



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 347 133**

51 Int. Cl.:

C07D 307/32 (2006.01)

C07D 307/66 (2006.01)

C07F 9/535 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01927217 .8**

96 Fecha de presentación : **19.04.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1278737**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.01.2003**

54

Título: **Procedimiento e intermedios para preparar acetales de ácido aspártico sustituidos.**

30

Prioridad: **24.04.2000 US 199329 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.10.2010

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.10.2010

73

Titular/es:
VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
130 Waverly Street
Cambridge, Massachusetts 02139-4242, US

72

Inventor/es: **Wannamaker, Marion, W. y**
Forster, Cornelia

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 347 133 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento e intermedios para preparar acetales de ácido aspártico sustituidos.

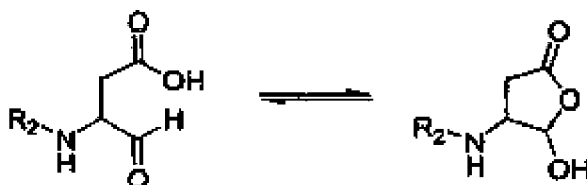
5 Campo de la invención

Esta invención se refiere a un proceso para la síntesis de acetales de ácido aspártico sustituido. El proceso es útil para preparar compuestos biológicamente activos, particularmente ciertos inhibidores de caspasa, o profármacos de los mismos, tales como los inhibidores de la enzima que transforma la interleucina-1 β ("ICE").

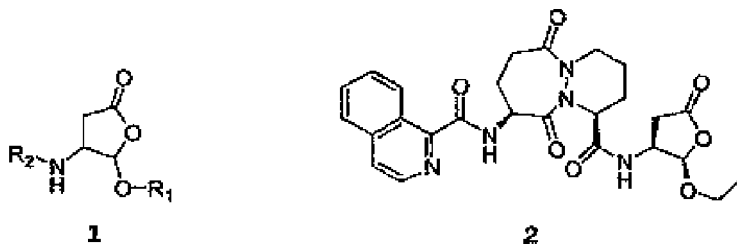
10 Antecedentes de la invención

Las caspasas son una familia de enzimas de proteasa cisteína que son mediadores clave en los caminos de señalización para la apoptosis y el desmontaje de células (Thornberry, Chem. Biol., 1998, 5, R97-R103). La apoptosis, o muerte celular programada, es un mecanismo principal por el que los organismos eliminan las células no deseadas. La desregulación de la apoptosis, bien apoptosis excesiva o el fracaso para experimentarla, se ha implicado en numerosas enfermedades tales como cáncer, trastornos agudos inflamatorios y autoinmunes, y ciertos trastornos neurodegenerativos (véase, en general, Science, 1998, 281, 1283-1312; Ellis *et al.*, Ann. Rev. Cell. Biol., 1991, 7, 663). Caspasa-1, la primera caspasa identificada, es también conocida como enzima que transforma la interleucina-1 β o "ICE". La Caspasa-1 transforma la interleucina-1 β precursora ("pIL-1 β ") en la forma activa pro-inflamatoria por desdoblamiento específico de pIL-1 β entre Asp-116 y Ala-117. Además de caspasa-1 hay también otras once caspasas humanas conocidas que se han clasificado en familias basadas en su función biológica.

Se ha informado de varios inhibidores de caspasa útiles que contienen un resto aldehído del ácido aspártico, que existirá en equilibrio con su forma hemiacetal cíclica como se muestra a continuación

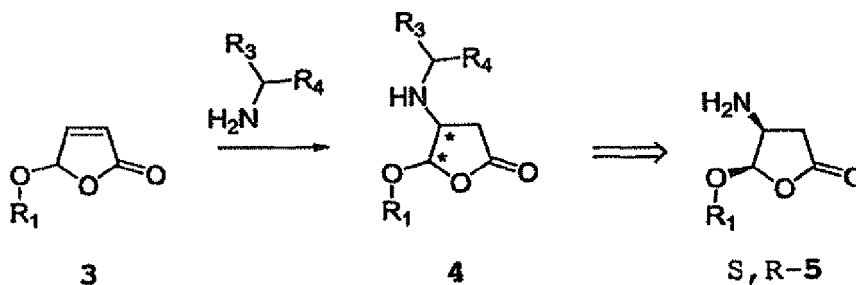


en donde R₂ representa el resto de la molécula de inhibidor de caspasa. Basado en el hemiacetal, profármacos de estos inhibidores disponibles en forma oral se han desarrollado con la estructura 1 acetal, en donde R₁ es alquilo o aralquilo, ejemplificada por 2. El inhibidor 2 de la ICE es un profármaco que se desarrolla como un tratamiento de la artritis reumatoide (véase la patente de EE.UU. 5.716.929).



Un proceso para la preparación de un profármaco del inhibidor de caspasa peptídico de la fórmula 1 en donde R₁ es bencilo y R₂ es la secuencia de aminoácidos Ac-Y-V-A se ha descrito por Chapman *et al.* (Bioorg. Med. Chem. Lett. 1992, 2(6), 613). Sin embargo, esta ruta tiene desventajas significativas, especialmente si se desean obtener compuestos quirales. Por ejemplo, el proceso requiere un material de partida caro y la separación cromatográfica de diastereómeros (véase la discusión en la solicitud WO/9903852 del PCT).

Más recientemente, se ha descrito un proceso más corto para la preparación de compuestos de fórmula 1 en donde R₁ es etilo (solicitud de patente del PCT WO/9903852). El proceso supone la adición conjugada de una aralquilamina a una alcoxifuranona 3 para proporcionar compuestos diastereómeros 4 como se muestra a continuación:

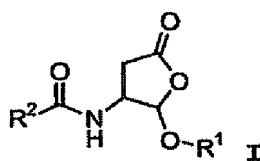


en donde R_3 es un grupo alquilo que tiene uno a cuatro carbonos y R_4 es un grupo arilo opcionalmente sustituido. Se informa que los diastereómeros de 4, o sus sales de adición, son separables por cristalización. El grupo aralquilo en la amina puede separarse después por hidrogenólisis para liberar 5, un útil intermedio sintético para preparar inhibidores de caspasa. Una limitación a esta propuesta está en las condiciones de hidrogenólisis usadas para eliminar R_3R_4CH -cuando R_1 es bencilo. En estas condiciones, R_1 será también eliminado.

Sería deseable tener una ruta sintética para los inhibidores de caspasa de acetal aspártico, o profármacos de los mismos, que esté disponible a gran escala y supere los inconvenientes anteriormente mencionados o que mejore, si no, los métodos actuales.

Descripción de la invención

Esta invención proporciona un proceso para fabricar un compuesto de fórmula I:



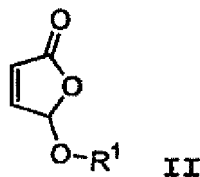
en la que R^1 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un grupo alifático, un grupo aralquilo, un grupo heterocicloalquilo, o un grupo arilo, y R^2 es un radical orgánico. El proceso es particularmente útil para obtener compuestos I donde R^2 es un resto P_2 - P_4 de un inhibidor de caspasa, o una porción del mismo.

Ciertos compuestos de fórmula I son profármacos de inhibidores de caspasa, particularmente inhibidores de ICE. R^2 es, preferiblemente, cualquier resto que, cuando se une al resto de la molécula de fórmula I, proporciona un inhibidor de este tipo. Las porciones de R^2 se denominan específicamente en la técnica como un resto o sitio P_2 , P_3 o P_4 . Estos términos P_x son referencias a la secuencia de aminoácidos próxima al sitio de desdoblamiento de aspártico de un sustrato de caspasa particular. P_1 se refiere al resto aspártico del sustrato donde tiene lugar el desdoblamiento inducido de caspasa en el sustrato natural. En el diseño de inhibidores de caspasa nuevos no peptídicos, la designación P_x se mantiene a menudo para mostrar qué porción de la secuencia de aminoácidos se ha reemplazado por el resto no peptídico. Como aquí se utiliza, el término resto " P_2 - P_4 " se refiere a la secuencia de aminoácidos descrita anteriormente o a un resto químico conocido por reemplazar una secuencia de ese tipo con el propósito de ser un sustrato de caspasa, y en particular un sustrato ICE.

Ejemplos de restos P_2 - P_4 que no son peptídicos se describen en los documentos US 5.919.790 (Allen *et al.*); US 5.874.424 (Batchelor *et al.*); US 5.847.135 (Bemis *et al.*); US 5.843.904 (Bemis *et al.*); US 5.756.466 (Bemis *et al.*); US 5.716.929 (Bemis *et al.*); US 5.656.627 (Bemis *et al.*); WO 99/36426 (Warner-Lambert); Dolle *et al.*, J. Med. Chem., 40, 1941 (1997); WO98/10778 (Idun); WO 98/11109 (Idun); WO 98/11129 (Idun) y WO 99/16502 (Warner Lambert).

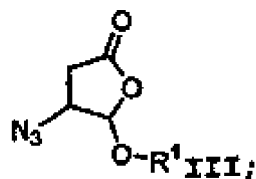
Un método del presente proceso para fabricar I, denominado aquí Método A, comprende las etapas de:

(a) proporcionar una butenolactona de fórmula II:

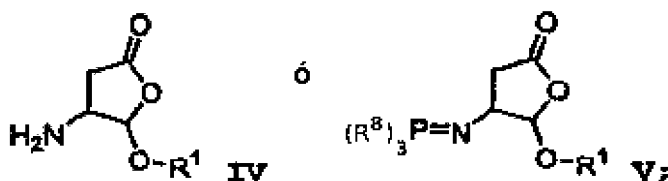


en la que R^1 es como se ha descrito anteriormente;

(b) tratar II con una azida N_3-Y , en la que Y es hidrógeno, un grupo sililo, o un contraión, para formar una azidolactona III:



(c) transformar III en una aminolactona IV o en un iminofosforano V:



(d) acoplar IV o V con R^2COOH o un equivalente reactivo del mismo, para formar I. Se comprenderá que el grupo R^2 puede ser seleccionado de cualquier radical orgánico que sea estable a condiciones de la reacción de acoplamiento, tal como las condiciones descritas aquí. Preferiblemente, R^2 es un resto P_2 -, P_2-P_3 - o $P_2-P_3-P_4$ -.

Las siguientes definiciones usadas aquí se aplicarán a menos que se indique lo contrario. Los términos “lactona” y “furanona” pueden usarse de forma intercambiable como comprenderá cualquier especialista en la técnica. El término “alifático” aquí usado significa hidrocarburos C_1-C_{12} de cadena lineal, ramificada o cíclica que están completamente saturados o que contienen una o más unidades con insaturación. Los grupos alifáticos se seleccionan de grupos alquilo, alqueno o alquino lineales, ramificados o cíclicos, sustituidos o no sustituidos, e híbridos de los mismos tal como (cicloalquil)alquilo, (cicloalqueno)alquilo, o (cicloalquil)alqueno. El término “alquilo” usado solo o como parte de un resto más grande se refiere tanto a cadenas lineales como ramificadas que contienen uno a doce átomos de carbono. Los términos “alqueno” y “alquino” usados solos o como parte de un resto más grande incluirán cadenas tanto lineales como ramificadas que contienen dos a doce átomos de carbono. El término “arilo”, usado solo o como parte de un resto más grande, como en “aralquilo”, se refiere a grupos de anillo aromático con cinco a catorce miembros, seleccionados de fenilo, bencilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antracilo y 2-antracilo, y grupos aromáticos heterocíclicos o grupos heteroarilos tal como 2-furanilo, 3-furanilo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, un 1,3,4-oxadiazolilo, un 1,2,4-oxadiazolilo, 2-oxadiazolilo, 5-oxadiazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-pirimidilo, 3-piridazinilo, 2-tiadiazolilo, 5-tiadiazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 5-tetrazolilo, 2-triazolilo, 5-triazolilo, 2-tienilo, o 3-tienilo. La expresión “anillo arilo” se refiere también a anillos que están opcionalmente sustituidos. Los grupos arilo incluyen también sistemas de anillos aromáticos policíclicos condensados en los que un anillo aromático carbocíclico o anillo heteroarilo está condensado con uno o más anillos, seleccionados de tetrahidronaftilo, benzimidazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, quinolinilo, benzotiazolilo, benzoaxazolilo, benzimidazolilo, isoquinolinilo, isoindolilo, acridinilo, benzoisoxazolilo. También incluido dentro del alcance del término “arilo”, según se utiliza aquí, tenemos un grupo en el que uno o más anillos aromáticos carbocíclicos y/o anillos heteroarilos están condensados con un cicloalquilo o un anillo heterocíclico o no aromático, seleccionado de indanilo o tetrahidrobenzopirranilo. La expresión “grupo heterocíclico” se refiere a sistemas de anillos monocíclicos o policíclicos, saturados e insaturados, que contienen uno o más heteroátomos y un tamaño de anillo de tres a ocho, seleccionados de piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropirranilo, morfolinilo y similares.

Un grupo alifático, alquilo, arilo, heterocíclico o un carbocíclico puede contener uno o más sustituyentes. Los sustituyentes se seleccionan de los que serán estables en las condiciones de reacción del presente proceso, como sería conocido, generalmente, por los especialistas de la técnica. Ejemplos de sustituyentes incluyen halógeno, $-R'$, $-OR'$; $-OH$, $-OH$ protegido (tal como aciloxi), fenilo (Ph), Ph sustituido, $-OPh$, $-OPh$ sustituido, $-NO_2$, $-CN$, $-NHR'$; $-N(R')_2$, $-NHCOR'$, $-NHCONHR'$, $-NR'CONHR'$, $-NHCON(R')_2$, $-NR'CON(R')_2$, $-NR'COR'$, $-NHCO_2R'$, $-NR'CO_2R'$, $-CO_2R'$, $-COR'$, $-CONHR'$, $-CON(R')_2$, $-S(O)_2R'$, $-SONH_2$, $-S(O)R'$, $-SO_2NHR'$, $-SO_2N(R')_2$, $-NHS(O)_2R'$, $-NR'S(O)_2R'$, $=O$, $=S$, $=NNHR'$, $=NNR'_2$, $=N-OR'$, $=NNHCOR'$, $=NNR'COR'$, $=NNHCO_2R'$, $=NNR'CO_2R'$, $=NNHSO_2R'$, $=NNR'SO_2R'$, o $-NR'$, donde R' es un grupo alifático, arilo o aralquilo opcionalmente sustituido.

Un nitrógeno sustituible en un anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido. Sustituyentes adecuados en el nitrógeno incluyen R'', COR'', S(O)₂R'' y CO₂R'', donde R'' es un grupo alifático o un grupo alifático sustituido.

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 tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas enantiómeras y diastereómeras de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas aquí también pretenden incluir compuestos que se diferencian sólo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto con el reemplazo de un hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido en ¹³C o ¹⁴C, están dentro del alcance de esta invención.

La butenolactona II está fácilmente disponible y no es cara. Los grupos R¹ preferidos incluyen metilo, etilo, propilo, 2-propilo, butilo, pentilo, hexilo, 4-metilpentilo, 2-metilpropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, feniletilo, fenilpropilo, fenilbutilo, (d)-mentilo, (1)-metilo, 1-adamantilo, 2-adamantilo, 1-indanilo, 2-indanilo, bornilo, 3-tetrahidrofurano, bencilo, α-metilbencilo, 4-clorobencilo, 4-fluorobencilo, 4-metilbencilo, 4-(2-propil)bencilo y 4-trifluorometilbencilo. Los grupos R¹ más preferidos incluyen etilo y bencilo.

La azidolactona III puede obtenerse mediante el conjugado o mediante la adición de Michael de un grupo N₃ a II de acuerdo con métodos que son generalmente conocidos en la técnica para compuestos análogos (véase S.J. Miller *et al.*, 1999, Org. Lett., 1(7), 1107). Por ejemplo, III puede formarse añadiendo II a una solución premezclada de N₃-Y y un catalizador ácido en un disolvente adecuado, seguido de la adición de una base de Lewis. La azida puede ser cualquier azida nucleófila que se sabe en la técnica que es adecuada. Ejemplos de tales azidas incluyen sales alcalinas o alcalinotérreas de azida tal como NaN₃ o LiN₃, azida de tetraalquilamonio, azidotriaril-, azidotriaril-, azidoalquilidialil- o azidodialquilalil-silanos tal como azidotrimetilsililo, azidotrifenisililo, o azidodifenilmetilsililo, o los azidotriaquil-estaño como azidotrimetilestaño o azidotributilestaño.

Cuando N₃-Y es un azidosililo trisustituido como azidotrimetilsililo, pueden usarse las siguientes condiciones y reactivos. Catalizadores ácidos adecuados incluyen ácidos carboxílicos tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propanoico, y ácido benzoico, y ácidos carboxílicos halogenados tal como ácido trifluoroacético y ácido tricloroacético, y ácidos de Lewis tal como BF₃·OEt₂, tricloruro de aluminio, cloruro de cinc y tricloruro de titanio. Ácido acético y BF₃·OEt₂ son ácidos preferidos. Disolventes adecuados incluyen disolventes volátiles tal como tetrahidrofurano, DME, éter dietílico, metil-ter-butil-cetona o dioxano; hidrocarburos aromáticos tal como benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos halogenados tal como cloroformo, tetracloruro de carbono, diclorometano o dicloroetano. Un disolvente preferido es diclorometano. La base de Lewis sólo necesita estar presente en una cantidad catalítica. Bases de Lewis adecuadas incluyen aminas alifáticas terciarias tal como trietilamina, diisopropilamina, 1,8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN); bases heteroaromáticas tal como N-alquilimidazol (que pueden unirse a una resina) o una piridina. Una base preferida es DBU. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a 100°C, preferiblemente entre aproximadamente 0°C a 40°C, y lo más preferiblemente entre 20°C y 40°C. La concentración de II estará en el intervalo de aproximadamente 0,01 M a 10 M, preferiblemente entre aproximadamente 0,1 M y 1,0 M. Las cantidades de reactivo N₃-Y tal como el azidotrimetilsililo y el ácido de Lewis estarán cada uno, generalmente, en el intervalo de aproximadamente 1,0 a 10 equivalentes por equivalente de II.

