómeros)].

El segundo diastereoisómero se obtuvo de la misma manera a partir de: *racémico* -(((1*R*,5*R*)-3-acetamido-3-(*terc*-butilcarbamoil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexil)metil)carbamato de *terc*-butilo (diastereoisómero individual, 20 mg, 0.038 mmol, 1 equiv.) y HCl_{ac} 6 N (3 mL). El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en resina de intercambio iónico DOWEX® (eluyente amoniaco 0.1N en agua) y luego por HPLC preparativa (0.1 - 1% MeCN en agua) para dar (después de la acidificación con HCl 6N y posterior liofilización) el producto correspondiente como un diastereoisómero individual (4.9 mg, 41%, sólido blanco). ESI+MS: m/z = 245.1 (M+1)⁺. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 3.08 - 2.93 (m, 2H), 2.52 - 2.27 (m, 3H), 1.97 - 1.90 (m, 1H), 1.87 (dd, *J* = 14.0, 5.0 Hz, 1H), 1.76 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.51 - 1.30 (m, 4H), 0.81 (td, *J* = 8.1, 4.5 Hz, 2H).

Ejemplo 55. Diclorhidrato del ácido *rac*-(3*R*,5*R*)-1-amino-3-(2-boronoetil)-5-((dimetilamino)metil)ciclohexanocarboxílico



Etapla H. *rac*-(3*R*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-3-((dimetilamino)metilo)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida

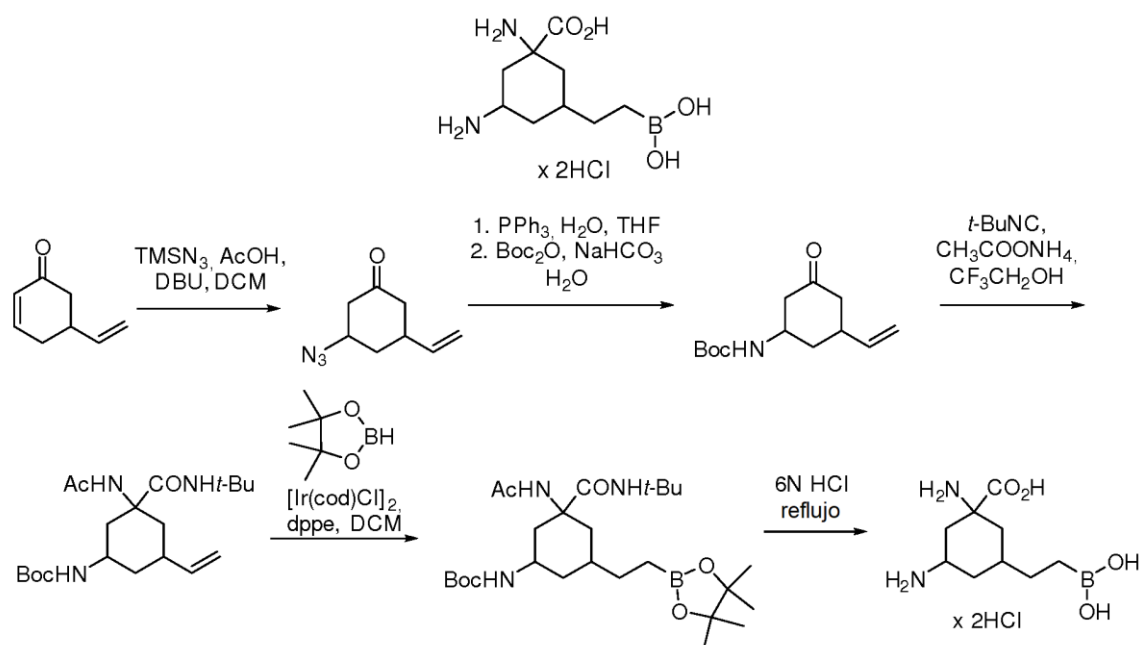


A una solución de *racémico* -(((1*R*,5*R*)-3-acetamido-3-(*terc*-butilcarbamoil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexil)metil)carbamato de *terc*-butilo (46 mg, 0.088 mmol, 1 equiv.) (segundo diastereoisómero) en diclorometano (3 mL) se añadió ácido trifluoroacético (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. Los solventes se evaporaron al vacío. El residuo se disolvió en 1,2-dicloroetano (1 mL) y se añadió formaldehído_{ac} (25 µL, 0.34 mmol, 4 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (72 mg, 0.34 mmol, 4 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con NaHCO₃ al 5%. La capa acuosa se extrajo con diclorometano tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto correspondiente como un diastereoisómero individual (30 mg, 76%, sólido blanco). ESI+MS: $m/z = 452.4$ (M+1)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.88 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 3.01 - 2.76 (m, 1H), 2.52 (t, $J = 13.3$ Hz, 1H), 2.22 (s, 6H), 2.18 - 2.14 (m, 1H), 1.99 - 1.97 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.84 - 1.78 (m, 1H), 1.43 - 1.37 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.29 - 1.24 (m, 2H), 1.23 (s, 12H), 1.16 - 1.10 (m, 2H), 0.76 (dt, $J = 9.5, 6.3$ Hz, 2H).

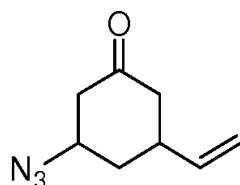
Etapla I. Diclorhidrato del ácido *rac*-(3*R*,5*R*)-1-amino-3-(2-boronoetil)-5-((dimetilamino)metil)ciclohexanocarboxílico

El compuesto del título diclorhidrato del ácido *rac*-(3*R*,5*R*)-1-amino-3-(2-boronoetil)-5-((dimetilamino)metil)ciclohexanocarboxílico se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa C, utilizando *rac*-(3*R*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-3-(dimetilamino)metil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida (30 mg, 0.07 mmol, 1 equiv.) y HCl_{ac} 6 N (3 mL). El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en resina de intercambio iónico DOWEX® (eluyente amoniaco 0.1N en agua) y luego por HPLC preparativa (0.1 - 1% MeCN en agua) para dar (después de la acidificación con HCl 6N y posterior liofilización) el producto correspondiente como un diastereoisómero individual (1.2 mg, 5%, sólido blanco). ESI+MS: $m/z = 273.2$ (M+1)⁺. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 3.15 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H), 2.96 (d, $J = 12.9$ Hz, 6H), 2.65 - 2.51 (m, 1H), 2.38 - 2.31 (m, 2H), 1.97 - 1.87 (m, 1H), 1.84 (dd, $J = 14.1, 5.0$ Hz, 1H), 1.74 - 1.68 (m, 1H), 1.53 - 1.30 (m, 4H), 0.88 - 0.70 (m, 2H).

Ejemplo 56. Diclorhidrato del ácido 1,3-diamino-5-(2-boronoetil)ciclohexanocarboxílico



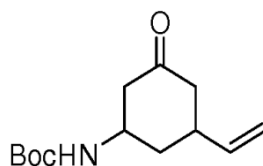
Etapa A. 3-azido-5-vinilciclohexanona



A una solución de trimetilsilil azida (3.87 mL, 29.5 mmol, 5 equiv.) en diclorometano (25 mL) se añadió ácido acético (1.68 mL, 29.5 mmol, 5 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Luego se añadió 5-vinilciclohex-2-enona (0.72 g, 5.9 mmol, 1 equiv.) en diclorometano (5 mL) seguido de la adición de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (176 μ L, 1.18 mmol, 0.2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con H₂O, NaHCO₃ al 5%. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el producto correspondiente en forma de una mezcla de diastereoisómeros, dr = 85:15, (0.9 g, 93%, aceite naranja). ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 5.85 - 5.75 [(m, 1H, dos diastereoisómeros)], 5.13 - 5.03 (m, 2H), 4.22 - 3.63 [(m, 1H, dos diastereoisómeros)], 2.89 - 2.72 [(m, 1H, dos diastereoisómeros)], 2.59 - 2.54 (m, 1H), 2.53 - 2.38 [(m, 2H, dos

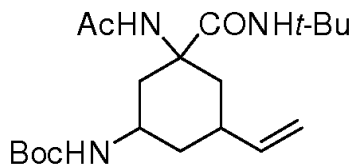
diastereoisómeros)], 2.36 - 2.24 [(m, 1H, dos diastereoisómeros)], 2.16 (t, $J = 13.5$ Hz, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.85 - 1.55 [(m, 1H, dos diastereoisómeros)].

Etapa B. (3-oxo-5-vinilciclohexil)carbamato de *terc*-butilo



A una solución de 3-azido-5-vinilciclohexanona (0.9 g, 5.45 mmol, 1 equiv.) en tetrahidrofurano (10 mL) se le añadió trifenilfosfina (2.85 g, 10.9 mmol, 2 equiv.) y H₂O (0.49 mL, 27.2 mmol, 5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Luego, a la mezcla se le añadió bicarbonato de sodio (0.91 g, 10.9 mmol, 2 equiv.), dicarbonato de *terc*-butilo (1.42 g, 6.54 mmol, 1.2 equiv.) y H₂O (10 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con H₂O y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexano/AcOEt, 50:1 a 3:1) para dar el producto correspondiente en forma de una mezcla de diastereoisómeros, dr = 85:15, (200 mg, 15%, sólido blanco). ESI+MS: $m/z = 184.0$ (M-*t*Bu)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 5.82 - 5.75 [(m, 1H, dos diastereoisómeros)], 5.17 - 5.00 (m, 2H), 4.42, 4.21 [(2br s, 1H, dos diastereoisómeros)], 2.75 - 2.71 (m, 1H), 2.61 (dd, $J = 14.3, 5.1$ Hz, 1H), 2.49 - 2.38 (m, 2H), 2.37 - 2.26 [(m, 2H, dos diastereoisómeros)], 2.20 - 2.02 [(m, 1H, dos diastereoisómeros)], 1.85 - 1.82 (m, 1H), 1.45, 1.43 [(2s, 9H, dos diastereoisómeros)].

Etapa C. (3-acetamido-3-(*terc*-butilcarbamoil)-5-vinilciclohexil)carbamato de *terc*-butilo



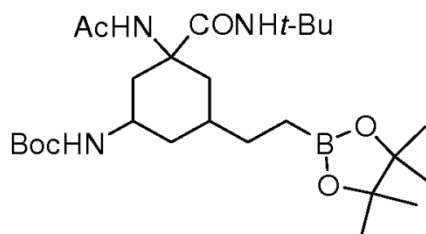
El compuesto del título, (3-acetamido-3-(*terc*-butilcarbamoil)-5-vinilciclohexil)carbamato de *terc*-butilo, se obtuvo de la misma manera que en la etapa C a partir de la síntesis del producto intermediario 1, usando (3-oxo-5-vinilciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (200 mg, 0.84 mmol, 1 equiv.), acetato de amonio (258 mg, 3.36 mmol, 4 equiv.), *terc*-butilisocianuro (187 μ L, 1.67 mmol, 2 equiv.) y 2,2,2-trifluoroetanol (8 mL) como solvente. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexano/AcOEt 12:1 a 2:1) para dar el producto correspondiente como una mezcla de diastereoisómeros. Rendimiento total: 78%. Los

diastereoisómeros se separaron parcialmente como las siguientes relaciones diastereoisoméricas:

Mezcla de diastereoisómeros (dr = 9:1): (140 mg, sólido blanco); ESI+MS: m/z = 382.2 ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 6.96, 6.76 [(2s, 1H, dos diastereoisómeros)], 5.93, 5.86 [(2s, 1H, dos diastereoisómeros)], 5.74 (ddd, J = 17.0, 10.4, 6.2 Hz, 1H), 5.07- 5.00 [(m, 2H, dos diastereoisómeros)], 4.61, 4.45 [(2d, J = 6.0 Hz, J = 9.4 Hz, 1H, dos diastereoisómeros)], 4.01 - 3.63 [(m, 1H, dos diastereoisómeros)], 2.62, 2.55 [(2d, J = 12.2 Hz, J = 13.2 Hz, 1H, dos diastereoisómeros)], 2.40 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.28 - 2.17 [(m, 1H, dos diastereoisómeros)], 2.05, 2.03 [(2s, 3H, dos diastereoisómeros)], 1.82 (dd, J = 15.0, 4.1 Hz, 2H), 1.69 - 1.49 [(m, 1H, dos diastereoisómeros)], 1.46, 1.44 [(2s, 9H, dos diastereoisómeros)], 1.31 (s, 9H).

Mezcla de diastereoisómeros (1:1), (110 mg, sólido blanco); ESI+MS: m/z = 382.2 ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.14, 5.65 [(2s, 1H, dos diastereoisómeros)], 5.86 - 5.69 [(m, 1H, dos diastereoisómeros)], 5.47 (s, 2H), 5.17 - 4.95 [(m, 2H, dos diastereoisómeros)], 3.97 - 3.74 [(m, 1H, dos diastereoisómeros)], 2.95 -2.63 [(m, 1H, dos diastereoisómeros)], 2.36 - 2.24 [(m, 2H, dos diastereoisómeros)], 2.04, 1.96 [(2s, 3H, dos diastereoisómeros)], 2.03 - 1.85 [(m, 1H, dos diastereoisómeros)], 1.74 - 1.65 [(m, 2H, dos diastereoisómeros)], 1.43 (s, 9H) 1.35, 1.33 [(s, 9H, dos diastereoisómeros)], 1.14 - 0.96 [(m, 1H, dos diastereoisómeros)].

Etapas D. (3-acetamido-3-(*tert*-butilcarbamoil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexilo)carbamato de *tert*-butilo



El compuesto del título (3-acetamido-3-(*tert*-butilcarbamoil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexilo)carbamato de *tert*-butilo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, Etapa B, utilizando (3-acetamido-3-(*tert*-butilcarbamoil)-5-vinilciclohexil) carbamato de *tert*-butilo (dr = 9:1, 140 mg, 0.37 mmol, 1 equiv.), dppe (8.8 mg, 0.022 mmol, 0.06 equiv.), dicloruro bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio(I) (7.4 mg, 0.011 mmol, 0.03 equiv.), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (80 μ L, 0.55 mmol, 1.5 equiv.) y DCM (12 mL). El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. (hexano/AcOEt 5:1 a 1:1) para obtener el producto correspondiente como una mezcla de diastereoisómeros 9:1 (100 mg, 53%, sólido blanco). ESI+MS: m/z = 510.4 ($M+1$)⁺; ESI+MS: m/z = 508.4 ($M-1$)⁻. ¹H RMN

(700 MHz, cloroformo-*d*) δ 6.81 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.03 - 3.88 (m, 1H), 2.55 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.35 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.86 - 1.75 (m, 2H), 1.56 - 1.50 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.46 - 1.40 (m, 3H), 1.38 - 1.32 (m, 1H), 1.30 (s, 9H), 1.25 (s, 12H), 0.81 (t, J = 7.6 Hz, 2H).

La segunda mezcla de diastereoisómeros se obtuvo de la misma manera a partir de: (3-acetamido-3-(*terc*-butilcarbamoil)-5-vinilciclohexil) carbamato de *terc*-butilo (dr = 1:1, 100 mg, 0.26 mmol, 1 equiv.), dppe (6.2 mg, 0.015 mmol, 0.06 equiv.), dicloruro bis(1,5-ciclooctadieno) diiridio(I) (5.2 mg, 0.0078 mmol, 0.03 equiv.), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (57 μ L, 0.39 mmol, 1.5 equiv.) y DCM (8 mL). El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt 4:1 a 1:1) para obtener el producto correspondiente como una mezcla de diastereoisómeros, dr = 1:1, (116 mg, 87%, sólido blanco). ESI+MS: m/z = 510.4 2 (M+1)⁺; ESI+MS: m/z = 508.4 (M-1)⁻. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 6.02, 5.51 [(2s, 1H, dos diastereoisómeros)], 5.44, 5.42 [(2s, 1H, dos diastereoisómeros)], 3.95, 3.69 [(2s, 1H, dos diastereoisómeros)], 2.62 - 2.47 [(m, 2H, dos diastereoisómeros)], 2.02 - 1.78 [(m, 1H, dos diastereoisómeros)], 1.97, 1.93 [(2s, 3H, dos diastereoisómeros)], 1.70 - 1.60 [(m, 1H, dos diastereoisómeros)], 1.43, 1.42 [(2s, 9H, dos diastereoisómeros)], 1.42 - 1.35 (m, 2H), 1.34, 1.33 [(2s, 9H, dos diastereoisómeros)], 1.33 - 1.28 (m, 2H), 1.28 - 1.23 (m, 1H), 1.24, 1.23 [(2s, 12H, dos diastereoisómeros)], 1.22 - 1.15 (m, 1H), 0.83 - 0.74 (m, 2H).

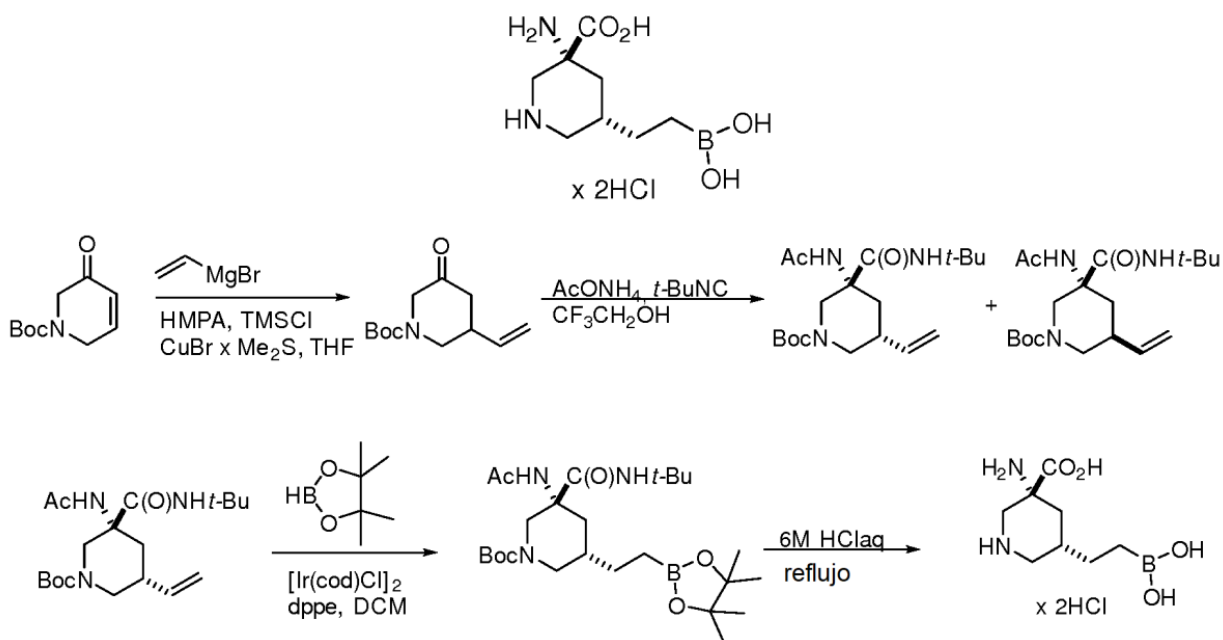
Etapas E. Diclorhidrato del ácido 1,3-diamino-5-(2-boronoetil)ciclohexanocarboxílico.

El compuesto del título diclorhidrato del ácido 1,3-diamino-5-(2-boronoetil)ciclohexanocarboxílico se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, Etapa C, utilizando (3-acetamido-3-(*terc*-butilcarbamoil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexilo) carbamato de *terc*-butilo (dr = 9:1, 20 mg, 0.04 mmol, 1 equiv.) y HCl_{ac} 6 N (2 mL). El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en resina de intercambio iónico DOWEX® (eluyente amoniaco 0.1N en agua) y luego por HPLC preparativa (0.1 - 1% MeCN en agua) para dar (después de la acidificación con HCl 6N y posterior liofilización) el producto correspondiente como un diastereoisómero individual (3.1 mg, 26%, sólido blanco). ESI+MS: m/z = 231.0 (M+1)⁺; ESI+MS: m/z = 229.1 (M-1)⁻. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 4.01 - 3.91 (m, 1H), 2.65 - 2.60 (m, 1H), 2.34 (dd, J = 13.9, 4.0 Hz, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 2H), 1.82 (dd, J = 14.0, 5.1 Hz, 1H), 1.74 - 1.63 (m, 2H), 1.48 (dt, J = 16.1, 7.8 Hz, 2H), 0.85 - 0.69 (m, 2H).

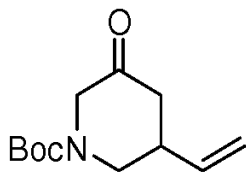
La segunda mezcla de diastereoisómeros se obtuvo de la misma manera a partir de: (3-acetamido-3-(*terc*-butilcarbamoil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexilo) carbamato de *terc*-butilo (dr = 1:1, 20 mg, 0.04 mmol, 1 equiv.) y HCl_{ac} 6 N (2

mL). El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en resina de intercambio iónico DOWEX® (eluyente amoniaco 0.1N en agua) y luego por HPLC preparativa (MeCN al 0.1 - 1% en agua) para dar (después de la acidificación con HCl 6N y posterior liofilización) el producto correspondiente como una mezcla de diastereoisómeros, dr = 3:2, (1.6 mg, 13%, sólido blanco). ESI+MS: $m/z = 231.0$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 3.93 - 3.89 (m, 1H), 2.64 - 2.40 [(m, 1H, dos diastereoisómeros)], 2.36 - 2.24 [(m, 1H, dos diastereoisómeros)], 2.22 - 2.16 [(m, 1H, dos diastereoisómeros)], 2.11 - 1.99 [(m, 1H, dos diastereoisómeros)], 1.86 - 1.74 (m, 1H), 1.71 - 1.41 [(m, 3H, dos diastereoisómeros)], 1.39 - 1.06 [(m, 1H, dos diastereoisómeros)], 0.84 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H).

Ejemplo 57. Diclorhidrato del ácido rac-(3R,5S)-3-amino-5-(2-boronoetil)piperidina-3-carboxílico



EtapA. 3-oxo-5-vinilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo



Una solución de bromuro de vinilmagnesio (1M en THF) (14.7 mL, 14.7 mmol) y HMPA (2.92 mL, 16.8 mmol) se agregaron por separado a la suspensión de CuBr x Me₂S (129 mg, 0.63 mmol) en THF seco (20 mL) a -78°C bajo argón durante más de 10 min. Después de agitar a -78°C durante 15 min, una solución de 5-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-

butilo (obtenida según el procedimiento descrito en el documento WO 2012/025155) (0.83 g, 4.2 mmol) y se añadió gota a gota TMSCl (2.67 mL, 21 mmol) en THF seco (10 mL) durante más de 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 h. Luego, la mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (70 mL) y se lavó con AcOEt (3 x 100 mL). El producto crudo (1.95 g) que contenía HMPA se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 5.78 (ddd, *J* = 17.0, 10.5, 6.2 Hz, 1H), 5.20 - 5.08 (m, 2H), 4.10 (d, *J* = 18.2 Hz, 1H), 4.02 - 3.77 (m, 2H), 3.31 - 3.12 (m, 1H), 2.75 (td, *J* = 9.4, 4.5 Hz, 1H), 2.62 (dd, *J* = 16.5, 4.9 Hz, 1H), 2.38 (dd, *J* = 16.4, 10.0 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H).

Etapa B. Racémica, *terc*-butilo (3*R*,5*R*)- y (3*R*,5*S*)-3-acetamido-3-(*terc*-butilcarbamoil)-5-vinilpiperidina-1-carboxilato

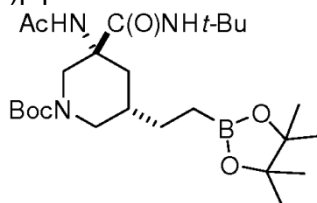


Los compuestos del título se prepararon a partir de 3-oxo-5-vinilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.9 g, en bruto) utilizando el procedimiento descrito para la preparación del intermediario 1, etapa C, usando acetato de amonio (2.6 g, 33.7 mmol), isocianuro de *t*-butilo (1.91 mL, 16.87 mmol) y trifluoroetanol (30 mL). Se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice usando hexano/AcOEt (20:1 a 1:1) como eluyentes. Rendimiento total (después de dos etapas): 1.08 g (70%).

rac-(3*R*,5*R*)-*terc*-butil 3-acetamido-3-(*terc*-butilcarbamoil)-5-vinilpiperidina-1-carboxilato; 0.85 g, sólido blanco; ESI+MS: *m/z* = 368.2 (*M*+1)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.03 (bs, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.75 (ddd, *J* = 17.0, 10.6, 6.0 Hz, 1H), 5.16 (dt, *J* = 17.5, 1.4 Hz, 1H), 5.10 (dt, *J* = 10.6, 1.3 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.80 (dd, *J* = 13.46, 3.39 Hz, 1H), 3.50 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.04 (dd, *J* = 13.1, 8.7 Hz, 1H), 2.38 (s, 1H), 2.29 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.35 (s, 9H).

rac-(3*R*,5*S*)-*terc*-butil 3-acetamido-3-(*terc*-butilcarbamoil)-5-vinilpiperidina-1-carboxilato; 0.23 g, sólido blanco; ESI+MS: *m/z* = 368.2 (*M*+1)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.25 (s, 1H), 6.66 (bs, 1H), 5.67 (ddd, *J* = 17.2, 10.6, 6.5 Hz, 1H), 5.15 - 5.04 (m, 2H), 4.30 - 3.98 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.66 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.34 (s, 9H).