Las anteriores condiciones y reactivos para transformar II en III pueden variar dependiendo de la naturaleza de N₃-Y. Cuando N₃-Y es una azida donde el contraión es un metal alcalino o alcalinotérreo tal como litio, sodio, bario o calcio, pueden usarse las siguientes condiciones y reactivos. La cantidad de azida estará de nuevo en el intervalo de aproximadamente 1,0 a 10,0 equivalentes. La temperatura de reacción será como se ha descrito para azidotrimetilsililo. Ácidos adecuados incluyen ácido fórmico, ácido acético, ácido benzoico y ácidos tamponados tal como bisulfato de tetrabutilamonio, cloruro amónico, acetato de amonio y formiato de amonio. Ácidos preferidos son ácido acético, bisulfato de tetrabutilamonio y cloruro amónico. La cantidad de ácido estará generalmente en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10,0 equivalentes. Disolventes adecuados incluyen disolventes orgánicos apróticos tal como acetona, N-metilpirrolidona, tetrahidrofurano (THF), dioxano, dimetoxietano (DME), dimetilformamida (DMF) y los hidrocarburos halogenados descritos anteriormente.

Cuando N₃-Y es HN₃, se prefiere que pueda usarse un exceso de azida, generalmente aproximadamente 5 a 25 equivalentes de azida por equivalente de butenolactona II (véase Lakschmipathi *et al.*, 1997, Tetrahedron Lett., 38(14), 2551). Sólo se requiere una cantidad catalítica de la base, generalmente en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 0,25 equivalentes, preferentemente al menos aproximadamente 0,10 equivalentes. Las bases adecuadas incluyen bases de aminas terciarias tal como trietilamina, diisopropilamina, DBU, DBN o N-heterociclos aromáticos como piridina, las alquilpiridina y N-alquilimidazol (que puede unirse a resina), preferiblemente trietilamina. Disolventes adecuados incluyen hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno o xileno, preferiblemente tolueno. La temperatura de reacción estará generalmente en el intervalo de aproximadamente 20°C a aproximadamente 110°C, preferiblemente de aproximadamente 70°C a aproximadamente 90°C.

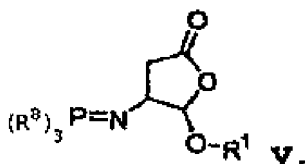
Cuando N₃-Y es Et₂AlN₃, se prefiere usar aproximadamente 1,0 a 3,0 equivalentes de azida por equivalente de butenolactona II (Chung *et al.*, 1998, Bull. Korean Chem. Soc., 9, 269). Disolventes adecuados incluyen disolventes orgánicos apróticos tales como éter dietílico, metil-ter-butil-éter, dioxano, tetrahidrofurano, hexano, benceno, y to-

lueno que es el disolvente preferido. La temperatura de reacción estará en el intervalo de aproximadamente -20°C a aproximadamente 40°C, preferiblemente aproximadamente 20°C a aproximadamente 40°C.

La azidolactona III puede transformarse en la correspondiente aminolactona IV por hidrogenación o por una reacción con trifenilfosfina. La hidrogenación es más adecuada cuando R¹ es un grupo que es estable en las condiciones de hidrogenación tal como un grupo alquilo. Pueden usarse condiciones de hidrogenación estándar tal como usar gas hidrógeno a 1-4 atmósferas de presión. Alternativamente, el hidrógeno puede ser generado *in situ* por métodos conocidos, tal como a partir de formiato de amonio en condiciones de transferencia de fase.

Las azidolactonas III que contienen bencílico y otros grupos R¹ que no son estables para hidrogenación pueden ser reducidas a aminolactona IV con trifenilfosfina por medio de la conocida reacción de Staudinger. Reactivos reductores similares incluyen trimetil-, trietil-, o tributil-fosfina, o una alquil-difenilfosfinita tal como metil- o etil-difenilfosfinita. Para esta reducción, disolventes adecuados incluyen disolventes orgánicos acuosos tal como THF, dioxano, acetoni-trilo, acetona y DMF que contienen aproximadamente 1% a 50% de agua, preferiblemente aproximadamente 5% a 10% de agua. Un disolvente orgánico preferido es THF. La temperatura de reacción puede estar en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 60°C, preferiblemente entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 40°C.

Alternativamente, la azidolactona III puede ser tratada con trifenilfosfina o un agente reductor similar en condiciones anhidras para proporcionar el iminofosforano V, que es un intermedio útil:



Por tanto, una realización del Método A prosigue a través del intermedio V y otra realización del Método A prosigue a través del intermedio IV.

La aminolactona IV, obtenida como se ha descrito anteriormente, puede usarse con o sin aislamiento de la mezcla de reacción. El profármaco I inhibidor de caspasa deseado se deriva de IV uniendo el apropiado resto P₂, P₂-P₃ o P₂-P₄. Un acoplamiento de IV con un resto de este tipo puede ser realizado usando el ácido carboxílico correspondiente, o un equivalente reactivo del mismo, en condiciones de formación de enlace o de acoplamiento amida estándar. Una reacción de acoplamiento típica incluye un disolvente adecuado, IV en una concentración que oscila desde aproximadamente 0,01 a 10 M, preferiblemente aproximadamente 0,1 a 1,0 M, el ácido carboxílico requerido, una base y un reactivo de acoplamiento peptídico.

Si IV se usa sin aislamiento, el acoplamiento puede realizarse *in situ* en el disolvente de la mezcla de reacción usada en la preparación de IV, o en un disolvente diferente. A esta mezcla de reacción, puede añadirse el ácido carboxílico requerido y la reacción mantenerse a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0° a 100°C, preferiblemente entre aproximadamente 20° y 40°C. La base y el reactivo de acoplamiento peptídico se añaden entonces a la mezcla, que se mantiene a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0° a 60°C, preferiblemente entre aproximadamente 20°C y 40°C. La base es típicamente una base de amina terciaria, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, DBU, DBN, N-metilimidazol, preferiblemente trietilamina o diisopropiletilamina. La cantidad de base usada es, generalmente, de hasta aproximadamente 20 equivalentes por equivalente de IV, preferiblemente al menos aproximadamente 3 equivalentes de base. Ejemplos de reactivos de acoplamiento peptídico incluyen DCC (diciclohexilcarbodiimida), DIC (diisopropilcarbodiimida), di-p-toluoilcarbodiimida, BDP (dietilfosfato de 1-benzotriazol-(1-ciclohexil-3-(2-morfoliniletil)carbodiimida), EDC (hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil-3-etil-carbodiimida), fluoruro cianúrico, cloruro cianúrico, TFFH (hexafluorofosfato de tetrametilfluoroformamidinio), DPPA (difenilfosforazidato), BOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio), HBTU (hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio), TBTU (tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio), TSTU (tetrafluoroborato de O-(N-succinimidinil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio), HATU (N-óxido-hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)-1-H-1,2,3-triazolo[4.5.6]-piridin-1-ilmetil]-N-metil-metanaminio), BOP-C1 (cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico), PyBOP (tetrafluorofosfato de (1-H-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)-tris(pirrolidino)fosfonio), BrOP (hexafluorofosfato de bromo-tris(dimetilamino)fosfonio), DEPBT (3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona), PyBrOP (hexafluorofosfato de bromo-tris(pirrolidino)fosfonio), EDC, HOAT, BOP-C1 y PyBrOP son los reactivos de acoplamiento peptídico preferidos. La cantidad de agente de acoplamiento peptídico está en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10,0 equivalentes. Los reactivos opcionales que pueden usarse en la reacción de formación de enlace amídico incluyen DMAP (4-dimetilaminopiridina) o reactivos con éster activo, tal como HOBT (1-hidroxibenzotriazol), HOAT (hidroxiazabenzotriazol), HOSu (hidroxisuccinimida), HONB (endo-N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboxamida), en cantidades que oscilan desde aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10,0 equivalentes.

Alternativamente, se puede tratar cualquier IV o V con un equivalente reactivo de ácido carboxílico R^2COOH , tal como P_2- , P_2-P_3- o $P_2-P_3-P_4-C(=O)X$, donde $C(=O)X$ es un grupo que es más reactivo que el $COOH$ en la reacción de acoplamiento. Ejemplos de grupos $-C(=O)X$ incluyen grupos donde X es Cl, F, $OC(=O)R$ (R = alifático o arilo), SH, SR, SAr o SeAr. Cuando V es intermedio, más que el IV, se prefiere que el fluoruro de ácido (X es F) se use en la reacción de acoplamiento. En la técnica se conocen las condiciones adecuadas para usar estos equivalentes de reactivos.

Se conocen varios grupos químicos que pueden usarse como la porción P_3-P_2- del profármaco de ICE o inhibidor de caspasa. Los grupos P_3-P_2- se muestran en la Tabla 2 como parte de un resto $P_4-P_3-P_2-$.

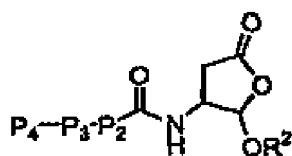
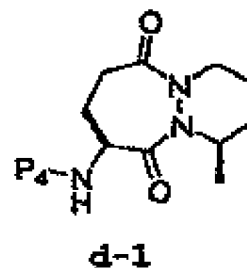
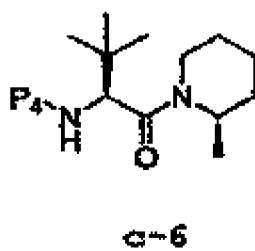
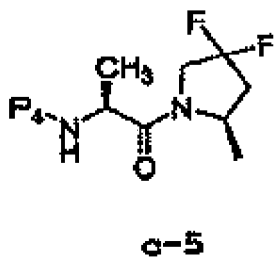
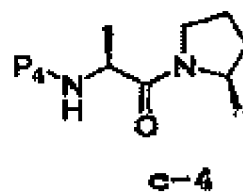
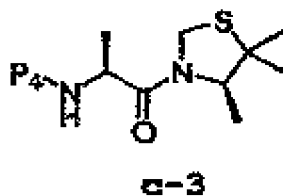
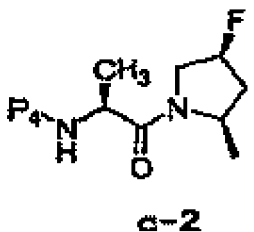
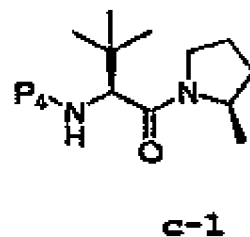
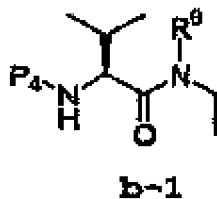
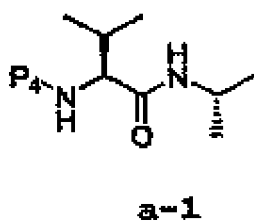
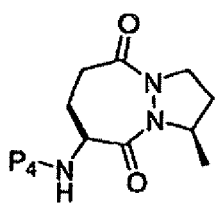


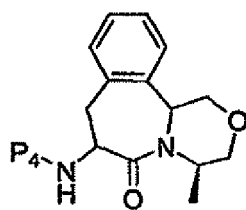
TABLA 2

Grupos $P_4-P_3-P_2-$

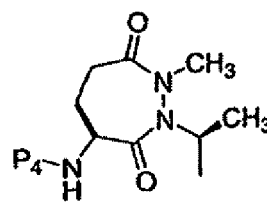




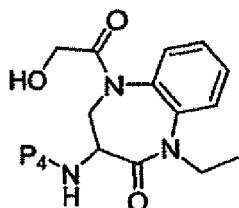
d-2



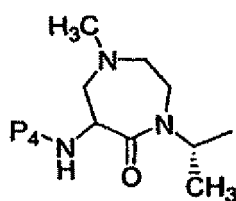
e-1



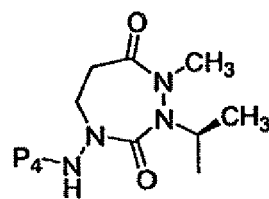
f-1



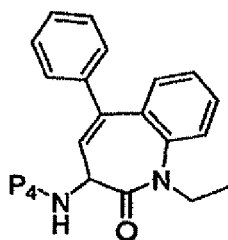
g-1



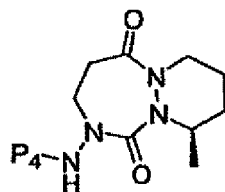
h-1



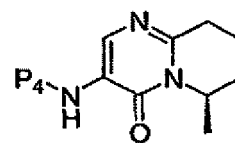
i-1



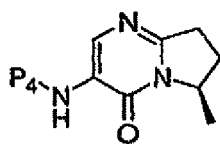
j-1



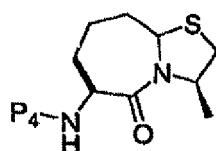
k-1



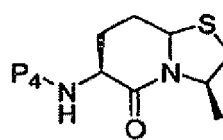
l-1



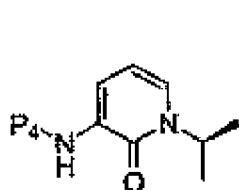
l-2



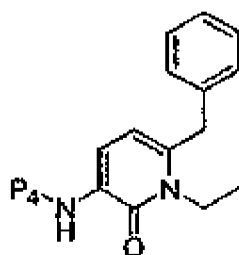
m-1



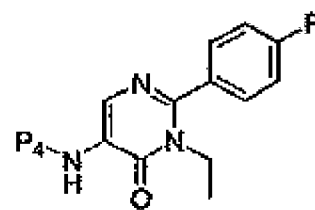
m-2



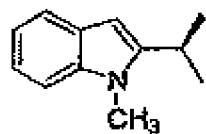
o-1



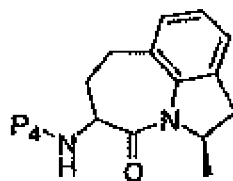
o-2



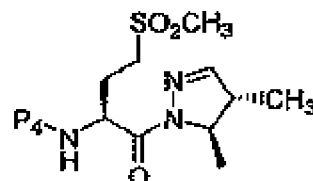
o-3



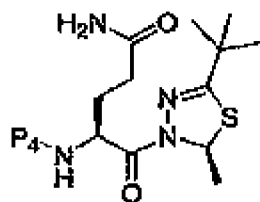
p-1



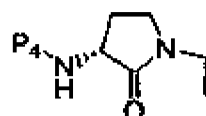
q-1



r-1



r-2



n-1

donde R⁶ es un bencilo opcionalmente sustituido como se describe más abajo o 2-indanilo, y el resto P₄ está representado por R-T-, donde R-T es R-CO, ROC=O, RNHC=O, RC(O)C=O, o RSO₂. Grupos R preferidos de P₄ se muestran en la Tabla 3.

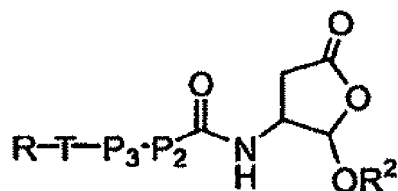
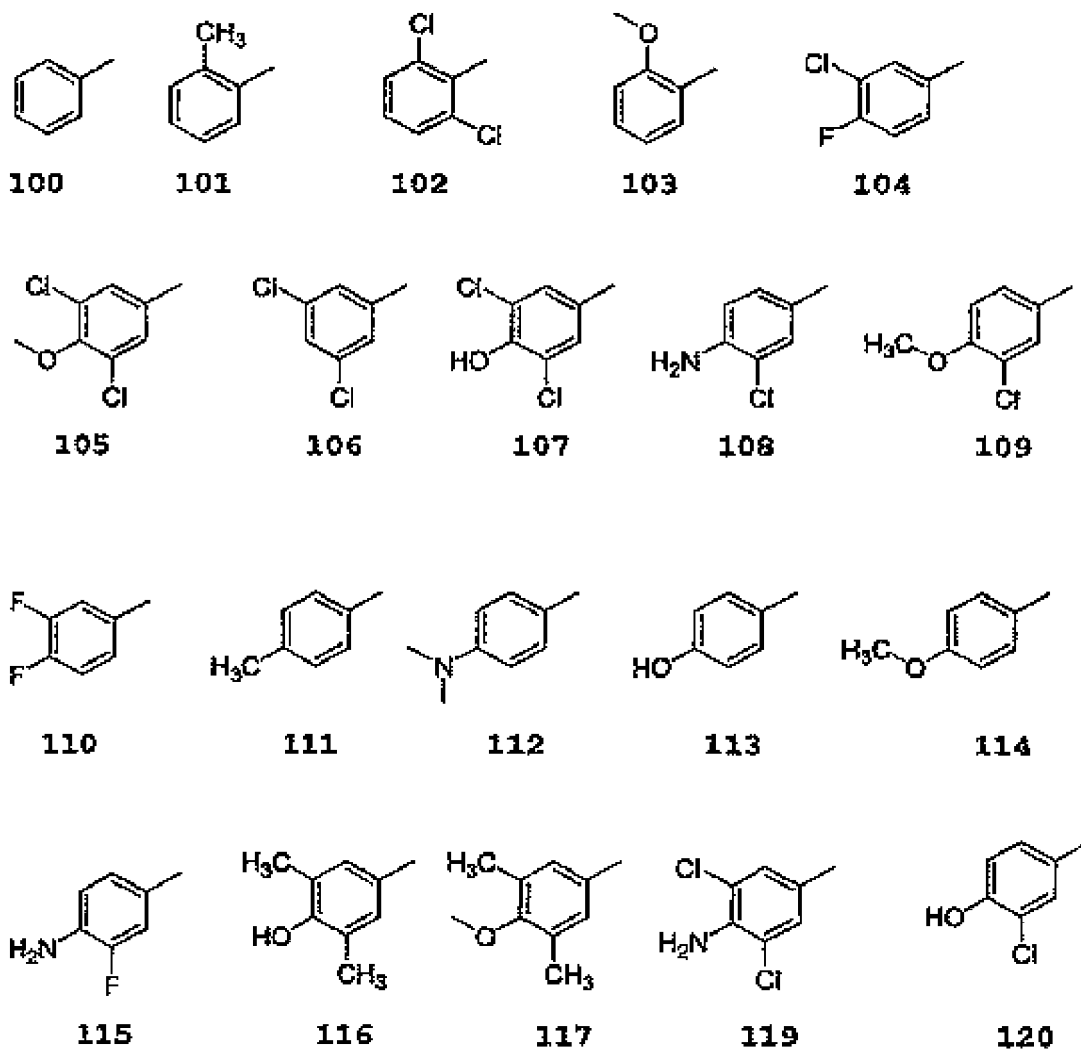
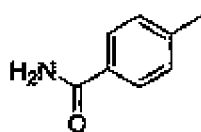