Etapa C. *terc*-butil *rac*-(3*R*,5*S*)-3-acetamido-3-(*terc*-butilcarbamoil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)-dioxaborolan-2-il)etil)piperidina-1-carboxilato

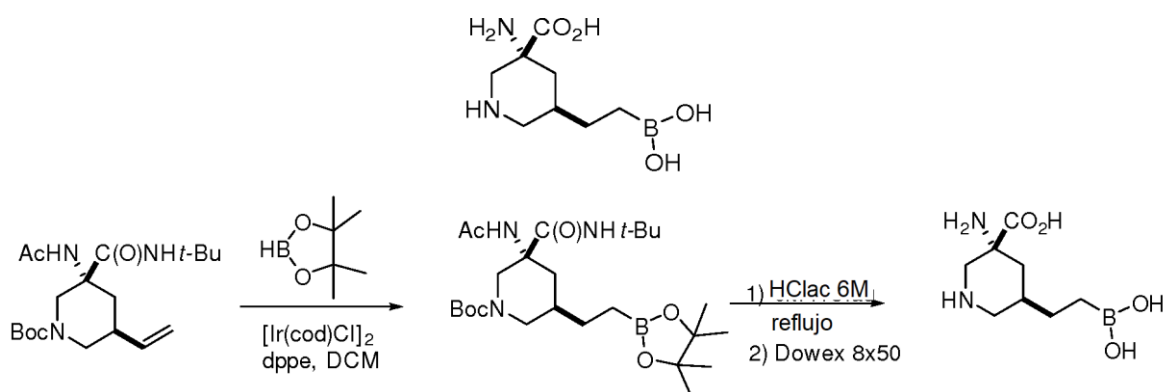


Los compuestos del título se prepararon a partir de *rac*-(3*R*,5*R*)-*terc*-butil 3-acetamido-3-(*terc*-butilcarbamoil)-5-(vinilpiperidina-1-carboxilato (0.2 g, 0.54 mmol) usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 26, etapa B. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo 30:1 a 2:1). Obtenido: 90 mg (sólido blanco) como una mezcla del producto deseado y el producto sin pinacol. ESI+MS: $m/z = 496.4$ ($M+1$)⁺.

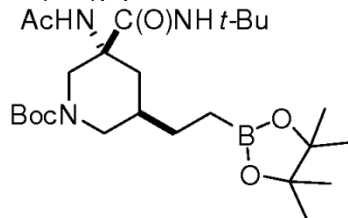
Etapa D. Diclorhidrato del ácido *rac*-(3*R*,5*S*)-3-amino-5-(2-boronoetil)piperidina-3-carboxílico

Los compuestos del título se prepararon a partir de (3*R*,5*S*)-3-acetamido-3-(*terc*-butilcarbamoil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (70 mg, 0.14 mmol, mezcla de la etapa C) utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 26, etapa C. El producto bruto se purificó en Dowex® 8WX50 y luego (después de acidificarse con HCl_{ac} 6M) por HPLC preparativa (0.1 - 1% de MeCN en H₂O). Obtenido: 7 mg (17%) como un sólido blanco. ESI+MS: $m/z = 217.1$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 3.70 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 3.45 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.03 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.62 (t, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.29 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.47 (t, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.43 - 1.31 (m, 2H), 0.79 - 0.65 (m, 2H).

Ejemplo 58. Ácido *rac*-(3*R*,5*R*)-3-amino-5 (2-boronoetil)piperidina-3-carboxílico



Etapa A. Racémico *terc*-butil (3*R*,5*R*)-3-acetamido-3-(*terc*-butilcarbamoil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)piperidina-1-carboxilato

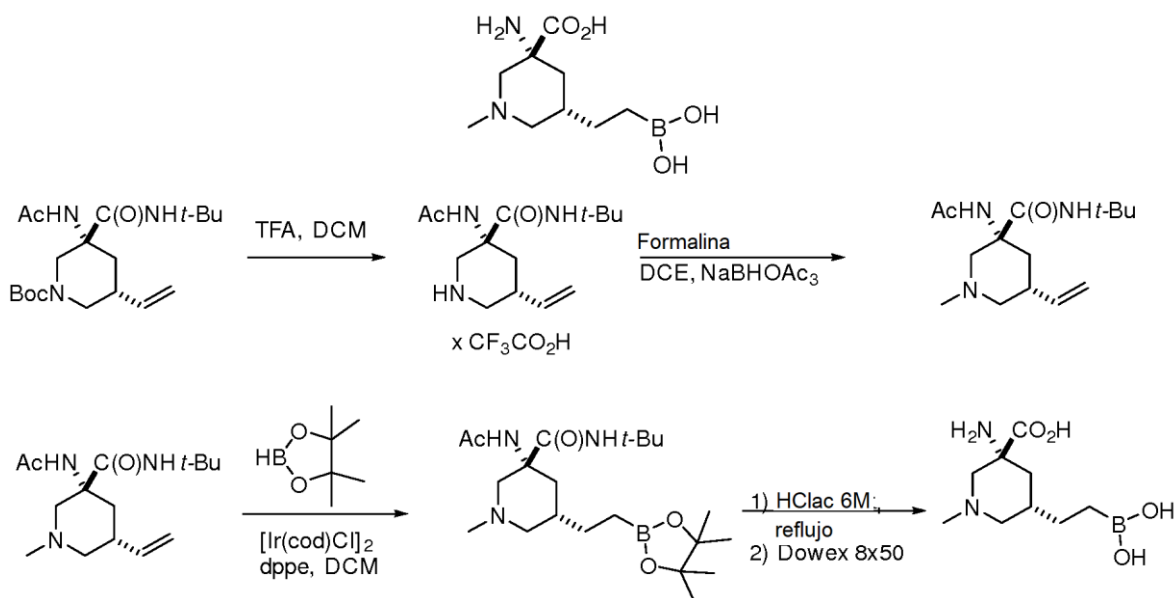


Los compuestos del título se prepararon a partir de racémico *tert*-butil (3*R*,5*S*)-3-acetamido-3-(*tert*-butilcarbamoil)-5-vinilpiperidina-1-carboxilato (ver Ejemplo 57, Etapa B, 130 mg, 0.35 mmol) usando un procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 26, etapa B. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/acetona 50:1 a 2:1). Obtenido: 120 mg (70%) como un sólido blanco. ESI+MS: $m/z = 496.4$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.36 (bs, 1H), 6.65 (bs, 1H) 4.31 - 3.98 (m, 2H), 3.19 - 2.87 (m, 2H), 2.44 - 2.30 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.42 - 1.38 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 1.27 - 1.26 (m, 2H), 1.26 (d, $J = 1.2$ Hz, 12H) , 0.82 – 0.76 (m, 2H).

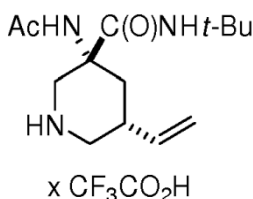
Etapa B. Ácido *rac*-(3*R*,5*R*)-3-amino-5-(2-boronoetil)piperidina-3-carboxílico

Los compuestos del título se prepararon a partir de racémico (3*R*,5*R*)-*tert*-butil 3-acetamido-3-(*tert*-butilcarbamoil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil)-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)piperidina-1-carboxilato (100 mg, 0.2 mmol) utilizando el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 26. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (0.1 - 1% MeCN en H₂O) y por Dowex® 8WX50. Obtenido: 34 mg (78%) como un sólido blanco. ESI+MS: $m/z = 217.1$ ($M+1$)⁺; ESI-MS: $m/z = 215.1$ ($M-1$)⁻. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 3.29 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.15 - 3.05 (m, 2H), 2.50 (t, $J = 12.2$ Hz, 1H), 1.90 - 1.81 (m, 2H), 1.54 - 1.46 (m, 1H), 1.39 - 1.23 (m, 2H), 0.78 - 0.66 (m, 2H).

Ejemplo 59. Ácido *rac*-(3*R*,5*S*)-3-amino-5-(2-boronoetil)-1-metilpiperidina-3-carboxílico

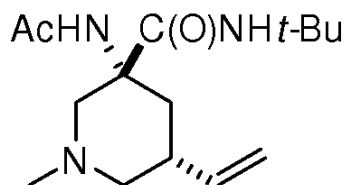


Etapa A. *rac*-(3*R*,5*R*)-3-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-5-vinilpiperidina-3-carboxamida trifluoroacetato



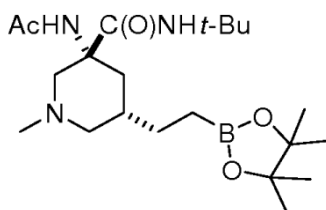
A la solución de *rac*-(3*R*,5*R*)-3-acetamido-3-(*tert*-butilcarbamoyl)-5-vinilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (ver Ejemplo 57, Etapa B, 0.5 g, 1.36 mmol) en DCM (3 mL) se añadió ácido trifluoroacético (3 mL). La mezcla se agitó durante una hora y luego se concentró a presión reducida para dar un producto bruto (1 g) como un líquido naranja. El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. ESI+MS: $m/z = 268.2$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 9.02 (bd, $J = 11.2$ Hz, 1H), 8.30 - 8.25 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.63 (ddd, $J = 17.2, 10.5, 6.8$ Hz, 1H), 5.26 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.19 (dd, $J = 17.2, 1.2$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 3.48 - 3.43 (m, 1H), 2.96 - 2.84 (m, 2H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.30 - 2.24 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.84 (t, $J = 13.1$ Hz, 1H), 1.35 (s, 9H).

Etapa B. *rac*-(3*R*,5*R*)-3-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-1-metil-5-vinilpiperidina-3-carboxamida



A la solución de *rac*-(3*R*,5*R*)-3-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-5-vinilpiperidina-3-carboxamida trifluoroacetato (1 g, crudo) en DCE (1.5 mL) se le añadió formalina (0.5 mL). La mezcla se agitó durante 30 min. seguido de NaBH(OAc)₃ (1.3 g, 6.13 mmol) fue agregado en porciones. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (70 mL), se lavó posteriormente con NaOH (ac.) (1 M, 2 x 10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar 0.27 g (70%, después de dos etapas) del producto deseado como un sólido blanco. ESI+MS: $m/z = 282.2$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 9.47 (bs, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.67 (ddd, $J = 17.2, 10.4, 6.7$ Hz, 1H), 5.07 - 5.01 (m, 2H), 3.07 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.92 (d, $J = 11.5$, 1H), 2.83 (dd, $J = 10.7, 3.9$ Hz, 1H), 2.55 - 2.50 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 1.98 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.95 (t, $J = 11.3$ Hz, 1H), 1.77 (ddd, $J = 13.0, 4.1, 1.9$ Hz, 1H), 1.37 (s, 9H).

Etapa C. *rac*-(3*R*,5*R*)-3-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-1-metil-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)piperidina-3-carboxamida

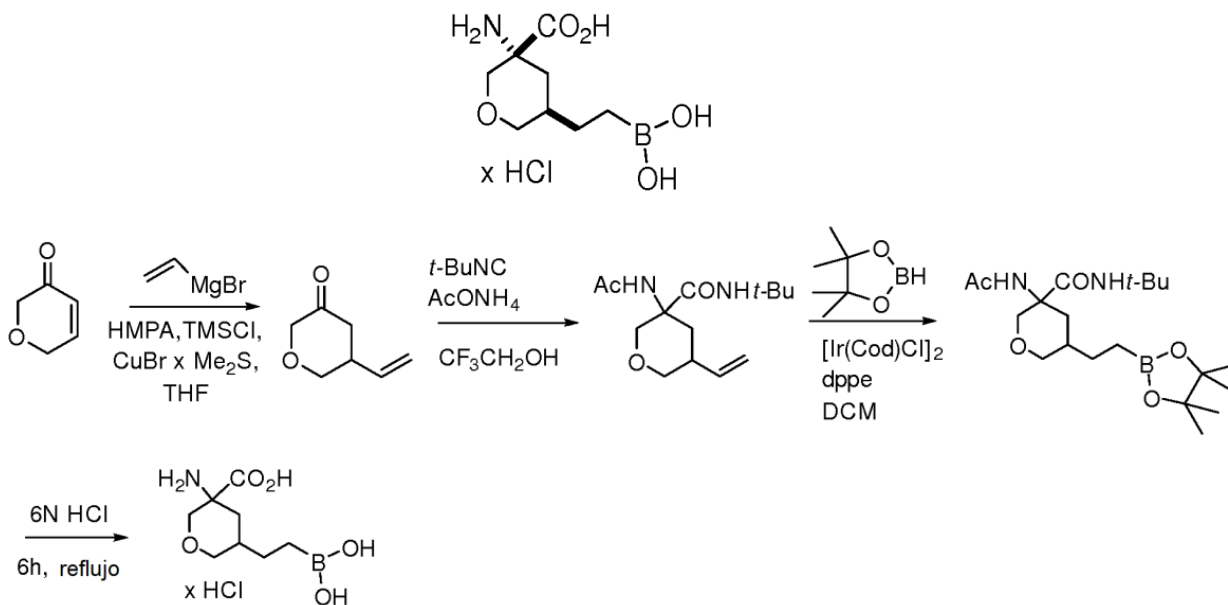


El compuesto del título se preparó a partir de *rac*-(3*R*,5*R*)-3-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-1-metil-5-vinilpiperidina-3-carboxamida (0.26 g, 0.92 mmol) utilizando el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 26, etapa B. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/acetona 50:1 a 0:1). Obtenido: 0.28 g (74%) del producto deseado (aceite incoloro) y 0.06 g del producto sin pinacol (sólido viscoso blanco) ESI+MS: $m/z = 410.3$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 9.51 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 2.98 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.92 (dt, $J = 11.4, 1.6$ Hz, 1H), 2.86 - 2.80 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.85 - 1.70 (m, 4H), 1.34 (s, 9H), 1.37 - 1.30 (m, 2H), 1.24 (s, 12H), 0.82 - 0.69 (m, 2H).

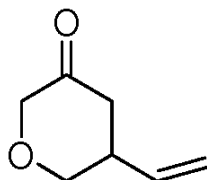
Etapa D. Ácido *rac*-(3*R*,5*S*)-3-amino-5-(2-boronoetil)-1-metilpiperidina-3-carboxílico

Los compuestos del título se prepararon a partir de *rac*-(3*R*,5*S*)-3-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-1-metil-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)piperidina-3-carboxamida (100 mg, 0.24 mmol) utilizando el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 26, etapa C. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (0.1 - 1% MeCN en H₂O) y luego por Dowex 8x50. Obtenido: 17 mg (30%) como un sólido blanco. ESI+MS: $m/z = 231.1$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 3.43 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.40 - 3.33 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.67 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.53 - 2.49 (m, 1H), 2.06 (dd, $J = 11.4, 1.7$ Hz, 1H), 1.76 - 1.68 (m, 1H), 1.38 - 1.26 (m, 2H), 1.10 (t, $J = 12.9$ Hz, 1H), 0.75 - 0.65 (m, 2H).

Ejemplo 60. Clorhidrato del ácido *rac*-(3*R*,5*R*)-3-amino-5-(2-boronoetil)tetrahidro-2H-piran-3-carboxílico

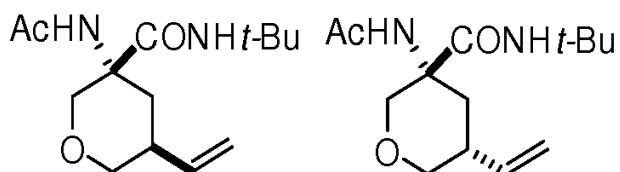


Etapa A. 5-vinildihidro-2*H*-piran-3(4*H*)-ona



El compuesto del título 5-vinildihidro-2*H*-piran-3(4*H*)-ona se obtuvo de la misma manera que en la etapa B a partir de la síntesis del intermediario 1, usando bromuro de vinilmagnesio (1 M en THF) (10.2 mL, 10.2 mmol), HMPA (3.6 mL, 20.51 mmol), CuBr x Me₂S (0.16 g, 0.76 mmol), 2*H*-Piran-3(6*H*)-ona (número CAS: 98166-23-5) (0.5g, 5.1 mmol), TMSCl (3.2 mL, 25.5 mmol) y THF seco (20 mL + 8.5 mL). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución en gradiente, hexano/Et₂O 100:1 a 20:1) para dar el producto correspondiente como una solución en una mezcla de hexano/Et₂O. Las fracciones de la cromatografía ultrarrápida en gel de sílice se concentraron parcialmente y se usaron en la siguiente etapa, porque el producto deseado es volátil. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 5.77-5.76 (m, 2H), 5.23 - 5.10 (m, 1H), 4.16 - 4.07 (m, 1H), 4.02 (ddd, *J* = 10.9, 4.9, 0.8 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 11.5, 8.9 Hz, 1H), 2.92-2.89 (m, 1H), 2.75 - 2.67 (m, 1H), 2.42 (dd, *J* = 16.1, 10.2 Hz, 1H).

Etapa B. *rac*-(3*R*,5*S*)-3-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-5-viniltetrahidro-2*H*-piran-3-carboxamida y *rac*-(3*R*,5*R*)-3-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-5-viniltetrahidro-2*H*-piran-3-carboxamida



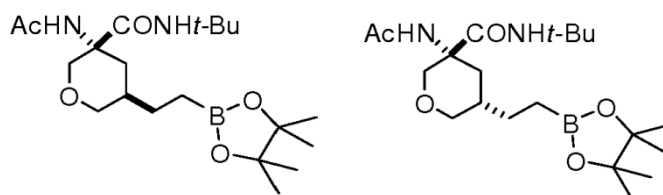
Los compuestos del título se obtuvieron de la misma manera que en la etapa C a partir de la síntesis del intermediario 1, utilizando una solución de 5-vinildihidro-2*H*-piran-3(4*H*)-ona en una mezcla de hexano/Et₂O, acetato de amonio (4.84 mmol.), es decir, *tert*-butilisocianuro (0.27 mL, 2.42 mmol) y 2,2,2-trifluoroetanol (5 mL) como solvente. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (elución en gradiente, hexano/AcOEt 10:1 a 1:1) para obtener el producto correspondiente en forma de diastereoisómeros separables (64 mg, 5% en dos etapas, sólido blanco).

rac-(3*R*,5*S*)-3-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-5-viniltetrahidro-2*H*-piran-3-carboxamida (14 mg, sólido blanco); ESI+MS: *m/z* = 269.1 (*M*+1)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.08 (s,

1H), 5.86 (s, 1H), 5.61 (ddd, $J = 17.3, 10.5, 6.8$ Hz, 1H), 5.14 – 5.06 (m, 2H), 3.93 – 3.88 (m, 2H), 3.61 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 3.15 (t, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.76 - 2.72 (m, 1H), 2.39 (dd, $J = 11.2, 5.3$ Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.78 (dd, $J = 13.6, 12.5$ Hz, 1H), 1.34 (s, 9H).

rac-(3*R*,5*R*)-3-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-5-viniltetrahidro-2*H*-piran-3-carboxamida (50 mg, sólido blanco); ESI+MS: $m/z = 269.3$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.37 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.62 (ddd, $J = 17.3, 10.5, 6.8$ Hz, 1H), 5.14 - 5.08 (m, 2H), 4.24 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.13 - 4.08 (m, 1H), 3.95 (dd, $J = 11.2, 3.0$ Hz, 1H), 3.31 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.65 – 2.52 (m, 1H), 2.33 – 2.26 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.98 – 1.95 (m, 1H), 1.40 (s, 9H).

Etapa C. *rac*-(3*R*,5*R*)-3-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)etil)tetrahidro-2*H*-piran-3-carboxamida y *rac*-(3*R*,5*S*)-3-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)tetrahidro-2*H*-piran-3-carboxamida



El compuesto del título *rac*-(3*R*,5*R*)-3-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)etil)tetrahidro-2*H*-piran-3-carboxamida se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, utilizando *rac*-(3*R*,5*S*)-3-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-5-viniltetrahidro-2*H*-piran-3-carboxamida (14 mg, 0.052 mmol, 1 equiv.), dppe (1 mg, 0.0031 mmol, 0.06 equiv.), dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio(I) (1 mg, 0.0015 mmol, 0.03 equiv.), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (19 μ L, 0.13 mmol, 2.5 equiv.) y DCM (2 mL). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente, DCM/MeOH 100:1 a 50:1) para dar el producto correspondiente como un diastereoisómero individual (15 mg, 75%, sólido amarillo pálido, pegajoso). ESI+MS: $m/z = 397.2$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.15 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 3.93 (ddd, $J = 26.9, 11.6, 2.8$ Hz, 2H), 3.58 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.00 (t, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.69 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.52 - 1.45 (m, 1H), 1.33 (s, 9H), 1.31 - 1.27 (m, 3H), 1.25 (s, 12H), 0.82 - 0.71 (m, 2H).

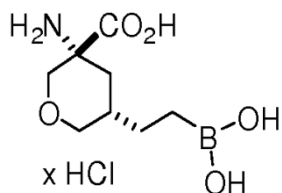
El compuesto del título *rac*-(3*R*,5*S*)-3-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)tetrahidro-2*H*-piran-3-carboxamida se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, utilizando *rac*-(3*R*,5*R*)-3-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-5-viniltetrahidro-2*H*-piran-3-carboxamida (50 mg, 0.19 mmol, 1 equiv.), dppe (4 mg, 0.011 mmol, 0.06 equiv.), dicloruro bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio(I) (4 mg, 0.0055 mmol, 0.03 equiv.), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (68 μ L, 0.46 mmol, 2.5 equiv.) y DCM (2 mL). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente,

DCM/MeOH 40:1 a 10:1) para dar el producto correspondiente como un diastereoisómero individual (50 mg, 67%, sólido amarillo pálido, pegajoso). ESI+MS: $m/z = 397.2$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.38 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.21 (dd, $J = 16.2, 11.7$ Hz, 1H), 4.12 – 4.06 (m, 1H), 4.02 – 3.94 (m, 1H), 3.12 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.06 – 1.98 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.88 – 1.74 (m, 1H), 1.54 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.37 – 1.33 (m, 1H), 1.25 (s, 12H), 1.23 – 1.15 (m, 1H), 0.82 – 0.68 (m, 2H).

Etapla D. Clorhidrato del ácido *rac*-(3*R*,5*R*)-3-amino-5-(2-boronoetil)tetrahidro-2*H*-piran-3-carboxílico

El compuesto del título clorhidrato del ácido *rac*-(3*R*,5*R*)-3-amino-5-(2-boronoetil) tetrahidro-2*H*-piran-3-carboxílico se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, Etapa C, usando *rac*-(3*R*,5*R*)-3-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil) tetrahidro-2*H*-piran-3-carboxamida (15 mg, 0.037 mmol, 1 equiv.), HCl_{ac} 6 N (10 mL). El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en resina de intercambio iónico DOWEX® (eluyente amoniaco 0.1N en agua) para proporcionar (después de la acidificación con HCl 6N y posterior liofilización) un producto como un diastereoisómero individual (4.5 mg, 56%, sólido blanco). ESI+MS: $m/z = 218.1$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 4.01 – 3.97 (m, 1H), 3.82 (dd, $J = 12.5, 2.5$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.11 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.06 – 2.02 (m, 1H), 1.74 (q, $J = 15.2, 14.0$ Hz, 2H), 1.33 – 1.25 (m, 1H), 1.25 – 1.17 (m, 1H), 0.73 (ddd, $J = 16.3, 10.4, 6.2$ Hz, 1H), 0.68 (ddd, $J = 15.7, 10.4, 6.3$ Hz, 1H).