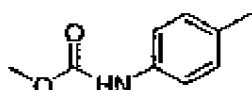
TABLA 3

Grupos R de P₄ preferidos

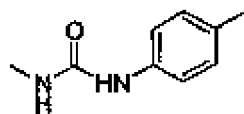




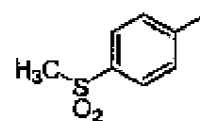
121



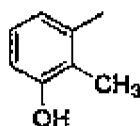
122



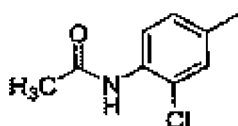
123



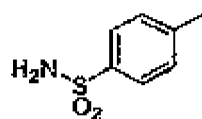
124



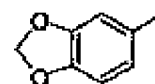
125



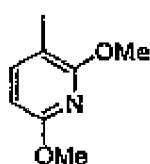
126



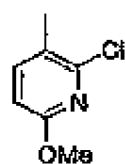
127



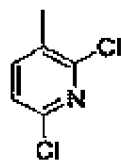
128



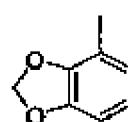
129



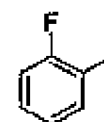
130



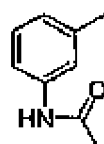
131



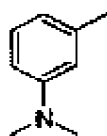
132



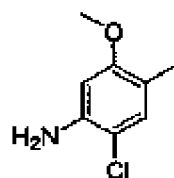
133



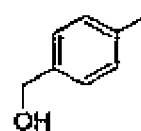
134



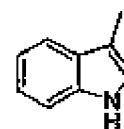
135



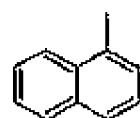
136



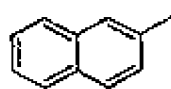
137



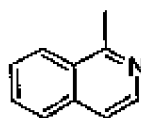
138



139



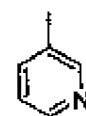
140



141

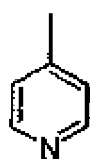


142



143

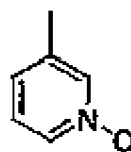
Alquilo C₁₋₁₂



144



145

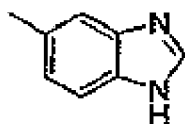


146

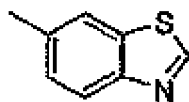


147

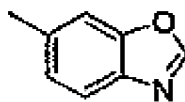
148



149



150



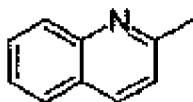
151



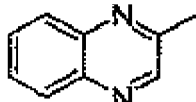
152



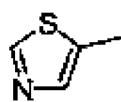
153



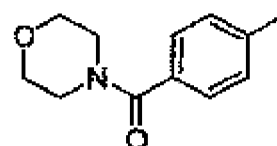
154



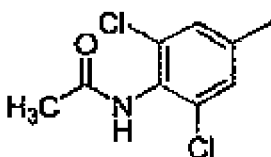
155



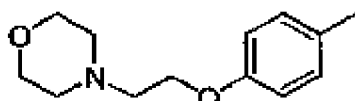
156



157



158

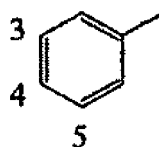


159



160

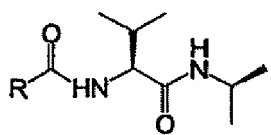
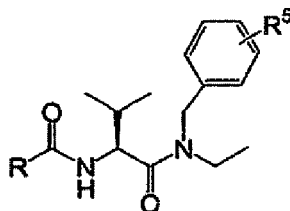
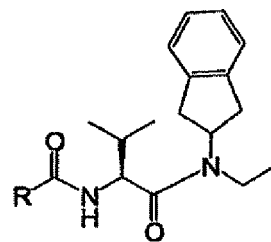
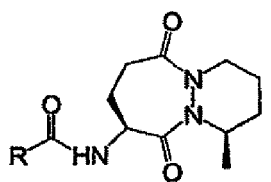
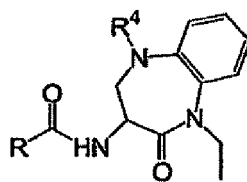
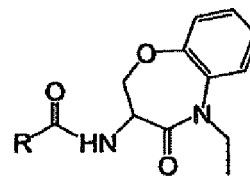
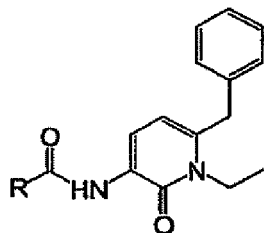
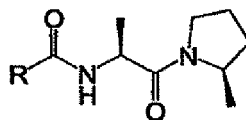
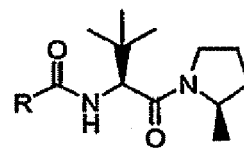
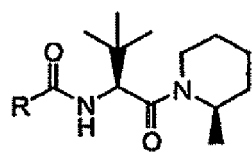
Más preferiblemente, R-T- es R-CO donde R es 1-naftilo, 2-naftilo, 1-isoquinolinilo, o



donde las posiciones 3 y 5 de R están sustituidas independientemente y opcionalmente por halógeno, preferiblemente cloro, o alquilo C₁₋₃, y la posición 4 es opcionalmente sustituida por amino, acetamido, hidroxilo o metoxi.

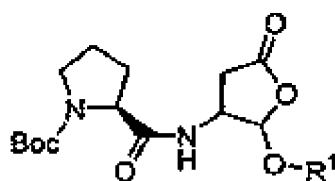
Los grupos P₄-P₃-P₂- más preferidos se muestran en la Tabla 4.

TABLA 4

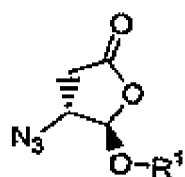
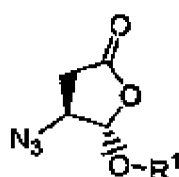
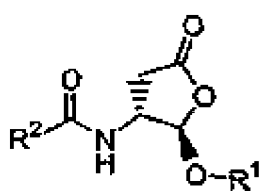
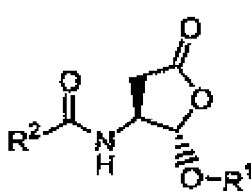
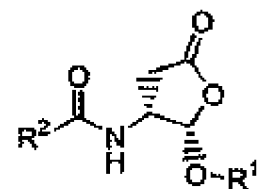
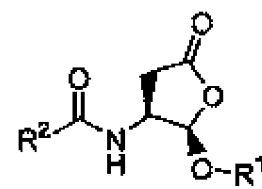
Grupos P₄-P₃-P₂- más preferidos**a-1a****b-1a****b-1b****d-1a****g-1a****g-2a****o-2a****c-7a****c-1a****c-6a**

en donde R es, refiriéndonos a la Tabla 3, uno de los siguientes grupos: 100, 105, 107, 108, 114, 117, 119, 126, 136, 139, 140 y 141.

En la unión del resto P₄-P₃-P₂, o una porción del mismo, el resto puede unirse en una pieza como se ha descrito anteriormente o pueden añadirse subunidades del resto en una manera secuencial. Por ejemplo, prolina protegida con BOC puede acoplarse a IV para proporcionar VI.

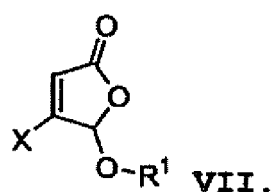
**VI**

Después de eliminar el grupo Boc, un resto P_3 o P_3-P_4 puede unirse por alquilación o acilación del nitrógeno de la prolina.

**(4R, 5R) -IIIa****(4S, 5S) -IIIb****Ia****Ib****Ic****Id**

La reacción de N_3 -Y con el racémico II produce, generalmente, los antiisómeros IIIa y IIIb, mostrados anteriormente. Estos pueden transformarse mediante el presente procedimiento en los antiproduitos Ia y Ib. En muchos casos R^2 será un fragmento quiral y Ia y Ib serán diastereómeros. Para separar los diastereómeros, se puede usar cromatografía y/o cristalización, dependiendo de la naturaleza de R^1 y R^2 . La epimerización de Ia o de Ib proporciona los isómeros syn Ic o Id, respectivamente. La reacción de epimerización se realiza en presencia de un ácido prótico o de un ácido de Lewis (solicitud de patente francesa 97/08932). Ácidos de Lewis adecuados incluyen cloruro férrico, tetracloruro de titanio, tricloruro de boro, trifluoruro de boro y tetracloruro de estaño y ácidos protonados adecuados incluyen ácidos orgánicos tales como ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético y ácido paratoluensulfónico y ácidos minerales tales como ácido hidrocórico y ácido sulfúrico.

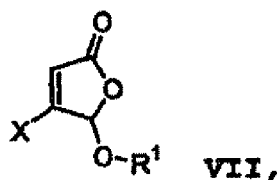
Otro método del presente proceso para fabricar un compuesto I prosigue a través de butenolactona VII donde X es cloro, bromo o yodo:

**VII.**

ES 2 347 133 T3

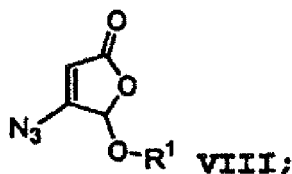
Una butenolactona de partida VII preferida es la bromofuranona ($X = \text{Br}$), que puede obtenerse de acuerdo con Escobar *et al.*, An. Quim., 1971, 67, 43. Este proceso, denominado aquí como Método B, comprende las etapas de:

(a) proporcionar una butenolactona VII:

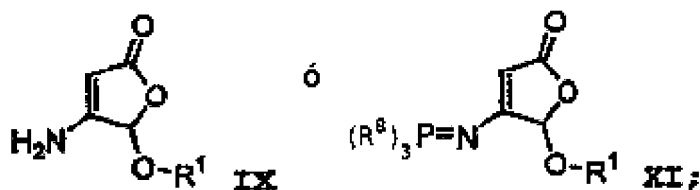


en donde R^1 es como se ha descrito anteriormente, y X es cloro, bromo o yodo;

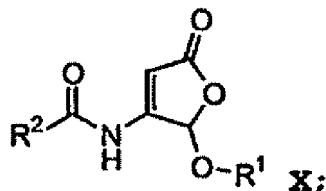
(b) tratar VII con una azida $N_3\text{-Y}$, donde Y es un grupo sililo o un contraión, para formar una azidobutenolactona VIII:



(c) transformar VIII en una aminobutenolactona IX o iminofosforano XI:



(d) acoplar IX u XI con $R^2\text{COOH}$, o un equivalente reactivo del mismo para formar X:



y

(e) reducir el doble enlace del anillo furanona en X para dar I. $R^2\text{COOH}$ es un radical orgánico, preferiblemente un ácido carboxílico $P_2\text{-}$, $P_2\text{-P}_3\text{-}$, o $P_2\text{-P}_4\text{-}$.

Será evidente que las etapas b-d del anterior proceso del Método B son análogas a las descritas en primer lugar con respecto al Método A, y pueden ser realizadas de una manera similar.

También dentro del alcance de esta invención, otra realización de la reacción de acoplamiento de la amina IX para formar I prosigue mediante la acilación del anión de IX usando un equivalente reactivo del ácido carboxílico, tal como P_2- , P_2-P_3- o $P_2-P_3-P_4-C(=O)X$, donde $C(=O)X$ es como se ha descrito anteriormente. El anión de IX es primero generado por el tratamiento de IX en un disolvente con cualquier base adecuada. Ejemplos de disolventes que pueden ser usados incluyen disolventes volátiles tal como THF, DME, dioxano, éter dietílico, metil-ter-butil-éter, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, tetracloruro de carbono, dicloroetano; u otros disolventes orgánicos, tales como acetonitrilo. Disolventes preferidos incluyen THF, DME, tolueno o diclorometano. Bases adecuadas para generar el anión incluyen bases orgánicas tales como un hidruro de metal alcalino, un ter-butóxido de metal alcalino, un alquil-litio o aril-litio, tal como metil-, butil-, o fenil-litio; una amida de metal alcalino, tal como bis(trimetilsilil)amida de litio, de sodio o de potasio, diisopropilamida o tetrametilpiperidina. Las bases preferidas incluyen bis(trimetilsilil)amida, diisopropilamida de litio o tetrametilpiperidina de litio. El anión de IX es tratado con el ácido carboxílico equivalente a una temperatura de reacción que pueda estar en el intervalo de aproximadamente -78°C a 120°C , preferiblemente entre aproximadamente 0°C a 60°C .

La azidobutenolactona VIII puede obtenerse a partir de VII por desplazamiento de su sustituyente X con una azida. Para la reacción de VII donde su sustituyente X es bromo, VII se trata preferiblemente con una sal de alcalino o de alcalinotérreo de azida, tal como NaN_3 o LiN_3 . Una siliazida ($\text{N}_3\text{-Y}$ donde Y es un grupo sililo como se ha descrito anteriormente) puede usarse en presencia de un reactivo fluoruro, tal como fluoruro de tetrabutilamonio, fluoruro de cesio, fluoruro de potasio, fluoruro de sodio o similar, para generar el anión de azida nucleófilo. Disolventes adecuados incluyen disolventes orgánicos no protonados, como acetona, NMP, MEK, THF, DME y dioxano, e hidrocarburos halogenados como cloroformo, tetracloruro de carbono, diclorometano y dicloroetano. La reacción se lleva a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a 100°C , preferiblemente entre aproximadamente 20°C y 40°C .

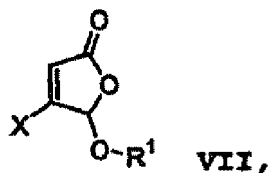
La reducción del doble enlace del anillo de furanona en X para dar I puede realizarse con un agente reductor de hidruro, especialmente un borohidruro. Ejemplos de tales borohidruros incluyen borohidruro de sodio o de litio, triacetoxiborohidruro de sodio o de litio, cianoborohidruro de sodio o de litio, cianoborohidruro de tetrabutilamonio, trietilborohidruro de sodio o de litio, preferiblemente cianoborohidruro de sodio. Típicamente, la mezcla de reacción se ajusta para que sea suavemente ácida, preferiblemente a un pH entre 3,0 y 6,0 con ácidos como HCl, HBr, ácido acético, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, tricloruro de aluminio, cloruro de cinc, o tetracloruro de titanio. Opcionalmente, la reacción puede ser tamponada con 1,0-5,0 equivalentes de acetato de sodio. Opcionalmente, la reacción puede ser catalizada por la adición de 1-5% de CoCl_2 /semicorrina, ZnCl_2 , o 1-2 equivalentes de clorotrimetilsilano. Se conocen agentes reductores de hidruro quiral se conocen tal como R-Alpine Hydride® o S-Alpine Hydride® (hidruro de B-isopinocanfeil-9-bora-biciclo[3.3.1]nonilo de litio para proporcionar reducción asimétrica.