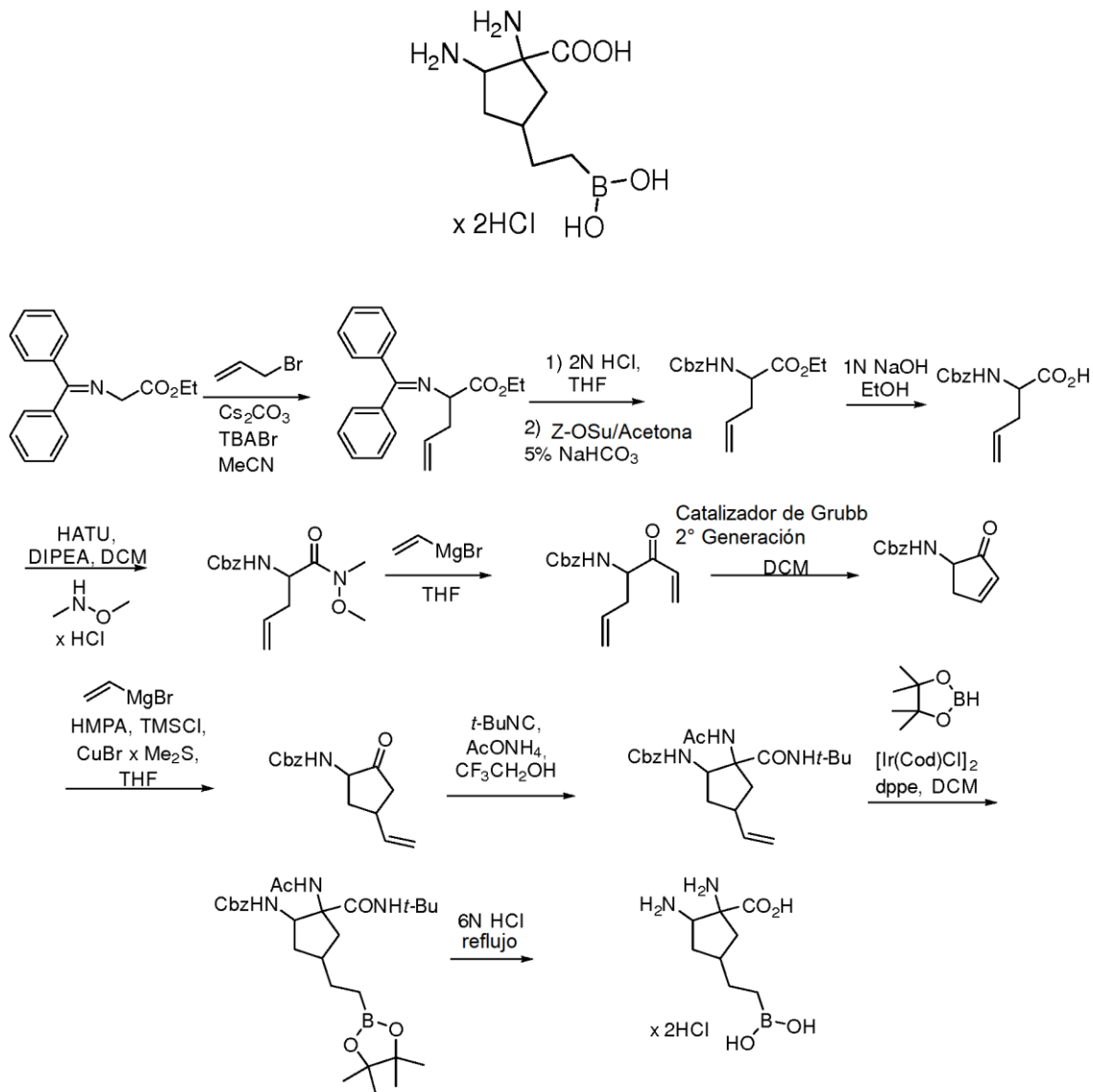
Ejemplo 61. Clorhidrato del ácido *rac*-(3*R*,5*S*)-3-amino-5-(2-boronoetil)tetrahidro-2*H*-piran-3-carboxílico



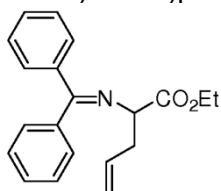
El compuesto del título clorhidrato del ácido *rac*-(3*R*,5*S*)-3-amino-5-(2-boronoetil) tetrahidro-2*H*-piran-3-carboxílico obtenido de la misma manera que en el Ejemplo 26, Etapa C, utilizando *rac*-(3*R*,5*S*)-3-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-5-(2-(4,4,5,5)-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) etil)tetrahidro-2*H*-piran-3-carboxamida (40 mg, 0.10 mmol, 1 equiv.), HCl_{ac} 6 N (10 mL). El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en resina de intercambio iónico DOWEX® (eluyente amoniaco 0.1N en agua) y luego por HPLC preparativa (0.1 – 1% MeCN en agua) para dar (después de la acidificación con HCl 6N y posterior liofilización) el producto como un diastereoisómero individual (10 mg, 45%, sólido blanco). ESI+MS: $m/z = 218.1$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 4.21 (dd, $J = 11.6, 2.2$ Hz, 1H), 3.94 (dd, $J = 11.4, 3.2$ Hz, 1H),

3.45 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.09 (t, $J = 11.1$ Hz, 1H), 2.42 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 1.96 - 1.90 (m, 1H), 1.41 (dd, $J = 13.2, 11.6$ Hz, 1H), 1.32 (ddt, $J = 13.7, 9.8, 6.8$ Hz, 1H), 1.22 (ddt, $J = 13.5, 10.1, 6.7$ Hz, 1H), 0.78 - 0.67 (m, 2H).

Ejemplo 62. Clorhidrato del ácido 1,2-diamino-4-(2-boronoetil)ciclopentanocarboxílico



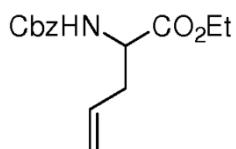
Etapas A. etil 2-((difenilmetilen)amino)pent-4-enoato



A la mezcla de etil n-((difenilmetilen) glicinato (20 g, 74.82 mmol), se añadió

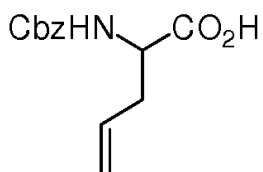
bromuro de alilo (7.1 mL, 82.30 mmol) y CS_2CO_3 (53.6 g, 164.6 mmol) en acetonitrilo (500 mL) TBABr (2.4 g, 7.48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se repartió entre agua (250 mL) y AcOEt (300 mL). Las capas estaban separadas. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 200 mL) y salmuera (200 mL), se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío. El producto deseado se obtuvo en forma de un aceite naranja (23.5 g). El producto bruto se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. . ESI+MS: $m/z = 308.0$ ($M+1$)⁺. ^1H RMN (700 MHz, cloroformo- d) δ 7.68 - 7.64 (m, 2H), 7.48 - 7.44 (m, 3H), 7.43 - 7.39 (m, 1H), 7.37 - 7.33 (m, 2H), 7.20 (dd, $J = 7.4$, 1.7 Hz, 2H), 5.71 (ddt, $J = 17.1$, 10.2, 7.1 Hz, 1H), 5.09 (dd, $J = 17.1$, 1.5 Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.26 - 4.13 (m, 3H), 2.72 (dt, $J = 12.2$, 6.0 Hz, 1H), 2.65 (dt, $J = 14.2$, 7.6 Hz, 1H), 1.28 (t, $J = 1.1$ Hz, 3H) .

Etapa B. 2-(((benciloxi)carbonil)amino)pent-4-enoato de etilo



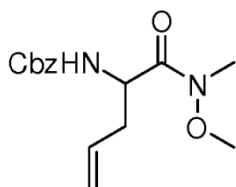
A la solución de 2-((difenilmetilen)amino)pent-4-enoato de etilo (22.9 g, 74.49 mmol) en THF (50 mL), se añadió HCl_{ac} 2N (50 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación, la mezcla de reacción se lavó con Et_2O (6 x 50 mL). El residuo acuoso se alcalinizó con NaHCO_3 al 5% a $\text{pH} = 8$. Junto a la mezcla de reacción, se añadió acetona (100 mL) seguido de la adición de Z-OSu (18.6 g, 249.22 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La acetona se evaporó. La capa acuosa se acidificó con HCl_{ac} 1N y se lavó con DCM (2x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El producto deseado se obtuvo en forma de un aceite de color naranja (20.04 g). El producto bruto se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. ESI+MS: $m/z = 277.9$ ($M+1$)⁺. ^1H RMN (700 MHz, cloroformo- d) δ 7.38 (d, $J = 4.7$ Hz, 4H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 5.71 (td, $J = 17.0$, 7.3 Hz, 1H), 5.34 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 5.20 - 5.10 (m, 4H), 4.46 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.28 - 4.14 (m, 2H), 2.66 - 2.46 (m, 2H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

Etapa C. Ácido 2-(((benciloxi)carbonil)amino)pent-4-enoico



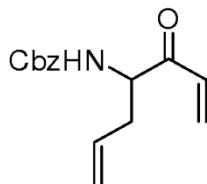
La mezcla de 2-(((benciloxi)carbonil)amino)pent-4-enoato de etilo, etanol (72 mL) y NaOH_{ac} 4M (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de este tiempo, el etanol se evaporó a presión reducida y la capa acuosa se acidificó con HCl 1 N y se lavó con AcOEt (2 x 100 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto deseado se obtuvo como un aceite amarillento (17.3 g). El producto bruto se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. ESI+MS: m/z = 248.05 (M-1)⁻. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.38 (d, *J* = 5.1 Hz, 4H), 7.36 – 7.31 (m, 1H), 5.74 (dq, *J* = 17.0, 7.2 Hz, 1H), 5.31 (p, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.22 - 5.11 (m, 4H), 4.51 (q, *J* = 6.5, 6.0 Hz, 1H), 2.62 (ddt, *J* = 50.4, 15.2, 6.8 Hz, 2H).

Etapa D. (1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopent-4-en-2-il) carbamato de bencilo



A la solución de ácido 2-(((benciloxi)carbonil)amino)pent-4-enoico (17.2 g, 68.99 mmol, crudo) en DCM (170 mL), se añadieron clorhidrato de O-dimetilhidroxilamina (7.07 g, 72.44 mmol) y DIPEA (24.8 mL, 144.87 mmol). Junto a la mezcla de reacción, se añadió HATU (27.54 g, 72.44 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con DCM y se lavó con HCl 1N (2 x 100 mL), NaOH (2 x 100 mL), salmuera (1 x 100 mL), se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El producto deseado se cristalizó en AcOEt/hexano para dar un producto puro (14.69 g, 67% en 5 etapas, sólido blanco). ESI+MS: m/z = 293.0 (M+1)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.37 (d, *J* = 5.4 Hz, 4H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 5.77 (td, *J* = 17.2, 7.2 Hz, 1H), 5.47 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.15 - 5.09 (m, 4H), 4.84 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.54 (dt, *J* = 12.9, 6.1 Hz, 1H), 2.42 (dt, *J* = 14.1, 7.1 Hz, 1H).

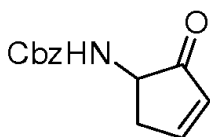
Etapa E. (3-oxohepta-1,6-dien-4-il)carbamato de bencilo



A una solución (1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopent-4-en-2-il)carbamato de bencilo (5 g, 17.11 mmol) en THF seco (100 mL) se añadió gota a gota una solución bromuro de vinilmagnesio 1M en THF (60 mL, 59.87 mmol) a -78°C bajo argón. La mezcla de reacción se agitó de -78°C a 0°C durante 3 h. La mezcla se enfrió una vez más a -78°C y se vertió en una

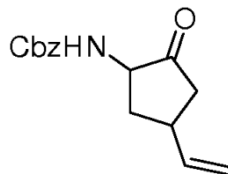
solución fría de HCl 2N. La capa acuosa se extrajo con AcOEt (2 x 100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (elución en gradiente, hexano/AcOEt 10:1 a 3:1) para dar el producto correspondiente (3.14 g, 71%, sólido blanco). ESI+MS: $m/z = 282.0$ ($\text{M}+\text{Na}^+$). ^1H RMN (700 MHz, cloroformo- d) δ 7.40 - 7.36 (m, 4H), 7.34 (td, $J = 8.4, 3.7$ Hz, 1H), 6.52 (dd, $J = 17.5, 10.5$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 5.93 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 5.66 (td, $J = 17.2, 7.2$ Hz, 1H), 5.58 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.16 - 5.08 (m, 4H), 4.80 - 4.71 (m, 1H), 2.71 - 2.66 (m, 1H), 2.45 (dt, $J = 13.8, 6.6$ Hz, 1H).

Etapa F. (2-oxociclopent-3-en-1-il) carbamato de bencilo



A la solución (3-oxohepta-1,6-dien-4-il)carbamato de bencilo (4.1g, 15.81 mmol) en DCM (850 mL) bajo argón se añadió catalizador Grubbs, 2^a Generación (0.67g, 0.79mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de ese tiempo, el solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (elución en gradiente, hexano/AcOEt 10:1 a 3:1) para dar el producto correspondiente (3.03 g, 84%, sólido blanquecino). ESI+MS: $m/z = 254.0$ ($\text{M}+\text{Na}^+$). ^1H RMN (700 MHz, cloroformo- d) δ 7.71 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 5.6$ Hz, 4H), 7.34 (dd, $J = 9.7, 4.6$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.18 - 5.12 (m, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.25 (d, $J = 20.7$ Hz, 1H), 2.68 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H).

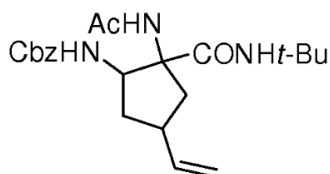
Etapa G. (2-oxo-4-vinilciclopentilo)carbamato de bencilo



El compuesto del título (2-oxo-4-vinilciclopentilo)carbamato de bencilo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 57, etapa A, utilizando (2-oxociclopent-3-en-1-il)carbamato de bencilo (3 g, 12.97 mmol), bromuro de vinilmagnesio (1 M en THF) (45.41 mL, 45.41 mmol), HMPA (9 mL, 51.90 mmol), $\text{CuBr} \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (0.4 g, 1.95 mmol) y TMSCl (8.2 mL, 64.86 mmol), THF seco (62 mL + 31 mL). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (elución en gradiente, hexano/AcOEt 100:1 a 5:1) para obtener el producto correspondiente como una mezcla de diastereoisómeros, dr = 1:1, (2.72 g, 81%, sólido blanco).

ESI+MS: $m/z = 260.0$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.41 - 7.36 (m, 4H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 6.01 - 5.78 (m, 1H), 5.26 - 5.06 (m, 5H), 4.11 - 4.02 (m, 1H), 3.09 - 2.70 (m, 1H), 2.66 - 2.39 (m, 2H), 2.11 - 1.95 (m, 1H), 1.59 - 1.53 (m, 1H).

Etapla H. (2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-vinilciclopentil)carbamato de bencilo

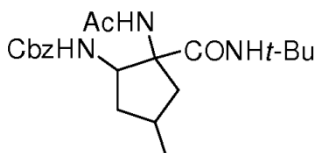


El compuesto del título (2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-vinilciclopentil)carbamato de bencilo se obtuvo de la misma manera que en la etapa C a partir de la síntesis del producto intermediario 1, utilizando (2-oxo-4-vinilciclopentil)carbamato de bencilo (2.65 g, 10.03 mmol, 1 equiv.), acetato de amonio (3.15 g, 40.93 mol, 4 equiv.), *terc*-butilisocianuro (2.3 mL, 20.07 mol, 2 equiv.) y 2,2,2-trifluoroetanol (36 mL) como solvente. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (elución en gradiente, hexano/AcOEt 100:1 a 1:1) para proporcionar el producto correspondiente en forma de una mezcla de diastereoisómeros parcialmente separables (2.36 g, 57%, sólidos blancos). El primer diastereoisómero: (0.34 g, sólido blanco); ESI+MS: $m/z = 402.1$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.48 (s, 1H), 7.37 (s, 4H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 5.87 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.79 (ddd, $J = 17.2, 10.2, 7.2$ Hz, 1H), 5.19 - 5.10 (m, 2H), 5.00 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.98 - 4.93 (m, 1H), 4.15 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.03 (dd, $J = 13.6, 7.7$ Hz, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.94 - 1.87 (m, 1H), 1.73 - 1.67 (m, 1H), 1.31 (s, 9H).

Mezcla de los diastereoisómeros segundo y tercero: dr = 1:1, (1.61 g, sólido blanco); ESI+MS: $m/z = 402.1$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.40 - 7.36 (m, 4H), 7.34 (dd, $J = 7.4, 3.7$ Hz, 1H), 7.16, 6.96 [(2s, 1H, dos diastereoisómeros)], 6.91 - 6.66 (m, 1H), 5.88 - 5.76 (m, 1H), 5.54 - 5.13 (m, 2H), 5.12 - 4.92 (m, 3H), 4.37 - 4.00 (m, 1H), 2.76 - 2.42 (m, 2H), 2.36 - 2.17 (m, 2H), 2.05, 1.90 [(2s, 3H, dos diastereoisómeros)], 1.96 - 1.85 (m, 1H), 1.37, 1.28 [(2s, 9H, dos diastereoisómeros)].

El cuarto diastereoisómero: (0.43 g, sólido blanco); ESI+MS: $m/z = 402.1$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.50 - 7.41 (m, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 5H), 7.19 - 7.07 (m, 1H), 5.84 (ddd, $J = 17.1, 10.3, 6.7$ Hz, 1H), 5.39 - 5.34 (m, 1H), 5.14 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 5.12 - 5.06 (m, 2H), 5.03 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.90 - 2.83 (m, 1H), 2.68 (dd, $J = 14.0, 8.7$ Hz, 1H), 2.49 - 2.42 (m, 1H), 2.08 - 2.02 (m, 1H), 1.98 (s, 4H), 1.34 (s, 9H).

Etapla I. (2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-



dioxaborolan-2-il)etil)ciclopentil)carbamato de bencilo

El primer diastereoisómero del compuesto del título (2-acetamido-2-(terc-butylcarbamoil)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclopentil)carbamato de bencilo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, utilizando (2-acetamido-2-(terc-butylcarbamoil)-4-vinilciclopentil)carbamato (0.34 g, 0.85 mmol, 1 equiv.), dppe (20 mg, 0.05 mmol, 0.06 equiv.), dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio(I) (17 mg, 0.025 mmol, 0.03 equiv.), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0.31 mL, 2.12 mmol 2.5 equiv.) y DCM (10 mL). El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente, DCM/MeOH 100:1 a 50:1) para dar un diastereoisómero individual (0.37 g, 82%, sólido blanco). ESI+MS: $m/z = 530.4$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.59 (s, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 6H), 5.92 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.20 - 5.09 (m, 2H), 4.14 - 4.02 (m, 1H), 2.98 (dd, $J = 13.4$, 7.4 Hz, 1H), 2.13 - 2.06 (m, 1H), 2.00 (s, 4H), 1.75 - 1.70 (m, 1H), 1.50 - 1.40 (m, 3H), 1.30 (s, 9H), 1.25 (s, 12H), 0.76 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H).

El segundo y el tercer diastereoisómero del compuesto del título (2-acetamido-2-(terc-butylcarbamoil)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclopentil)carbamato de bencilo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, utilizando (2-acetamido-2-(terc-butylcarbamoil)-4-vinilciclopentil)carbamato (0.59 g, 1.47 mmol, 1 equiv.), dppe (35 mg, 0.088 mmol, 0.06 equiv.), dicloruro bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio(I) (30 mg, 0.044 mmol, 0.03 equiv.), 4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano (0.53 mL, 3.68 mmol, 2.5 equiv.) y DCM (28 mL). El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente, hexano/AcOEt 10:1 a 1:1) para dar el producto correspondiente como una mezcla de diastereoisómeros separables (0.44 g, 56%, sólido blanco, pegajoso).

Segundo diastereoisómero: (0.10 g, sólido blanco);) ESI+MS: $m/z = 530.3$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.40 - 7.33 (m, 6H), 7.15 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.58 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 5.11 - 5.08 (m, 1H), 4.18 - 4.10 (m, 1H), 4.02 - 3.94 (m, 1H), 2.45 - 2.39 (m, 1H), 2.27 - 2.21 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.01 - 1.96 (m, 1H), 1.68 - 1.60 (m, 1H), 1.51 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 1.28 (s, 9H), 1.24 (s, 12H), 0.78 - 0.74 (m, 2H).

El tercer diastereoisómero: (40 mg, sólido blanco); ESI+MS: $m/z = 530.3$ ($M+1$)⁺.

^1H RMN (700 MHz, cloroformo- d) δ 7.39 - 7.31 (m, 6H), 7.17 - 7.06 (m, 1H), 6.87 - 6.71 (m, 1H), 5.14 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 5.10 - 5.05 (m, 1H), 4.29 (q, J = 10.4, 9.2 Hz, 1H), 2.40 - 2.34 (m, 1H), 2.33 - 2.27 (m, 1H), 2.02 - 1.96 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.87 - 1.80 (m, 1H), 1.72 (dt, J = 12.6, 9.9 Hz, 1H), 1.52 - 1.47 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.25 (s, 12H), 0.79 (t, J = 8.1 Hz, 2H).

El cuarto diastereoisómero del compuesto del título (2-acetamido-2-(terc-butilcarbamoil)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclopentil)carbamato de bencilo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, utilizando (2-acetamido-2-(terc-butilcarbamoil)-4-vinilciclopentil)carbamato (0.43 g, 10.72 mmol, 1 equiv.), dppe (26 mg, 0.064 mmol, 0.06 equiv.), dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio(I) (22 mg, 0.032 mmol, 0.03 equiv.), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0.39 mL, 26.81 mmol, 2.5 equiv.) y DCM (21 mL). El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente, hexano/AcOEt 50:1 a 1:1) para dar el producto correspondiente como un diastereoisómero individual (0.43 mg, 76%, sólido blanquecino, pegajoso). ESI+MS: m/z = 530.3 ($M+1$) $^+$. ^1H RMN (700 MHz, cloroformo- d) δ 7.44 - 7.36 (m, 6H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 5.54 - 5.41 (m, 1H), 5.14 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.19 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 2.55 (dd, J = 13.8, 8.3 Hz, 1H), 2.31 (dt, J = 13.9, 6.9 Hz, 1H), 2.15 - 2.03 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.79 - 1.69 (m, 2H), 1.49 - 1.45 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 1.25 (s, 12H), 0.78 - 0.72 (m, 2H).

Etapa J. Clorhidrato del ácido 1,2-diamino-4-(2-boronoetil)ciclopentanocarboxílico

El primer diastereoisómero del compuesto del título clorhidrato del ácido 1,2-diamino-4-(2-boronoetil)ciclopentanocarboxílico se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa C, usando (2-acetamido-2-(tert-butilcarbamoil)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclopentil)carbamato de bencilo (60 mg, 0.11 mmol, 1 equiv.), HCl_{ac} 6 N (15 mL). El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en resina de intercambio iónico DOWEX[®] (eluyente amoníaco 0.1N en agua) y luego por HPLC preparativa (0.1 - 1% MeCN en agua) para dar (después de la acidificación con HCl 6N y posterior liofilización) el producto como un diastereoisómero individual (15.4 mg, 47%, sólido blanco). ESI+MS: m/z = 217.1 ($M+1$) $^+$. ^1H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 3.92 (dd, J = 9.2, 5.5 Hz, 1H), 2.54 (dd, J = 13.7, 6.6 Hz, 1H), 2.34 (dt, J = 15.9, 8.3 Hz, 1H), 2.15 - 2.09 (m, 1H), 1.99 (dt, J = 14.2, 9.0 Hz, 1H), 1.65 (dd, J = 13.7, 10.5 Hz, 1H), 1.47 - 1.41 (m, 2H), 0.74 - 0.69 (m, 2H).

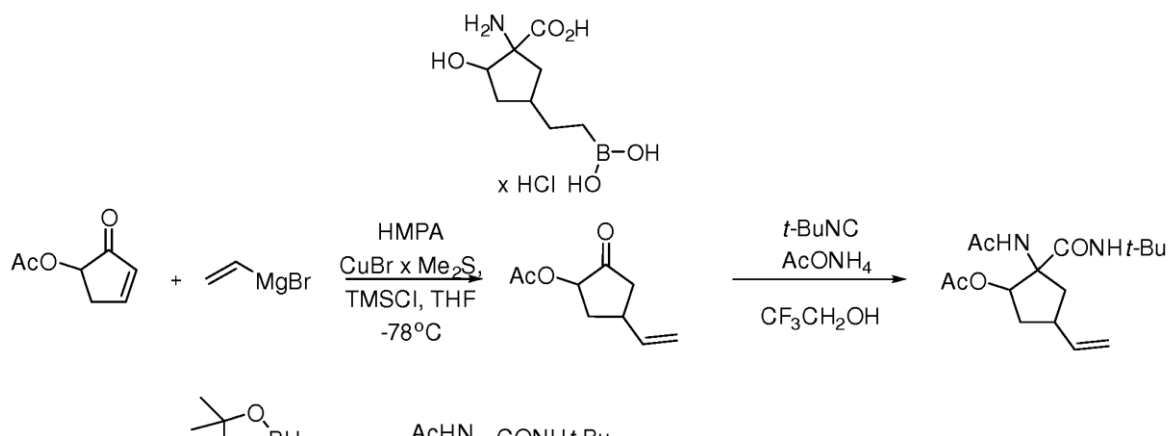
El segundo diastereoisómero del compuesto del título clorhidrato del ácido 1,2-diamino-4-(2-boronoetil)ciclopentanocarboxílico se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo 26, etapa C, utilizando (2-acetamido-2-(tert-butilcarbamoil)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclopentil)carbamato de bencilo (54 mg, 0.10 mmol, 1 equiv.), HCl_{ac} 6 N (15 mL). El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en resina de intercambio iónico

DOWEX® (eluyente amoníaco 0.1N en agua) y luego por HPLC preparativa (0.1 - 1% MeCN en agua) para dar (después de la acidificación con HCl 6N y posterior liofilización) el producto como un diastereoisómero individual (10.55 mg, 36%, sólido blanco). ESI+MS: $m/z = 217.1$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 3.77 (dd, $J = 10.9, 7.1$ Hz, 1H), 2.42 (dt, $J = 12.8, 6.3$ Hz, 1H), 2.23 (dd, $J = 13.3, 6.3$ Hz, 1H), 2.11 (dt, $J = 11.6, 6.2$ Hz, 1H), 2.05 (dd, $J = 14.0, 11.3$ Hz, 1H), 1.68 - 1.60 (m, 1H), 1.47 (dq, $J = 14.1, 7.1, 6.2$ Hz, 2H), 0.73 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H).