La reducción del doble enlace del anillo en X para dar I puede también realizarse por hidrogenación. Esto es útil cuando R^1 es estable en las condiciones de hidrogenación, tal como cuando R^1 es alquilo. Las condiciones de hidrogenación típicas incluyen gas hidrógeno a una presión en el intervalo de aproximadamente una a 100 atmósferas, normalmente entre aproximadamente 15 a 70 atmósferas, y un catalizador presente en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 0,5 equivalentes por equivalente de X. Catalizadores adecuados incluyen Pd/C, $\text{Pd}(\text{OH})_2$, PdO, Pt/C, PtO_2 , preferentemente Pt/C o Pd/C. Disolventes adecuados incluyen acetato de etilo, alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, volátiles como THF, DME, dioxano, preferentemente etanol o THF. Cuando R^1 es alquilo o aralquilo, tal como bencilo, para la reducción estereoselectiva se prefiere un catalizador de rodio (I) o de rutenio (II). Tal catalizador se forma por reacción del metal en forma de uno de sus diversos complejos con formas quirales de ligandos tales como metil-DuPHOS o etil-DuPHOS (1,1-bis-2,5-dialquilfosfolan)benceno), DIOP (2,3-O-isopropiliden-2,3-dihidroxi-1,4-bis(difenilfosfino)butano), BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil), CHIRAPHOS (bis(difenilfosfino)butano), BPPM (N-t-butoxicarbonil-2-(difenilfosfino)-metil-4-(difenilfosfino)pirrolidina), BPPFA (N,N'-dimetil-1-[1',2-bis(difenilfosfino)-ferrocenil]etilamina), DEGPPOS (N-bencil-3,4-bis(difenilfosfino)pirrolidina), o alquil-BPE (bifosfolanoetano). En la técnica se conocen otros muchos ligandos adecuados. Los catalizadores preferidos son trifluorometanosulfonato de 1,2-bis(2,5-dialquil-fosfolano)bencen(ciclooctadien)rodio (I), donde el alquilo es un grupo alquilo de 1-8 carbonos de cadena lineal o ramificada, opcionalmente sustituido con un hidrocarburo aromático como fenilo. El uso del isómero (R,R) de estos ligandos conducirá a la configuración-(S) del carbono α -amino en el producto y el uso del isómero (S,S) conducirá a la configuración-(R). Disolventes adecuados incluyen acetato de etilo, alcoholes, tales como metanol, etanol o isopropanol, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno o xileno, éteres tales como THF, DME o dioxano. Disolventes preferidos son tolueno o metanol. La concentración de reacción de X estará típicamente en el intervalo de aproximadamente 0,01 M a 1,0 M, preferiblemente aproximadamente 0,1 M a 1,0 M. La temperatura de reacción está normalmente en el intervalo de aproximadamente 0°C a 60°C , preferiblemente entre aproximadamente 20°C y 40°C (para el uso de catalizadores de rodio véanse: G. Zhu, Z. Chen, X. Zhang; J. Org. Chem. (1999) 64, 6907-6910; M.J. Burk, J.G. Allen, W.F. Kiesman; J. Amer. Chem. Soc., (1998), 120, 657-663; M.J. Burk, J.E. Feaster, W.A. Nugent, R.L. Harlow; J. Amer. Chem. Soc., (1993), 115, 10125-10138; para el uso de catalizadores de rutenio véanse: J.M. Brown, M. Rose, F.I. Knight, A. Wienand; Recl Trav Chim Holanda (1995), 114, 242-251; M. Saburi, M. Ohnuki, M. Ogasawara, T. Takahashi, Y. Uchida; Tetrahedron Lett. (1992), 33, 5783-5786; U Matteoli, V. Beghetto, A. Scrivanti; J Molecular Catalysis A: Chemical 140 (1999) 131-137.

ES 2 347 133 T3

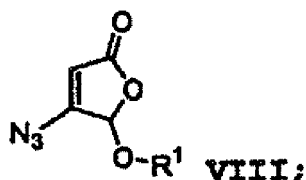
El Método B anterior describe una secuencia en la que la aminobutenolactona IX se acopla primero a un resto P_x o P_{x-y} de caspasa y después se reduce el doble enlace del anillo. Alternativamente, la reducción y acoplamiento puede realizarse en orden inverso (Método C). El Método C del presente proceso comprende las etapas de:

(a) proporcionar una butenolactona VII:

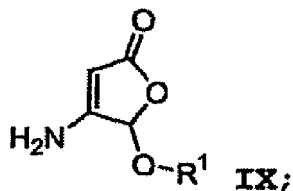


en donde R^1 es como se ha descrito anteriormente, y X es cloro, bromo o yodo;

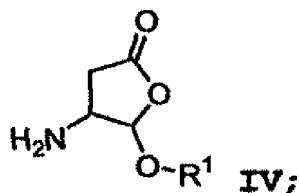
(b) tratar VII con una azida N_3 -Y, donde Y es un grupo sililo o un contraión, para formar una azidobutenolactona VIII:



(c) transformar VIII en una aminobutenolactona IX:



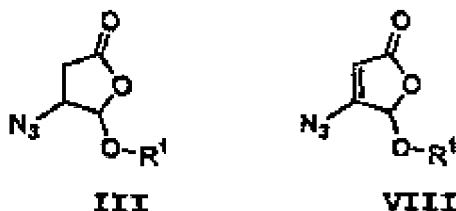
(d) reducir el doble enlace del anillo de IX para proporcionar la aminolactona IV:



y

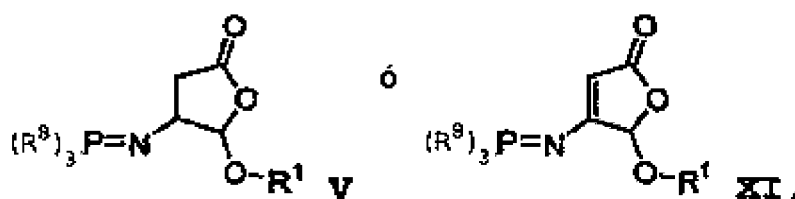
(e) acoplar IV con un ácido orgánico R^2COOH , o equivalente reactivo del mismo, para formar I, donde R^2COOH es preferiblemente un ácido carboxílico P_2 -, P_2 - P_3 -, o P_2 - P_4 . En el Método C, las etapas (a)-(c) son iguales que las etapas correspondientes en el Método B, y las etapas (d) y (e) son iguales que las etapas correspondientes en el Método A. Por tanto, el Método C puede ser llevado a cabo de una manera similar con respecto a las etapas correspondientes.

Dentro del alcance de esta invención están ciertos intermediarios descritos aquí que son útiles en la preparación de inhibidores de caspasa y profármacos de los mismos. Por tanto, un aspecto de esta invención se refiere a compuestos de fórmula III u VIII:



en donde R¹ se selecciona de un grupo alifático, grupo aralquilo o grupo arilo opcionalmente sustituidos. Ejemplos de R¹ incluyen metilo, etilo, propilo, 2-propilo, butilo, pentilo, hexilo, 4-metilpentilo, 2-metilpropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, feniletilo, fenilpropilo, fenilbutilo, (d)-mentilo, (1)-mentilo, 1-adamantilo, 2-adamantilo, 1-indanilo, 2-indanilo, bornilo, 3-tetrahidrofuranilo, bencilo, α -metilbencilo, 4-clorobencilo, 4-fluorobencilo, 4-metilbencilo, 4-(2-propil)bencilo, o 4-trifluorometilbencilo. Particularmente útiles son III y VIII donde R¹ es bencilo o un alquilo C₁₋₆ tal como etilo.

Otro aspecto de esta invención se refiere a compuestos de fórmula



en donde R¹ se selecciona de un grupo alifático, grupo aralquilo o grupo arilo opcionalmente sustituidos y, en particular, los grupos R¹ descritos anteriormente.

Para que esta invención sea entendida más completamente, se exponen los siguientes ejemplos preparativos. Estos ejemplos sólo tienen el propósito de ilustrar y, de ninguna manera, deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención.

Ejemplos de Síntesis

Ejemplo 1

Preparación de 4-azido-5-etoxi-dihidrofuran-2-ona (III, R¹=Et)

Este procedimiento se lleva a cabo de una manera similar al descrito por D.J. Guerin *et al.*, Org. Lett. (1999), 1, 1107-1109. A una solución de azidotrimetilsilano (25,8 ml, 0,32 mol) en diclorometano (400 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno se añadió ácido acético (18,1 ml, 0,32 mol) y la reacción se agitó durante 20 min. Se añadió 5-etoxi-5H-furan-2-ona (II, R¹=Et) (8,10 g, 0,063 mol) gota a gota, seguido de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,9 ml, 0,013 mol). La reacción se agitó durante 24 h, se lavó con bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂) eluida con acetato de etilo/hexanos 1:9 dio 4-azido-5-etoxi-dihidrofuran-2-ona (7,85 g, rendimiento del 73%) en forma de un aceite incoloro.

¹H-NMR (Resonancia Magnética Nuclear) (500 MHz, CDCl₃) δ 5,17 (s, 1H), 4,00 (dd, J=7,0, 1,0 Hz, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 2,77 (dd, J=17,0, 6,0 Hz, 1H), 2,32 (dd, J=8,0, 2,2 Hz, 1H), 1,08 (t, J=7,1 Hz, 1,5H), 1,07 (t, J=7,1 Hz, 1,5H) ppm.

De una forma similar a la descrita anteriormente, excepto que se parte de 5-benciloxi-5H-furan-2-ona (II, R¹=Bn), 4-azido-5-benciloxi-dihidrofuran-2-ona (III, R¹=Bn) se preparó como un sólido de color blanco, 1,62 g (rendimiento del 72%). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,19 (m, 5H), 5,25 (s, 1H), 4,71 (d, J=11,5 Hz, 1H), 4,48 (d, J=11,4 Hz, 1H), 4,07 (dd, J=6,9, 0,9 Hz, 1H), 2,82 (ddd, J=18,1, 7,1, 1,0 Hz, 1H), 2,36 (ddd, J=18,1, 4,3, 1,4 Hz, 1H), ppm.

ES 2 347 133 T3

Ejemplo 2

Preparación de 4-[(trifenilfosforaniliden)-amino]-5-etoxi-dihidrofuran-2-ona (V, R¹=Et)

- 5 Una solución de 4-azido-5-etoxi-dihidrofuran-2-ona (0,05 g, 0,29 mmol) y trifenilfosfina (0,078 g, 0,29 mmol) en tolueno (5 ml) se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 5 h. El disolvente se evaporó para dar 4-[(trifenilfosforaniliden)-amino]-5-etoxi-dihidrofuran-2-ona (0,12 g, rendimiento del 100%) como un sólido ceroso de color blancuzco. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,50 (m, 6H), 7,40 (m, 3H), 7,33 (m, 6H), 5,08 (d, J=3,1 Hz, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 2,50 (dd, J=17,1, 5,9 Hz, 1H), 2,27 (dd, J=17,1, 5,9 Hz, 1H), 0,91 (t, J=7,0 Hz, 3H) ppm.

Ejemplo 3

- 15 *Preparación de ter-butil-éster (I, R¹=Et) del ácido (R)-2-(2-etoxi-5-oxo-tetrahidrofuran-3-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico*

Método 1

- 20 *A partir de 4-azido-5-etoxi-dihidrofuran-2-ona a través de hidrogenación*

- Una mezcla de 4-azido-5-etoxi-dihidrofuran-2-ona (1,06 g, 6,2 mmol), 1-ter-butil-éster del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (1,33 g, 6,2 mmol), y 10% paladio sobre carbono (0,50 g) en acetato de etilo previamente desgasificado con N₂ (50 ml) se agitó bajo 1 atm de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con diclorometano, se filtró (Celite) y se evaporó. La mezcla en bruto se disolvió en diclorometano (100 ml), se trató con diisopropiletilamina (5,4 ml, 30,8 mmol), EDC (1,48 g, 7,71 mmol), y HOBT (1,04 g, 7,71 mmol) y se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 24 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bisulfato sódico al 10%, bicarbonato sódico saturado, y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂) eluída con acetato de etilo:hexanos 1:1 dio ter-butil-éster del ácido (R)-2-(2-etoxi-5-oxo-tetrahidrofuran-3-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico (1,19 g, rendimiento del 56%) como un aceite muy viscoso de color amarillo pálido. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,61 (br, 0,6H), 5,29 (s, 0,6H), 5,25 (br s, 0,4H), 4,29 (br, 1,2H), 4,20 (br s, 0,8H), 3,78 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,34 (br, 1,4H), 3,25 (br, 0,6H), 2,94 (br dd, J=14,9, 3,8 Hz, 1H), 2,31 (dd, J=18,0, 1,4 Hz, 1H), 2,1-2,3 (br, 1H), 1,82 (br s, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,17 (m, 3H) ppm.

- 35 MS (ES⁺): m/e=343 (M+H).

Método 2

- 40 *A partir de 4-[(trifenilfosforaniliden)amino]-5-etoxi-dihidrofuran-2-ona*

- Una solución de 1-ter-butil-éster del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (0,11 g, 0,5 mmol), diisopropiletilamina (0,18 ml, 1,0 mmol) y hexafluorofosfato de tetrametilfluoroformadino (TFFH) (0,13 g, 0,5 mmol) en diclorometano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 3 h. Se añadió una solución de 4-[(trifenilfosforaniliden)amino]-5-etoxi-dihidrofuran-2-ona (0,20 g, 0,5 mmol) en diclorometano (3 ml) y la mezcla se agitó durante 24 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bisulfato sódico al 10%, bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂) eluída con acetato de etilo:hexanos 1:1 dio ter-butil-éster del ácido (R)-2-(2-etoxi-5-oxo-tetrahidrofuran-3-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico (0,11 g, rendimiento del 65%) como un aceite muy viscoso de color amarillo pálido.

- 50 *Método 3*

A partir de ter-butil-éster del ácido (R)-2-(2-etoxi-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico (X, R¹=Et) a través de hidrogenación

- 55 A una solución de ter-butil-éster del ácido (R)-2-(2-etoxi-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico (X, R¹=Et) (0,09 g, 0,27 mmol) en tolueno previamente desgasificado con N₂ (20 ml) en un reactor a alta presión en una bolsa para manipulación con guantes rellena de nitrógeno, se añadió trifluorometansulfonato de (-)-1,2-bis(2R,5R)-2,5-dietil-fosfolano)benzen-(ciclooctadien)rodio (I) (5-15 mg). El reactor se selló y se presurizó con hidrógeno (950 libras/pulgada², 65 atm) y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 d (días). El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂) eluída con metanol:diclorometano 1,5:98,5 para dar ter-butil-éster del ácido (R)-2-(2-etoxi-5-oxo-tetrahidrofuran-3-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico (0,092 g, rendimiento cuántico) en forma de un aceite incoloro. HPLC quiral (columna chiralpak-AD, eluída con etanol:hexanos 1:9):isómero Ib-35,4%, isómero Id-56,4%, (mezcla de isómeros Ia y Ic)-8,2%. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (br s, 0,25H), 7,40 (br s, 0,25H), 6,5 (br m, 0,25H), 5,38 (d, J=5 Hz, 0,5H), 5,27 (s, 0,5H), 4,65 (br, 0,5H), 4,20 (br m, 1,5H), 3,85 (m, 0,5H), 3,77 (m, 0,5H), 3,57 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,95 (m, 0,5H), 2,80 (br m, 0,5H), 2,30 (br m, 2H), 1,85 (br s, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,20 (t, J=7 Hz, 1,5H), 1,15 (t, J=7 Hz, 1,5H) ppm.

Ejemplo 4

Preparación de ter-butil-éster del ácido (R)-2-(2-benciloxi-5-oxo-tetrahidrofuran-3-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico (I, R¹=Bn)

Una solución de ter-butil-éster del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (0,13 g, 0,6 mmol), 4-azido-5-benciloxi-dihidrofuran-2-ona (0,14 g, 0,6 mmol) y trifenilfosfina (0,28 g, 1,0 mmol) en tetrahidrofuran (5 ml) y agua (5 gotas) se agitó en nitrógeno durante 0,5 h a temperatura ambiente y durante 2 h a 65°C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con di-isopropiletilamina (0,52 ml, 5,0 mmol), EDC (0,15 g, 0,75 mmol) y HOBT (0,10 g, 0,75 mmol) y se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 20 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bisulfato sódico al 10%, bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂) eluida con acetato de etilo:hexanos 2:3 dio ter-butil-éster del ácido (R)-2-(2-benciloxi-5-oxo-tetrahidrofuran-3-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico (0,12 g, rendimiento del 49%) en forma de una resina pegajosa. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,63 (br d, J=7,6 Hz, 0,7H), 7,28 (m, 5H), 6,50 (br, 0,3H), 5,37 (br s, 0,5H), 5,33 (s, 0,5H), 4,77 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,56 (dd, J=11,6, 3,7 Hz, 1H), 4,37 (br s, 1H), 4,18 (br s, 1H), 3,32 (br s, 1,4H), 3,24 (br s, 0,6H), 2,97 (br d, J=11,6 Hz, 1H), 2,35 (dd, J=18,1, 1,7 Hz, 1H), 2,1-2,3 (br, 1H), 1,81 (br s, 3H), 1,58 (s, 9H) ppm. MS (ES+): m/e=405 (M+H).

De una manera similar, se preparó *ter-butiléster del ácido* [®]-2-(2-etoxi-5-oxo-tetrahidrofuran-3-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico (I, R¹=Et) (0,07 g, rendimiento del 7%).

Ejemplo 5

Preparación de 4-bromo-5-etoxi-5H-furan-2-ona (VII, R¹=Et)

Este procedimiento se llevó a cabo de una manera similar a la descrita por C. Escobar *et al.*, Ann. Quim. (1971), 67, 43-57). A una solución de 5-etoxi-5H-furan-2-ona (II, R¹=Et) (10,0 g, 78,0 mmol) en tetracloruro de carbono (50 ml) a 0°C se añadió durante 0,5 h una solución de bromo (4,05 ml, 78,2 mmol) en tetracloruro de carbono (25 ml). La reacción se agitó 1 h a 0°C, después 2 h a temperatura ambiente. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se sometió a destilación de ruta corta con vacío por bomba (aproximadamente 0,5 mm). La fracción recogida a 110°C-120°C dio 4-bromo-5-etoxi-5H-furan-2-ona (13,2 g, rendimiento del 82%) en forma de un aceite de color amarillo. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6,24 (s, 1H), 5,63 (s, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 1,14 (t, J=7,1 Hz, 3H) ppm.

Ejemplo 6

Preparación de 4-azido-5-etoxi-5H-furan-2-ona (VIII, R¹=Et)

Una mezcla de 4-bromo-5-etoxi-5H-furan-2-ona (2,07 g, 10,0 mmol) y azida sódica (0,66 g, 10,2 mmol) en dime-tilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 24 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua a 0°C y con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂) eluida con acetato de etilo:hexanos 1:9 dio 4-azido-5-etoxi-5H-furan-2-ona (1,04 g, rendimiento del 62%) en forma de un aceite de color amarillo pálido. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5,83 (s, 1H), 5,63 (s, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 1,35 (t, J=7,1 Hz, 3H) ppm.

Ejemplo 7

Preparación de 4-amino-5-etoxi-5H-furan-2-ona (IX, R¹=Et)

Método 1

A través de hidrogenación

Una mezcla de 4-azido-5-etoxi-5H-furan-2-ona (0,02 g, 3,67 mmol) y 10% de paladio sobre carbón (0,31 g) en acetato de etilo desoxigenado (20 ml) se agitó a 1 atm de hidrógeno durante 24 h. La reacción se filtró (Celite) y se evaporó para dar 4-amino-5-etoxi-5H-furan-2-ona (0,53 g, rendimiento del 100%) en forma de un aceite de color amarillo. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5,60 (s, 1H), 4,85 (br s, 2H), 4,81 (s, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 1,22 (t, J=7,1 Hz, 3H) ppm.

Método 2

A través de la reacción de Staudinger

Una mezcla de 4-azido-5-etoxi-5H-furan-2-ona (0,10 g, 0,59 mmol) y trifenilfosfina (0,15 g, 0,59 mmol) en tetrahidrofuran (5 ml) y agua (0,5 ml) se agitó durante 20 h a temperatura ambiente, seguido por 3 d a 65°C bajo nitrógeno. La reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó para dar 4-amino-5-etoxi-5H-furan-2-ona en una mezcla con óxido de trifenilfosfina (0,25 g, rendimiento del 100%).

ES 2 347 133 T3

Ejemplo 8

Preparación de 4-[(trifenilfosforaniliden)amino]-5-etoxi-5H-furan-2-ona (XI, R¹=Et)

Una solución de 4-azido-5-etoxi-5H-furan-2-ona (0,17 g, 1,0 mmol) y trifenilfosfina (0,26 g, 1,0 mmol) en tolueno (5 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se agitó durante 1 h, después se calentó a 60-70°C durante 8 h. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bisulfato sódico, bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂) eluida con acetato de etilo:hexanos 1:1 dio 4-[(trifenilfosforaniliden)amino]-5-etoxi-5H-furan-2-ona (0,18 g, rendimiento del 45%) en forma de un sólido de color blancuzco. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (m, 6H), 7,65 (m, 3H), 7,55 (m, 6H), 5,58 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,64 (s, 1H), 1,27 (t, J=7,1 Hz, 3H) ppm. MS (ES+) m/e=404 (M+H).

Ejemplo 9

Preparación de ter-butil-éster del ácido (R)-2-(2-etoxi-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico (X, R¹=Et)

Método 1

A través de condiciones de acoplamiento peptídico

Una solución de 4-amino-5-etoxi-5H-furan-2-ona (0,04 g, 0,30 mmol), 1-ter-butil-éster del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (0,07 g, 0,30 mmol), diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,66 mmol) y hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) (0,14 g, 0,38 mmol) en diclorometano (3 ml) se agitó 24 h, se evaporó, se redisolvió en 1-metil-pirrolidinona (3 ml) y se agitó 3 d. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bisulfato sódico al 10%, bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. La purificación por dos cromatografías ultrarrápidas (SiO₂), eluidas primero con acetato de etilo:hexanos 4:6 y después con acetato de etilo:hexanos 35:65 dio ter-butil-éster del ácido (R)-2-(2-etoxi-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico (0,009 g, rendimiento del 9%) en forma de una película. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10,2 (br s, 0,7H), 10,1 (br s, 0,3H), 6,21 (br s, 0,7H), 6,17 (br s, 0,3H), 5,68 (s, 0,7H), 5,60 (br s, 0,3H), 4,38 (br s, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,25-3,45 (m, 2H), 2,53 (br d, 12,5 Hz, 0,7H), 2,1 (br, 0,3H), 1,87 (br m, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,21 (m, 3H) ppm.

MS (ES+): m/e=341 (M+H).

Método 2 (A)

A través de formación/acilación de anión

A una solución de 4-amino-5-etoxi-5H-furan-2-ona (0,08 g, 0,58 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a -78°C bajo nitrógeno se añadió gota a gota una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio 1M en tetrahidrofurano (0,64 ml, 0,64 mmol). La reacción se agitó 3 h a 0°C. Se añadió gota a gota una solución de terbutiléster del ácido 2-fluorocarbonil-pirrolidin-1-carboxílico (0,20 g, 0,77 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml). La reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bisulfato sódico al 10%, bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂) eluida con acetato de etilo:hexanos 35:65 dio ter-butil-éster del ácido (R)-2-(2-etoxi-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico (0,05 g, rendimiento del 26%). También se aisló 4-amino-5-etoxi-5H-furan-2-ona de partida (0,03 g, rendimiento del 36%).

Método 2 (B)

A través de formación/acilación de anión

A una solución de 4-amino-5-etoxi-5H-furan-2-ona (0,05 g, 0,35 mmol) y ter-butil-éster del ácido 2-fluorocarbonil-pirrolidin-1-carboxílico (0,09 g, 0,42 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió ter-butoxido de sodio (0,05 g, 0,49 mmol). La reacción se agitó 3 h a reflujo. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bisulfato de potasio al 10%, bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂) eluida con acetato de etilo:hexanos 4:6 dio ter-butil-éster del ácido (R)-2-(2-etoxi-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico (0,075 g, rendimiento del 63%). También se recuperó 4-amino-5-etoxi-5H-furan-2-ona de partida (0,016 g, rendimiento del 32%).

Ejemplo 10

Preparación de ter-butil-éster del ácido (R)-2-[(2R, 3S)-2-etoxi-5-oxo-tetrahidrofuran-3-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico (VI, R¹=Et)

Una mezcla de 4-amino-5-etoxi-5H-furan-2-ona (0,13 g, 0,75 mmol), ter-butil-éster del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (0,16 g, 0,75 mmol) y varios cristales de indicador Rojo Congo en etanol (5 ml) se trató con cianoborohidruro sódico (0,06 g, 0,90 mmol), seguido por adición gota a gota de HCl 4 M en dioxano para lograr y mantener

un color azulado (~pH 3). La reacción se agitó 2 h, se filtró (Celite) y se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano (5 ml), se trató con di-isopropiletilamina (0,52 ml, 3,0 mmol), EDC (0,18 g, 0,94 mmol) y HOBT (0,13, 0,94 mmol) y se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 20 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bisulfato sódico al 10%, bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó.

La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂) eluida con acetato de etilo:hexanos 1:1 dio una mezcla 4:1 (por ¹H-NMR) de ter-butil-éster del ácido (R)-2-[(2R, 3S)-2-etoxi-5-oxo-tetrahidrofuran-3-ilcarbamoil]-pirrolidin-1-carboxílico y ter-butil-éster del ácido (R)-2-[(2S, 3S)-2-etoxi-5-oxo-tetrahidrofuran-3-ilcarbamoil]-pirrolidin-1-carboxílico (0,06 g, rendimiento del 23%) en forma de un aceite incoloro. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (br, 0,15H), 7,44 (br s, 0,5H), 6,51 (0,35H), 5,38 (d, J=5,3 Hz, 0,8H), 5,29 (s, 0,2H), 4,65 (br m, 0,8H), 4,1-4,3 (br m, 1,2H), 3,84 (m, 0,8H), 3,78 (m, 0,2H), 3,59 (m, 1H), 3,25-3,45 (br m, 2H), 2,95 (dd, J=17,6, 7,1 Hz, 0,2H), 2,78 (br m, 0,8H), 2,34 (dd, J=17,2, 10,4 Hz, 0,8H), 1,9-2,3 (br, 1,7H), 1,83 (br s, 2,5H), 1,39 (s, 9H), 1,19 (m, 3H) ppm.

También se aisló este producto, ter-butil-éster del ácido (R)-2-(2-etoxi-5-oxo-tetrahidrofuran-3-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico, en forma de una mezcla de estereómeros (0,030 g, rendimiento del 11%) en forma de un aceite incoloro.

Ejemplo 11

Preparación de (2-etoxi-5-oxo-tetrahidrofuran-3-il)amida del ácido 1-[2-(4-amino-3-cloro-benzoilamino)-3,3-dimetilbutiril]pirrolidin-2-carboxílico

Paso A

Éster bencílico del ácido {1-[2-(2-etoxi-5-oxo-tetrahidrofuran-3-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetilpropil}carbámico

A una solución de ter-butil-éster del ácido (R)-2-(2-etoxi-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico (X, R¹=Et) (0,14 g, 0,41 mmol) (¹H-NMR muestra epímeros syn:anti ~8:2) y lutidina (0,48 ml, 4,1 mmol) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió gota a gota trifluorometansulfonato de trimetilsililo (0,48 ml, 2,46 mmol). La reacción se agitó durante 0,5 h, después se trató con bicarbonato sódico saturado, se extrajo con tres porciones de diclorometano, se secó (sulfato sódico) y se evaporó. Al intermedio en bruto se añadió ácido 2-benzoiloxicarbonilamino-3,3-dimetilbutírico (0,12 g, 0,45 mmol) en diclorometano (5 ml), EDC (0,10 g, 0,51 mmol) y HOBT (0,07 g, 0,51 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 3 días. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bisulfato potásico al 10%, bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó (sulfato sódico) y se evaporó. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂) eluida con acetato de etilo:hexanos 1:1 dio éster bencílico del ácido {1-[2-(2-etoxi-5-oxo-tetrahidrofuran-3-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetilpropil}carbámico (0,12 g, rendimiento del 59%) en forma de una espuma blanca. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,43 (br d, J=7,7 Hz, 1H), 7,28 (s, 5H), 5,40 (m, 2H), 5,02 (AB q, J=12,1, 31,0 Hz, 2H), 4,55 (m, 2H), 4,29 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,23 (m, 2H), 3,85 (m, 0,8H), 3,73 (m, 1H), 3,58 (m, 2H), 2,90 (m, 0,2H), 2,74 (dd, J=17,0, 8,4 Hz, 0,8H), 2,30 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,20 (t, J=7,0 Hz, 2,4H), 1,15 (t, J=7,0 Hz, 0,6H), 0,93 (s, 9H) ppm. La ¹H-NMR muestra epímeros syn:anti ~8:2. LC/MS (cromatografía líquida/Espectrometría de masas) (ES+): m/e = 490,14 (M+H).

Paso B

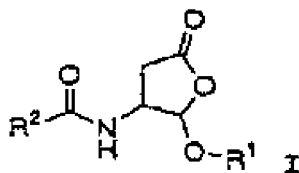
(2-etoxi-5-oxo-tetrahidrofuran-3-il) amida del ácido 1-[2-(4-amino-3-cloro-benzoilamino)-3,3-dimetilbutiril]pirrolidin-2-carboxílico

Una solución del éster bencílico del ácido {1-[2-(2-etoxi-5-oxo-tetrahidrofuran-3-il-carbamoil)-pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetilpropil}carbámico (0,12, 0,24 mmol) en etanol (5 ml) se trató con hidróxido de paladio al 10% sobre carbono (0,05 g), se agitó bajo una presión de hidrógeno de 1 atm durante 4 h, se filtro a través de Celite y se evaporó. El intermedio en bruto se disolvió en diclorometano (5 ml), y se trató con ácido 4-amino-3-clorobenzoico (0,04 g, 0,26 mmol), EDC (0,06 g, 0,29 mmol) y diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,71 mmol) y se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 20 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bisulfato potásico al 10%, bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó (sulfato sódico) y se evaporó. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂) eluida con acetato de etilo:hexanos 7:3 dio (2-etoxi-5-oxo-tetrahidrofuran-3-il) amida del ácido 1-[2-(4-amino-3-cloro-benzoilamino)-3,3-dimetilbutiril]pirrolidin-2-carboxílico (0,08 g, rendimiento del 62%) en forma de una película incolora. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,50 (m, 0,2H), 7,44 (dd, J=8,4, 2,0 Hz, 1,0H), 7,33 (d, J=8,0 Hz, 0,8H), 6,69 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,55 (d, J=9,2 Hz, 1H), 5,39 (d, J=5,2 Hz, 0,8H), 5,29 (s, 0,2H), 4,79 (d, J=9,4 Hz, 1H), 4,62 (m, 0,8H), 4,50 (m, 1,0H), 4,25 (m, 0,2H), 3,83 (m, 0,8H), 3,77 (m, 0,2H), 3,62 (m, 0,8H), 3,55 (m, 0,2H), 2,92 (m, 0,2H), 2,76 (dd, J=17,2, 8,4 Hz, 0,8H), 2,30 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,93 (m, 1,0H), 1,85 (m, 1H), 1,22 (t, J=7,1 Hz, 2,4H), 1,16 (t, J=7,1 Hz, 0,6H), 1,00 (s, 9H) ppm. La ¹H-NMR muestra epímeros syn:anti ~8:2. LC/MS (ES+): m/e = 509,08 (M+H).

Aunque los autores de la invención han descrito diversas realizaciones de esta invención, es evidente que esos ejemplos básicos pueden ser alterados para proporcionar otras realizaciones que utilicen los compuestos y métodos de esta invención. Por tanto, se comprenderá que el alcance de esta invención tiene que ser definido por las reivindicaciones adjuntas más que por las realizaciones específicas que se han representado a modo de ejemplo.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para fabricar un compuesto de fórmula I:

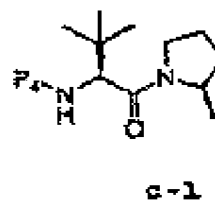
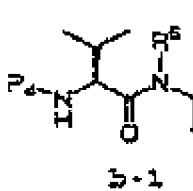
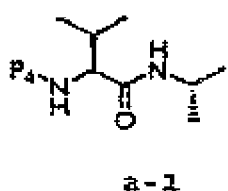


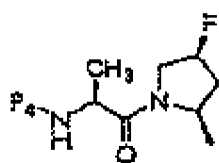
en la que R¹ es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un grupo alifático, un grupo aralquilo, un grupo heterocicloalquilo, y un grupo arilo, según lo cual el término “alifático” aquí usado significa hidrocarburos C₁-C₁₂ de cadena lineal, ramificada o cíclica que están completamente saturados o que contienen una o más unidades con insaturación, seleccionados de grupos alquilo, alquenilo o alquinilo lineales, ramificados o cíclicos, sustituidos o no sustituidos, e híbridos de los mismos tal como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo, o (cicloalquil)alquenilo, refiriéndose el término “alquilo”, usado solo o como parte de un resto más grande, tanto a cadenas lineales como ramificadas que contienen uno a doce átomos de carbono, incluyéndose en los términos “alquenilo” y “alquinilo”, usados solos o como parte de un resto más grande, cadenas tanto lineales como ramificadas que contienen dos a doce átomos de carbono, refiriéndose el término “arilo”, usado solo o como parte de un resto más grande, como en “aralquilo”, a grupos de anillos aromáticos con cinco a catorce miembros, seleccionados de fenilo, bencilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antracilo y 2-antracilo, y grupos aromáticos heterocíclicos o grupos heteroarilos tal como 2-furanilo, 3-furanilo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, un 1,3,4-oxadiazolilo, un 1,2,4-oxadiazolilo, 2-oxadiazolilo, 5-oxadiazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-pirimidilo, 3-piridazinilo, 2-tiadiazolilo, 5-tiadiazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 5-tetrazolilo, 2-triazolilo, 5-triazolilo, 2-tienilo, o 3-tienilo, refiriéndose la expresión “anillo arilo” también a anillos que están opcionalmente sustituidos, incluyendo los grupos arilo también sistemas de anillos aromáticos policíclicos condensados en los que un anillo aromático carbocíclico o anillo heteroarilo está condensado con uno o más anillos, seleccionados de tetrahidronaftilo, benzimidazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, quinolinilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, benzimidazolilo, isoquinolinilo, isoindolilo, acridinilo, benzoisoxazolilo, incluyéndose también dentro del alcance del termino “arilo” aquí usado un grupo en el que uno o más anillos aromáticos carbocíclicos y/o anillos heteroarilos están condensados con un cicloalquilo o con un anillo heterocíclico no aromático, seleccionado de indanilo o tetrahidrobenzopiranilo, refiriéndose la expresión “grupo heterocíclico” a sistemas de anillos monocíclicos o policíclicos, saturados e insaturados, que contienen uno o más heteroátomos y un tamaño de anillo de tres a ocho seleccionados de piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo;

según lo cual los sustituyentes se seleccionan de halógeno, -R', -OR', -OH, -OH protegido (tal como aciloxi), fenilo (Ph), Ph sustituido, -OPh, -OPh sustituido, -NO₂, -CN, -NHR', -N(R')₂, -NHCOR', -NHCONHR', -NR'CONHR', -NHCON(R')₂, -NR'CON(R')₂, -NR'COR', -NHCO₂R', -NR'CO₂R', -CO₂R', -COR', -CONHR', -CON(R')₂, -S(O)₂R', -SONH₂, -S(O)R', -SO₂NHR', -SO₂N(R')₂, -NHS(O)₂R', -NR'S(O)₂R', =O, =S, =NNHR', =NNR'₂, =N-OR', =NNHCOR', =NNR'COR', =NNHCO₂R', =NNR'CO₂R', =NNHSO₂R', =NNR'SO₂R', o -NR', donde R' es un grupo alifático, arilo o aralquilo opcionalmente sustituido, como se ha definido anteriormente;

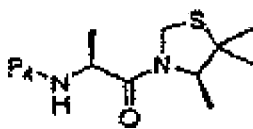
un nitrógeno sustituible en un anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido por R'', COR'', S(O)₂R'' y CO₂R'', donde R'' es un grupo alifático o un grupo alifático sustituido,

y R² es un resto P₄-P₃-P₂ de un inhibidor de caspasa, y en el que dicho resto es uno de los grupos:

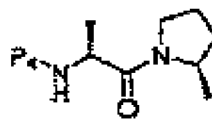




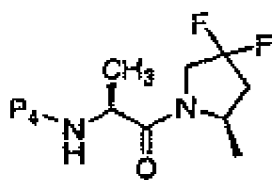
c-2



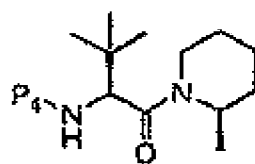
c-3



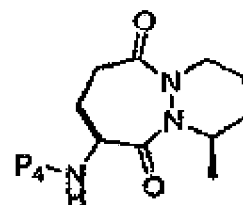
c-4



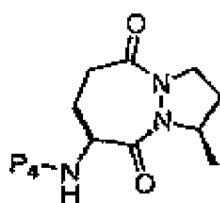
c-5



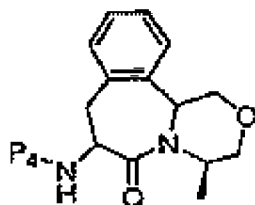
c-6



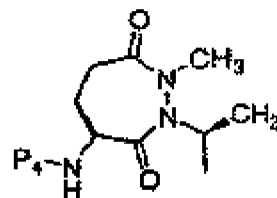
d-1



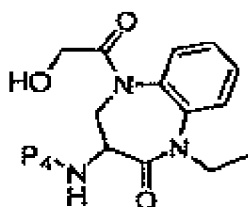
d-2



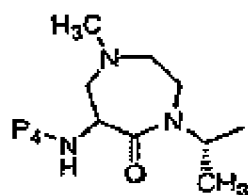
e-1



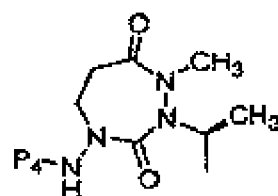
f-1



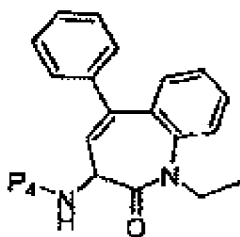
g-1



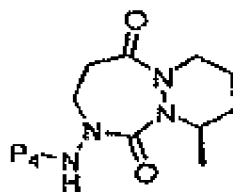
h-1



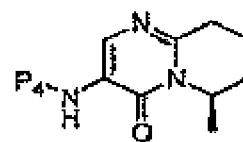
i-1



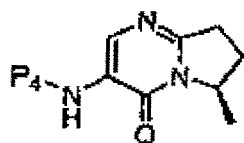
j-1



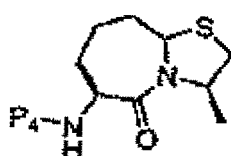
k-1



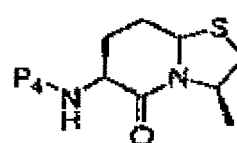
l-1



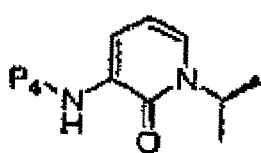
l-2



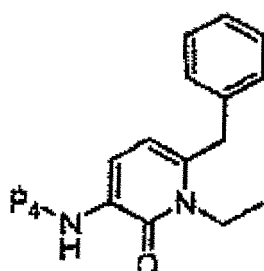
m-1



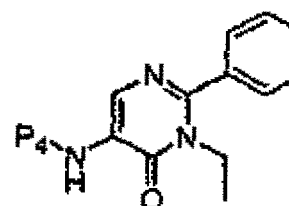
m-2



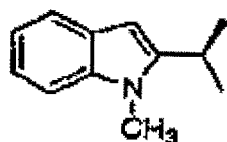
o-1



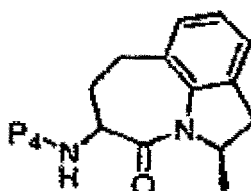
o-2



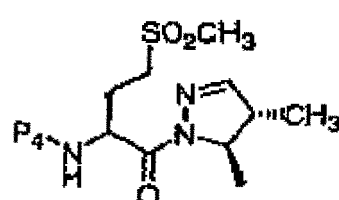
o-3



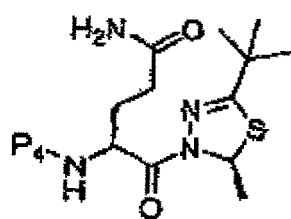
p-1



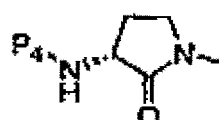
q-1



r-1



r-2



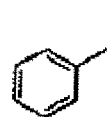
n-1;

en donde:

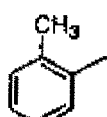
R⁶ es bencilo o bencilo sustituido con hidrógeno, halo, alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, amino, fenilo, fenoxi, hidroxilo, alcóxicarbonilo, carboxilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfoxilo, alquilcarbonilami-

ES 2 347 133 T3

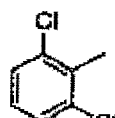
no, alquilcarbonilalquilamino, alquilamino, dialquilamino, aminosulfonilo o ciano o 2-indanilo; y el resto P₄ se representa mediante R-T-, donde R-T- es R-CO, ROC=O, RNHC=O, RC(O)C=O, o RSO₂, y R es uno de los grupos:



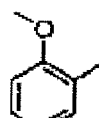
100



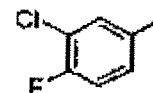
101



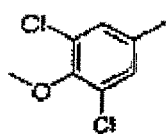
102



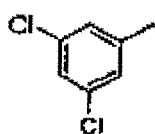
103



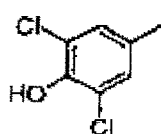
104



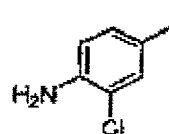
105



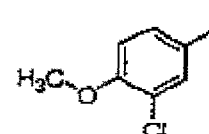
106



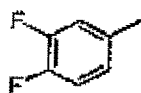
107



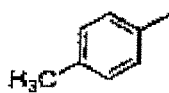
108



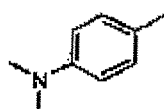
109



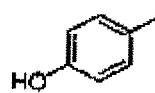
110



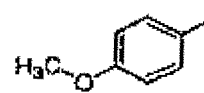
111



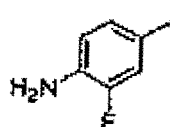
112



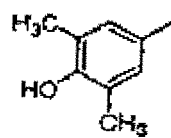
113



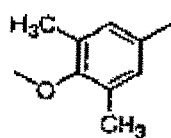
114



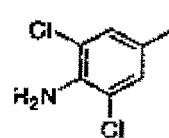
115



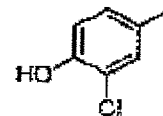
116



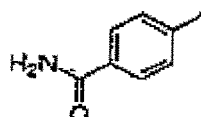
117



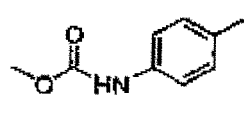
119



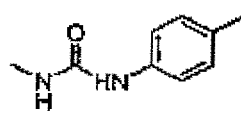
120



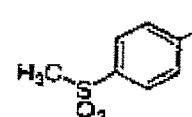
121



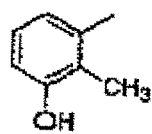
122



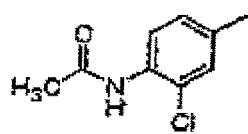
123



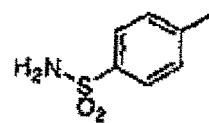
124



125



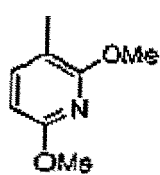
126



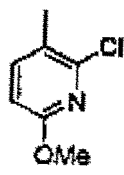
127



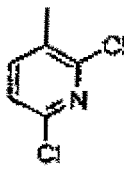
128



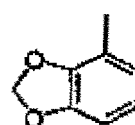
129



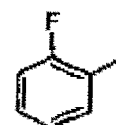
130



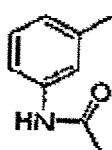
131



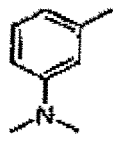
132



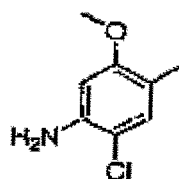
133



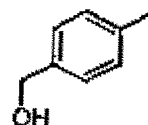
134



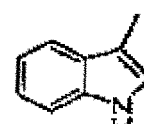
135



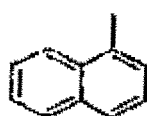
136



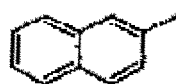
137



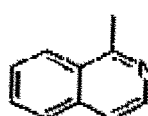
138



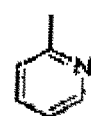
139



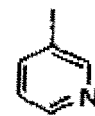
140



141



142

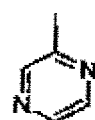


143

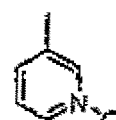
Alquilo C₁₋₁₂



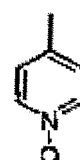
144



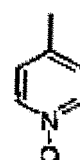
145



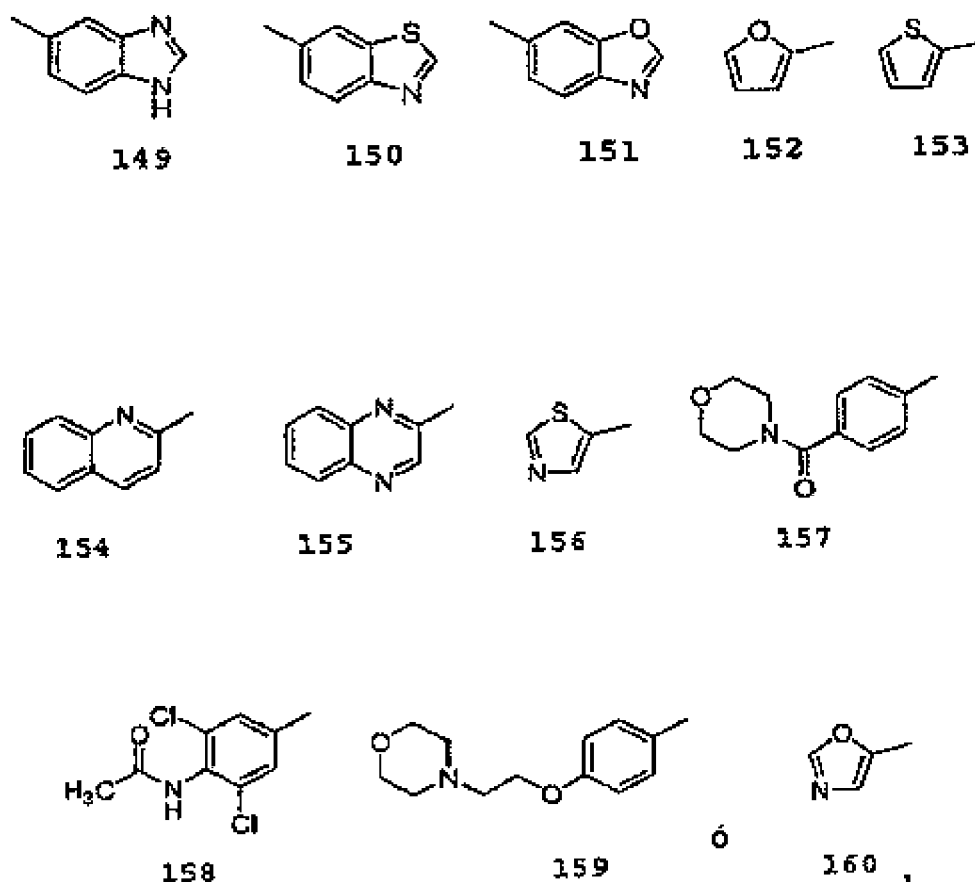
146



147

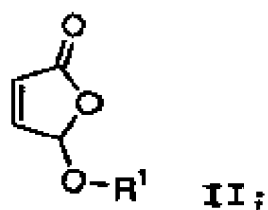


148

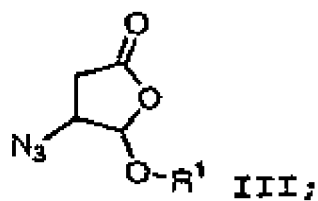


comprendiendo dicho proceso las etapas de:

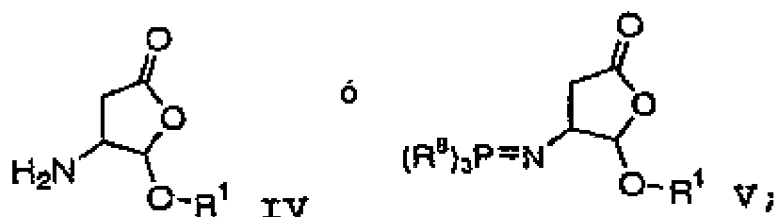
(a) proporcionar una butenolactona de fórmula II:



(b) tratar II con una azida N_3 -Y, en la que Y es hidrógeno, un grupo sililo, o un contraión, para formar una azidolactona III:



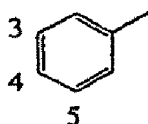
(c) transformar III en una aminolactona IV o en un iminofosforano V:



y

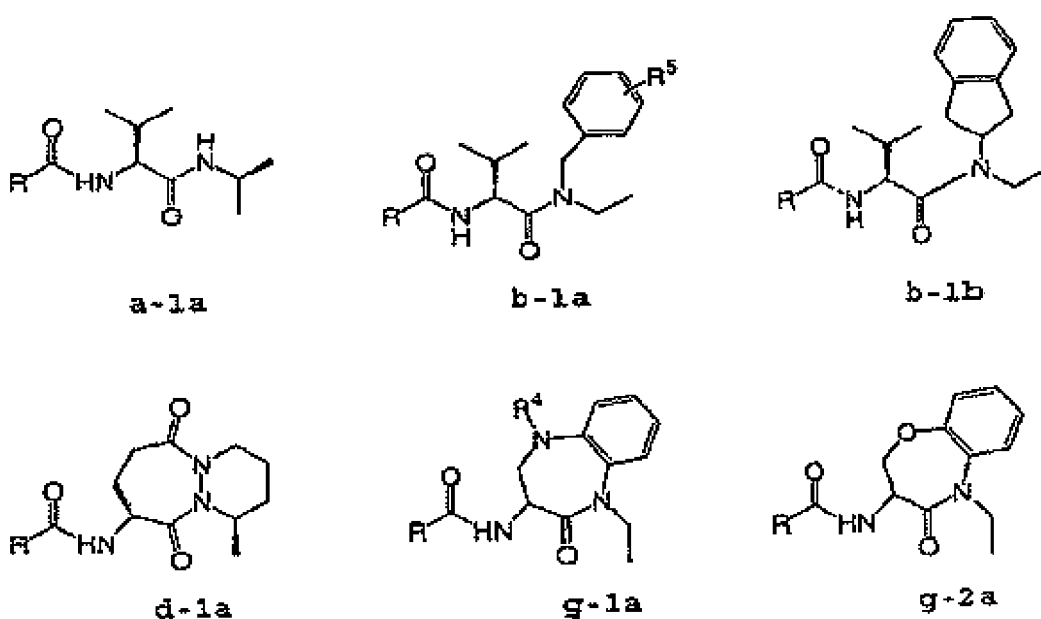
d) acoplar IV o V con R^2COOH o un equivalente reactivo del mismo, para formar I, en el que cada R^8 del grupo $(\text{R}^8)_3\text{P}=\text{N}$ son iguales y se selecciona de fenilo, metilo, etilo y butilo o en el que uno de los R^8 es metilo o etilo y los otros dos son fenilo.

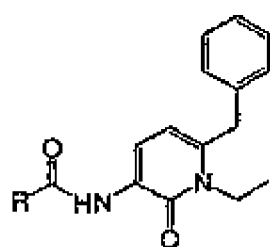
2. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que R es:



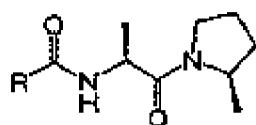
en el que las posiciones 3 y 5 de R son independientemente y opcionalmente sustituidas por halógeno o alquilo C_{1-3} , y la posición 4 está opcionalmente sustituida con amino, acetamido, hidroxilo o metoxi.

3. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que R^2 es un resto $\text{P}_4\text{-P}_3\text{-P}_2$ seleccionado de

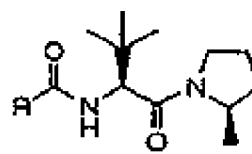




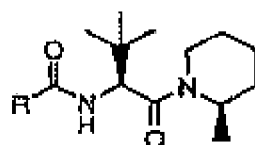
o-2a



c-7a

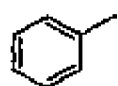


c-1a _y

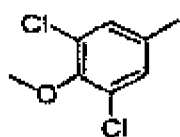


c-6a ;

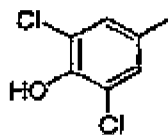
en donde R es:



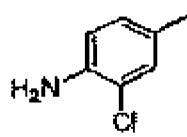
100



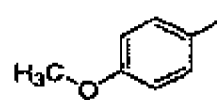
105



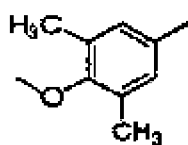
107



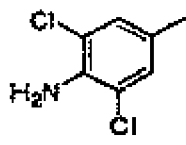
108



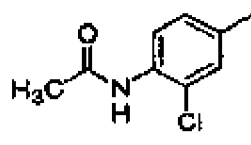
114



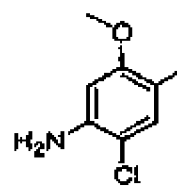
117



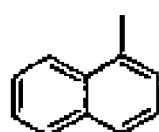
119



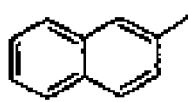
126



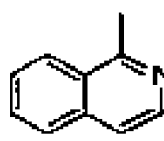
136



139



140



141

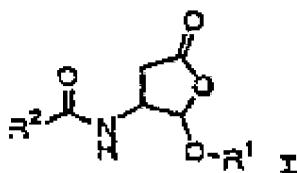
4. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en donde R¹ es metilo, etilo, propilo, 2-propilo, butilo, pentilo, hexilo, 4-metilpentilo, 2-metilpropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, feniletilo, fenilpropilo, fenilbutilo, (d)-mentilo, (1)-mentilo, 1-adamantilo, 2-adamantilo, 1-indanilo, 2-indanilo, bornilo, 3-tetrahidrofuranilo, bencilo, α -metilbencilo, 4-clorobencilo, 4-fluorobencilo, 4-metilbencilo, 4-(2-propil)bencilo y 4-trifluorometilbencilo o bencilo sustituido.

5. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en el que N₃-Y es LiN₃, NaN₃, TMS-N₃, HN₃ o EtAlN₃.

6. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 que prosigue a través de aminolactona TV.

7. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 que prosigue a través de iminofosforano V.

8. Un procedimiento para fabricar un compuesto de fórmula I:

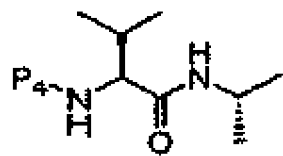


en la que R¹ es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un grupo alifático, un grupo aralquilo, un grupo heterocicloalquilo, y un grupo arilo, según lo cual el término “alifático” aquí usado significa hidrocarburos C₁-C₁₂ de cadena lineal, ramificada o cíclica que están completamente saturados o que contienen una o más unidades con insaturación, seleccionados de grupos alquilo, alqueno o alquino lineales, ramificados o cíclicos, sustituidos o no sustituidos, e híbridos de los mismos tal como (cicloalquil)alquilo, (cicloalqueno)alquilo, o (cicloalquil)alqueno, refiriéndose el término “alquilo” usado solo o como parte de un resto más grande tanto a cadenas lineales como ramificadas que contienen uno a doce átomos de carbono, incluyéndose en los términos “alqueno” y “alquino” usados solos o como parte de un resto más grande cadenas tanto lineales como ramificadas que contienen dos a doce átomos de carbono, refiriéndose el término “arilo”, usado solo o como parte de un resto más grande, como en “aralquilo”, a grupos de anillos aromáticos con cinco a catorce miembros, seleccionados de fenilo, bencilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antracilo y 2-antracilo, y grupos aromáticos heterocíclicos o grupos heteroarilos tales como 2-furanilo, 3-furanilo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, un 1,3,4-oxadiazolilo, un 1,2,4-oxadiazolilo, 2-oxadiazolilo, 5-oxadiazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-pirimidilo, 3-piridazinilo, 2-tiadiazolilo, 5-tiadiazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 5-tetrazolilo, 2-triazolilo, 5-triazolilo, 2-tienilo, o 3-tienilo, refiriéndose la expresión “anillo arilo” también a anillos que están opcionalmente sustituidos, incluyéndose también en los grupos arilo sistemas de anillos aromáticos policíclicos condensados en los que un anillo aromático carbocíclico o anillo heteroarilo está condensado con uno o más anillos, seleccionados de tetrahidronaftilo, benzimidazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, quinolinilo, benzotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzimidazolilo, isoquinolinilo, isoindolilo, acridinilo, benzoisoxazolilo, incluyéndose también dentro del alcance del término “arilo”, como se utiliza aquí, un grupo en el que uno o más anillos aromáticos carbocíclicos y/o anillos heteroarilos están condensados a un cicloalquilo o a un anillo heterocíclico no aromático, seleccionado de indanilo o tetrahidrobenzopiranilo, refiriéndose la expresión “grupo heterocíclico” a sistemas de anillos monocíclicos o policíclicos saturados e insaturados que contienen uno o más heteroátomos y un tamaño de anillo de tres a ocho seleccionados de piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo;

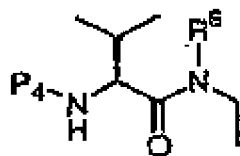
según lo cual los sustituyentes se seleccionan de halógeno, -R', -OR', -OH, -OH protegido (tal como aciloxi), fenilo (Ph), Ph sustituido, -OPh, -OPh sustituido, -NO₂, -CN, -NHR', -N(R')₂, -NHCOR', -NHCONHR', -NR'CONHR', -NHCON(R')₂, -NR'CON(R')₂, -NR'COR', -NHCO₂R', -NR'CO₂R', -CO₂R', -COR', -CONHR', -CON(R')₂, -S(O)₂R', -SONH₂, -S(O)R', -SO₂NHR', -SO₂N(R')₂, -NHS(O)₂R', -NR'S(O)₂R', =O, =S, =NNHR', =NNR', =N-OR', =NNHCOR', =NNR'COR', =NNHCO₂R', =NNR'CO₂R', =NNHSO₂R', =NNR'SO₂R', o -NR', donde R' es un grupo alifático, arilo o aralquilo opcionalmente sustituido, como se ha definido anteriormente;

un nitrógeno sustituible en un anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido por R'', COR'', S(O)₂R'' y CO₂R'', donde R'' es un grupo alifático o un grupo alifático sustituido,

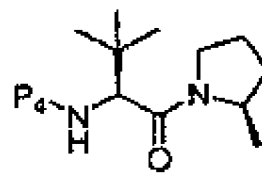
y R² es un resto P₄-P₃-P₂ de un inhibidor de caspasa, y en el que dicho resto es uno de los grupos:



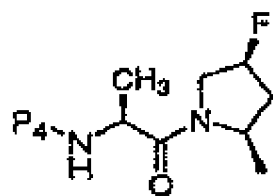
a-1



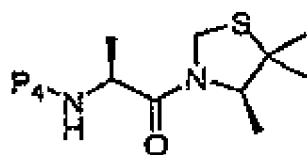
b-1



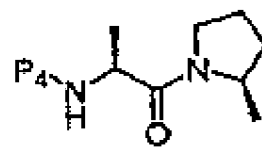
c-1



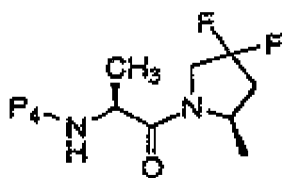
c-2



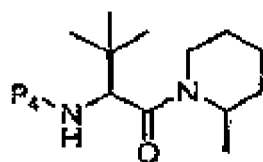
c-3



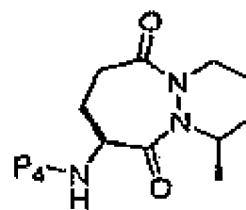
c-4



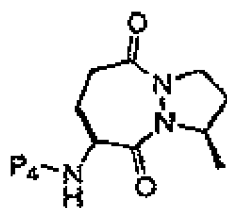
c-5



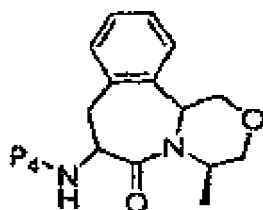
c-6



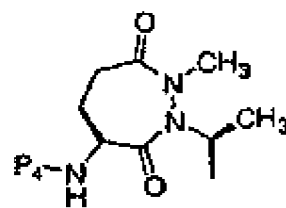
d-1



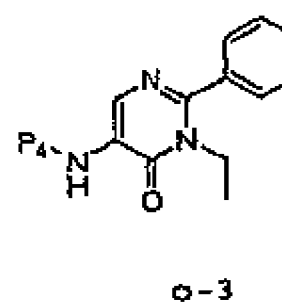
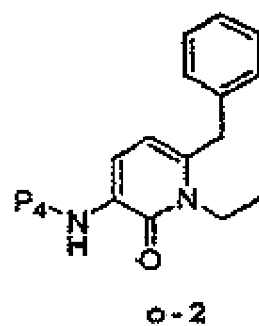
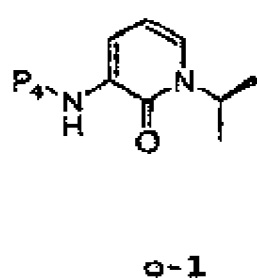
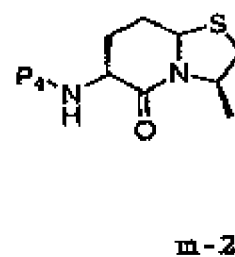
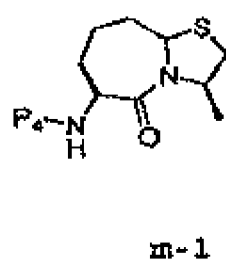
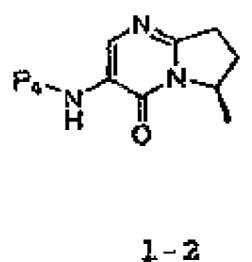
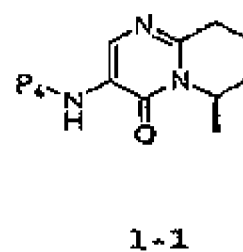
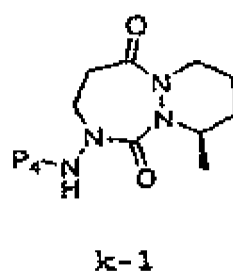
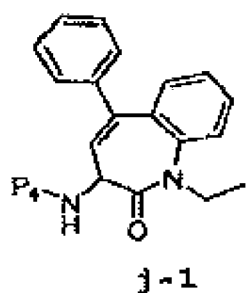
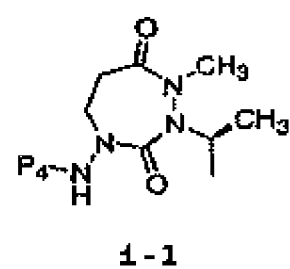
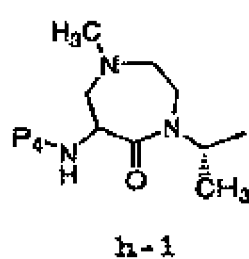
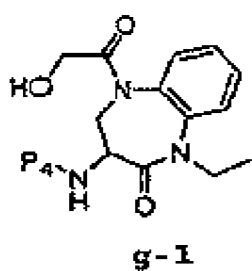
d-2

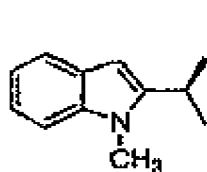


e-1

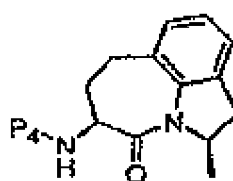


f-1

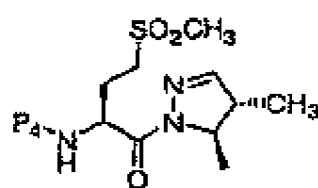




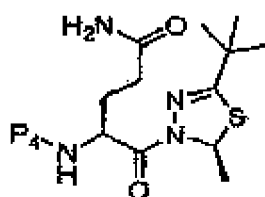
p-1



q-1

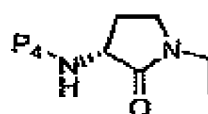


r-1



r-2

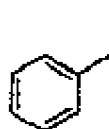
ó



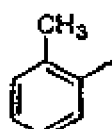
n-1;

en donde:

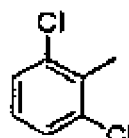
R⁶ es bencilo o bencilo sustituido con hidrógeno, halo, alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, amino, fenilo, fenoxi, hidroxilo, alcóxicarbonilo, carboxilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfoxilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonilalquilamino, alquilamino, dialquilamino, aminosulfonilo o ciano o 2-indanilo; y el resto P₄ se representa mediante R-T-, donde R-T- es R-CO, ROC=O, RNHC=O, RC(O)C=O, o RSO₂ y R es uno de los grupos:



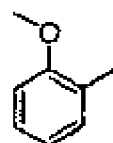
100



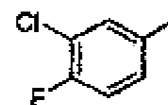
101



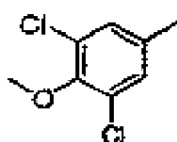
102



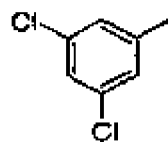
103



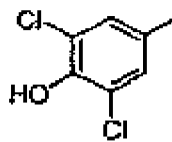
104



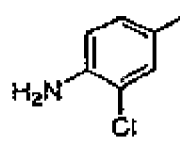
105



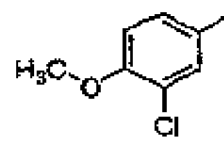
106



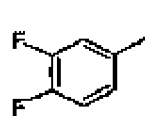
107



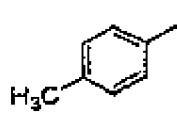
108



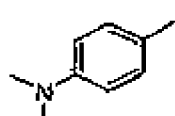
109



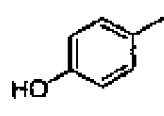
110



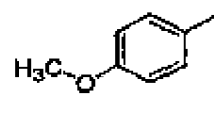
111



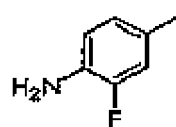
112



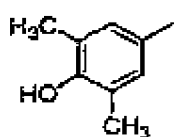
113



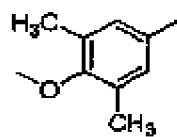
114



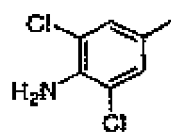
115



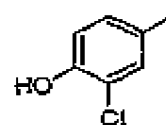
116



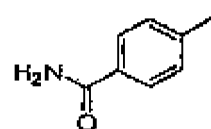
117



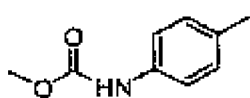
119



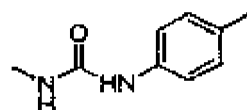
120



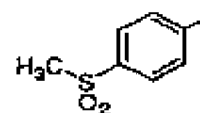
121



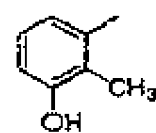
122



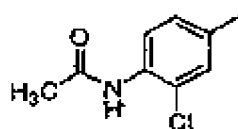
123



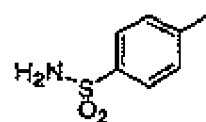
124



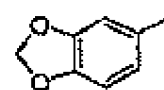
125



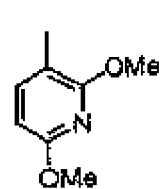
126



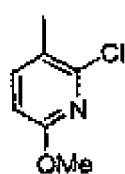
127



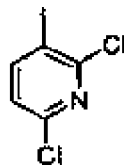
128



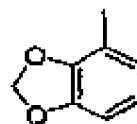
129



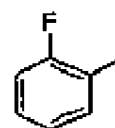
130



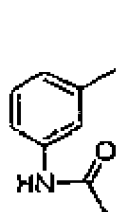
131



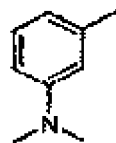
132



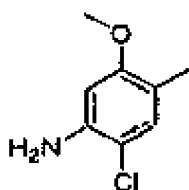
133



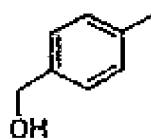
134



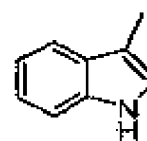
135



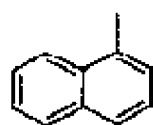
136



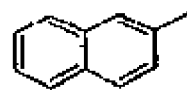
137



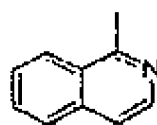
138



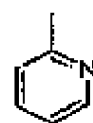
139



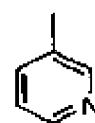
140



141

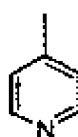


142

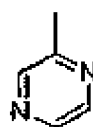


143

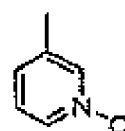
Alquilo C₁₋₁₂



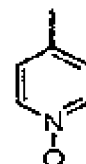
144



145

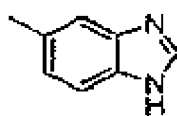


146

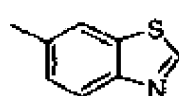


147

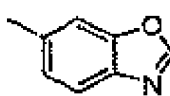
148



149



150



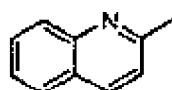
151



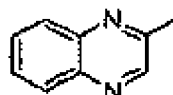
152



153



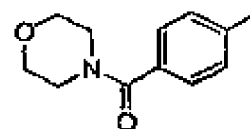
154



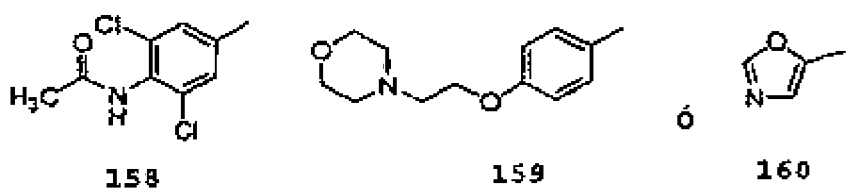
155



156

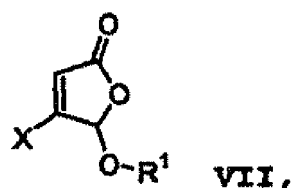


157



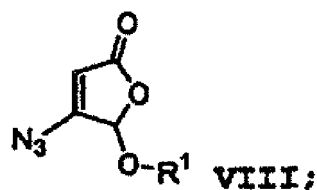
10 comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

(a) proporcionar una butenolactona VII:

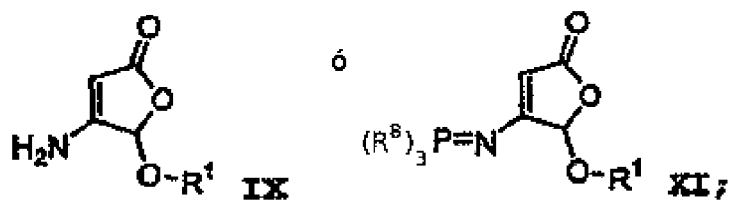


25 en donde X es cloro, bromo o yodo;

(b) tratar VII con una azida N₃-Y, donde Y es un grupo sililo o un contraión, para formar una azidobutenolactona VIII:

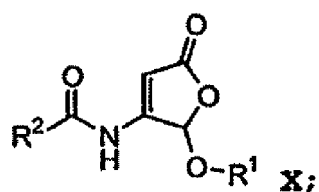


40 (c) transformar VIII en una aminobutenolactona IX o en un iminofosforano XI:



55 en donde (R⁸)₃P= se define como en la reivindicación 1;

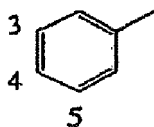
(d) acoplar IX u XI con R²COOH, o un equivalente reactivo del mismo para formar X:



y

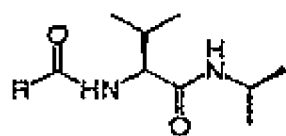
(e) reducir el doble enlace del anillo furanona en X para proporcionar I.