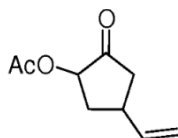
El tercer diastereoisómero del compuesto del título clorhidrato del ácido 1,2-diamino-4-(2-boronoetil)ciclopentanocarboxílico se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa C, utilizando (2-acetamido-2-(tert-butilcarbamoil)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclopentil)carbamato de bencilo (30 mg, 0.056 mmol, 1 equiv.), HCl_{ac} 6 N (10 mL). El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en resina de intercambio iónico DOWEX® (eluyente amoníaco 0.1N en agua) y luego por HPLC preparativa (0.1 - 1% MeCN en agua) para dar (después de la acidificación con HCl 6N y posterior liofilización) el producto como un diastereoisómero individual (6.6 mg, 41%, sólido blanco). ESI+MS: $m/z = 217.1$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 4.11 (dd, $J = 12.7, 6.4$ Hz, 1H), 2.57 (dd, $J = 14.9, 9.1$ Hz, 1H), 2.41 (dt, $J = 12.4, 6.3$ Hz, 1H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 1.64 (dd, $J = 14.9, 9.5$ Hz, 1H), 1.54 (q, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.51 - 1.43 (m, 2H), 0.74 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H).

El cuarto diastereoisómero del compuesto del título clorhidrato del ácido 1,2-diamino-4-(2-boronoetil)ciclopentanocarboxílico se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa C, utilizando (2-acetamido-2-(tert-butilcarbamoil)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclopentil)carbamato de bencilo (60 mg, 0.11 mmol, 1 equiv.), HCl_{ac} 6 N (15 mL). El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en resina de intercambio iónico DOWEX® (eluyente amoníaco 0.1N en agua) y luego por HPLC preparativa (0.1 - 1% MeCN en agua) para dar (después de la acidificación con HCl 6N y posterior liofilización) el producto como un diastereoisómero individual (9.2 mg, 28%, sólido blanco). ESI+MS: $m/z = 217.1$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 4.26 - 4.16 (m, 1H), 2.33 - 2.20 (m, 2H), 2.12 - 2.01 (m, 2H), 2.02 - 1.95 (m, 1H), 1.55 - 1.41 (m, 2H), 0.71 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H).

Ejemplo 63. Clorhidrato del ácido 1-amino-4-(2-boronoetil)-2-hidroxyciclopentanocarboxílico

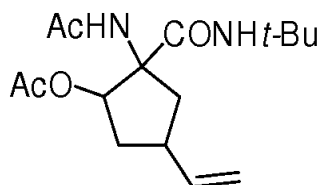


Etapa A. Acetato de 2-oxo-4-vinilciclopentil



El compuesto del título acetato de 2-oxo-4-vinilciclopentilo se obtuvo de la misma manera que en la etapa B a partir de la síntesis del intermediario 1, utilizando acetato de 2-oxociclopent-3-en-1-ilo (2.5 g, 17.80 mmol, 1 equiv.), bromuro de vinilmagnesio (1 M en THF) (35.6 mL, 35.56 mmol, 2 equiv.), HMPA (12.4 mL, 71.36 mmol, 4 equiv.), CuBr x Me₂S (0.55 g, 2.67 mmol, 0.15 equiv.) y TMSCl (11.3 mL, 89.0 mmol, 5 equiv.), THF seco (140 mL + 40 mL). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (elución en gradiente, hexano/AcOEt 200:1 a 20:1) para dar el producto correspondiente acetato de 2-oxo-4-vinilciclopentilo como una mezcla de diastereoisómeros dr = 9:1 (2.1 g 67%, aceite amarillo). ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 5.90, 5.82 [(2ddd, *J* = 17.0, 10.4, 6.3 Hz, *J* = 17.1, 10.2, 6.8 Hz, 1H, dos diastereoisómeros)], 5.16 - 5.03 (m, 2H), 3.14 - 2.98 (m, 1H), 2.55 (dd, *J* = 18.7, 8.4 Hz, 1H), 2.35 - 2.23 (m, 2H), 2.18 - 2.12 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.35 - 1.22 (m, 1H).

Etapa B. Acetato de 2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-vinilciclopentilo



El compuesto del título acetato de 2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-vinilciclopentilo se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros de la misma manera que en la etapa C a partir de la síntesis del producto intermediario 1, utilizando un acetato de 2-oxo-4-vinilciclopentilo (1.9 g, 11.30 mmol, 1 equiv.), acetato de amonio (3.48 g, 45.20 mmol, 4 equiv.), *terc*-butilisocianuro (2.5 mL, 22.60 mmol, 2 equiv.) y 2,2,2-trifluoroetanol (3.1 mL) como solvente. El residuo se

purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (elución en gradiente, hexano/AcOEt 20:1 a 1:2) para dar el producto acetato de 2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-vinilciclopentilo como una mezcla de cuatro diastereoisómeros (1.65 g, 47%, sólido amarillo).

Primer diastereoisómero:

Diastereoisómero individual (0.92 g, sólido amarillo) ESI+MS: $m/z = 311.3 (M+1)^+$, 333.3 ($M+Na$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 6.64 (br s, 1H), 6.37 (br s, 1H), 5.88 - 5.76 (m, 1H), 5.08 - 4.91 (m, 1H), 3.16 (dd, $J = 14.3, 9.1$ Hz, 1H), 3.10 - 3.03 (m, 1H), 2.22 (ddd, $J = 13.7, 9.1, 6.6$ Hz, 1H), 2.08 (s, 2H), 2.00 (s, 2H), 1.95 (ddd, $J = 13.4, 7.0, 5.9$ Hz, 1H), 1.68 (dd, $J = 14.3, 6.7$ Hz, 1H), 1.55 (s, 8H), 1.53 - 1.50 (m, 1H).

Segundo diastereoisómero:

Diastereoisómero individual (0.37 g, sólido amarillo) ESI+MS: $m/z = 311.3 (M+1)^+$, 333.3 ($M+Na$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 6.64 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.81 (ddd, $J = 17.1, 10.3, 6.9$ Hz, 1H), 5.10 - 4.90 (m, 2H), 3.16 (dd, $J = 14.3, 9.1$ Hz, 1H), 3.07 (dt, $J = 15.8, 7.9$ Hz, 1H), 2.22 (ddd, $J = 13.7, 9.1, 6.6$ Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.95 (ddd, $J = 13.4, 7.0, 5.9$ Hz, 1H), 1.68 (dd, $J = 14.3, 6.7$ Hz, 1H), 1.55 (s, 9H), 1.52 - 1.51 (m, 1H).

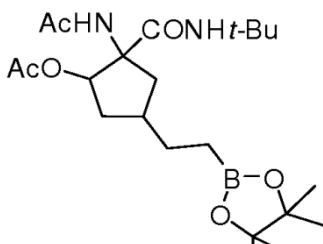
El primer y el tercer diastereoisómero:

Mezcla de diastereoisómeros, dr = 4:3, (0.24 g, sólido amarillo) ESI+MS: $m/z = 311.3 (M+1)^+$, 333.4 ($M+Na$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 6.64, 6.61 [(2s, 1H, dos diastereoisómeros)], 6.37, 6.18 [(2s, 1H, dos diastereoisómeros)], 5.87, 5.81 [(2ddd, $J = 17.2, 10.2, 7.4$ Hz, $J = 17.2, 10.3, 6.9$ Hz, 1H, dos diastereoisómeros)], 5.08 - 4.95 [(m, 2H, dos diastereoisómeros)], 3.16, 2.64 [(2dd, $J = 14.3, 9.2$ Hz, $J = 14.5, 10.2$ Hz, 1H, dos diastereoisómeros)], 3.12 - 2.68 [(m, 1H, dos diastereoisómeros)], 2.27 - 2.18 (m, 1H), 2.08, 2.07 [(2s, 3H, dos diastereoisómeros)], 2.02, 2.00 [(s, 3H, dos diastereoisómeros)], 1.97 - 1.86 (m, 1H), 1.68 (dd, $J = 14.3, 6.7$ Hz, 1H), 1.52 - 1.49 (m, 1H), 1.32 (s, 8H).

El primer, el segundo, el tercero, el cuarto diastereoisómeros:

Mezcla de diastereoisómeros 1º, 2º, 3º y 4º diastereoisómero: 1:1:4:4 (0.12 g, sólido amarillo). ESI+MS: $m/z = 311.3 (M+1)^+$, 333.3 ($M+Na$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.16, 7.11, 6.64, 6.61 [(4s, 1H, cuatro diastereoisómeros)], 6.18 (s, 1H), 5.81 (dddd, $J = 89.1, 17.2, 10.2, 7.1$ Hz, 1H), 5.16 - 4.82 (m, 2H), 2.79 - 2.57 (m, 2H), 2.49 - 2.41 (m, 1H), 2.23 - 2.18 (m, 1H), 2.11, 2.10, 2.08, 2.07 [(4s, 3H, cuatro diastereoisómeros)], 2.05, 2.04, 2.02, 2.00 [(4s, 3H, cuatro diastereoisómeros)], 1.52 - 1.51 (m, 2H), 1.32 (s, 9H).

Etapas C. Acetato 2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclopentilo



El compuesto del título acetato 2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclopentilo como un 1^{er} diastereoisómero se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, utilizando acetato de 2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-vinilciclopentilo (0.92 g, 2.96 mmol, 1 equiv.), dppe (0.071 g, 0.18 mmoles, 0.06 equiv.), dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio(I) (0.06 g, 0.089 mmol, 0.03 equiv.), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0.56 ml, 3.85 mmol 1.3 equiv.). El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente, hexano/AcOEt 20:1 a 1:2) para dar el producto correspondiente acetato 2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclopentilo como un diastereoisómero individual (1.26 g, 97%, sólido amarillo pálido). ESI+MS: $m/z = 439.5$ ($M+1$)⁺, 461.4 ($M+Na$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 6.75 (br s, 1H), 6.44 (br s, 1H), 3.04 (dd, $J = 14.4, 9.2$ Hz, 1H), 2.29 (hept, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.13 (ddd, $J = 13.7, 9.2, 6.5$ Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.76 (dd, $J = 13.9, 6.6$ Hz, 1H), 1.50 - 1.42 (m, 3H), 1.31 (s, 8H), 1.26 - 1.25 (m, 1H), 1.24 (s, 11H), 1.24 - 1.22 (m, 1H), 0.81 - 0.70 (m, 2H).

El compuesto del título acetato 2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclopentilo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, utilizando acetato de 2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-vinilciclopentilo (2^o diastereoisómero individual) (0.36 g, 1.71 mmol, 1 equiv.), dppe (0.041 g, 0.10 mmol, 0.06 equiv.), dicloruro bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio(I) (0.034 g, 0.051 mmol, 0.03 equiv.), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0.32 mL, 2.22 mmol 1.3 equiv.). El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente, hexano/AcOEt 20:1 a 1:5) para dar el producto correspondiente acetato 2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclopentilo como una mezcla de diastereoisómeros dr = 4:1 (0.48 g, 64%, sólido amarillo pálido). ESI+MS: $m/z = 439.5$ ($M+1$)⁺, 461.4 ($M+Na$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.17 (s, 1H), 6.18, 6.09 [(2s, 1H, dos diastereoisómeros)], 5.57 - 5.47 (m, 1H), 2.73, 2.58 [(2dd, $J = 13.7, 8.0$ Hz, $J = 13.5, 8.0$ Hz, 1H, dos diastereoisómeros)], 2.08 (s, 3H), 2.06, 2.02 [(2s, 3H, dos diastereoisómeros)], 1.96 - 1.86 (m, 1H), 1.79- 1.72 (m, 2H), 1.50 - 1.41 (m, 2H), 1.31, 1.30 [(2s, 9H, dos diastereoisómeros)], 1.24 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 1.23 (d, $J = 1.7$ Hz, 3H), 1.23 (br s, 9H), 0.73 (dt, $J = 13.5, 8.1$ Hz, 2H).

El compuesto del título acetato 2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclopentilo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, utilizando acetato de 2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-vinilciclopentilo como una mezcla de diastereoisómeros (1^{er} y 3^{er} diastereoisómeros dr = 4:3) (0.24 g, 0.77 mmol, 1 equiv.), dppe (0.018 g, 0.046 mmol, 0.06 equiv.), dicloruro bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio(I) (0.016 g, 0.023 mmol, 0.03 equiv.), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0.15 mL, 1.00 mmol 1.3 equiv.). El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente, hexano/AcOEt 20:1 a 1:2) para dar el producto correspondiente acetato 2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclopentilo como una mezcla de tres diastereoisómeros dr = 5:4:1 (0.27 g, 80%, sólido amarillo pálido). ESI+MS: m/z = 439.4 (M+1)⁺, 461.4 (M+Na)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 6.76, 6.75, 6.50, [(3s, 1H, tres diastereoisómeros)], 6.44, 6.30, 6.28 [(3s, 1H, tres diastereoisómeros)], 3.09, 3.04, 2.40 [(3dd, *J* = 14.2, 8.84, *J* = 14.4, 9.2 Hz, *J* = 14.4, 10.1 Hz, 1H, tres diastereoisómeros)], 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.20 - 2.08 (m, 2H), 2.05, 2.04, 2.02 [(3s, 3H, tres diastereoisómeros)], 2.01, 2.00, 1.99 [(3s, 3H, tres diastereoisómeros)], 1.75-1.30 (m, 1H), 1.68 - 1.60 (m, 1H), 1.54 - 1.51 (m, 1H), 1.49 - 1.44 (m, 2H), 1.32, 1.31, 1.30 [(3s, 9H, tres diastereoisómeros)], 1.24 (br s, 8H), 1.23 (br s, 2H), 0.91- 0.73 (m, 3H).

El compuesto del título acetato 2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclopentilo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, Etapa B, utilizando acetato de 2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-vinilciclopentilo (1^o, 2^o, 3^o y 4^o diastereoisómeros 1:1:4:4) (0.12 g, 0.39 mmol, 1 equiv.), dppe (0.009 g, 0.023 mmol, 0.06 equiv.), dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio(I) (0.008 g, 0.012 mmol, 0.03 equiv.), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0.07 mL, 0.50 mmol 1.3 equiv.). El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente, hexano/AcOEt 20:1 a 1:2) para dar el producto correspondiente acetato 2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclopentilo como una mezcla de cuatro diastereoisómeros dr = 10:8:1:1 (0.14 g, 82%, película incolora). ESI+MS: m/z = 439.5 (M+1)⁺, 461.4 (M+Na)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.17, 6.75, 6.56, 6.49 [(4s, 1H, cuatro diastereoisómeros)], 6.44, 6.29, 6.18, 6.09 [(4s, 1H, cuatro diastereoisómeros)], 2.58 (dd, *J* = 13.5, 7.9 Hz, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 2.08, 2.06, 2.05, 2.05 [(s, 3H cuatro diastereoisómeros)], 2.02, 2.01, 2.00, 1.99 [(4s, 3H cuatro diastereoisómeros)], 1.98 - 1.92 (m, 1H), 1.88 (dd, *J* = 13.5, 9.0 Hz, 1H), 1.68 - 1.60 (m, 1H), 1.56 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 1.51 - 1.49 (m, 2H), 1.49 - 1.42 (m, 2H), 1.37 - 1.33 (m, 1H), 1.31 (dd, *J* = 3.6, 2.1 Hz, 6H), 1.27, 1.24, 1.24, 1.23 [(4s, 9H, cuatro diastereoisómeros)], 1.26-1.25 (m, 1H), 0.9-0.74 (m, 3H).

Etapa D. Clorhidrato del ácido 1-amino-4-(2-boronoetil)-2-hidrox ciclopentanocarboxílico

El compuesto del título clorhidrato del ácido 1-amino-4-(2-boronoetil)-2-hidrox ciclopentanocarboxílico se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa C, usando el compuesto acetato 2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclopentilo como un 1^{er} diastereoisómero individual 1 (1.24 g, 2.83 mmol, 1 equiv.), HCl_{ac} 6 N (10 mL). El residuo se purificó por HPLC preparativa (0.1-1% MeCN en agua) y luego por cromatografía ultrarrápida en resina de intercambio iónico DOWEX® (eluyente amoniaco 0.1 N en agua) para dar (después de la acidificación con HCl 6N y posterior liofilización) el producto clorhidrato del ácido 1-amino-4-(2-boronoetil)-2-hidrox ciclopentanocarboxílico como una mezcla de diastereoisómeros dr = 9:1 (0.50 g, 70%, sólido blanco). ESI+MS: m/z = 218.2 (M+1)⁺. ESI-MS: m/z = 216.0 (M-1)⁻, 198.0 (M-H₂O-1)⁻. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 4.43 - 4.3 [(m, 1H, dos diastereoisómeros)], 2.57 (dd, J = 14.0, 8.0 Hz, 1H), 2.34 (p, J = 8.5 Hz, 1H), 2.03 (dt, J = 14.7, 7.7 Hz, 1H), 1.90 - 1.71 (m, 1H), 1.51 - 1.37 (m, 3H), 0.72 (td, J = 7.5, 1.6 Hz, 2H).

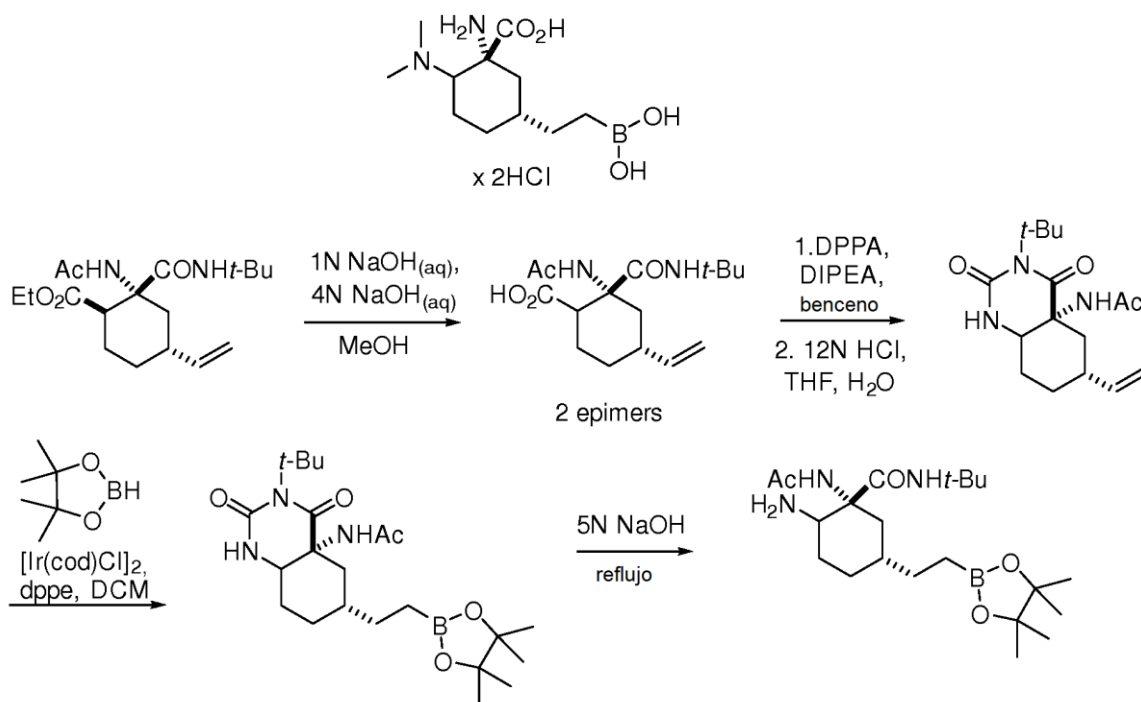
El compuesto del título clorhidrato del ácido 1-amino-4-(2-boronoetil)-2-hidrox ciclopentanocarboxílico se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa C, usando el compuesto acetato 2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclopentilo como una mezcla de diastereoisómeros 4:1 (0.47 g, 1.07 mmol, 1 equiv.), HCl_{ac} 6 N (8 mL). El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en resina de intercambio iónico DOWEX® (eluyente amoniaco 0.1N en agua) y luego por HPLC preparativa (0.1 - 1% MeCN en agua) para dar (después de la acidificación con HCl 6N y posterior liofilización) el producto clorhidrato del ácido 1-amino-4-(2-boronoetil)-2-hidrox ciclopentanocarboxílico como una mezcla de diastereoisómeros dr = 4:1 (0.14 g, 50%, sólido blanco). ESI+MS: m/z = 218.3 (M+1)⁺. ESI-MS: m/z = 216.0 (M-1)⁻, 198.0 (M-H₂O-1)⁻. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 4.51, 4.45 [(t, J = 6.8 Hz, dd, J = 10.6, 6.5 Hz, 1H, dos diastereoisómeros)], 2.46, 2.11 [(2dd, J = 14.6, 8.0 Hz, J = 14.5, 7.5 Hz, 1H, dos diastereoisómeros)], 2.26, 2.16 [(2dt, J = 13.0, 6.5 Hz, J = 15.9, 8.1 Hz, 1H), 1.88 (dd, J = 14.5, 9.2 Hz, 1H), 1.83 (td, J = 7.7, 3.7 Hz, 2H), 1.54 - 1.27 [(m, 2H, dos diastereoisómeros)], 0.72 (td, J = 8.7, 8.0, 4.2 Hz, 2H).

El compuesto del título clorhidrato del ácido 1-amino-4-(2-boronoetil)-2-hidrox ciclopentanocarboxílico se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa C, usando el compuesto acetato 2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclopentilo como una mezcla de tres diastereoisómeros 5:4:1 (0.27 g, 0.62

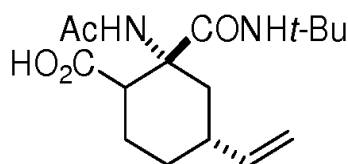
mmol, 1 equiv.), HCl_{ac} 6 N (5 mL). El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en resina de intercambio iónico DOWEX® (eluyente amoníaco 0.1N en agua) y luego por HPLC preparativa (0.1 - 1% MeCN en agua) para dar (después de la acidificación con HCl 6N y posterior liofilización) el producto clorhidrato del ácido 1-amino-4-(2-boronoetil)-2-hidrox ciclopentanocarboxílico como una mezcla de diastereoisómeros dr = 5:4:1 (0.11 g, 74%, sólido blanco). ESI+MS: $m/z = 218.3$ ($M+1$)⁺. ESI-MS: $m/z = 216.0$ ($M-1$)⁻, 198.0 ($M-\text{H}_2\text{O}-1$)⁻. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 4.52-4.27 [(m, 1H, tres diastereoisómeros)], 2.61-2.24 [(m, 1H, tres diastereoisómeros)], 2.23-2.11 (m, 1H), 2.06- 1.94 (m, 1H), 1.88 - 1.57 [(m, 1H, tres diastereoisómeros)], 1.54 - 1.27 (m, 3H), 0.72 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H).

El compuesto del título clorhidrato del ácido 1-amino-4-(2-boronoetil)-2-hidrox ciclopentanocarboxílico se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa C, usando el compuesto acetato 2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclopentilo como una mezcla de cuatro diastereoisómeros 4:4:1:1 (0.14 g, 0.32 mmol, 1 equiv.), HCl_{ac} 6 N (5 mL). El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en resina de intercambio iónico DOWEX® (eluyente amoníaco 0.1N en agua) para dar (después de la acidificación con HCl 6N y posterior liofilización) el producto clorhidrato del ácido 1-amino-4-(2-boronoetil)-2-hidrox ciclopentanocarboxílico como mezcla diastereoisómeros dr = 10:8:1:1 (0.09 g, 100%, sólido blanco). ESI+MS: $m/z = 218.2$ ($M+1$)⁺. ESI-MS: $m/z = 216.0$ ($M-1$)⁻, 198.0 ($M-\text{H}_2\text{O}-1$)⁻. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 4.63 - 4.16 [(m, 1H, cuatro diastereoisómeros)], 2.63 - 2.25 [(m, 1H, cuatro diastereoisómeros)], 2.27 - 2.11 (m, 1H), 2.09 - 1.60 (m, 2H), 1.53 - 1.29 (m, 3H), 0.90 - 0.63 (m, 2H).

Ejemplo 64. Diclorhidrato del ácido rac-(1*R*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(dimetilamino)ciclohexano-1-carboxílico

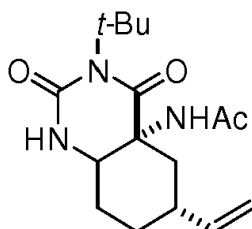


Etapa A. ácido *rac*-(2*R*,4*R*)-2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-vinilciclohexano-1-carboxílico.



A una solución de *rac*-(1*R*,2*R*,4*R*)-2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-vinilciclohexano-1-carboxilato (Intermediario 1, 2g, 5.91 mmol, 1 equiv.) en metanol (20 mL) se añadió a NaOH 1N (2 mL) y NaOH 4N (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en H₂O y se lavó con éter dietílico. Luego la capa acuosa se acidificó con HCl 6N a pH = 2. El sólido se retiró por filtración y se secó a vacío para dar el producto correspondiente como una mezcla de epímeros, dr = 7:3 (1.64 g, 90%, sólido blanco). ESI+MS: m/z = 311.0 (M+1)⁺; ESI-MS: m/z = 309.0 (M-1)⁻. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.32, 7.81 [(2s, 1H, dos epímeros)], 7.02, 6.19 [(2s, 1H, dos epímeros)], 5.78 - 5.66 (m, 1H), 5.07 - 4.94 (m, 2H), 3.29 - 2.83 (m, 1H, dos epímeros), 2.81 - 2.39 (m, 1H, dos epímeros), 2.32 - 2.12 (m, 2H), 2.07, 2.03 [(2s, 3H, dos epímeros)], 1.96 - 1.85 (m, 2H), 1.36, 1.35 [(2s, 9H, dos epímeros)], 1.33 - 1.13 (m, 2H).

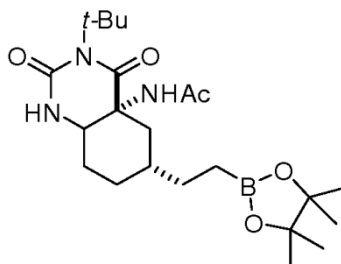
Etapa B. *rac*-*N*-((4*aR*,6*R*)-3-(*terc*-butil)-2,4-dioxo-6-viniloctahidroquinazolin-4*a*(2*H*-il) acetamida.



A una solución de ácido *rac*-(2*R*,4*R*)-2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-vinilciclohexano-1-carboxílico (1.26 g, 4.06 mmol, 1 equiv.) en benceno (50 mL) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (2.1 mL, 12.18 mmol, 3 equiv.) y difenilfosforilazida (1.75 mL, 8.12 mmol, 2

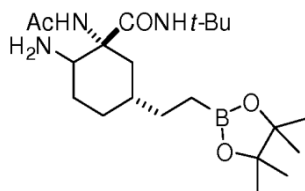
equiv.). La mezcla se sometió a reflujo durante 6.5 h. La reacción se inactivó con HCl 2N. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano- H_2O (15 mL:15 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Luego se añadió HCl 12N (5 mL) y se agitó durante 3 h. El solvente se evaporó al vacío. Las capas acuosas se extrajeron con DCM dos veces. La capa orgánica se lavó con NaOH 1 M, salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexano/AcOEt, 3:1) para dar el producto correspondiente como un diastereoisómero individual (760 mg, 61%, sólido blanco). ESI+MS: $m/z = 308.2$ ($\text{M}+1$)⁺; ESI-MS: $m/z = 306.2$ ($\text{M}-1$)⁻. ^1H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.16 (s, 1H), 5.75 (ddd, $J = 17.1, 10.4, 6.5$ Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.08 - 4.97 (m, 2H), 3.46 (dt, $J = 13.0, 4.0$ Hz, 1H), 2.97 - 2.83 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 1.97 (dtt, $J = 13.4, 4.0, 1.8$ Hz, 1H), 1.85 (dtd, $J = 12.3, 4.5, 2.3$ Hz, 1H), 1.33 (s, 9H), 1.32 - 1.26 (m, 1H).

Etapa C. *rac-N-((4aR,6R)-3-(terc-butil)-2,4-dioxo-6-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)octahidroquinazolin-4a(2H)-il)acetamida.*



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, utilizando *rac-N-((4aR,6R)-3-(terc-butil)-2,4-dioxo-6-viniloctahidroquinazolin-4a(2H)il)acetamida* (760 mg, 2.47 mmol, 1 equiv.), dppe (59 mg, 0.148 mmol, 0.06 equiv.), dicloruro de bis(1,5 ciclooctadieno)diiridio(I) (50 mg, 0.074 mmol, 0.03 equiv.), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (466 μL , 0.25 mmol, 1.3 equiv.) y DCM (20 mL). El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH 100:1 a 50:1) para dar el producto correspondiente (590 mg, 55%, sólido blanco). ESI+MS: $m/z = 436.3$ ($\text{M}+1$)⁺; ESI-MS: $m/z = 434.2$ ($\text{M}-1$)⁻. ^1H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.16 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.43 (dd, $J = 13.0, 4.1$ Hz, 1H), 2.90 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.98 - 1.92 (m, 1H), 1.82 - 1.77 (m, 1H), 1.54 - 1.52 (m, 1H), 1.44 - 1.38 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.26 (d, $J = 1.3$ Hz, 12H), 1.11 (qd, $J = 12.7, 4.9$ Hz, 1H), 0.85 - 0.73 (m, 2H).

Etapa D. *rac-(1R,5R)-1-acetamido-2-amino-N-(terc-butil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexano-1-carboxamida.*



Una mezcla de *rac*-N-((4*aR*,6*R*)-3-(*tert*-butil)-2,4-dioxo-6-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)octahidroquinazolin-4*a*(2*H*)-il)acetamida (270 mg, 0.62 mmol, 1 equiv.) y NaOH 5N (2 mL) se calentó a reflujo durante 3.5 h. Luego se añadió HCl 6N a pH = 9 y se extrajo con DCM tres veces. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar el producto correspondiente como una mezcla de epímeros, dr = 9:1 (150 mg, 59%, aceite incoloro). ESI+MS: *m/z* = 410.2 (M+1)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.25 (s, 1H), 6.07 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.79 (ddd, *J* = 12.2, 9.8, 5.3 Hz, 1H), 3.74 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.70 - 3.62 (m, 1H), 2.24 - 2.17 (m, 1H), 2.00, 1.98 [(2s, 3H, dos epímeros)], 1.87 - 1.75 (m, 1H), 1.53 - 1.48 (m, 1H), 1.34, 1.33 [(2s, 9H, dos epímeros)], 1.26, 1.25 [(2s, 12H, dos epímeros)], 1.17 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 1.06 - 0.89 (m, 2H), 0.86 - 0.69 (m, 2H).

Etapla E. *rac*-(1*R*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-2-(dimetilamino)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexano-1-carboxamida.

A una solución de *rac*-(1*R*,5*R*)-1-acetamido-2-amino-*N*-(*tert*-butil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexano-1-carboxamida (96 mg, 0.23 mmol, 1 equiv.) en 1,2-dicloroetano (1.5 mL) se añadió formaldehído (0.5 mL, 6.65 mmol, 30 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0.5 g, 10 equiv.) y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con NaHCO₃ al 5%. La capa acuosa se extrajo con diclorometano tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH 50:1 a 20:1) para dar el producto correspondiente como una mezcla de epímeros, dr = 9:1 (35 mg, 34%, aceite incoloro). ESI+MS: *m/z* = 438.4 (M+1)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 6.71 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.18 - 4.11 (m, 1H), 2.35 (s, 6H), 1.93, 1.91 [(2s, 3H, dos epímeros)], 1.78 - 1.69 (m, 1H), 1.65 - 1.61 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.36 - 1.32 (m, 2H), 1.30 - 1.28 (m, 3H), 1.26, 1.25 [(2s, 12H, dos epímeros)], 0.94 - 0.86 (m, 2H), 0.81 - 0.69 (m, 2H).

Etapla F. Ácido *rac*-(1*R*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(dimetilamino)ciclohexano-1-carboxílico.

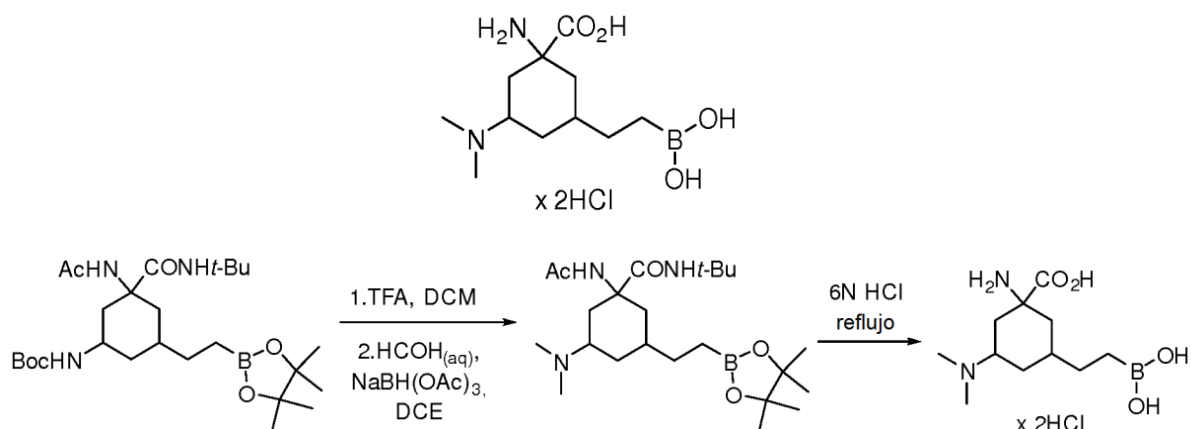
Una mezcla de *rac*-(1*R*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-2-(dimetilamino)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexano-1-carboxamida (35 mg, 0.08 mmol, 1 equiv.) y HCl_{ac} 6 N (2 mL) se calentó a 160°C durante 29 h. El residuo se purificó por

cromatografía ultrarrápida en resina de intercambio iónico DOWEX® (eluyente amoníaco 0.1N en agua) y luego por HPLC preparativa (0.1 - 1% MeCN en agua) para dar (después de la acidificación con HCl 6N y posterior liofilización) el producto correspondiente como diastereoisómeros separables. Rendimiento total: 9%.

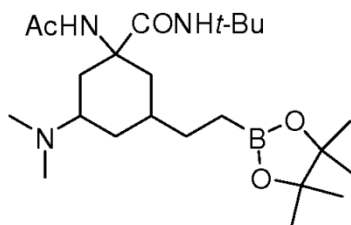
Primer epímero:

Epímero individual (1.6 mg, película incolora); ESI+MS: $m/z = 258.0$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 3.83 (dd, $J = 12.3, 3.7$ Hz, 1H), 2.92 (s, 6H), 2.32 (ddd, $J = 14.4, 4.1, 1.9$ Hz, 1H), 2.14 (dq, $J = 13.6, 3.6, 3.2$ Hz, 1H), 2.00 - 1.94 (m, 1H), 1.76 (ddq, $J = 12.5, 8.2, 4.1$ Hz, 1H), 1.64 (td, $J = 13.0, 3.4$ Hz, 1H), 1.56 (dd, $J = 14.4, 12.6$ Hz, 1H), 1.50 (ddt, $J = 13.5, 10.8, 5.6$ Hz, 1H), 1.36 - 1.27 (m, 1H), 1.12 - 1.02 (m, 1H), 0.82 (ddd, $J = 16.2, 10.4, 6.0$ Hz, 1H), 0.72 (ddd, $J = 15.8, 10.3, 6.1$ Hz, 1H).

Ejemplo 65. Diclorhidrato del ácido 1-amino-3-(2-boronoetil)-5-(dimetilamino)ciclohexano-1-carboxílico.



Etapa A. 1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-3-(dimetilamino)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexano-1-carboxamida.



A una solución de (3-acetamido-3-(*terc*-butilcarbamoil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexil)carbamato de *terc*butilo (Ejemplo 56, Etapa D; 80 mg, 0.157

mmol, 1 equiv.) en diclorometano (6 mL) se añadió ácido trifluoroacético (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. Los solventes se evaporaron al vacío. El residuo se disolvió en 1,2-dicloroetano (1 mL) y se añadió formaldehido_{ac} (50 µL, 0.627 mmol, 4 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (132 mg, 0.627 mmol, 4 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con NaHCO₃ al 5%. La capa acuosa se extrajo con diclorometano tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en metanol-dioxano (2 mL-70 µL) y se añadió formaldehido_{ac} (70 µL, 0.942 mmol, 6 equiv.) y cianoborohidruro de sodio (10 mg, 0.330 mmol, 2.1 equiv.). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en cloroformo (150 µL) y se añadió trietilsilano (150 µL, 0.942 mmol, 6 equiv.) y ácido trifluoroacético (150 µL). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 7 h. El solvente se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH 60:1 a 1:1) para obtener el producto correspondiente en forma de una mezcla de diastereoisómeros, dr = 9:1 (60 mg, 70%, espuma blanca). ESI+MS: m/z = 438.4 (M+1)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.97- 8.90 [(2s, 1H, dos diastereoisómeros)], 6.03, 5.98 [(2s, 1H, dos diastereoisómeros)], 3.32 - 3.23 (m, 1H), 2.92 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 2.89 - 2.82 (m, 6H), 2.80 - 2.56 (m, 2H), 2.20 - 2.14 (m, 1H), 2.12 - 2.10 (m, 1H), 2.02, 2.01 [(2s, 3H, dos diastereoisómeros)], 2.01- 1.99 (m, 1H), 1.64 - 1.51 (m, 1H), 1.49 - 1.36 (m, 2H), 1.32, 1.31 [(2s, 9H, dos diastereoisómeros)], 1.25, 1.24 [(2s, 12H, dos diastereoisómeros)], 0.84 - 0.74 (m, 2H).

La segunda mezcla de diastereoisómeros se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 56, etapa H, utilizando (3-acetamido-3-(*terc*-butilcarbamoil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (80 mg, 0.157 mmol, 1 equiv.), ácido trifluoroacético (2 mL), diclorometano (6 mL), formaldehido_{ac} (50 µL), 0.627 mmol, 4 equiv.), 1,2-dicloroetano (2 mL), triacetoxiborohidruro de sodio (130 mg, 0.627 mmol, 4 equiv.). El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH 50:1 a 1:1) para dar el producto correspondiente (40 mg, 58%, sólido blanco). ESI+MS: m/z = 438.2 (M+1)⁺.

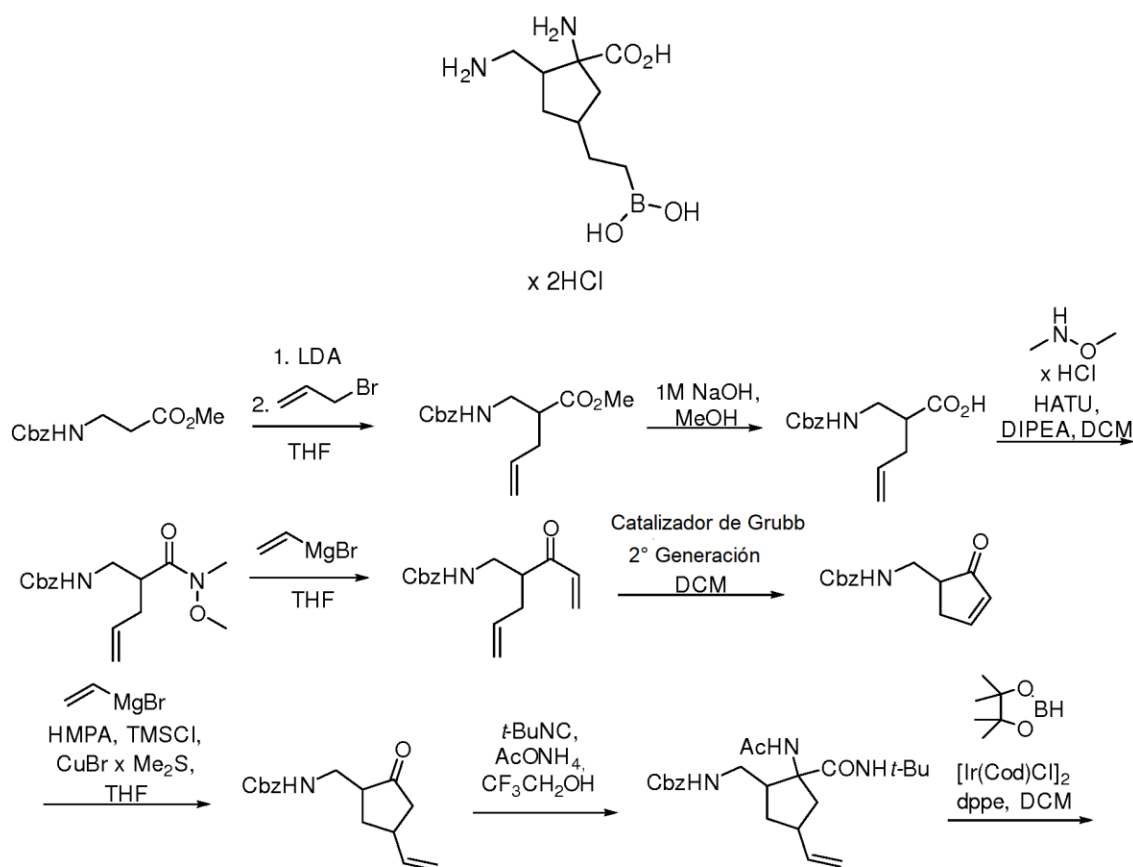
Etapa B. Diclorhidrato del ácido 1-amino-3-(2-boronoetil)-5-(dimetilamino)ciclohexano-1-carboxílico.

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa C, utilizando 1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-3-(dimetilamino)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexano-1-carboxamida (60 mg, 0.137 mmol, 1 equiv.) y HCl_{ac} 6 N (4

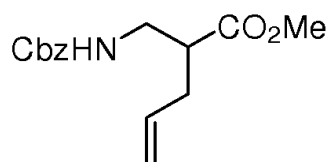
mL). El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en resina de intercambio iónico DOWEX® (eluyente amoníaco 0.1N en agua) y luego por HPLC preparativa (0.1 - 1% MeCN en agua) para dar (después de la acidificación con HCl 6N y posterior liofilización) el producto correspondiente como una mezcla de diastereoisómeros, dr = 4:1 (5.5 mg, 12%, película incolora). ESI+MS: $m/z = 259.0$ ($M+1$)⁺; ESI-MS: $m/z = 257.0$ ($M-1$)⁻. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 3.92 – 3.41 (m, 1H, dos diastereoisómeros), 2.83 (d, $J = 8.1$ Hz, 6H), 2.57 – 2.17 (m, 2H, dos diastereoisómeros), 2.05 – 1.90 (m, 2H, dos diastereoisómeros), 1.80 - 1.57 (m, 3H, dos diastereoisómeros), 1.46 - 1.33 (m, 2H, dos diastereoisómeros), 0.77 - 0.66 (m, 2H).

La segunda mezcla de diastereoisómeros se obtuvo de la misma manera a partir de: 1-acetamido-*N*-(terc-butil)-3-(dimetilamino)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil) ciclohexano-1-carboxamida (20 mg, 0.04 mmol, 1 equiv.) y HCl_{ac} 6 N (2 mL). El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en resina de intercambio iónico DOWEX® (eluyente amoníaco 0.1N en agua) y luego por HPLC preparativa (0.1 - 1% MeCN en agua) para dar (después de la acidificación con HCl 6N y posterior liofilización) el producto correspondiente como una mezcla de diastereoisómeros, dr = 9:1, (1.5 mg, 5%, película incolora). ESI+MS: $m/z = 259.0$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 3.62 – 3.43 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.84 – 2.81 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.66 – 2.59 (m, 1H), 2.28 (dt, $J = 16.0, 2.5$ Hz, 1H), 2.23 - 2.15 (m, 1H), 1.97 - 1.90 (m, 1H), 1.76 - 1.55 (m, 1H), 1.38 - 1.30 (m, 3H), 0.77 – 0.70 (m, 2H).

Ejemplo 66. Diclorhidrato del ácido 1-amino-2-(aminometil)-4-(2-boronoetil)ciclopentano-1-carboxílico.

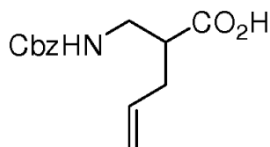


Etapa A. Metil 2-((((benciloxi)carbonil)amino)metil)pent-4-enoato.



A una solución de 3-((((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de metilo (8 g, 33.71 mmol, 1 equiv.) en tetrahidrofurano (100 mL) bajo argón a -78°C , se añadió gota a gota diisopropilamida de litio (solución 2.0 M en THF/heptano/etilbenceno) (37 mL, 74.17 mmol, 2.1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y se añadió gota a gota una solución de bromuro de alilo (3.2 mL, 37.08 mmol, 1.1 equiv.) en tetrahidrofurano (40 mL) a -78°C . La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexano/AcOEt 20:1 a 8:1) para dar el producto correspondiente (8.79 g, 94%, aceite amarillo). ESI+MS: $m/z = 300.0$ ($\text{M}+23$) $^+$. ^1H RMN (700 MHz, cloroformo- d) δ 7.44 – 7.30 (m, 5H), 5.77 (ddt, $J = 17.1, 10.0, 7.0$ Hz, 1H), 5.10 (dt, $J = 17.0, 11.4, 6.7$ Hz, 4H), 4.72 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.49 - 3.44 (m, 1H), 3.35 (ddd, $J = 14.1, 8.5, 5.8$ Hz, 1H), 2.75 (dq, $J = 8.7, 2.7$ Hz, 1H), 2.42 (dt, $J = 14.1, 6.9$ Hz, 1H), 2.31 (dt, $J = 14.3, 7.1$ Hz, 1H).

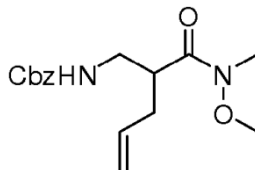
Etapa B. Ácido 2-((((benciloxi)carbonil)amino)metil)pent-4-enoico.



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 48,

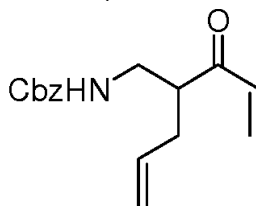
etapa B, usando 2-((((benciloxi)carbonil)amino)metil)pent-4-enoato de metilo (8.79 g, 31.7 mmol, 1 equiv.), NaOH 1 M (30 mL) y MeOH (90 mL). Producto correspondiente obtenido (8 g, 96%, sólido blanco). El producto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI+MS: m/z = 264.0 (M+1)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.41 - 7.30 (m, 5H), 5.80 (ddd, J = 17.1, 10.0, 7.2 Hz, 1H), 5.25 - 5.04 (m, 5H), 3.51 (ddd, J = 14.0, 6.9, 4.4 Hz, 1H), 3.35 (ddd, J = 14.2, 8.3, 5.8 Hz, 1H), 2.85 - 2.70 (m, 1H), 2.53 - 2.40 (m, 1H), 2.40 - 2.30 (m, 1H).

Etapa C. (2-(metoxi(metil)carbamoil)pent-4-en-1-il)carbamato de bencilo.



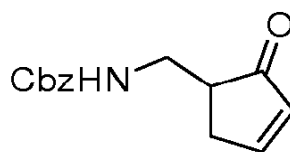
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 48, etapa C, utilizando ácido 2-((((benciloxi)carbonil)amino)metil)pent-4-enoico (8.0 g, 30.38 mmol, 1 equiv.) *N,N*-diisopropiletilamina (11 mL, 63.81 mmol, 2.1 equiv.), clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (3.2 g, 31.90 mmol, 1.05 equiv.) HATU (12.2 g, 31.90 mmol, 1.05 equiv.) y diclorometano (90 mL). El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexano/AcOEt 15:1 a 1:1) para dar el producto correspondiente (7.42 g, 80%, aceite amarillo). ESI+MS: m/z = 307.0 (M+1)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.42 - 7.29 (m, 5H), 5.77 (ddt, J = 17.2, 10.4, 6.8 Hz, 1H), 5.32 (br s, 1H), 5.15 - 4.99 (m, 4H), 3.59 (d, J = 8.5 Hz, 3H), 3.46 - 3.38 (m, 1H), 3.38 - 3.27 (m, 1H), 3.24 (br s, 1H), 3.16 (dd, J = 6.6, 3.6 Hz, 3H), 2.35 (ddt, J = 13.9, 6.9, 3.9 Hz, 1H), 2.23 (dt, J = 14.2, 6.8 Hz, 1H).

Etapa D. (2-alil-3-oxopent-4-en-1-il)carbamato de bencilo.