9. El procedimiento de la reivindicación 8 en el que R es:

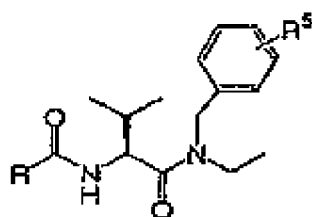


en el que las posiciones 3 y 5 de R son independientemente y opcionalmente sustituidas por halógeno o alquilo C_{1-3} , y la posición 4 es opcionalmente sustituida por amino, acetamido, hidroxi o metoxi.

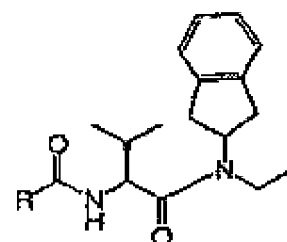
10. El procedimiento de la reivindicación 8 en el que R^2 es un resto $P_4-P_3-P_2$ seleccionado de:



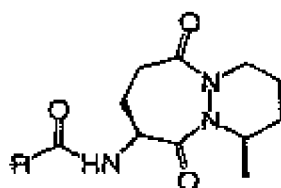
a-1a



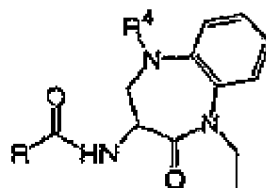
b-1a



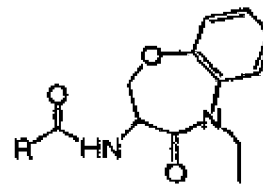
b-1b



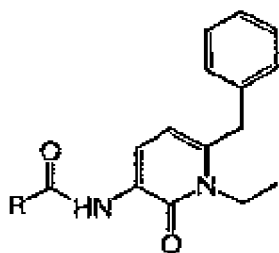
d-1a



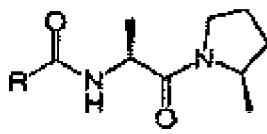
g-1a



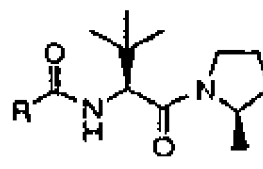
g-2a



o-2a

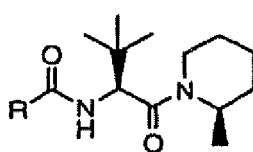


c-7a



c-1a

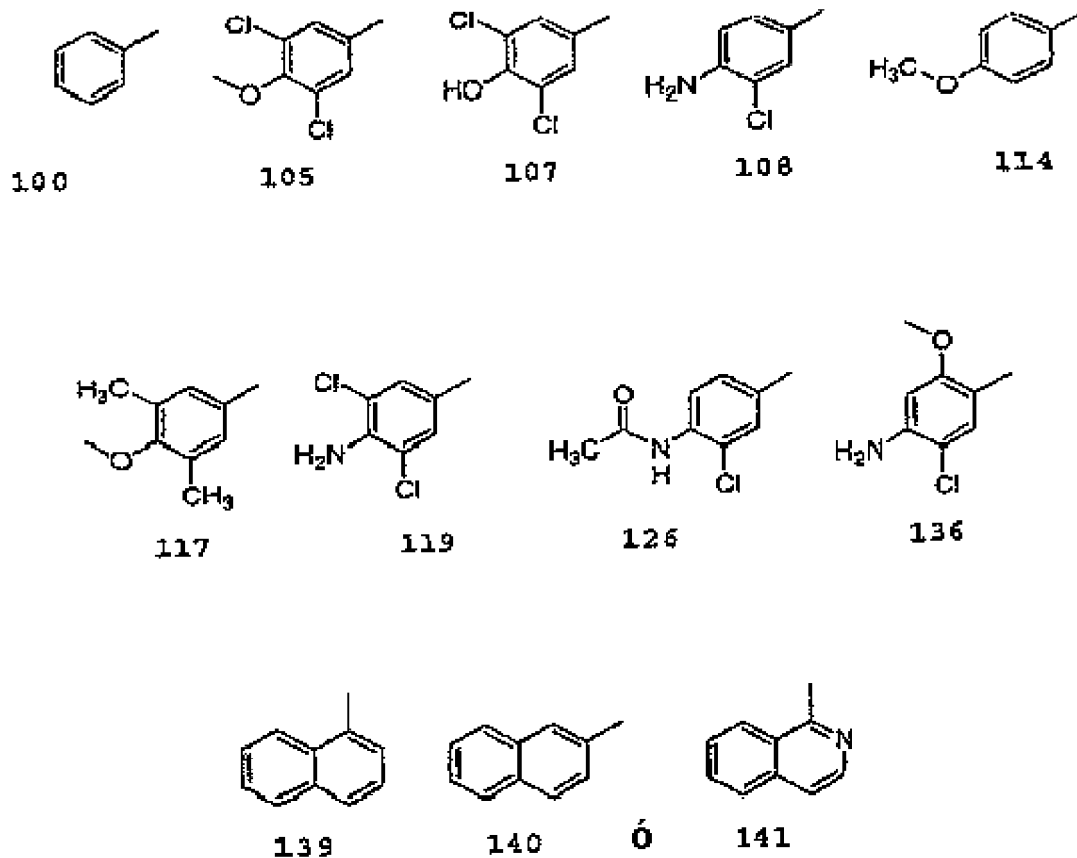
y



c-6a

;

en el que R es:



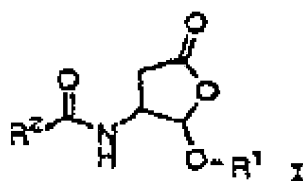
11. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 8-10 en el que R¹ es metilo, etilo, propilo, 2-propilo, butilo, pentilo, hexilo, 4-metilpentilo, 2-metilpropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, feniletilo, fenilpropilo, fenilbutilo, (d)-mentilo, (1)-mentilo, 1-adamantilo, 2-adamantilo, 1-indanilo, 2-indanilo, bornilo, 3-tetrahidrofuranilo, bencilo, α -metilbencilo, 4-clorobencilo, 4-fluorobencilo, 4-metilbencilo, 4-(2-propil)bencilo y 4-trifluorometilbencilo o bencilo sustituido.

12. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 8-11 en el que N₃-Y es LiN₃, NaN₃, TMS-N₃ o EtAlN₃.

13. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 8-11 que prosigue a través de la aminolactona IX.

14. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 8-11 que prosigue a través de iminofosforano XI.

15. Un procedimiento para fabricar un compuesto de fórmula I:



en la que R¹ es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un grupo alifático, un grupo aralquilo, un grupo heterocicloalquilo, y un grupo arilo, según lo cual el término "alifático" aquí usado significa hidrocarburos C₁-C₁₂ de cadena lineal, ramificada o cíclica que están completamente saturados o que contienen una o más unidades con

5 instauración, seleccionándose de grupos alquilo, alqueno o alquino lineales, ramificados o cíclicos, sustituidos o no sustituidos, e híbridos de los mismos tal como (cicloalquil)alquilo, (cicloalqueno)alquilo, o (cicloalquil)alqueno, refiriéndose el término “alquilo” usado solo o como parte de un resto más grande tanto a cadenas lineales como rami-
 10 ficadas que contienen uno a doce átomos de carbono, incluyéndose en los términos “alqueno” y “alquino” usados solos o como parte de un resto más grande cadenas tanto lineales como ramificadas que contienen dos a doce átomos de carbono, refiriéndose el término “arilo”, usado solo o como parte de un resto más grande, como en “aralquilo”, a grupos de anillos aromáticos con cinco a catorce miembros, seleccionados de fenilo, bencilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antracilo y 2-antracilo, y grupos aromáticos heterocíclicos o grupos heteroarilos tales como 2-furanilo, 3-furanilo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 2-oxadiazolilo, 5-oxadiazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-pirimidilo, 3-piridazinilo, 2-tiadiazolilo, 5-tiadiazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 5-tetrazolilo, 2-triazolilo, 5-triazolilo, 2-tienilo, o 3-tienilo, refiriéndose también la expresión “anillo arilo” también a anillos que están opcionalmente sustituidos, incluyéndose también en los grupos “arilo” sistemas de anillos aromáticos policíclicos condensados en los que un anillo aromático carbocíclico o anillo
 15 heteroarilo está condensado con uno o más anillos, seleccionados de tetrahidronaftilo, benzimidazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, quinolinilo, benzotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzimidazolilo, isoquinolinilo, isoindolilo, acridinilo, benzoisoxazolilo, incluyéndose también dentro del alcance del término “arilo” aquí usado un grupo en el que uno o más anillos aromáticos carbocíclicos y/o anillos heteroarilos están condensados con un cicloalquilo o con un anillo heterocíclico no aromático, seleccionado de indanilo o tetrahydrobenzopirano, refiriéndose la expresión
 20 “grupo heterocíclico” a sistemas de anillos monocíclicos o policíclicos, saturados e insaturados, que contienen uno o más heteroátomos y un tamaño de anillo de tres a ocho seleccionados de piperidinilo, piperazinilo, tetrahydrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahydropirano, morfolinilo;

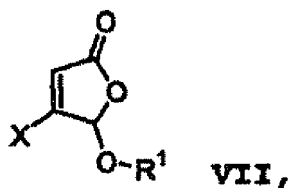
según lo cual los sustituyentes se seleccionan de halógeno, -R', -OR', -OH, -OH protegido (tal como aciloxi), fenilo (Ph), Ph sustituido, -OPh, -OPh sustituido, -NO₂, -CN, -NHR', -N(R')₂, -NHCOR', -NHCONHR', -NR'CONHR', -NHCON(R')₂, -NR'CON(R')₂, -NR'COR', -NHCO₂R', -NR'CO₂R', -CO₂R', -COR', -CONHR', -CON(R')₂, -S(O)₂R', -SONH₂, -S(O)R', -SO₂NHR', -SO₂N(R')₂, -NHS(O)₂R', -NR'S(O)₂R', =O, =S, =NNHR', =NNR'₂, =N-OR', =NNHCOR', =NNR'COR', =NNHCO₂R', =NNR'CO₂R', =NNHSO₂R', =NNR'SO₂R', o =NR', donde R' es un grupo alifático, arilo o aralquilo opcionalmente sustituido, como se ha definido anteriormente;

30 un nitrógeno sustituible en un anillo heterocíclico puede ser opcionalmente sustituido por R'', COR'', S(O)₂R'' y CO₂R'', donde R'' es un grupo alifático o un grupo alifático sustituido,

35 y R² es como se ha definido en las reivindicaciones 1 u 8,

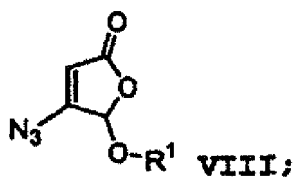
comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

(a) proporcionar una butenolactona VII:

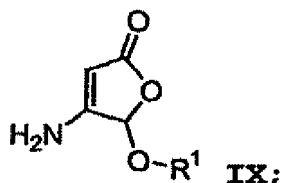


50 en donde X es cloro, bromo o yodo;

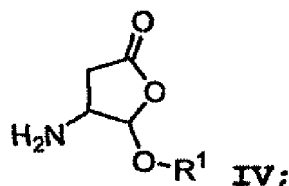
(b) tratar VII con una azida N₃-Y, donde Y es un grupo sililo o un contraión, para formar una azidobutenolactona VIII:



(c) transformar VIII en una aminobutenolactona IX:



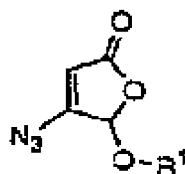
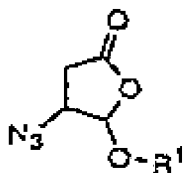
(d) reducir el doble enlace del anillo de IX para proporcionar la aminolactona IV:



y

(e) acoplar IV con un ácido orgánico R^2COOH , o un equivalente reactivo del mismo, para formar I.

16. Un compuesto de fórmula III o VIII:

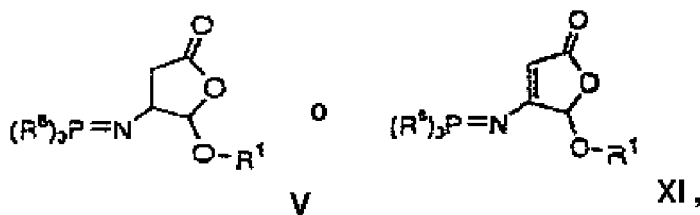


en la que R^1 es un grupo seleccionado de un grupo alifático, un grupo aralquilo, un grupo heterocicloalquilo y un grupo arilo, opcionalmente sustituidos, según lo cual el término “alifático” aquí usado significa hidrocarburos C_1 - C_{12} de cadena lineal, ramificada o cíclica que están completamente saturados o que contienen una o más unidades con insaturación, seleccionados de grupos alquilo, alquenoilo o alquinilo lineales, ramificados o cíclicos, sustituidos o no sustituidos, e híbridos de los mismos tal como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenoil)alquilo, o (cicloalquil)alquenoilo, refiriéndose el término “alquilo” usado solo o como parte de un resto más grande tanto a cadenas lineales como ramificadas que contienen uno a doce átomos de carbono, incluyéndose en los términos “alquenoilo” y “alquinilo” usados solos o como parte de un resto más grande cadenas tanto lineales como ramificadas que contienen dos a doce átomos de carbono, refiriéndose el término “arilo”, usado solo o como parte de un resto más grande, como en “aralquilo”, a grupos de anillos aromáticos con cinco a catorce miembros, seleccionados de fenilo, bencilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antracilo y 2-antracilo, y grupos aromáticos heterocíclicos o grupos heteroarilos tal como 2-furanilo, 3-furanilo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, un 1,3,4-oxadiazolilo, un 1,2,4-oxadiazolilo, 2-oxadiazolilo, 5-oxadiazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-pirimidilo, 3-piridazinilo, 2-tiadiazolilo, 5-tiadiazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 5-tetrazolilo, 2-triazolilo, 5-triazolilo, 2-tienilo, o 3-tienilo, refiriéndose también la expresión “anillo arilo” a anillos que están opcionalmente sustituidos, incluyéndose también en los grupos arilo sistemas de anillos aromáticos policíclicos condensados en los que un anillo aromático carbocíclico o anillo heteroarilo está condensado con uno o más anillos, seleccionados de tetrahidronaftilo, benzimidazolilo, benztienilo, benzofuranilo, indolilo, quinolinilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, benzimidazolilo, isoquinolinilo, isoindolilo, acridinilo, benzoisoxazolilo, incluyéndose también dentro del alcance del término “arilo” aquí usado un grupo en el que uno o más anillos aromáticos carbocíclicos y/o anillos heteroarilos están condensados con un cicloalquilo o con un anillo heterocíclico no aromático, seleccionado de indanilo o tetrahidrobenzopirranilo, refiriéndose la expresión “grupo heterocíclico” a sistemas de anillos monocíclicos o policíclicos saturados e insaturados que contienen uno o más heteroátomos y un tamaño de anillo de tres a ocho seleccionados de piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropirranilo, morfolinilo;

según lo cual los sustituyentes se seleccionan de halógeno, $-R'$, $-OR'$, $-OH$, $-OH$ protegido (tal como aciloxi), fenilo (Ph), Ph sustituido, $-OPh$, $-OPh$ sustituido, $-NO_2$, $-CN$, $-NHR'$; $-N(R')$, $-NHCOR'$, $-NHCONHR'$, $-NR'CONHR'$, $-NHCON(R')_2$, $-NR'CON(R')_2$, $-NR'COR'$, $-NHCO_2R'$, $-NR'CO_2R'$, $-CO_2R'$, $-COR'$, $-CONHR'$, $-CON(R')_2$, $-S(O)_2R'$, $-SONH_2$, $-S(O)R'$, $-SO_2NHR'$, $-SO_2N(R')_2$, $-NHS(O)_2R'$, $-NR'S(O)_2R'$, $=O$, $=S$, $=NNHR'$, $=NNR'_2$, $=N-OR'$, $=NHCOR'$, $=NNR'COR'$, $=NNHCO_2R'$, $=NNR'CO_2R'$, $=NNHSO_2R'$, $=NNR'SO_2R'$, o $=NR'$, donde R' es un grupo alifático, arilo o aralquilo opcionalmente sustituido, como se ha definido anteriormente;

un nitrógeno sustituible en un anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con R'' , COR'' , $S(O)_2R''$ y CO_2R'' , donde R'' es un grupo alifático o un grupo alifático sustituido.

17. Un compuesto de fórmula V o XI:



en donde que R^1 es un grupo alifático, un grupo aralquilo o un grupo arilo opcionalmente sustituidos, en los que $(R^8)_3P=$ se define como en la reivindicación 1.

18. El compuesto de la reivindicación 16 ó 17 en el que R^1 es metilo, etilo, propilo, 2-propilo, butilo, pentilo, hexilo, 4-metilpentilo, 2-metilpropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, feniletilo, fenilpropilo, fenilbutilo, (d)-mentilo, (1)-mentilo, 1-adamantilo, 2-adamantilo, 1-indanilo, 2-indanilo, bornilo, 3-tetrahidrofurano, bencilo, α -metilbencilo, 4-clorobencilo, 4-fluorobencilo, 4-metilbencilo, 4-(2-propil)bencilo y 4-trifluorometilbencilo o bencilo sustituido.