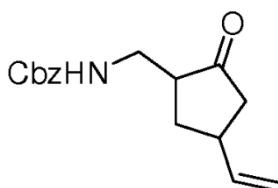
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 48, etapa D, utilizando (2(metoxi(metil)carbamoil)pent-4-en-1-il)carbamato de bencilo (6.56 g, 21.44 mmol, 1 equiv.), bromuro de vinilmagnesio (1M en THF) (100 mL, 100.7 mmol, 4.7 equiv.) y THF (130 mL). El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexano/AcOEt 10:1 a 4:1) para dar el producto correspondiente (2.1 g, 36%, aceite amarillo). ESI+MS: m/z = 274.0 (M+1)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.41 - 7.31 (m, 5H), 6.49 - 6.20 (m, 1H), 5.88 - 5.69 (m, 1H), 5.13 - 5.05 (m, 7H), 4.18 (dddd, J = 13.2, 6.4, 4.9, 2.0 Hz, 1H), 2.51 (d, J = 31.3 Hz, 1H), 2.40 (dt, J = 13.9, 6.9 Hz, 1H), 2.24 (dd, J = 14.4, 7.3 Hz, 1H), 2.13 - 2.05 (m, 1H).

Etapa E. ((2-oxociclopent-3-en-1-il)metil)carbamato de bencilo.



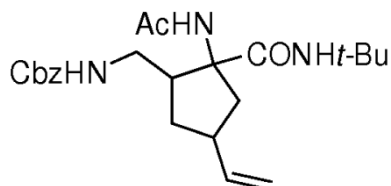
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 48, etapa E, usando (2-alil-3-oxopent-4-en-1-il)carbamato de bencilo (2.1 g, 7.68 mmol, 1 equiv.), Catalizador de Grubbs, 2ª generación (0.32 g, 0.38 mmol, 0.05 equiv.) y diclorometano (413 mL). El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexano/AcOEt 10:1 a 3:1) para dar el producto correspondiente (0.32 g, 17%, aceite amarillo). ESI+MS: $m/z = 245.0$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.79 - 7.71 (m, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 5H), 6.20 (dt, $J = 5.8$, 2.1 Hz, 1H), 5.35 (br s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.63 (dt, $J = 12.0$, 5.7 Hz, 1H), 3.37 (dt, $J = 13.0$, 6.4 Hz, 1H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.57 - 2.51 (m, 2H).

Etapa F. ((2-oxociclopent-3-en-1-il)metil)carbamato de bencilo.



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en la etapa B a partir de la síntesis del intermediario 1, usando ((2-oxociclopent-3-en-1-il)metil)carbamato de bencilo (320 mg, 1.30 mmol, 1 equiv.), bromuro de vinilmagnesio 1M en THF (4.6 mL, 4.57 mmol, 3.5 equiv.), HMPA (0.91 mL, 5.22 mmol, 4 equiv.), complejo cobre (I) de bromuro de sulfuro de dimetilo (40 mg, 0.20 mmol, 0.15 equiv.), cloruro de trimetilsililo (0.83 mL, 6.52 mmol, 5 equiv.) y THF (10 mL). El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexano/AcOEt, 10:1 a 8:1) para dar el producto correspondiente como una mezcla de diastereoisómeros, dr = 4:1, (307 mg, 86%, aceite incoloro). ESI+MS: $m/z = 274.0$ ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.41 - 7.31 (m, 5H), 5.94 - 5.78 (m, 1H), 5.34, 5.29 [(2s, 1H, dos diastereoisómeros)], 5.13 - 5.05 (m, 4H), 3.51 (dq, $J = 13.7$, 7.9, 6.7 Hz, 1H), 3.30 (ddt, $J = 26.3$, 13.4, 6.3 Hz, 1H), 3.02 - 2.74 (m, 1H, dos diastereoisómeros), 2.60 - 2.24 (m, 3H), 2.12-1.91 (m, 2H).

Etapa F. ((2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-vinilciclopentil)metil)carbamato de bencilo.



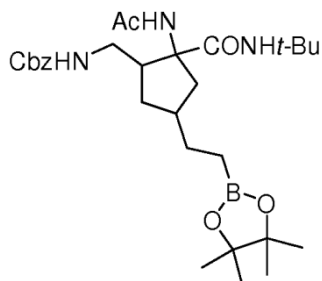
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en la etapa C a partir de la síntesis del intermediario 1, utilizando ((2-oxociclopent-3-en-1-il)metil)carbamato de bencilo (300 mg, 1.10 mmol, 1 equiv.), acetato de amonio (338 mg, 4.39 mmol, 4 equiv.), *tert*-butilisocianuro (250 μ L, 2.20 mmol, 2 equiv.) y 2,2,2-trifluoroetanol (4.5 mL) como solvente. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexano/AcOEt 10:1 a 1:1) para dar el producto correspondiente como una mezcla de diastereoisómeros. Rendimiento total: 80%. Los diastereoisómeros se separaron parcialmente como las siguientes porporciones diastereoisoméricas:

Diastereoisómero individual (66 mg, aceite incoloro); ESI+MS: $m/z = 416.2$ ($M+1$)⁺; ESI-MS: $m/z = 414.2$ ($M-1$)⁻. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.39 - 7.30 (m, 5H), 7.07 (br s, 1H), 6.63 (br s, 1H), 5.75 (ddd, $J = 17.2, 10.2, 7.1$ Hz, 1H), 5.35 (br s, 1H), 5.14 - 5.08 (m, 2H), 5.03 - 4.90 (m, 2H), 3.40 - 3.29 (m, 2H), 2.96 - 2.88 (m, 1H), 2.74 - 2.64 (m, 1H), 2.39 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 2.04 - 2.00 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.46 - 1.38 (m, 1H), 1.30 (s, 9H).

Mezcla de diastereoisómeros (dr = 3:1) (219 mg, aceite incoloro); ESI+MS: $m/z = 416.2$ ($M+1$)⁺; ESI-MS: $m/z = 414.2$ ($M-1$)⁻. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.39 - 7.31 (m, 5H), 7.14 - 6.92 (m, 1H, dos diastereoisómeros), 6.63, 6.45 [(2s, 1H, dos diastereoisómeros)], 5.85 - 5.71 (m, 1H), 5.49, 5.34 [(2s, 1H, dos diastereoisómeros)], 5.20 - 5.07 (m, 2H), 5.05 - 4.87 (m, 2H), 3.50 - 3.17 (m, 2H), 3.06 - 2.85 (m, 1H), 2.80 - 2.65 (m, 1H, dos diastereoisómeros), 2.40 - 2.29 (m, 1H, dos diastereoisómeros), 2.03, 1.99 (2s, 3H, dos diastereoisómeros), 2.02 - 2.02 (m, 1H), 1.86 - 1.68 (m, 2H), 1.30, 1.29 [(2s, 9H, dos diastereoisómeros)].

Mezcla de diastereoisómeros (dr = 9:1) (83 mg, aceite incoloro); ESI+MS: $m/z = 416.2$ ($M+1$)⁺; ESI-MS: $m/z = 414.2$ ($M-1$)⁻. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.40 - 7.31 (m, 5H), 6.43 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.90 - 5.75 (m, 1H, dos diastereoisómeros), 5.50 - 5.40 [(2s, 1H, dos diastereoisómeros)], 5.19 - 4.91 (m, 4H), 3.37 - 3.20 (m, 2H), 2.86 - 2.72 (m, 1H), 2.53 - 2.50 (m, 1H), 2.39 - 2.28 (m, 2H), 2.09 (dt, $J = 13.7, 7.2$ Hz, 1H), 2.03, 2.00 [(2s, 3H, dos diastereoisómeros)], 1.53 - 1.42 (m, 1H), 1.34, 1.29 [(2s, 9H, dos diastereoisómeros)].

Etapa G. ((2-acetamido-2-(*tert*-butilcarbamoil)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclopentilo)metil)carbamato de bencilo.



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, utilizando ((2-acetamido-2-(*tert*-butilcarbamoil)-4-vinilciclopentil)metil)carbamato de bencilo (66 mg, 0.159 mmol, 1 equiv.), dppe (4 mg, 0.0095 mmol, 0.06 equiv.), dicloruro bis(1,5-ciclooctadieno) diiridio(I) (3.2 mg, 0.0048 mmol, 0.03 equiv.), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (37 μ L, 0.09 mmol, 1.5 equiv.) y DCM (3 mL). El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH 30:1 a 9:1) para dar el producto correspondiente como un diastereoisómero individual (106 mg, 100% de aceite incoloro). ESI+MS: m/z = 544.4 (M+1)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.41 - 7.27 (m, 5H), 7.07 (br s, 1H), 6.50 (br s, 1H), 5.12-4.97 (m, 2H), 3.40 - 3.13 (m, 2H), 2.88 - 2.77 (m, 1H), 2.27 (dd, J = 14.4, 9.0 Hz, 1H), 2.21 - 2.14 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.95 - 1.84 (m, 3H), 1.50 - 1.32 (m, 2H), 1.27 (s, 9H), 1.23 (s, 12H), 1.18 - 1.03 (m, 1H), 0.78 - 0.63 (m, 2H).

La segunda mezcla de diastereoisómeros se obtuvo de la misma manera a partir de: ((2-acetamido-2-(*tert*-butilcarbamoil)-4-vinilciclopentil)metil)carbamato de bencilo (dr = 3:1) (222 mg, 0.53 mmol, 1 equiv.), dppe (13 mg, 0.032 mmol, 0.06 equiv.), dicloruro bis (1,5-ciclooctadieno) diiridio(I) (11 mg, 0.016 mmol, 0.03 equiv.), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (125 μ L, 0.80 mmol, 1.5 equiv.) y DCM (5 mL). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt 10:1 a 2:1) para obtener el producto correspondiente en forma de una mezcla de diastereoisómeros, dr = 3:2 (200 mg, 69%, espuma blanca). ESI+MS: m/z = 544.1 (M+1)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.41 - 7.29 (m, 5H), 7.11 - 6.91 (m, 1H), 6.52, 6.20 [(2s, 1H, dos diastereoisómeros)], 5.68 - 5.29 (m, 1H), 5.18 - 5.05 (m, 2H), 3.50 - 3.30 (m, 1H), 3.30 - 3.18 (m, 1H), 3.02 - 2.88 (m, 1H), 2.89 - 2.80 (m, 1H), 2.33 - 2.09 (m, 1H), 2.01, 1.99 [(2s, 3H, dos diastereoisómeros)], 1.97 - 1.76 (m, 1H), 1.66 - 1.39 (m, 4H), 1.30, 1.29 [(2s, 9H, dos diastereoisómeros)], 1.25, 1.24 [(2s, 12H, dos diastereoisómeros)], 0.80 - 0.70 (m, 2H).

La tercera mezcla de diastereoisómeros se obtuvo de la misma manera a partir de: ((2-acetamido-2-(*tert*-butilcarbamoil)-4-vinilciclopentil)metil)carbamato de bencilo (dr = 9:1) (70 mg, 0.19 mmol, 1 equiv.), dppe (5 mg, 0.0115 mmol, 0.06 equiv.), dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno) diiridio(I) (4 mg, 0.0057 mmol, 0.03 equiv.), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (45 μ L, 0.29 mmol, 1.5 equiv.) y DCM (3 mL). El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH 100:1 a 50:1) para dar el producto correspondiente como una mezcla de diastereoisómeros, dr = 9:1, (66 mg, 64%, aceite incoloro). ESI+MS: m/z = 544.2 (M+1)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.40 - 7.30 (m, 5H), 6.56 (s, 1H), 6.33, 6.19 [(2s, 1H, dos diastereoisómeros)], 5.64, 5.43 [(2s, 1H, dos diastereoisómeros)], 5.19 - 4.98 (m, 2H), 3.39 - 3.28 (m, 1H), 3.27 - 3.13 (m, 1H), 3.03 - 2.31 (m, 1H, dos

diastereoisómeros), 2.23 - 2.17 (m, 1H), 2.14- 2.02 (m, 1H), 2.01, 1.99 [(2s, 3H, dos diastereoisómeros)], 1.54 - 1.42 (m, 2H), 1.34, 1.33 [(2s, 9H, dos diastereoisómeros)], 1.30 - 1.26 (m, 3H), 1.25, 1.24 [(2s, 12H, dos diastereoisómeros)], 0.83 - 0.68 (m, 2H).

Etapla H. Diclorhidrato del ácido 1-amino-2-(aminometil)-4-(2-boronoetil) ciclopentano-1-carboxílico.

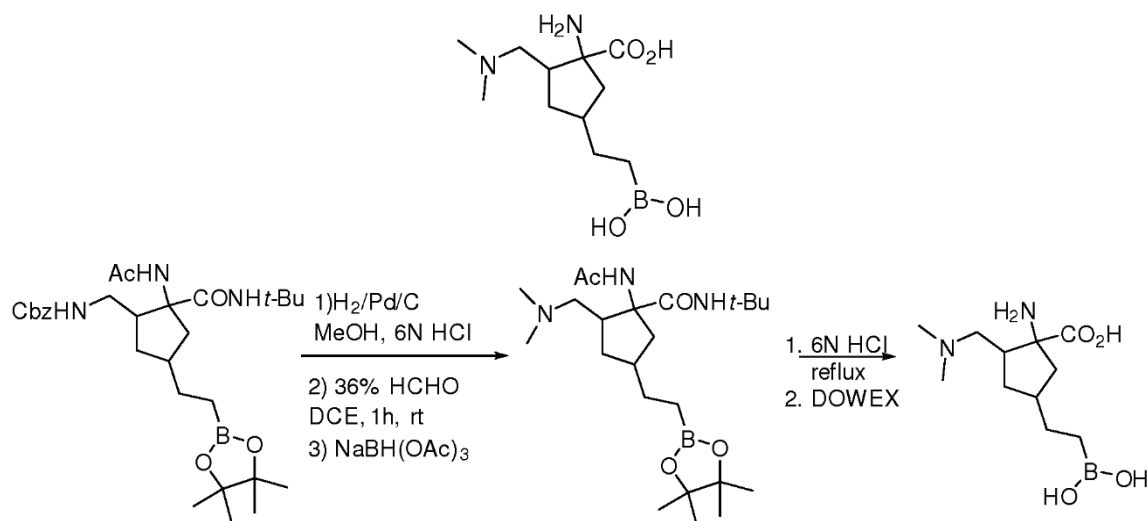
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa C, utilizando ((2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) etil)ciclopentil)metil) carbamato de bencilo (18 mg, 0.033 mmol, 1 equiv.) y HCl_{ac} 6 N (5 mL). El residuo se purificó por HPLC preparativa (0.1 - 1% MeCN en agua) y luego por cromatografía ultrarrápida en resina de intercambio iónico DOWEX® (eluyente 0.1N de amoniaco en agua) para dar (después de la acidificación con HCl 2N y posterior liofilización) el producto correspondiente como un diastereoisómero individual (2.1 mg, 21%, espuma blanca). ESI+MS: m/z = 231.0 (M+1)⁺. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 3.16 (dd, J = 12.7, 4.4 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 12.7, 11.0 Hz, 1H), 2.76 - 2.70 (m, 1H), 2.64 (ddt, J = 14.0, 9.1, 2.8 Hz, 1H), 2.26 (dt, J = 12.4, 6.2 Hz, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 1.54 - 1.42 (m, 3H), 1.23 (td, J = 12.7, 11.4 Hz, 1H), 0.77 - 0.71 (m, 2H).

La segunda mezcla de diastereoisómeros se obtuvo de la misma manera a partir de: ((2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) etil)ciclopentil) metil)carbamato de bencilo (50 mg, 0.092 mmol, 1 equiv.) y HCl_{ac} 6 N (10 mL). El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (0.1 - 1% MeCN en agua) y luego mediante cromatografía ultrarrápida en resina de intercambio iónico DOWEX® (eluyente 0.1N de amoniaco en agua) para proporcionar (después de acidificación con HCl 2N y posterior liofilización) el producto correspondiente como una mezcla de diastereoisómeros, dr = 1:1, (10.2 mg, 37%, espuma blanca). ESI+MS: m/z = 231.0 (M+1)⁺. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 3.21 - 3.05 (m, 1H, dos diastereoisómeros), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.87 - 2.69 (m, 1H, dos diastereoisómeros), 2.67 - 1.97 (m, 1H, dos diastereoisómeros), 2.29 - 1.87 (m, 1H, dos diastereoisómeros), 2.20 - 2.15 (m, 1H), 2.12 - 1.75 (m, 1H, dos diastereoisómeros), 1.57 - 1.16 (m, 3H), 0.77 - 0.69 (m, 2H).

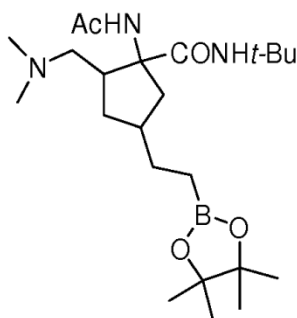
La tercera mezcla de diastereoisómeros se obtuvo de la misma manera a partir de: ((2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclopentil) metil)carbamato de bencilo, dr = 9:1 (33 mg, 0.061 mmol, 1 equiv.) y HCl_{ac} 6 N (5 mL). El residuo se purificó por HPLC preparativa (0.1 - 1% MeCN en agua) y luego por cromatografía ultrarrápida en resina de intercambio iónico DOWEX® (eluyente 0.1N de amoniaco en agua) para dar (después de la acidificación con HCl 2N y posterior liofilización) el producto

correspondiente como un diastereoisómero individual (1.5 mg, 8%, sólido blanco). ESI+MS: m/z = 231.05 ($M+1$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 3.18 (dd, J = 12.7, 3.6 Hz, 1H), 2.89 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.46 - 2.40 (m, 1H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 2.14 – 2.01 (m, 3H), 1.45 – 1.37 (m, 2H), 1.33 – 1.21 (m, 1H), 0.71 – 0.61 (m, 2H).

Ejemplo 67. Ácido 1-amino-4-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil)ciclopentano-1-carboxílico.



Etapa A. 1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-((dimetilamino)metil)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclopentano-1-carboxamida.



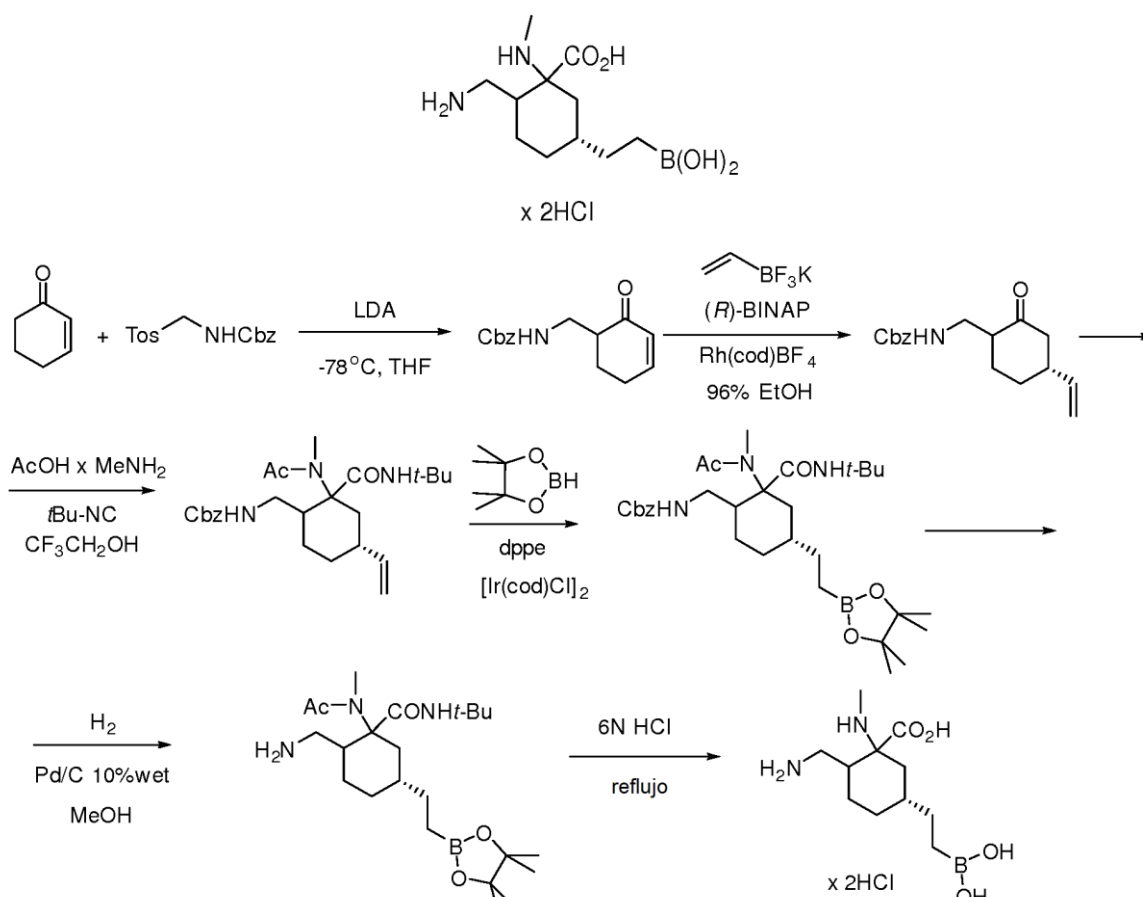
A ((2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) etil)ciclopentil)metil) carbamato de bencilo, dr = 9:1, (33 mg, 0.061 mmol, 1 equiv.) en MeOH (2 mL) se agregaron 3 gotas de HCl 6N y la mezcla de reacción se desgasificó, luego se añadieron 25 mg Pd/C (10% húmedo). La mezcla se desgasificó, se cargó con H_2 y se agitó durante la noche. La mezcla se filtró a través de una capa de Celita, se lavó con metanol (2 x 10 mL), el filtrado se concentró al vacío para dar el producto en forma de un aceite incoloro (27 mg, 99.8%). ESI+MS: m/z = 410.0 ($M+1$)⁺. El producto bruto (27 mg, 0.061 mmol, 1 equiv.)

se disolvió en 1,2-dicloroetano (1 mL) y se le añadió formalina (18 µL, 0.24 mmol, 4 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (52 mg, 0.24 mmol, 4 equiv.) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM (10 mL) y se detuvo mediante la adición de NaOH 1 M (5 mL). El producto se extrajo con diclorometano (2 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron al vacío y se obtuvieron 15 mg (57%) del producto bruto como un aceite incoloro. Fue utilizado para el siguiente etapa. ESI+MS: m/z = 438.05 (M+1)⁺.

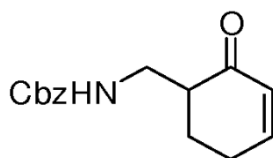
Etapa B. Ácido 1-amino-4-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil)ciclopentano-1-carboxílico.

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa C, utilizando 1-acetamido-*N*-(*tert*-butil)-2-((dimetilamino)metil)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclopentano-1-carboxamida (15 mg, 0.19 mmol, 1 equiv.) y HCl_{ac} 6 N (5 mL). El residuo se purificó por HPLC preparativa (0.1-1% MeCN en agua) y la luego por cromatografía ultrarrápida en resina de intercambio iónico DOWEX® 50WX8 (eluyente 0.1N de amoniaco en agua) para dar un producto deseado como un sólido blanco (1.2 mg, 14%). ESI+MS: m/z = 259.0 (M+1)⁺.

Ejemplo 68. Diclorhidrato del ácido (5*R*)-2-(aminometil)-5-(2-boronoetil)-1-(metilamino)ciclohexano-1-carboxílico.

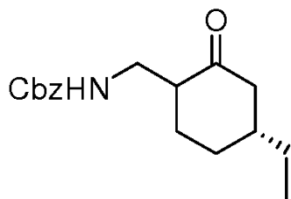


Etapa A. ((2-oxociclohex-3-en-1-il)metil)carbamato de bencilo.



A una solución de diisopropilamina (192 mL, 1.37 mol) en THF seco (1300 mL) se añadió gota a gota una solución de *n*-BuLi en hexano (2.5M, 550 mL, 1.37 mol) a -78°C bajo argón. La reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 15 minutos y se enfrió a -78°C . Se añadió gota a gota un 2-ciclohexen-1-ona (60.5 mL, 0.624 mol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a esta temperatura. A continuación, se añadió gota a gota una solución de (tosilmetil)carbamato de bencilo (219 g, 0.686 mol) en THF (800 mL) y la reacción se agitó durante 1.5 horas a -78°C . Luego, la mezcla se inactivó con NH_4Cl saturado (150 mL) y se recogió la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexano/ AcOEt (15:1 a 2:1) para dar el producto (27 g, 18%) como un aceite incoloro. ESI+MS: $m/z = 260.05$ ($\text{M}+1$) $^+$, 282.05 ($\text{M}+23$) $^+$. ^1H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.42-7.33 (m, 5H), 7.05 - 6.81 (m, 1H), 5.99 (dt, $J = 10.0, 2.0$ Hz, 1H), 5.17-5.04 (m, 2H), 4.70 (bs, 1H), 3.50 (ddd, $J = 13.9, 7.5, 4.1$ Hz, 1H), 3.33 (ddd, $J = 13.3, 7.2, 5.4$ Hz, 1H), 2.55 - 2.34 (m, 3H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 1.80 (tdd, $J = 13.4, 9.6, 6.7$ Hz, 1H).

Etapa B. (((4R)-2-oxo-4-vinilciclohexil)metil)carbamato de bencilo.

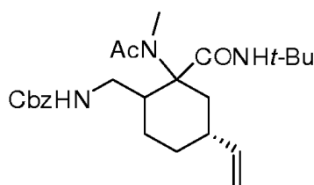


A un matraz de fondo redondo de 50 mL se agregaron $\text{Rh}(\text{cod})\text{BF}_4$ (52 mg, 0.127 mmol), (*R*)-BINAP (79 mg, 0.127 mmol) y trifluoroborato de vinilo y potasio (1.03 g, 7.713 mmol). El matraz se enjuaga con argón varias veces y se desgasificó con EtOH al 96% (23 mL) y se agregó trimetilamina (55 μL , 0.386 mmol). Después de agitar la mezcla resultante durante 10 min

a temperatura ambiente, se añadió ((2-oxociclohex-3-en-1-il)metil) carbamato de bencilo (1.00 g, 3.86 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a reflujo. El EtOH se evaporó. El residuo se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con HCl acuoso 1 M (30 mL) y salmuera (30 mL), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando hexano/AcOEt (13:1 a 5:1) para proporcionar el producto en forma de un sólido blanco (rendimiento total: 460 mg, 44%). $[\alpha]_D = +10.8$ ($c = 0.250$ en CHCl_3). ESI+MS: $m/z = 288.10$ ($M+1$)⁺, 310.10 ($M+23$)⁺

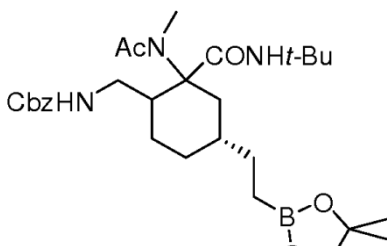
¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.38-7.28 (m, 5H), 5.78 (ddd, $J = 16.9, 10.4, 6.2$ Hz, 1H), 5.39-5.29 (m, 1H), 5.05 - 4.98 (m, 2H), 3.37 (ddd, $J = 13.9, 7.6, 3.7$ Hz, 1H), 3.24 (ddd, $J = 13.6, 7.7, 5.3$ Hz, 1H), 2.45 (dd, $J = 4.0, 2.1$ Hz, 1H), 2.44 - 2.37 (m, 1H), 2.22 - 2.16 (m, 1H), 2.15 - 2.09 (m, 1H), 2.00 - 1.92 (m, 1H), 1.60 - 1.55 (m, 3H), 1.43 (qd, $J = 13.2, 3.6$ Hz, 1H).

Etapa C. (((4R)-2-(*terc*-butilcarbamoil)-2-(*N*-metilacetamido)-4-vinilciclohexil)metil) carbamato de bencilo.



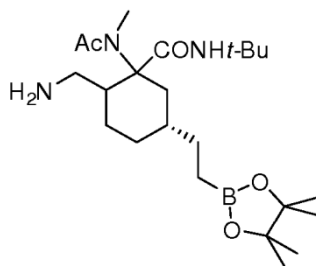
A la solución agitada de (((4R)-2-oxo-4-vinilciclohexil)metil)carbamato de bencilo (560 mg, 1.95 mmol) y acetato de metilamonio (0.75 g, 7.80 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (3 mL) se añadió gota a gota isocianuro de *terc*-butilo (0.66 mL, 5.85 mmol) mediante una jeringa y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de este tiempo, se evaporó el 2,2,2-trifluoroetanol y el residuo se diluyó con acetato de etilo (10 mL) y se lavó con agua (20 mL). El agua se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL) y la capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando hexano/AcOEt (20:1 a 1:1) para dar el producto como un sólido blanco (95 mg, 11%). ESI+MS: $m/z = 444.30$ ($M+1$)⁺, 466.30 ($M+23$)⁺. ¹H RMN (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.39-7.32 (m, 4H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 5.77 (ddd, $J = 17.0, 10.4, 6.4$ Hz, 1H), 5.13 - 5.06 (m, 2H), 5.03 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.95 (dt, $J = 10.4, 1.4$ Hz, 1H), 4.84 (br s, 1H), 3.56-3.29 (m, 2H), 3.01 (dt, $J = 13.9, 3.8$ Hz, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.40-2.27 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.99- 1.88 (m, 1H), 1.78-1.67 (m, 1H), 1.58 - 1.54 (m, 1H), 1.50 - 1.36 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.27-1.23 (m, 2H).

Etapa D. (((4R)-2-(*terc*-butilcarbamoil)-2-(*N*-metilacetamido)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan 2-il)etil)ciclohexil)metil)carbamato de bencilo.



Una mezcla de dppe (4.8 mg, 0.012 mmol) y diclorhidrato de bis(1,5-ciclooctadieno) diiridio(I) (4.0 mg, 0.006 mmol) en diclorometano seco (2 mL) se lavó con argón. Luego la solución de (((4R)-2-(*tert*-butilcarbamoil)-2-(*N*-metilacetamido)-4-vinilciclohexil)metil)carbamato de bencilo (90 mg, 0.204 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (37 μ L, 0.26 mmol) en DCM (2 mL) (enjuagado con argón) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de este tiempo, la reacción se diluyó con DCM (10 mL), se lavó con NaHCO₃ al 5% (2 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El producto bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa E. (5*R*)-2-(aminometil)-*N*-(*tert*-butil)-1-(*N*-metilacetamido)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexano-1-carboxamida.



(((4R)-2-(*tert*-butilcarbamoil)-2-(*N*-metilacetamido)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexil)metil)carbamato de bencilo (115 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) se disolvió en 6 mL de MeOH y se enjuagó con argón. A continuación, se agregaron 10 mg de Pd/C húmedo al 10% y 3 gotas de HCl 6N y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de hidrógeno (globo) durante 3 h. Luego, se filtró una mezcla a través de la almohadilla de Celita (se lavó varias veces con MeOH_{abs}) y se evaporó el solvente. El residuo se llevó a la última etapa sin purificación adicional.

Etapa F. Diclorhidrato del ácido (5*R*)-2-(aminometil)-5-(2-boronoetil)-1-(metilamino) ciclohexano-1-carboxílico.

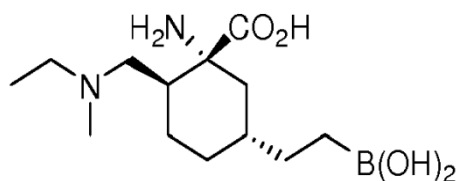
(5*R*)-2-(aminometil)-*N*-(*tert*-butil)-1-(*N*-metilacetamido)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)-ciclohexano-1-carboxamida (38 mg, 0.083 mmol) y HCl_{ac} 6 N (8 mL) se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el

residuo se purificó por cromatografía de intercambio iónico en DOWEX® y luego por HPLC preparativa (0.1 - 1% MeCN en agua) para dar (después de acidificación con HCl 6M) el producto deseado como un diastereoisómeros individual (6.2 mg, rendimiento global del 22%).

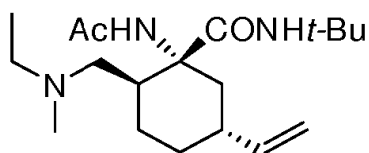
El primer diastereoisómero: 4.1 mg, sólido blanco. ESI+MS: $m/z = 259.10 (M+1)^+$. ^1H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 3.26 (dd, $J = 13.4, 10.3$ Hz, 1H), 3.02 (dd, $J = 13.4, 3.9$ Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.97 - 1.81 (m, 2H), 1.81 - 1.75 (m, 1H), 1.60 (dd, $J = 15.8, 13.1$ Hz, 1H), 1.47 (tdd, $J = 9.5, 7.9, 4.3$ Hz, 2H), 1.34 (dddq, $J = 16.7, 10.2, 7.1, 3.8, 3.3$ Hz, 1H), 1.24 - 1.10 (m, 1H), 0.91 - 0.79 (m, 2H).

El segundo diastereoisómero: 2.1 mg, sólido blanco. ESI+MS: $m/z = 259.05 (M+1)^+$. ^1H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 3.29 (dd, $J = 13.4, 10.6$ Hz, 1H), 3.03 - 2.99 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.47 - 2.35 (m, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 1.97 - 1.81 (m, 2H), 1.81 - 1.72 (m, 1H), 1.64 (dd, $J = 15.9, 13.1$ Hz, 1H), 1.48-1.39 (m, 2H), 1.37 (dddt, $J = 13.1, 10.0, 7.0, 3.4$ Hz, 1H), 1.25 - 1.10 (m, 1H), 0.85 - 0.80 (m, 2H).

Ejemplo 69. Ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((etil(metil)amino)metil)ciclohexano-1-carboxílico.



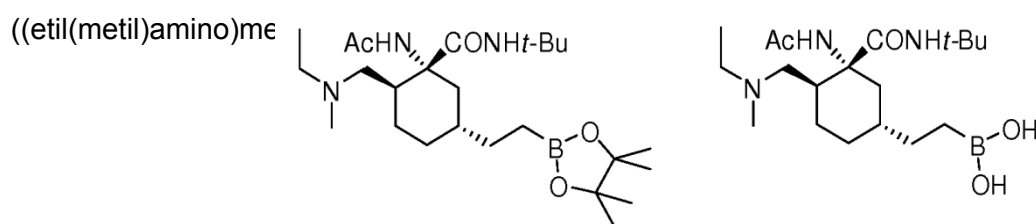
Etapa A. (1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-((etil(metil)amino)metil)-5-vinilciclohexano-1-carboxamida.



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa A, utilizando etilo (1*R*,2*R*,4*R*)-2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-vinilciclohexano-1-carboxilato (Intermediario 2, 0.47 g, 1.38 mmol, 1 equiv.), DIBAL-H 1M en DCM (4.28 mL, 4.28 mmol, 3.1 equiv.), ácido acético glacial (0.39 mL, 6.90 mmol, 5 equiv.), *N*-etilmetilamina (0.24 mL, 2.76 mmol, 2 equiv.), triacetoxiborohidruro de sodio (1.17 g, 5.52 mmol, 4 equiv.). La mezcla de reacción se lavó con KHSO₄ 1M (30 mL). A continuación, la solución acuosa se alcalinizó a pH 12 con el uso de NaOH 1M y el producto se extrajo a DCM (5 x 30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El

producto deseado se obtuvo como un diastereoisómero individual (239 mg, 51, sólido blanco). ESI+MS: $m/z = 338.1$ ($M+1$)⁺. $[\alpha]_D = +42.3$ ($c = 0.250$ en CHCl_3). ^1H RMN (700 MHz, cloroformo- d) δ 10.47 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 5.72 (ddd, $J = 17.1, 10.4, 6.5$ Hz, 1H), 4.97 (dt, $J = 17.3, 1.5$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.51 (t, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.21 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.58 – 2.48 (m, 1H), 2.37 – 2.26 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.16 (dq, $J = 13.2, 3.5$ Hz, 1H), 2.11 – 2.04 (m, 1H), 2.00 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.80 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 1.58 – 1.50 (m, 1H), 1.39 – 1.33 (m, 1H), 1.32 (s, 9H), 1.21 – 1.12 (m, 2H), 1.10–1.01 (m, 3H).

Etapa B. ((1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(terc-butil)-2-((etil(metil)amino)metil)-5-(2-(4,4,5,5)-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexano-1-carboxamida y ácido (2-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-acetamido-3-(terc-butilcarbamoil)-4-



Los compuestos del título se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, usando ((1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(terc-butil)-2-((etil(metil)amino)metil)-5-vinilciclohexano-1-carboxamida (232 mg, 0.69 mmol, 1 equiv.), dppe (16 mg, 41.0 μmol , 0.06 equiv.), dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio(I) (14 mg, 20.5 μmol , 0.03 equiv.), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (249 μL , 1.72 mmol, 2.5 equiv.) y DCM (12 mL). El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente, DCM/MeOH 1:0 a 2:1) para dar los productos correspondientes (303 mg, 95%).

((1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(terc-butil)-2-((etil(metil)amino)metil)-5-(2-(4,4,5,5)-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexano-1-carboxamida: 120 mg, sólido amarillo pálido, pegajoso, ESI+MS: $m/z = 466.1$ ($M+1$)⁺. ^1H RMN (700 MHz, cloroformo- d) δ 10.51 – 10.40 (m, 1H), 8.35 – 8.23 (m, 1H), 3.58 – 3.47 (m, 1H), 3.24 – 3.14 (m, 1H), 2.57 – 2.47 (m, 1H), 2.35 – 2.25 (m, 1H), 2.25 – 2.21 (m, 3H), 2.12 – 2.04 (m, 1H), 2.01 – 1.95 (m, 1H), 1.91 – 1.85 (m, 3H), 1.81 – 1.73 (m, 1H), 1.57 – 1.48 (m, 1H), 1.36 – 1.27 (m, 11H), 1.26 – 1.20 (m, 15H), 1.08 – 1.03 (m, 3H), 1.00 – 0.91 (m, 1H), 0.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 0.83– 0.69 (m, 1H).

Durante la purificación en cromatografía en columna de gel de sílice, el éster de pinacolboronato se desprotegió parcialmente para dar un ácido borónico libre, ácido (2-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-acetamido-3-(terc-butilcarbamoil)-4-

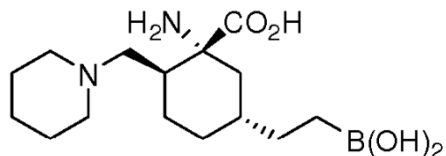
((etil(metil)amino)metil)ciclohexil)etil)borónico: 183 mg, sólido amarillo pálido, pegajoso. ESI+MS:

$m/z = 384.0$ ($M+1$)⁺.

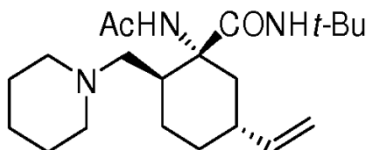
Etapa C. Ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((etil(metil)amino)metil)ciclohexano-1-carboxílico.

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa C, utilizando una mezcla de ((1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-((etilo(metilo)amino)metil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexano-1-carboxamida y ácido (2-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-acetamido-3-(*terc*-butilcarbamoil)-4-((etil(metil)amino)metil)ciclohexil)etil)borónico (178 mg), HCl_{ac} 6 N (20 mL). El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (0.1 - 1.0% MeCN en agua) y luego por cromatografía ultrarrápida en resina de intercambio iónico DOWEX® 50WX8 (eluyente amoniac 0.1 N en agua) para dar (después de la liofilización) un producto deseado como un sólido blanco (25 mg, 23%). ESI+MS: $m/z = 287.1$ ($M+1$)⁺. $[\alpha]_D = -41.6$ ($c = 0.125$ en H₂O). ¹H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 3.16 (dd, $J = 13.2, 9.7$ Hz, 1H), 3.04 - 2.98 (m, 1H), 2.92 - 2.82 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.11 2.06 (m, 1H), 1.91 - 1.83 (m, 2H), 1.74 (dq, $J = 12.9, 3.7$ Hz, 1H), 1.65 - 1.56 (m, 2H), 1.37 - 1.26 (m, 2H), 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.09 (t, $J = 12.7, 3.9$ Hz, 1H), 0.98 (dq, $J = 12.7, 3.9$ Hz, 1H), 0.79 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H).

Ejemplo 70. Ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(piperidin-1-ilmetil)ciclohexano-1-carboxílico.



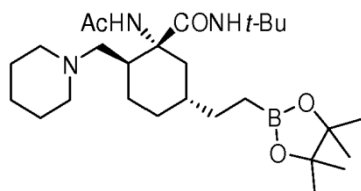
Etapa A. (1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(piperidin-1-ilmetil)-5-vinilciclohexano-1-carboxamida.



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa A, utilizando (1*R*,2*R*,4*R*)-2-acetamido-2-(*terc*-butilcarbamoil)-4-vinilciclohexano-1-carboxilato de etilo (Intermediario 2, 0.2 g, 0.59 mmol, 1 equiv.), DIBAL-H 1M en DCM (1.83 mL, 1.83 mmol, 3.1 equiv.), ácido acético glacial (0.17 mL, 2.95 mmol, 5 equiv.), piperidina (0.117 mL, 1.18 mmol, 2 equiv.), triacetoxiborohidruro de sodio (0.5 g, 2.36 mmol, 4 equiv.). El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH, 70:1 a 25:1) para dar el

producto correspondiente como un diastereoisómero individual (0.123 g, 57%, aceite incoloro). ESI+MS: $m/z = 364.20$ ($M+1$)⁺. $[\alpha]_D = +32.1$ ($c = 0.250$ en CHCl_3). ^1H RMN (700 MHz, cloroformo- d) δ 10.45 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 5.74 (ddd, $J = 17.1, 10.4, 6.5$ Hz, 1H), 5.07 - 4.85 (m, 2H), 3.46 - 3.19 (m, 2H), 2.69 - 2.55 (m, 1H), 2.39 - 2.24 (m, 1H), 2.26 - 2.06 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.82 (dt, $J = 13.0, 2.0$ Hz, 1H), 1.69 - 1.45 (m, 7H), 1.38 (dt, $J = 6.7, 2.1$ Hz, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.32 - 1.22 (m, 2H), 1.22 - 1.10 (m, 2H).

Etapa B. (1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(piperidin-1-ilmetil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexano-1-carboxamida.



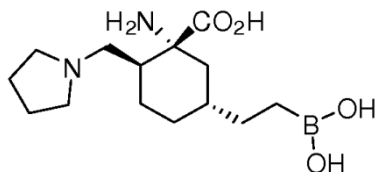
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, utilizando (1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(piperidin-1-ilmetil)-5-vinilciclohexano-1-carboxamida (0.12 g, 0.33 mmoles, 1 equiv.), dppe (8 mg, 0.02 mmoles, 0.06 equiv.), dicloruro bis (1,5-ciclooctadieno)diiridio(I) (6.7 mg, 0.01 mmol, 0.03 equiv.), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (77 μL , 0.5 mmol, 1.5 equiv.) y DCM (4 mL). El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente, DCM/MeOH 30:1 a 10:1) para dar los productos correspondientes como un aceite incoloro (116 mg, 71). ESI+MS: $m/z = 492.05$ ($M+1$)⁺. ^1H RMN (700 MHz, cloroformo- d) δ 10.43 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 3.38 (dd, $J = 13.7, 10.6$ Hz, 1H), 3.26 - 3.16 (m, 1H), 2.83 - 2.45 (m, 2H), 2.35 - 2.21 (m, 1H), 2.13 - 2.05 (m, 2H), 1.99 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.79 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 1.62 - 1.46 (m, 7H), 1.33 (s, 9H), 1.28 (d, $J = 9.9$ Hz, 2H), 1.25 (s, 12H), 1.01 - 0.86 (m, 3H), 0.86 - 0.70 (m, 2H).

Etapa C. Ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(piperidin-1-ilmetil)ciclohexano-1-carboxílico.

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa C, utilizando (1*R*,2*S*,5*R*)-1-acetamido-*N*-(*terc*-butil)-2-(piperidin-1-ilmetil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexano-1-carboxamida (110 mg, 0.22 mmol, 1 equiv.), HCl_{ac} 6 N (10 mL). El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (0.1 - 1% MeCN en agua) y la siguiente cromatografía ultrarrápida en resina de intercambio iónico DOWEX® 50WX8 (eluyente amoniaco 0.1 N en agua) para dar (después de la liofilización) un producto deseado como un sólido blanco (14 mg, 20%). ESI+MS: $m/z = 313.05$ ($M+1$)⁺. $[\alpha]_D = +39.1$ ($c = 0.125$ en H_2O). ^1H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 3.17 - 2.60 (m, 6H), 2.00 (ddd, $J = 13.0, 3.5, 1.9$ Hz, 1H), 1.85 - 1.70 (m, 2H), 1.71 - 1.34 (m, 9H), 1.25 - 1.15 (m, 2H), 0.98 (t, $J = 12.6$ Hz, 1H), 0.90 - 0.78

(m, 1H), 0.70 - 0.61 (m, 2H).

Ejemplo 71. Ácido (1R,2S,5R)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclohexano-1-carboxílico.



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 23 (Etapas A a C), pero partiendo del Intermediario 2 enantioméricamente puro (>99% e.e.). El producto bruto después de la hidrólisis se purificó por HPLC preparativa (0.1 - 1% de MeCN en agua) y la siguiente cromatografía ultrarrápida en resina de intercambio iónico DOWEX® 50WX8 (eluyente amoniaco 0.1 N en agua) para dar (después de la liofilización) un producto como un sólido blanco (0.46 g, 53%, después de la etapa C). ESI+MS: $m/z = 298.80$ ($M+1$)⁺. $[\alpha]_D = -49.3$ ($c = 0.125$ en H_2O). ^1H RMN (700 MHz, óxido de deuterio) δ 3.18 (dd, $J = 13.2, 7.5$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J = 6.6$ Hz, 4H), 3.00 (dd, $J = 13.2, 5.6$ Hz, 1H), 1.99 (ddd, $J = 12.9, 3.4, 1.9$ Hz, 1H), 1.93 - 1.87 (m, 4H), 1.81 - 1.73 (m, 1H), 1.70 (qd, $J = 1.1, 5.8$ Hz, 1H), 1.61 (ddt, $J = 10.9, 8.1, 3.6$ Hz, 2H), 1.48 (ddh, $J = 12.3, 9.6, 3.2$ Hz, 1H), 1.30 - 1.15 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 12.6$ Hz, 1H), 0.92 - 0.81 (m, 1H), 0.74 - 0.59 (m, 2H).

Ensayo de actividad de la arginasa humana

Un ensayo enzimático con arginasas humanas recombinantes 1 (Biolegend, cat. No. 552502) y 2 (hecho en casa en el sistema de expresión eucariótico de CHO, purificado por FPLC) se usó para evaluar la actividad inhibitoria de los compuestos. El ensayo se realizó en el formato de placa de 96 pocillos, cada reacción en el volumen total de 100 μ L. El ensayo se basa en la medición de la urea, que es un producto de la degradación enzimática de la L-arginina. (Baggio *et al. J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999, 290, 1409-1416). El producto de color se desarrolla al agregar una mezcla de reactivo A (4mM oPA en ácido bórico 50 mM en ácido sulfúrico 1 M, 0.03% Brij-35) y reactivo B (NED 4 mM en ácido bórico 50 mM en ácido sulfúrico 1 M, 0.03% Brij-35) en proporciones iguales. La absorbancia para cada pocillo se midió a 530 nm.

Brevemente, a cada pocillo de una placa de microtitulación de 96 pocillos 40 μ L de enzima en la amortiguadora de ensayo de reacción (pH 7.4, amortiguadora de fosfato de sodio 100 mM, NaCl 130 mM, 1 mg/mL de albúmina), 50 μ L de la solución del compuesto de prueba y se añadieron 10 μ L de la solución de sustrato de enzima (clorhidrato de L-arginina, pH natural 5.6, concentración final 20 mM y un cofactor de cloruro de manganeso, concentración final 150 μ M). Para el control positivo, solo se utilizaron la enzima y el sustrato, los controles negativos

contenían solución de sustrato con amortiguador de ensayo. Después de incubar la placa de microtitulación a 37°C durante 60 min se agregaron a cada pocillo 150 µL de reactivos mixtos A y B para detener la reacción. La absorbancia se midió ($\lambda = 530$ nm) 20 minutos más tarde, después del desarrollo del color. La producción de urea en ausencia de cualquier compuesto se consideró la actividad máxima de la arginasa. La absorbancia en ausencia de arginasa (antecedente) se restó de todos los valores. La OD normalizada se usó para generar una curva de concentración-respuesta al trazar el porcentaje de inhibición contra $\log[\text{concentración}]$ del compuesto y usar un análisis de regresión (GraphPad Prism 7.0.) Para calcular los valores de CI_{50} .

Los valores de CI_{50} se calcularon utilizando GraphPad Prism y se dividieron en las siguientes clases: A = 1-100 nM; B = 100-1000 nM; C = 1-10 µM; D = 10-100 µM; y E > 100 µM.

La actividad inhibitoria de los compuestos ejemplares de acuerdo con la invención se presenta en la Tabla 1.

Para ilustrar la actividad celular superior de los compuestos de acuerdo con la invención sobre los inhibidores de la arginasa conocidos, los compuestos seleccionados y los ejemplos comparativos 1-3 también se probaron en un ensayo basado en células utilizando macrófagos primarios murinos.

Ensayo basado en células

Eficacia de ejemplos seleccionados hacia arginasa intracelular en macrófagos aislados de médula ósea murina - Macrófagos derivados de médula ósea (BMDM)

Antecedentes: Los macrófagos son las células fagocíticas más especializadas y adquieren un fenotipo y una función específicos en respuesta a una variedad de factores desencadenantes externos como consecuencia de la adaptación a las señales ambientales del tejido local. Las citoquinas proinflamatorias Th1, tales como IL-2, IL-12, $IFN\gamma$, $TNF\alpha$ y β , conducen a la activación de macrófagos hacia el llamado fenotipo inflamatorio clásico (CAM o macrófagos M1). Por otro lado, las citoquinas Th2 como IL-4 e IL-13, así como las moléculas antiinflamatorias como IL-10 y $TGF\beta$ activan los macrófagos hacia un fenotipo alternativo (AAM o macrófagos M2) (Murray and Wynn 2011, Nat Rev Immunol **11**(11): 723-737. Hoeksema, Stoger et al. 2012, Curr Atheroscler Rep **14**(3): 254-263). Los macrófagos M1/M2 utilizan diferentes vías metabólicas para la degradación de la arginina. La preferencia de los macrófagos para metabolizar arginina a través de óxido nítrico sintasa (NOS) a NO y citrulina o a través de arginasa a ornitina y urea los define como M1 (NOS) o M2 (arginasa) respectivamente (Mills 2012, Crit Rev Immunol **32**(6): 463-488).

Los macrófagos son una población de leucocitos dominantes que se infiltran en el

tumor y desempeñan un papel fundamental en la modulación del microentorno del tumor. Se ha demostrado que los macrófagos asociados a tumores (TAM) muestran un fenotipo similar a los macrófagos M2 y su acumulación en el tumor se correlaciona con un resultado clínico deficiente (Chanmee, Ontong et al. 2014, Cancers (Basel) 6(3): 1670-1690).

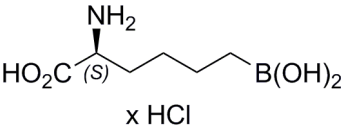
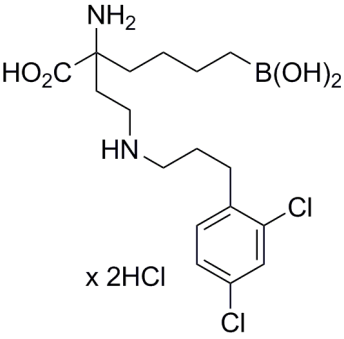
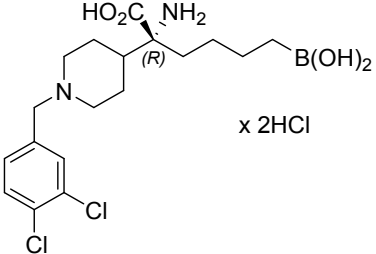
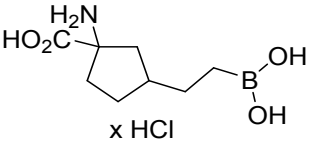
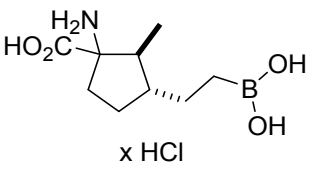
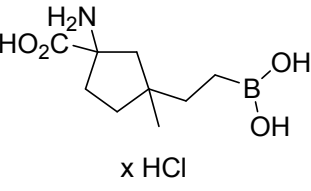
Los macrófagos murinos derivados de la médula ósea o peritoneal comprenden un modelo *in vitro* conveniente que permite la diferenciación de estas células hacia macrófagos M1 o M2 y su uso adicional para el estudio.

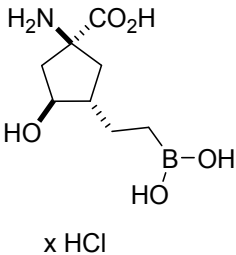
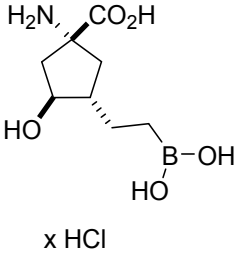
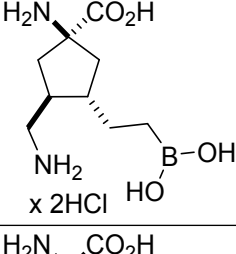
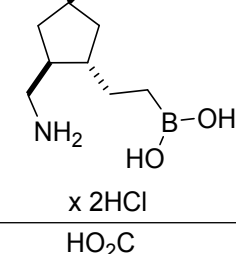
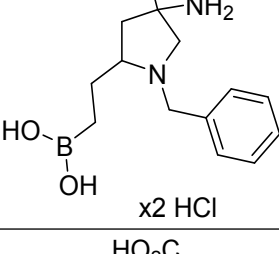
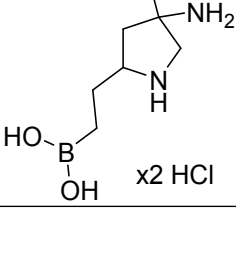
Materiales y métodos: El ensayo se realizó de acuerdo con la modificación del protocolo de la literatura modificada (Pineda-Torra I et al., Methods Mol Biol. 2015;1339: 101-9. Mia S et al. Scand J Immunol. 2014 May; 79(5):305-14). Los fémures y las tibias se aislaron de ratones Balb/c. Los huesos se limpiaron de todos los tejidos adheridos utilizando un hisopo estéril sin afectar la estructura ósea. Los huesos se esterilizaron por inmersión en etanol al 70% durante 5 minutos y luego se enjuagaron en PBS. Los lados de los huesos se cortaron y enjuagaron con PBS estéril frío usando una aguja 26-G S en un tubo estéril de 50 mL con un filtro de células (Falcon™, Cat. No. U00149), hasta que la cavidad ósea apareció blanca. Luego las células se centrifugaron (5 min a 500 x G, 4°C), se lavaron dos veces con PBS y se contaron. Las células se colocaron en placas de Petri con una densidad de 10x10⁶/mL y se cultivaron en DMEM (Gibco, Cat. No. 31331-029) con 10% de FBS, 1% de pen-strep y 50 ng/mL de M-CSF (PeproTech, Cat. 315-02), (37°C, 5% de CO₂). Después de cinco días, las células se subcultivaron en placa P96 (BD, Cat. No. 353072) en densidad de 64 000 células/pocillo en medio suplementado con 50 ng/mL de M-CSF y 20 ng/mL de IL-4 (Biomibo Cat. No. 214-1). Un día después, se añadieron compuestos ejemplares (disueltos en PBS) en varias concentraciones diferentes y 24 horas más tarde se midió el nivel de urea en cada pocillo (Jung D et al., Clin Chem. 1975, 21(8):1136-40). La concentración de urea en ausencia de cualquier compuesto fue considerada como la máxima. La absorbancia de los medios de cultivo celular (antecedente) se restó de todos los valores.

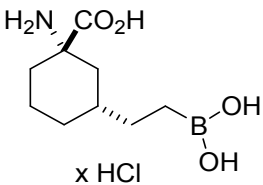
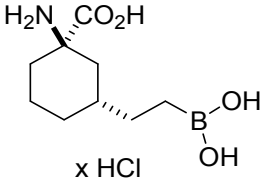
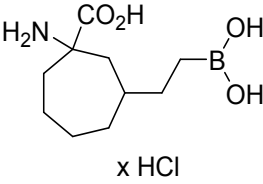
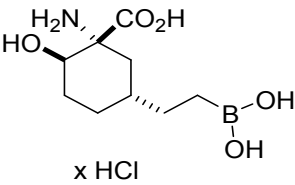
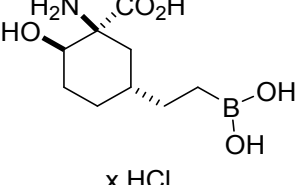
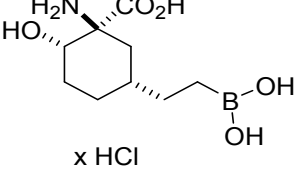
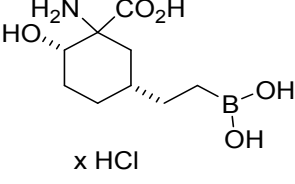
Los valores de CI₅₀ se calcularon utilizando GraphPad Prism 7.0 y se dividieron en las siguientes clases: A = 1-100 nM; B = 100 - 1000 nM; C = 1-10 µM; D = 10- 100 µM; y E> 100 µM. Para los ejemplos seleccionados, la clase de actividad para ARG2 se estimó en base al % de inhibición para 1 µM y 100 µM de la concentración de los compuestos probados.

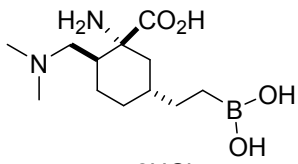
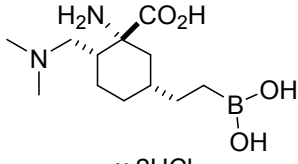
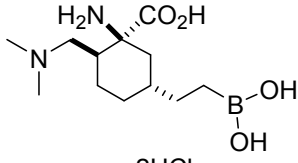
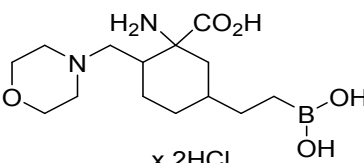
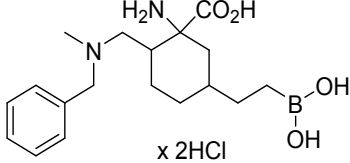
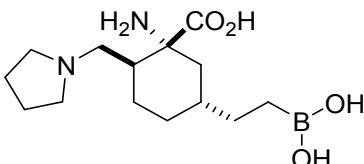
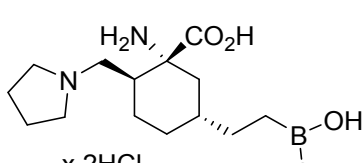
La actividad inhibitoria de los compuestos ejemplares de acuerdo con la invención se presenta en la Tabla 1.

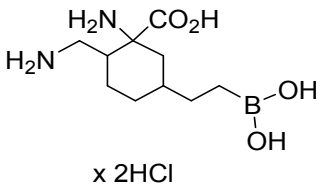
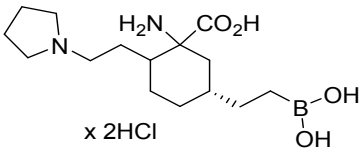
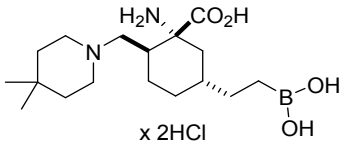
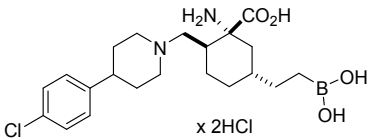
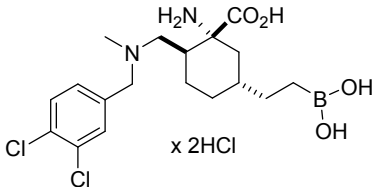
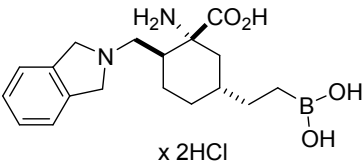
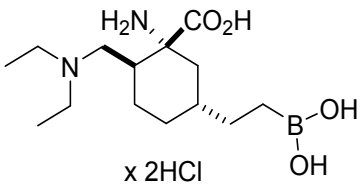
Tabla 1

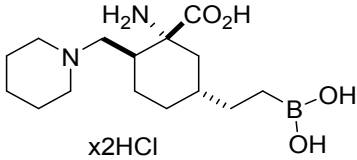
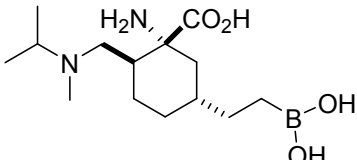
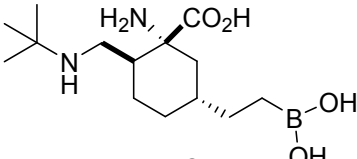
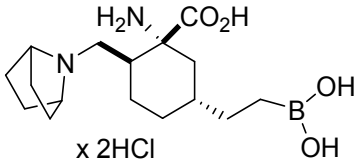
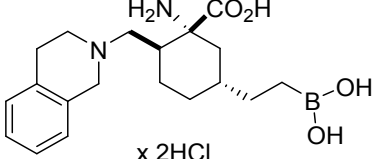
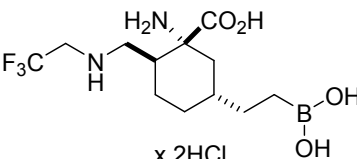
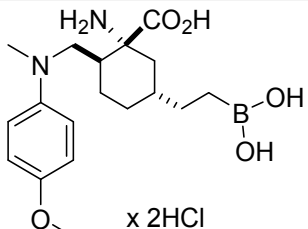
Ejemplo No.	Estructura	Clase de actividad (ARG I)	Clase de actividad (ARG II)	Clase de actividad (BMDM)
Ejemplo Comparativo 1 (WO1999019295)		B	C	C
Ejemplo Comparativo 2 (US20140371175)		A	B	C
Ejemplo Comparativo 3 (US20140371175)		A	B	C
1		C*	C*	NT
2		E*	E*	NT
3		E*	E*	NT

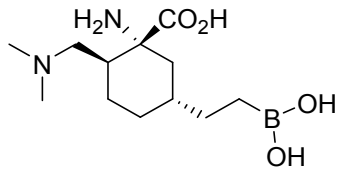
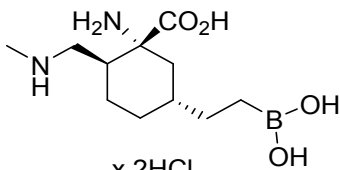
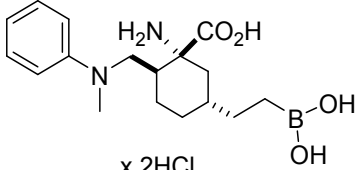
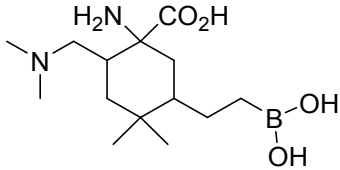
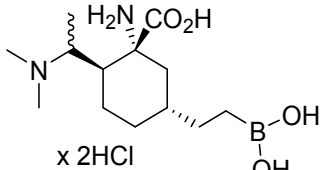
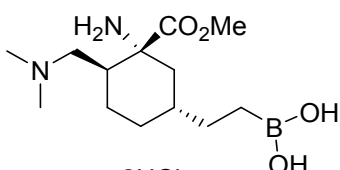
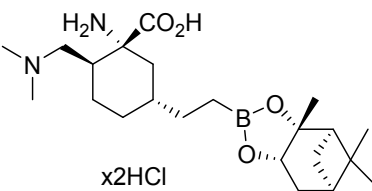
Ejemplo No.	Estructura	Clase de actividad (ARG I)	Clase de actividad (ARG II)	Clase de actividad (BMDM)
4	 x HCl	D	D	NT
5	 x HCl	E	E	NT
6	 x 2HCl	C	C	NT
7	 x 2HCl	C	NT	NT
8	 x2 HCl	E*	NT	NT
9	 x2 HCl	E	E	NT

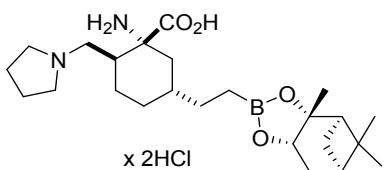
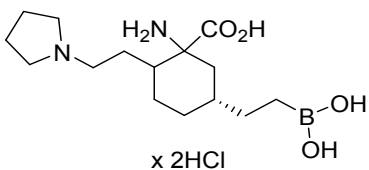
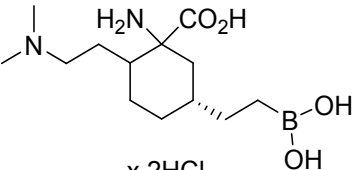
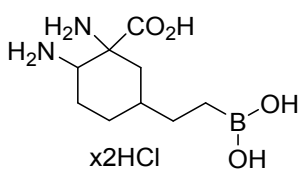
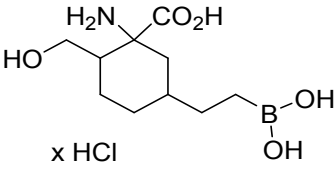
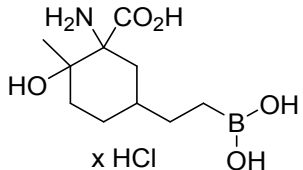
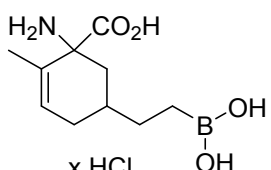
Ejemplo No.	Estructura	Clase de actividad (ARG I)	Clase de actividad (ARG II)	Clase de actividad (BMDM)
10	 x HCl	C	C	D
11	 x HCl	D	NT	NT
12	 x HCl	E*	E*	NT
13	 x HCl	B	D	NT
14	 x HCl	D	NT	NT
15	 x HCl	E	E	NT
16	 x HCl	D	D	NT

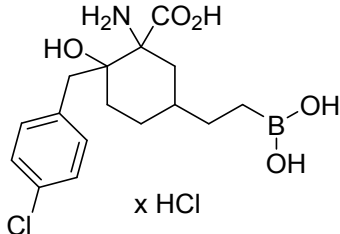
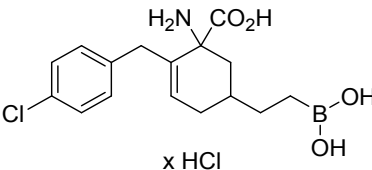
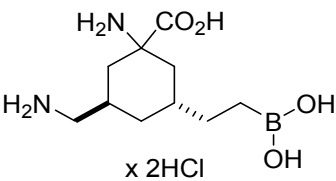
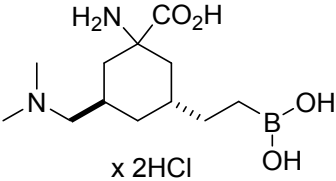
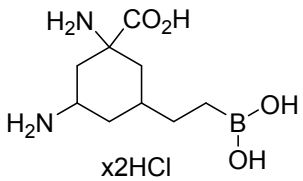
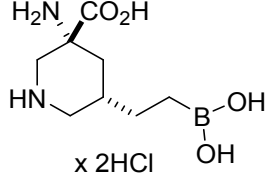
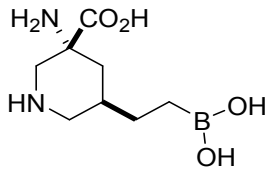
Ejemplo No.	Estructura	Clase de actividad (ARG I)	Clase de actividad (ARG II)	Clase de actividad (BMDM)
17	 x 2HCl	A	NT	NT
18	 x 2HCl	B	C	B
19	 x 2HCl	C	C	NT
20	 x 2HCl	C	NT	NT
21	 x 2HCl	B	C	NT
22	 x 2HCl	A	B	B
23	 x 2HCl	A	NT	NT

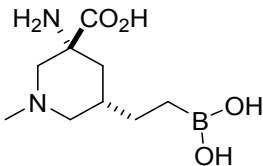
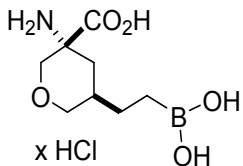
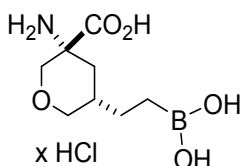
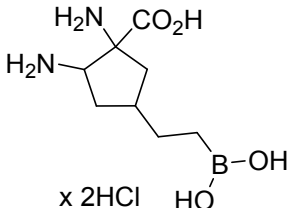
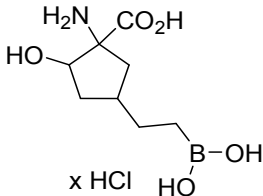
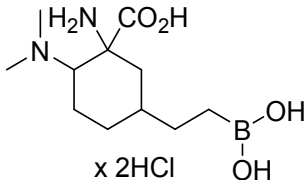
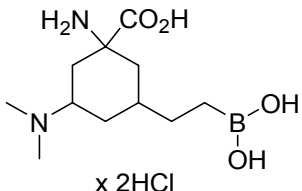
Ejemplo No.	Estructura	Clase de actividad (ARG I)	Clase de actividad (ARG II)	Clase de actividad (BMDM)
24	 x 2HCl	A	B	D
25	 x 2HCl	A*	NT	NT
26	 x 2HCl	B	B	C
27	 x 2HCl	B	NT	NT
28	 x 2HCl	B	B	D
29	 x 2HCl	B	NT	NT
30	 x 2HCl	B	B	B

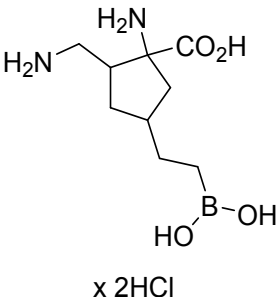
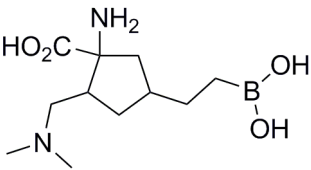
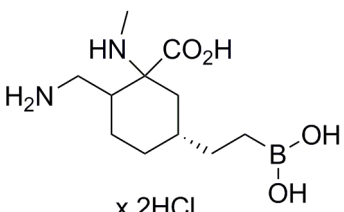
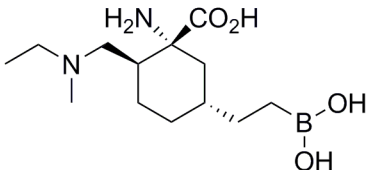
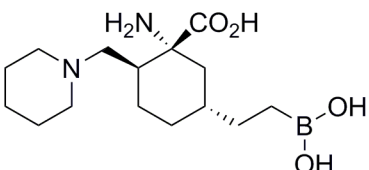
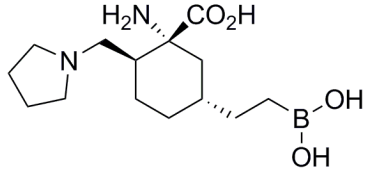
Ejemplo No.	Estructura	Clase de actividad (ARG I)	Clase de actividad (ARG II)	Clase de actividad (BMDM)
31	 x2HCl	A	B	A
32	 	B	NT	B
33	 x 2HCl	A	NT	B
34	 x 2HCl	A	NT	B
35	 x 2HCl	B	C	D
36	 x 2HCl	E	B	NT
37	 x 2HCl	C	C	NT

Ejemplo No.	Estructura	Clase de actividad (ARG I)	Clase de actividad (ARG II)	Clase de actividad (BMDM)
38		A	A	A
39	 x 2HCl	A	A	B
40	 x 2HCl	C	C	NT
41	 x 2HCl	D	NT	NT
42	 x 2HCl	D	NT	NT
43	 x2HCl	D	NT	NT
44	 x2HCl	A	A	A

Ejemplo No.	Estructura	Clase de actividad (ARG I)	Clase de actividad (ARG II)	Clase de actividad (BMDM)
45	 x 2HCl	A	B	A
46	 x 2HCl	A*	A*	B
47	 x 2HCl	B*	A*	NT
48	 x2HCl	B*	B*	D*
49	 x HCl	C	NT	NT
50	 x HCl	B	B	D
51	 x HCl	B	C	NT

Ejemplo No.	Estructura	Clase de actividad (ARG I)	Clase de actividad (ARG II)	Clase de actividad (BMDM)
52	 x HCl	D*	D*	NT
53	 x HCl	B	C	C
54	 x 2HCl	B*	C*	D*
55	 x 2HCl	C	NT	NT
56	 x2HCl	C*	B*	E*
57	 x 2HCl	C	NT	D
58	 x 2HCl	D	NT	NT

Ejemplo No.	Estructura	Clase de actividad (ARG I)	Clase de actividad (ARG II)	Clase de actividad (BMDM)
59		C	C	NT
60		D	NT	NT
61		B	C	C
62		C*	B*	D*
63		C*	D*	NT
64		D*	NT	NT
65		D*	D*	E*

Ejemplo No.	Estructura	Clase de actividad (ARG I)	Clase de actividad (ARG II)	Clase de actividad (BMDM)
66	 x 2HCl	B*	NT	NT
67		D	NT	NT
68	 x 2HCl	D*	D*	D*
69		A	A	B
70		A	B	A
71		A	A	A

* El valor para el diastereoisómero más potente o la mezcla de diastereoisómeros.

Cabe señalar que los compuestos seleccionados de los compuestos de la invención mostraron una eficacia *in vivo* prometedora en modelos de xenoinjertos de tumores en ratones y ratas (carcinoma de colon CT26, melanoma B16F10, carcinoma de pulmón de Lewis LLC, glioma cerebral C6). El compuesto se administró por vía oral o intraperitoneal en dosis de 10 a 50 mg/kg (peso corporal), dos veces al día. La inhibición del crecimiento tumoral varió de 31% a 53%.

INCORPORACIÓN POR REFERENCIA

Todas las patentes de EE. UU., solicitudes de patente publicadas de EE. UU. y solicitud de patente PCT publicada que designa a los EE. UU., mencionadas en este documento se incorporan como referencia en su totalidad como si cada publicación individual o patente estuviera específica e individualmente indicada para ser incorporada como referencia. En caso de conflicto, prevalecerá la presente solicitud, incluidas las definiciones aquí contenidas.

EQUIVALENTES

La especificación escrita anterior es suficiente para permitir a un experto en la materia practicar la invención. La presente invención no está limitada en su alcance por los ejemplos proporcionados, ya que cada uno de los ejemplos pretende ser una ilustración única de un aspecto de la invención; otras modalidades funcionalmente equivalentes están dentro del alcance de la invención. Varias modificaciones de la invención, además de las mostradas y descritas en este documento, serán evidentes para los expertos en la materia a partir de la descripción anterior y estarán dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Todas las muchas ventajas y objetivos de la invención no están necesariamente comprendidos en cada modalidad de la invención.